HELDER PICARELLI

Os efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) aplicada sobre o córtex motor de pacientes com síndrome complexa de dor regional

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira

SÃO PAULO

2009

Está obra é dedicada para

Andrea,
esposa e amiga

Euvira Zimmermann,
por ser minha avó

AGRADECIMENTOS

Aos Pacientes que gentilmente participaram do estudo.

Ao Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira manifesto minha admiração e orgulho por ser seu discípulo e, agradeço pela generosa orientação, apoio, dedicação e incentivo nos primeiros passos de minha carreira acadêmica.

Ao Prof. Dr. Marco Antônio Marcolin que me iniciou na técnica de EMTr e contribuiu na orientação e metodologia dessa tese.

Aos Psicólogos Martin Luiz Myczkowski e Tatiana Barreto Luvisotto que aplicaram os seus conhecimentos na avaliação psiquiátrica dos pacientes.

Ao Grupo de Dor Músculo-esquelética da Divisão de Medicina Física do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do HCFMUSP, em especial à Dra. Lin Tchia Yeng, que realizaram o tratamento físico dos doentes.

À Solange Andreoni pela realização da análise estatística.

À acadêmica Rafaela Arvai Pereira pela aplicação dos questionários de avaliação.

Aos membros do Centro de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP que auxiliaram na seleção dos pacientes.

Ao Serviço de Estimulação Magnética Transcraniana do laboratório de Neurociências do Instituto de Psiquiatria que cedeu suas instalações, equipamentos e funcionários para a realização da pesquisa.

A secretária do Setor de Eletroconvulsoterapia do Instituto de Psiquiatria, Bárbara Cristiane Bonetti que proporcionou o contato com os pacientes e forneceu o suporte necessário para a realização das sessões de EMTr.

Normas Adotadas

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals* Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Sueli Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de siglas

Lista de unidades

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Lista de quadros

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO..... 1

2 OBJETIVOS..... 8

3 REVISÃO DA LITERATURA..... 10

3.1 Síndrome complexa de dor regional..... 11

3.1.1 Histórico e terminologia..... 11

3.1.2 Epidemiologia..... 20

3.1.3 Sinais e sintomas..... 21

3.1.4 Classificação..... 27

3.1.5 Etiologia e fatores de risco..... 27

3.1.6 Diagnóstico..... 30

3.1.7 Fisiopatologia..... 32

3.1.8 Tratamento..... 42

SUMÁRIO

3.2 Estimulação magnética transcrania (EMT)..... 56

3.2.1 Histórico..... 56

3.2.2 O método..... 58

3.2.3 Aplicações..... 66

3.2.4 Efeitos adversos..... 67

3.2.5 Segurança..... 70

3.3 Estimulação magnética transcraniana e dor..... 73

3.3.1 Estudos experimentais com dor evocada..... 75

3.3.2 Estudos com dor crônica..... 77

4 PACIENTES E MÉTODOS..... 85

5 RESULTADOS..... 98

6 DISCUSSÃO..... 117

7 CONCLUSÕES..... 135

8 ANEXOS..... 139

9 REFERÊNCIAS..... 165

LISTA DE SIGLAS

AAIÑH - analgésicos e antiinflamatórios não hormonais

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CGRP - Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina

CPME - corno posterior da medula espinhal

DASH - *disabilities of the arm, shoulder and hand*

DSR - distrofia simpática reflexa

DMS - dor mantida pelo (sistema nervoso) simpático

EECM - estimulação elétrica (epidural) do córtex motor

EEME - estimulação elétrica da medula espinhal

EHA - escala de Hamilton para ansiedade

EHD - escala de Hamilton para depressão

EMT - estimulação magnética transcraniana

EMTr - estimulação magnética transcraniana repetitiva

EMTp - estimulação magnética transcraniana placebo

EVA - escala visual analógica para dor

FDA - Food and Drug Administration

GABA - ácido gama-aminobutírico

5-HT_1A - receptor de serotonina 5-HT_1A

HCFMUSP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HLA - antígeno linfocitário humano

IASP - *International Association for Study of Pain*

LISTA DE SIGLAS

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

LANSS - *leeds assessment of neuropathic symptoms and signs*

Lm - limiar motor

NNT - número necessário para tratar

NMDA - N-metil-D-aspartato

PIQ-6 - *pain impact questionnaire*

PMEP - potencial motor evocado prolongado

QM - questionário McGuill

RMN - ressonância magnética nuclea**r**

RR - risco relativo

Rx - radiografia plana ou radiografia convencional

SAFTEE - *Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects*

SCDR - síndrome complexa de dor regional

SNC - sistema nervoso central

SNS - sistema nervoso simpático

SNP - sistema nervoso periférico

SPECT - tomografia por emissão de fótons isolados

TC - tomografia computadorizada

Tc99m - Tecnécio 99 meta-estável

LISTA DE UNIDADES

A.....ampere

cm.....centímetro

d.....dia

dB.....decibéis

h.....hora

hz.....hertz

j.....joule

kg.....kilograma

kv.....quilovolt

mcs.....microsegundo

mcv.....microvolt

min.....minutos

mm.....milímetros

ms.....milissegundo

mv.....milivolt

s.....segundo

T.....tesla

v.....volt

W.....watt

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Representação gráfica dos valores médios dos escores de dor (EVA) ao longo do tempo, em doentes com SCDR e tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006..... 104

Gráfico 2.1. Representação gráfica das médias do número de descritores do questionário McGill ao longo do tempo, em doentes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006..... 105

Gráfico 2.2. Representação gráfica das médias dos índices de dor do questionário McGill ao longo do tempo, em doentes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006..... 106

Gráfico 3. Representação gráfica das médias dos escores do questionário PIQ-6 ao longo do tempo, em doentes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006..... 107

Gráfico 4.1. Representação gráfica das médias dos escores do questionário Hamilton de ansiedade ao longo do tempo, em doentes com SCDR, tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006..... 110

Gráfico 4.2. Representação gráfica das médias dos escores do questionário Hamilton de depressão ao longo do tempo, em doentes com SCDR, tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006..... 112

Gráfico 5. Representação gráfica das médias dos escores do questionário DASH ao longo do tempo, em doentes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006..... 113

Gráfico 6.1. Representação gráfica das médias dos escores dos domínios do questionário SF-36 ao longo do tempo, em pacientes com SCDR e tratados com EMT placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006..... 114

Gráfico 6.2. Representação gráfica das médias dos escores dos domínios do questionário SF-36 ao longo do tempo, em pacientes com SCDR e tratados com EMTr. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006..... 115

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tempo máximo seguro de duração de uma série simples de EMTr (em segundos), de acordo com a freqüência e intensidade dos estímulos..... 72

Tabela 2. Tempo máximo seguro de duração de uma série simples de EMTr (em segundos) e número de pulsos, de acordo com a freqüência e intensidade dos estímulos..... 72

Tabela 3.1. Distribuição de doentes com SCDR quanto às suas características clínicas e sócio-demográficas. Amostra de doentes refratários, residentes em São Paulo, tratados na Clínica de Dor do HCFMUSP. Junho de 2005..... 99

Tabela 3.2. Distribuição de doentes com SCDR quanto às suas características clínicas e sócio-demográficas. Amostra de doentes refratários, residentes em São Paulo, tratados na Clínica de Dor do HCFMUSP. Junho de 2005..... 100

Tabela 4. Comparações das médias dos escores de dor (EVA), entre diferentes momentos e T0, em doentes com SCDR e tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006..... 102

Tabela 5. Comparações entre as médias dos escores de dor (EVA) ao longo do tempo, em doentes com SCDR e tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006..... 103

Tabela 6. Valores médios ao longo do tempo, dos escores do questionário Hamilton para ansiedade, em pacientes com SCDR e tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006..... 108

Tabela 7. Comparações entre as médias dos escores do questionário Hamilton para ansiedade em diferentes momentos, em doentes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006..... 109

LISTA DE TABELAS

Tabela 8. Valores médios ao longo do tempo, dos escores do questionário Hamilton para depressão, em pacientes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006..... 111

Tabela 9. Comparações entre as médias dos escores do questionário Hamilton para depressão em diferentes momentos, em doentes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006..... 111

Tabela 10. Distribuição dos doentes com SCDR e tratados com EMTr ou EMTp, quanto a ocorrência de efeitos indesejáveis. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006..... 116

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema simplificado de um estimulador magnético..... 60

Figura 2: Representação gráfica tridimensional do formato dos campos magnéticos gerados pelos neuroestimuladores convencionais..... 63

Figura 3: Representação gráfica da área estimulada pelos campos magnéticos gerados pelas bobinas convencionais..... 63

Figura 4: Desenho do estudo..... 95

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Definições dos subtipos da síndrome complexa de dor regional e dor mantida pelo simpático de acordo com a IASP,1994..... 17

Quadro 2. Características e principais estudos utilizando a estimulação magnética transcraniana repetitiva no tratamento de pacientes com dor crônica..... 140

Quadro 3. Critérios de inclusão..... 89

Quadro 4. Critérios de exclusão..... 89

RESUMO

Picarelli H. Os efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) aplicada sobre o córtex motor de pacientes com síndrome complexa de dor regional [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 197p.

Introdução e objetivos: Estudos recentes sugerem que a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) aplicada sobre o córtex motor é eficaz no tratamento analgésico de doentes com dor crônica. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da aplicação da EMTr sobre o córtex motor, utilizada como co-intervenção terapêutica no tratamento de pacientes com síndrome complexa de dor regional (SCDR) refratária aos tratamentos convencionais. **Métodos**: Vinte e três doentes com SCDR na mão foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos de tratamentos para receberem o tratamento padrão (analgésicos, medicações adjuvantes e terapia física) associado a dez sessões diárias e consecutivas de EMTr rápida ou estimulação magnética placebo (EMTp), aplicadas sobre a região correspondente ao córtex motor da mão acometida. Os grupos foram comparados em relação aos aspectos epidemiológicos, apresentação clínica da doença, intensidade da dor, alterações do humor, qualidade de vida e função do membro acometido até noventa dias após a conclusão do tratamento, utilizando-se de entrevistas estruturadas, da escala visual analógicas de dor (EVA), do questionário de dor de McGuill (QM), do questionário PIQ-6 (*Pain Inpact Questionnaire),* do questionário DASH

(Disabilities of Arm, Shoulder and Hand), do questionário SF-36 e dos questionários Hamilton para ansiedade e depressão. **Resultados:** Ocorreu redução significativa dos escores da EVA no grupo tratado com EMTr durante o tratamento, que durou até o sétimo dia após o encerramento das aplicações ($p<0.05$). A redução média da EVA no grupo tratado com EMTr foi de 4.65 cm (redução de 50.9% dos escores de dor), estatisticamente superior ao grupo tratado com placebo, no qual a redução foi de 2.18 cm (redução de 24.7%). A diminuição dos escores de dor na EVA foi independente de outras variáveis em estudo, exceto pela melhora no domínio sete do questionário SF-36 (aspectos emocionais). **Conclusões:** A aplicação de EMTr rápida sobre a área motora da mão de doentes com SCDR, associada a um programa de tratamento padrão, resulta em diminuição maior da percepção espontânea da dor quando comparada ao efeito do tratamento padrão isolado, independentemente de outros possíveis efeitos da EMTr sobre o humor, função do membro acometido ou qualidade de vida.

Descritores: 1. Estimulação magnética transcraniana **2.**Distrofia simpática reflexa/terapia **3.**Dor intratável/terapia **4.**Síndromes da dor regional complexa/terapia.

SUMMARY

Picarelli H. *The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (r-TMS) over the motor cortex on complex regional pain syndrome patients [thesis]*. São Paulo, “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2008. 197p.

Background and aims: There are many evidences that repetitive transcranial magnetic stimulation (r-TMS) of the motor cortex is effective in relief of chronic pain. The aim of this study was to evaluate the analgesic effects of r-TMS in patients with refractory CRPS. **Methods:** Twenty-three patients presenting with complex regional pain syndrome (CRPS) of the hand were randomly selected and treated with conventional treatment (analgesics, adjuvant medications and physical therapy) plus sham-TMS or r-TMS to the motor cortex opposite the affected limb: 100% MT, 10 hz, 10 s trains, 25 trains daily, 10 daily sessions. The Visual Analogical Scale of Pain (VAS), McGill Questionnaire, Pain Impact Questionnaire (PIQ-6), Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire (DASH), Hamilton Depression and Anxiety Rating Scales and SF-36 Questionnaire were the instruments used for the evaluation. The groups were comparable with regards to socio-demographics, mood and pain intensity. Evaluations were performed before, during TMS treatment and up to three months the end of the treatment. **Results:** There was a significant reduction in VAS scores favoring the r-TMS group up to the seventh follow-up day ($p < 0.05$). The mean reduction in the rTMS group was of 4.65 cm (fall of 50.9%) against 2.18 cm (fall of 24.7%) in

sham group during treatment. Improvement in VAS scores was independent of other variables, except for improvement in emotional aspects in the SF-36. **Conclusions:** During r-TMS sessions there was significant and positive improvement in pain experience of CRPS patients regardless of mood, function or quality of life effects.

Keywords: **1.**Magnetic transcranial stimulation **2.**Reflex sympathetic dystrophy/therapy **3.**Intractable pain/therapy **4.**Complex regional pain syndrome/ therapy.

1 INTRODUÇÃO

O tratamento da síndrome complexa de dor regional (SCDR) permanece um desafio na prática clínica apesar da primeira descrição clássica realizada por Mitchell, utilizando o termo de causalgia, datar de 1864[1]. Isso se deve em grande parte ao fato dos mecanismos envolvidos em seu desenvolvimento - fisiopatologia e manutenção - não serem totalmente conhecidos. Os diferentes métodos e técnicas utilizados atualmente para o tratamento da SCDR não são suportados por evidências científicas sólidas, foram baseadas em estratégias que se revelaram eficazes para tratar outras condições álgicas (especialmente as dores neuropáticas) e são inúteis para vários aspectos da síndrome, o que motiva e justifica os esforços em pesquisas por novas terapias.

Segundo Roberts (1986), Bonica (1990), Merskey (1994) e Galer et al. (2001) alguns fatores como a atividade inflamatória, a imobilidade, a aferência contínua de potenciais nociceptivos, as modificações plásticas e sensibilização no sistema nervoso são relevantes na fisiopatologia da SCDR e devem ser abordados no tratamento. Os doentes com SCDR apresentam várias anormalidades no sistema nervoso, responsáveis por múltiplos sintomas e intenso sofrimento físico e psíquico, de acordo com o grau de comprometimento anatômico e funcional das estruturas envolvidas e das condições ambientais onde o doente está inserido. Esse conjunto de

[1] Mitchell SW, Morehouse GR, Keen WW. Gunshot wounds and other injuries of nerves. Philadelphia: J.B. Lippicott, 1864.

anormalidades e sintomas relaciona-se em um círculo reverberante e auto-sustentável de dor, proteção, imobilidade, cinesiofobia, posturas viciosas, deformidades, prejuízo funcional e piora da dor. Freqüentemente, a ocorrência de distúrbios do humor, comportamentais e motivacionais influencia na escolha do tratamento e nos resultados das intervenções terapêuticas, as quais são baseadas na interrupção nessa seqüência de eventos, reabilitação física, psíquica, social e laboral. Infelizmente, esse objetivo nem sempre é alcançado e a freqüência de resultados ruins é elevada.

Recentemente, algumas das alterações no processamento das vias nociceptivas foram demonstradas em todo o neuroeixo nos doentes com SCDR, utilizando modernos métodos de imagem ou funcionais. Maihöfner et al. (2003) e Teixeira et al. (2007) propõem a utilização desses métodos na avaliação e orientação de intervenções em doentes com dor crônica, permitindo tratamentos mais adequados e eficazes. De fato, algumas técnicas neuromoduladoras são utilizadas há alguns anos, utilizando eletródios implantáveis e estimulação elétrica de estruturas importantes envolvidas na condução e processamento dos impulsos nociceptivos localizados na medula espinhal e encéfalo.

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) é um novo método de estimulação cerebral desenvolvido nos anos oitenta, que pode ser utilizado como um instrumento de investigação e terapêutico em pesquisas e tratamento de pacientes com dor crônica. A técnica apresenta vantagens consideráveis em relação aos métodos convencionais de

estimulação por ser indolor, não invasiva, segura, precisa, relativamente barata e dispensar revisões do equipamento. Os efeitos da EMTr são decorrentes da indução de correntes elétricas no tecido nervoso que alteram a excitabilidade cortical localmente ou a distância, durante a aplicação de séries de pulsos magnéticos. Os efeitos biológicos resultantes dependem da função da estrutura estimulada e da ação da EMTr (facilitação ou inibição), que por sua vez, é determinada pelos parâmetros de estimulação escolhidos.

Os resultados de ensaios utilizando a EMTr com propósitos diagnósticos e terapêuticos, em indivíduos com doenças neurológicas e psiquiátricas, são bastante animadores. Baxter et al. (1985), Cummings (1993) e Hirano et al. (1998) observaram que pacientes com depressão apresentam assimetria na atividade e excitabilidade cortical dos lobos frontais associada aos sintomas, que pode ser revertida pela aplicação da EMTr. De acordo com Rosa (2003), o uso da EMTr no tratamento de doentes com depressão não psicótica possui eficácia semelhante ao uso de drogas antidepressivas ou da eletroconvulsoterapia.

Utilizando raciocínio análogo e estratégia semelhante de tratamento, os pacientes com dor crônica poderiam se beneficiar de técnicas capazes de modular as alterações existentes no SNC em algumas patologias. Maihöfner et al. (2003) verificaram que doentes com SCDR apresentam alterações na localização e tamanho das áreas de representação cortical somato-sensitiva da região doente correlacionadas a intensidade e as alterações na percepção da dor. Teixeira et al. (2007), utilizando EMTr, também

verificaram alterações na representação no córtex motor principal de pacientes com avulsão do plexo braquial correlacionadas ao sucesso da estimulação elétrica do córtex motor com finalidade analgésica.

Experimentos em animais demonstraram que uma única sessão de EMTr promove alterações na expressão gênica, concentrações de receptores e neurotransmissores em núcleos relacionados ao processamento das informações nociceptivas. Fleischmann et al. (1996) observaram alterações na densidade de receptores nas membranas neuronais, Ben-Shachar et al. (1997) na concentração tecidual de neurotransmissores no cérebro, Zyss et al. (1997) na atividade do AMP-cíclico, Ji et al. (1998) alterações da expressão gênica imediata e Kole et al. (1999) aumento do número de receptores N-metil-D-aspartato no hipotálamo, amígdala e córtex parietal, além da elevação do número de receptores serotoninérgicos (5-HT_1A) no córtex frontal e giro do cíngulo.

Apesar das evidências em animais de laboratório, a EMTr ainda é um método experimental em seres humanos e deve ser aplicada por equipes especializadas em locais apropriados. Ela é relativamente dispendiosa devido ao investimento inicial elevado para a aquisição de equipamentos e treinamento, entretanto o custo reduz-se devido à durabilidade e rotatividade no uso do equipamento, pois as sessões são de curta duração, não há necessidade de esterilização de materiais e várias sessões podem ser realizadas, envolvendo diversos pacientes em um mesmo dia. Os neuroestimuladores utilizados atualmente permitem a utilização de sistemas de localização de estruturas cerebrais por imagem, sistemas de

monitoramento fisiológico (eletroencefalografia e eletroneuromiografia) e são extremamente confiáveis, precisos e seguros.

Aarre et al. (2003), Couturier (2005), Holtzheimer et al. (2001), Martin et al. (2003), Mcnamara et al. (2001) e Martin et al. (2007) observaram resultados controversos em revisões sistemáticas avaliando os efeitos terapêuticos em doentes com depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, epilepsia e doença de Parkinson, entretanto na maioria deles o resultado foi satisfatório e os efeitos adversos escassos.

Nos Estados Unidos da América a expectativa é de que a EMTr seja liberada este ano pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da depressão, porém, no Brasil o método já está aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para uso clínico nesses doentes.

A utilização da estimulação magnética transcraniana (EMT) em pesquisas e tratamento de doentes com dor ainda é restrita a poucos profissionais e centros médicos, especialmente no Brasil. Migita et al. (1995), Lefaucheur et al. (1999, 2001a e b), Reid et al (2001), Rollnik et al. (2002), Topper et al. (2003), kanda et al. (2003), Tamura et al. (2004a e b) avaliaram os efeitos da EMTr nas vias nociceptivas e seu potencial efeito analgésico no tratamento de pacientes com dor crônica, entretanto essas primeiras casuísticas, foram realizadas com uma única sessão de EMTr, envolveram pacientes portadores de condições distintas e os parâmetros de estimulação não foram uniformes. Existem poucos estudos bem organizados e randomizados envolvendo grande número de pacientes homogêneos. O

tamanho do efeito analgésico, os melhores parâmetros e alvos anatômicos de estimulação ainda são desconhecidos.

Khedr et al. (2005), observou em um estudo prospectivo e randomizado, que a EMTr aplicada em portadores de neuralgia do trigêmeo e dor central, apresenta potente efeito analgésico, que pode ser intensificado por sessões repetidas, semelhantemente ao que ocorre quando o tratamento é realizado em doenças psiquiátricas. Apesar desse relato, o número de pacientes tratados ainda é insuficiente para conclusões definitivas e recomendação do método nesses casos.

Lefaucheur (2006) observou que os bons resultados no tratamento de pacientes com dor crônica utilizando a EMTr se associam ao uso de altas freqüências e a estimulação do córtex motor, não havendo necessariamente uma correlação somatotópica entre a área doente e a área estimulada, sugerindo portanto, mecanismos ação distintos da estimulação elétrica do córtex motor (EECM).

A ausência de tratamentos reconhecidamente eficazes e o envolvimento de mecanismos centrais na manutenção da SCDR justificaram e motivaram a realização deste estudo onde o objetivo primário foi avaliar o efeito analgésico da aplicação de um protocolo de EMTr rápida, como co-intervenção no tratamento desses doentes. A escolha do alvo anatômico e os demais parâmetros de estimulação foram embasados nas evidências descritas na literatura de que o efeito analgésico está associado ao maior número e intensidade dos estímulos e a estimulação do córtex motor.

2 OBJETIVOS

Gerais

Avaliar os efeitos e a segurança de um protocolo de EMTr rápida, aplicada sobre a área do córtex motor, utilizada como co-intervenção no tratamento de pacientes com dor crônica e SCDR.

Específicos

1) Avaliar a eficácia analgésica e segurança desse protocolo aplicado sobre o córtex motor primário da mão doente, durante e após dez sessões diárias e consecutivas de EMTr, com pausas nos finais de semana;

2) Comparar o efeito analgésico induzido pela aplicação desse protocolo com o efeito observado nos protocolos descritos por outros autores com a mesma finalidade;

3) Avaliar os efeitos da aplicação desse protocolo sobre o humor, qualidade de vida e função do membro acometido pela SCDR;

4) Avaliar as características demográficas e clínicas de uma amostra de doentes com SCDR refratários ao tratamento padrão.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Síndrome complexa de dor regional

3.1.1 Histórico e terminologia

Segundo Lin (1995), a primeira descrição de uma síndrome dolorosa desencadeada por lesão de um nervo periférico foi atribuída ao cirurgião-barbeiro Ambroise Paré[1] que em 1575 observou o desencadeamento de dor em queimor crônica e intensa no braço do rei Carlos IX da França, após uma lesão nervosa, durante uma punção venosa para a realização de uma sangria terapêutica.

Bonica (1990) citou que Hunter no seu livro *Hunter's historical lectures on the principals of surgery* de 1786, descreveu vários pacientes com dores intensas associadas a alterações ósseas e musculares em locais distantes aos traumatismos primários.

Denmark (1813)[2], Hamilton (1838)[3] e Paget (1864)[4], citados por Patman et al. (1973), também observaram pacientes com dor intensa decorrentes de traumatismos acidentais de nervos periféricos e ferimentos por arma de fogo, associados a incapacidade grave e alterações tróficas.

[1] Pare A. Les ouvvres D'Ambroise Pare. Paris, Gabriel Boun, (Histoire de defunct) Roy Charles IX. 10th. Book. 1598, cap.41, p.401.

[2] Denmark A. An example of symptoms resembling tic doulereux produced by a wound in the radial nerve. Royal Med Chir Trans. 1813; 4:48-52.

[3] Hamilton J. On some effects resulting from wounds of nerves. Dublin J Med Sci. 1938; 13:38.

[4] Paget J. Clinical lecture on some cases of local paralysis. Med Times. 1864; 1:331-2.

Mitchell et al. (1864)[5], citado por Richards (1967), realizaram pela primeira vez uma descrição completa da síndrome, abordando a maioria das suas características, após avaliarem vítimas da Guerra Civil Americana acometidas por lesões de nervos periféricos atendidas em um Hospital Militar na Philadelphia. Eles observaram que cerca de 10% dos doentes evoluíam com dor intensa em queimação, hipersensibilidade, edema, alterações neurovegetativas e tróficas dos tecidos, as quais podiam ultrapassar o território de inervação do nervo lesado. Também pela primeira vez foi utilizado o termo causalgia (do grego *causus* que significa queimor ou calor e *algus* que significa dor) para descrever a síndrome.

Wolff (1883)[6], citado por Lin (1995), foi responsável pela introdução do termo distrofia simpático-reflexa (DSR), o qual foi utilizado para ressaltar em sua casuística, as alterações tróficas nas extremidades de adultos e as anormalidades do crescimento dos membros de crianças vitimadas de artrite infecciosa ou ressecção articular.

Apesar das citações prévias, a descrição clássica e mais famosa da SCDR foi atribuída ao cirurgião Sudeck (1900)[7] de Hamburgo (apud Lin, 1995) que difundiu e popularizou na Europa os termos atrofia óssea pós-traumática e atrofia de Sudeck, para caracterizar a ocorrência de dor em queimor, edema, instabilidade vasomotora, rigidez articular, lesões cutâneas

[5] Mitchell SW, Morehouse GR, Keen WW. Gunshot wounds and other injuries of nerves. Philadelphia: J.B. Lippicott, 1864.

[6] Wolff J. Ueber einen Fall vomn Ellenbogensgelenks-Reaktion. Arch F Klin Chir. 1883; 20:422-6.

[7] Sudeck P. Uber die acute entzundliche Knochenatrophie. Arch Klin Chir. 1900; 62:147.

e atrofia óssea, decorrentes de lesões traumáticas nos membros, sem evidente lesão nervosa.

Vários outros termos já foram utilizados para descrever entidades clínicas semelhantes, porém enfatizando outros sinais ou sintomas. Fontaine (1933) utilizou osteoporose dolorosa pós-traumática; Homans (1940) denominou causalgia menor; Linvingston (1938a e b) propôs síndrome de dor pós-traumática; Steinbroker (1947) chamou de síndrome ombro-mão; Drucker (1959) utilizou o termo distrofia simpática pós-traumática e Chard (1991) propôs algodistrofia, dentre outros autores e termos.

Segundo Bonica (1990) durante a Segunda Guerra Mundial e a Guerra do Vietnan os conhecimentos sobre a incidência, história natural e mecanismos fisiopatológicos envolvidos com a síndrome avançaram rapidamente graças aos registros de pesquisadores responsáveis que disponibilizaram, para estudo, grandes casuísticas de pacientes tratados nesse período. Linvingston (1943) publicou a sua experiência no trabalho clássico *Pain mechanisms: A Physiologic Interpretation of Causalgia and its Related States*, no qual apresentou uma coletânea de casos, propôs um conceito inovador sobre a fisiopatologia da dor nessas condições e reportou o resultado de intervenções terapêuticas.

Betcher et al. (1955) estabeleceram como critérios diagnósticos para DSR o desenvolvimento de anormalidades regionais caracterizadas por dor intensa, alterações vasomotoras, déficit de função e lesões tróficas, na ausência de lesão evidente em troncos nervosos.

Druker et al. (1959) empregaram o termo distrofia simpática pós-traumática indistintamente para caracterizar a presença de dor e alterações neurovegetativas que se manifestavam após a ocorrência de lesões teciduais na presença ou não de lesão nervosa.

Richards (1967) empregou o termo causalgia para denominar condições caracterizadas por dor em queimação constante, alodínea, hiperalgesia, hiperpatia e alterações neurovegetativas, desencadeadas por lesão total ou parcial de nervos periféricos.

Tahmoush (1981) definiu causalgia como a ocorrência de dor contínua, hiperalgesia ou alodínea, distais a regiões que sofreram lesões traumáticas, independente da presença de alterações neurovegetativas ou tróficas, podendo ser subdividida em tipos I e II, de acordo com a associação ou não com lesão nervosa, respectivamente.

A *International Association for Study of Pain* (IASP) definiu em 1986 os casos de DSR como ocorrência de dor contínua em queimor associada à hiperatividade do sistema nervoso simpático decorrente de traumatismos dos tecidos moles ou ósseos. O termo causalgia foi reservado para a ocorrência de dor em queimor, alodínea e hiperpatia nas extremidades, decorrentes de lesões de nervos periféricos. Apesar de clinicamente relacionadas, as síndromes foram consideradas entidades distintas, todavia poderiam apresentar tardiamente, sintomas motores, sensitivos e tróficos semelhantes.

Roberts (1986) introduziu o termo dor mantida pelo simpático (DMS) para denominar as condições álgicas traumáticas que melhoram após o bloqueio anestésico de estruturas do sistema nervoso simpático (SNS), englobando indistintamente os casos de DSR e causalgia.

Frost et al. (1988) e Campbell et al. (1993) definiram o termo dor independente da atividade simpática para caracterizar as condições clínicas semelhantes à DSR que não melhoram após os bloqueios do SNS.

Bonica (1990) também utilizou o termo causalgia para definir as condições dolorosas crônicas caracterizadas por queimor contínuo, associadas às lesões de nervos periféricos.

Jänig (1991) empregou o termo DSR para descrever as dores localizadas nos membros associadas a anormalidades sensitivas, neurovegetativas, motoras e tróficas, que se manifestavam isoladamente ou após lesões traumáticas.

Em 1991 os membros do *Ad Hoc Committee* da *American Association for Hand Surgery* definiram DSR como a dor associada a perda de função e alterações neurovegetativas, propondo o uso do termo síndrome de dor mantida pelo simpático para cognominá-la.

Em 1994 especialistas do subcomitê de Taxonomia da IASP padronizaram os conceitos para melhorar a sensibilidade e especificidade do diagnóstico e, a partir desse consenso, a DSR e a causalgia foram consideradas variantes de uma única entidade clínica que foi denominada SCDR. O termo, puramente descritivo e neutro passou a definir aquelas

condições álgicas traumáticas ou associadas a imobilizações, com curso e intensidade desproporcionais aos eventos desencadeantes, associadas a anormalidades neurovegetivas ou tróficas, com distribuição predominantemente distal, que pode evoluir com sintomas motores e expressiva limitação da função. Nos critérios diagnósticos, a dor continuou sendo considerada essencial, entretanto os sintomas motores não foram incluídos. Esse consenso também subdividiu a SCDR em duas categorias de acordo com o mecanismo desencadeante (tipo I ou tipo II) e definiu DMS, que pode estar ou não associada a qualquer um dos subtipos, Quadro 1.

Quadro 1: Definições dos subtipos da síndrome complexa de dor regional e dor mantida pelo simpático de acordo com a IASP,1994

Síndrome Complexa de Dor Regional Tipo I	**Síndrome Complexa de Dor Regional Tipo II**
1) Presença de dor e sintomas após lesões teciduais traumáticas ou imobilizações, sem evidências de envolvimento do sistema nervoso; **2)** Ocorrência de dor espontânea contínua ou alodínea ou hiperalgesia, com curso temporal e ou intensidades desproporcionais àquelas esperadas pelo evento desencadeante, localizadas além do território de um único nervo periférico, **3)** Presença ou evidência em algum momento, a partir do evento desencadeante, de: **a.** edema, **b.** alteração do fluxo sangüíneo: alteração da cor da pele e ou diferença superior a 1° C na temperatura da região homóloga, **c.** alterações da sudorese: hiperidrose ou pele seca; **4)** O diagnóstico deve excluir outras condições que justifiquem o quadro doloroso ou a disfunção.	**1)** Presença de dor e sintomas que ocorrem após lesão de um tronco nervoso e, com duração prolongada, **2)** Ocorrência de dor espontânea ou alodínea ou hiperalgesia, limitadas à região da distribuição do nervo lesado inicialmente, podendo ampliar-se e atingir uma distribuição regional com a evolução do quadro; **3)** Evidência em algum momento de: **a.** edema, **b.** alteração do fluxo sanguíneo: alteração da cor da pele e ou diferença superior a 1° C na temperatura da região homóloga, **c.** Alterações da sudorese: hiperidrose ou pele seca. **4)** O diagnóstico deve excluir outras condições que justifiquem o quadro doloroso ou a disfunção.
Dor mantida pelo simpático: é a dor mantida pela atividade do sistema nervoso neurovegetativo simpático ou catecolaminas circulantes que melhora com a realização de bloqueios do sistema nervoso simpático.	

Fonte: Stanton-Hicks et al. (1995)

Esse consenso gerou algumas concepções que influenciaram significativamente o diagnóstico e os tratamentos da SCDR, pois a hiperatividade simpática não foi mais considerada fundamental para a instalação do quadro; admitiu-se que a interrupção das vias nervosas do sistema nervoso simpático pode reduzir a sintomatologia dolorosa em alguns casos (independente do tipo) e a DMS passou a ser considerada uma

reação a condição subjacente ou o componente da dor que pode ser aliviado com procedimentos simpatolíticos específicos (bloqueio seletivo do SNS ou uso de antagonistas dos mecanismos adrenérgicos alfa). De acordo com Harden et al. (1999), esses critérios da IASP (1994) são sensíveis mas pouco específicos e o número de doentes pode ser sobreestimado, pois o diagnóstico é possível de ser estabelecido na ausência de sinais de alterações neurovegetativas ou da percepção de estímulos. Além disso, a utilização de critérios baseados apenas na interpretação dos sintomas pelos observadores pode ser tendenciosa e pode superestimar o número de doentes. De acordo com Galer et al. (1998), cerca de 40% dos pacientes com polineuropatia diabética podem ser diagnosticados erroneamente com SCDR e, a inclusão da observação de sinais ao exame físico (tremores, distonia, negligência motora, etc.) nos critérios diagnósticos aumentam a sua especificidade. Segundo Bruehl et al. (1999) a presença de um ou mais sinais ou sintomas dos itens dois ou três dos critérios da IASP de 1994 (Quadro 1) cominam 98% de sensibilidade e 36% de especificidade ao diagnóstico, enquanto que a presença de um ou mais sintomas concomitantemente nesses itens concebem 82% de sensibilidade e 60% de especificidade. Galer et al. (2001) ponderaram que a adoção de critérios como a presença de alterações tróficas ou distróficas em pele, subcutâneo, músculo e ossos, aumentam a sensibilidade do diagnóstico, porém retardam o tratamento. De acordo com Bruehl et al. (2002), a inclusão de sinais e sintomas motores e tróficos aos critérios estabelecidos pela IASP em 1994,

melhorariam a especificidade do diagnóstico para 85%, sem comprometer a sensibilidade.

Harden et al. (2005) propuseram novos critérios diagnósticos, os quais são recomendados pela IASP atualmente, baseando-se na presença de quatro sinais e sintomas fundamentais:

1º. Dor continua desproporcional em intensidade e duração ao evento desencadeante;

2º. Presença de um sintoma em pelo menos três das categorias (a-d)

- **a.** hiperalgesia ou hiperestesia;
- **b.** alteração da temperatura ou assimetria da cor da pele;
- **c.** edema ou assimetria sudomotora;
- **d.** limitação da amplitude de movimento, distonia, tremor, fraqueza ou alterações tróficas de pelos e unhas,

3º. Um sinal em pelo menos duas categorias (a-d)

- **a.** hiperalgesia, hiperestesia,
- **b.** alteração da temperatura ou assimetria da cor da pele,
- **c.** edema ou assimetria sudomotora,
- **d.** limitação de movimento, distonia, tremor, fraqueza ou alterações tróficas de pelos e unhas,

4º. Ausência de outro diagnóstico que explique mais adequadamente os sinais e sintomas.

A evolução tecnológica e as pesquisas básicas estão revelando novos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da SCDR com possíveis implicações terapêuticas e em conseqüência, as definições e os critérios diagnósticos ainda deverão sofrer modificações em um curto espaço de tempo.

3.1.2 Epidemiologia

Existem poucos estudos epidemiológicos prospectivos e baseados em dados populacionais sobre a incidência e prevalência da SCDR. De acordo com Mayfield et al. (1945), a incidência de causalgia durante a segunda guerra mundial foi de 2% após ferimentos por armas de fogo em nervos periféricos, entretanto segundo Nathan (1947) esse valor foi mais elevado, tendo ocorrido em 13.8% dos pacientes com esse tipo de ferimento. De acordo com Rothberg et al. (1983) a incidência da SCDR em soldados americanos, após ferimentos semelhantes durante a Guerra do Vietnam, foi de 1.5%. Acredita-se que a menor incidência no Vietnam foi decorrente da qualidade e rapidez do atendimento nos hospitais militares nesse período.

Em épocas de paz e na população geral, a incidência e a prevalência são maiores nas mulheres e nos adultos jovens. Veldman et al. (1993) observou em um estudo prospectivo envolvendo 829 casos novos seqüenciais, três mulheres acometidas para cada homem. Nessa casuística a idade média foi de 42 anos, sendo que apenas 6% dos doentes tinham menos de 19 anos e 1% menos de 10 anos de idade.

Lin (1995) também observou maior freqüência de adultos jovens e mulheres entre os seus 84 casos acompanhados na Clinica de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). O número de mulheres foi quatro vezes mais elevado e a faixa etária dos 20 aos 49 anos representou 63.1% dos casos. Doentes com menos de 19 anos representaram somente 1.2% dos casos.

Segundo um estudo de base populacional, realizado em época de paz por Sandroni et al. (2003), a SCDR tipo I é o subtipo mais freqüente com incidência de 5.5 casos para cada 100 000 pessoas em um ano e prevalência de 21 casos para cada 100 000 pessoas. De acordo com esse estudo, a incidência de SCDR tipo II é de 0.8 casos a cada 100 000 pessoas em um ano, com prevalência de 4 casos para cada 100 000 pessoas.

De acordo com Subarrao et al. (1981), apenas um a cada cinco doentes retornam as suas atividades normais.

3.1.3 Sinais e sintomas

Os cinco principais sinais e sintomas da SCDR são a dor, as alterações da sensibilidade, a disfunção do SNS, o edema, as alterações motoras e as alterações tróficas dos tecidos. Ela já foi descrita em todas as regiões do corpo recoberta por pele, incluindo a face e as genitálias (Chalkley et al., 1986), porém é mais freqüente nas extremidades dos membros, possivelmente por que essas regiões são mais expostas aos traumatismos. De acordo com Lin (1995), em 20% dos casos a extremidade

do membro torna-se dolorida, quente e hiperemiada. Sintomas que freqüentemente são acompanhados de alterações no sono, ansiedade ou depressão.

Os eventos desencadeantes mais freqüentes são traumatismos distais nos membros (65% dos casos), especialmente as fraturas, as contusões, as entorses, as distensões musculares e os traumas cirúrgicos. Outros fatores desencadeantes menos freqüentes são as punções venosas ou os cateterismos arteriais, as lesões do SNC ou do sistema nervoso periférico (SNP), o infarto do miocárdio e as tromboses venosas. Em raros casos não é possível identificar um fator desencadeante.

Segundo os estudos de coortes e retrospectivos realizados por Allen et al. (1999), Bruehl et al. (2002) e Sandroni et al. (2003), a relação da ocorrência no membro superior para o membro inferior varia de 1:1 a 2:1, a incidência é semelhante nos dois lados do corpo e em 2% dos casos, ela ocorre bilateralmente.

Dor

De acordo com os critérios diagnósticos, a dor necessariamente tem intensidade e duração desproporcionais aos eventos desencadeantes. Geralmente é mais intensa na fase aguda, refletindo o grau de lesão tecidual e localiza-se na extremidade dos membros, no local do traumatismo ou nos dermatomêros do nervo comprometido. Ela pode se espalhar no sentido proximal e atingir uma distribuição regional ou, em raras ocasiões, ter uma disseminação em espelho (Lin,1995).

A dor classicamente se manifesta como queimor constante, formigamento, choque, pontadas, lancinante ou em torção. Pode ter caráter profundo ou superficial, ser contínua ou intermitente, ocorrer espontaneamente ou ser evocada.

Rogano (1994), Lin (1995) e Rashiq et al. (1999) observaram que o comprometimento miofascial freqüentemente contribui para a progressão dos sintomas, sendo comum a presença de pontos dolorosos e gatilhos espalhados pelo corpo.

Edema

O edema geralmente é mole e de pequeno volume, entretanto pode atingir proporções significativas. De acordo com Rogano (1994) e Lin (1995) ele pode ser decorrente do processo inflamatório local, da imobilidade ou de vícios posturais. Galer (2000) observou que alguns pacientes referem sensação de edema sem alterações objetivas ao exame simples, a olho nu.

Alterações motoras

De acordo com Lin (1995) os sintomas motores mais freqüentes nos doentes com SCDR são a fraqueza, a fadiga, os espasmos musculares, os tremores e a distonia. Na fase aguda da doença são comuns as atitudes de proteção e as posturas viciosas, enquanto que nos estágios mais avançados, são freqüentes a atrofia, as retrações tendíneas e as deformidades articulares e ósseas (Rogano,1994). Quando o membro inferior é o acometido, pode haver dificuldade e alteração na marcha sem

obedecer a padrões característicos (Rogano, 1995). Cerca de 50% dos pacientes apresentam tremor postural ou de ação, que representam uma exacerbação do tremor fisiológico que caracteristicamente melhoram durante o sono e os bloqueios do SNS (Galer et al., 2000). O controle dos movimentos finos pode ser comprometido, o que dificulta a inicialização dos movimentos e a execução de tarefas (Lin,1995 e Galer et al., 2000). De acordo com Harden et al. (2001), 10% dos doentes desenvolvem distonias devido a exacerbação dos reflexos flexores de retirada, a diminuição da inibição pré-sináptica dos aferentes nociceptivos GABAérgicos ou pela estimulação dos neurônios motores do corno anterior da substância cinzenta da medula espinhal mediada por substância P e peptídeos relacionados, que são muitas vezes mais potentes que os amino-ácidos excitatórios e a acetilcolina. Segundo Schartzman et al. (1990) a eletroneuromiografia pode revelar atividade contínua nas unidades motoras comprometidas com co-ativação e surtos sincrônicos de atividade em grupos musculares antagônicos. De acordo com Bhatia et al. (1993), a distonia na SCDR é tipicamente dolorosa, sem histórico familiar, pode preceder os sintomas e melhorar com o uso de baclofeno ou derivados benzodiazepínicos. Segundo Galer et al. (1995), alguns pacientes apresentam negligência motora ou sensação de membro desconectado do corpo.

Alterações da sensibilidade

Os pacientes podem apresentar áreas de anestesia ou hipoestesia freqüentemente associadas a alterações na percepção dos estímulos táteis,

dolorosos, mecânicos e térmicos, com pequenas ou extensas áreas de alodínea, hiperalgesia e hiperpatia. De acordo com Rogano (1994), Lin (1995) e Wasner et al. (2003), estas alterações podem acometer os dermatômeros próximos à área lesada ou todo um hemi-corpo (síndrome hemi-sensitiva) refletindo o grau de sensibilização e de disfunção do SNC e SNP.

Alterações da temperatura e da cor da pele

As alterações na coloração e temperatura da pele refletem as anormalidades subjacentes do SNS. A pele pode ser quente, fria, pálida, hiperemiada, cianótica, mosqueada ou com lívido reticulado, em diferentes momentos. Segundo Lin (1995), estímulos táteis ou mecânicos, fatores emocionais e atividade física podem modificar o seu aspecto subitamente.

Alterações da sudorese

Segundo Lin (1995), a sudorese pode ser normal, exacerbada (hiperidrose) ou diminuída (hipohidrose); alternar-se ao longo do tempo e até mesmo em um único dia.

Alterações tróficas

As alterações tróficas e as deformidades foram popularizadas como atrofia de Sudeck e podem acometer todos os tecidos, do tegumento aos ossos, instalando-se rapidamente quando não são realizadas intervenções físicas. Segundo Rogano (1994), a pele pode tornar-se delgada e frágil, os pelos e as unhas podem ser finos, espessados, alongados ou quebradiços e

apresentarem crescimento anormal. De acordo com Lin (1995), a amiotrofia é freqüente e quase sempre é mascarada pelo edema, entretanto pode ser percebida pela palpação, tono ou fraqueza da musculatura. Nos estágios mais avançados podem ocorrer retrações tendíneas e artropatias limitando os movimentos. Nos ossos podem ocorrer cistos, erosões subcondrais e osteoporose difusa.

Alterações neurovegetativas simpáticas

As anormalidades do SNS manifestam-se como variações da temperatura, cor e sudorese do membro acometido. Nos estágios precoces da doença, a dor pode ser mantida pela atividade anormal do SNS, mas com o passar do tempo ela torna-se independente dessa atividade.

Alterações do humor, comportamentais e outros sintomas

De acordo com Galer et al. (2000), os doentes com SCDR são submetidos a intensos fatores estressores psicológicos, o que repercute em prevalências elevadas de ansiedade, depressão, transtorno de estresse pós-traumático, distúrbios do sono e pânico. Segundo Convinton (1996) esses transtornos são secundários à SCDR e não há nenhuma evidência de que a SCDR é uma doença de natureza psicológica; a dor persistente desencadeia os problemas psiquiátricos e não o inverso. O comportamento volitivo e dependente, bem como as outras alterações comportamentais, reflete o sofrimento, a regressão e a desinformação dos doentes e familiares, ao invés de psicopatologias propriamente ditas. Segundo Bruehl et al. (1996) a freqüência de somatização em pacientes com SCDR é maior se comparada

aos pacientes com lombalgia ou a população geral. Rogano (1994) e LIN (1995) observaram ocorrência mais eleva de transtornos do sono e miofasciais em pacientes com SCDR.

3.1.4 Classificação

Segundo Bonica (1990), Veldman (1993) e Sheon et al. (1996), a SCDR pode ser classificada em três estágios clínicos seqüenciais. No primeiro estágio (fase aguda) predominam a dor em queimor, os sintomas inflamatórios, as anormalidades neurovegetativas e da percepção da dor. No segundo estágio (fase distrófica) além dos sintomas anteriores, têm início as alterações tróficas. No terceiro e último estágio (fase atrófica), as principais características são as deformidades nos membros e nas articulações, as atrofias teciduais e o comprometimento funcional.

3.1.5 Etiologia e fatores de risco

A patogênese da SCDR ainda não está totalmente esclarecida, todavia envolve a formação de arcos reflexos anormais após os eventos desencadeantes, com a participação de unidades do SNS, incluindo aquelas localizadas no córtex cerebral, responsáveis pelas alterações vasculares periféricas. A dor parece resultar da sensibilização dos axônios lesados por substâncias como a noradrenalina e outras liberadas pelo SNS local.

A SCDR tipo I pode ocorrer após pequenos traumatismos em tecidos moles ou imobilidade. São freqüentes os relatos de entorses, estiramentos, contusões, ombro doloroso, tendinites, bursites, luxações, micro-traumas decorrentes de distúrbios osteo-musculares relacionados ao trabalho, fraturas, infecções, paresias e procedimentos cirúrgicos (Lin, 1994). Nos casos de SCDR tipo II necessariamente deve ficar claro uma lesão de tronco nervoso associado a um trauma, um distúrbio metabólico ou um processo infeccioso. Atkins (1990) observou a ocorrência de 7% de SCDR em doentes que sofreram fratura de Colles. Bohm (1985) calcula que de 1 a 2% dos doentes com qualquer fratura nos membros irá desenvolver SCDR. Omer et al. (1971) calculam que de 2 a 5% dos doentes com lesões traumáticas de nervos periféricos irão evoluir com SCDR.

De acordo com Rogano (1994) e Lin (1995) também é comum o desenvolvimento da síndrome após fraturas em pequenos ossos das mãos, neuropatias compressivas, operações descompressivas de nervos periféricos, trombose venosa, cirurgias de revascularização de membros, punções, cateterismo e realização de fístula arteriovenosa. Lin (1995) observou em sua casuística, que as lesões por esforços repetitivos estavam presentes em 33.9% dos casos, as imobilizações em 23.7%, os procedimentos operatórios em 15.1% e os traumatismos sem imobilizações em 8.4% dos casos.

Rosen et al. (1957) observou o desenvolvimento de SCDR após infarto do miocárdio em 5 a 20% dos casos, enquanto Kozin (1986) estimou a sua ocorrência em 12 a 20% nos pacientes hemiplégicos. Atualmente a

ocorrência de SCDR nessas circunstâncias é muito baixa, provavelmente devido à maneira com esses casos são tratados atualmente, ou seja, devido a implementação da terapia física precoce.

Birklein et al. (2000) observaram antecedentes de dor crônica em 41% dos casos e, em 42% dos doentes foi possível identificar uma história de trauma psicológico associado ao início da doença. Pak et al. (1970) e Geertzen et al. (1994) observaram freqüência elevada de transtornos emocionais e estresse pós-traumático como fatores precipitantes.

Procedimentos cirúrgicos simples e tecnicamente perfeitos, como artroscopias ou descompressões de nervos periféricos também estão associados ao desencadeamento da síndrome (Rosen, 1957 e Acquaviva et al., 1982). Segundo Acquaviva et al. (1982) e Van Laere et al. (1992) em cerca de 10 a 35% dos casos, não é possível detectar um evento desencadeante. Em nosso meio, Lin (1995) não encontrou fatores desencadeantes em 3.4% dos casos.

Fatores genéticos estão envolvidos na ocorrência de SCDR e explicam a variabilidade da apresentação clínica e a heterogeneidade de respostas aos tratamentos. Mailis et al. (1994) observou em mulheres caucasianas com SCDR, o dobro da prevalência de antígenos HLA-A3, HLA-B7 e HLA-DR2 (15), este último, também associado aos casos resistentes ao tratamento. Segundo os autores, a SCDR pode ser uma doença neuroimune, associada a antígenos HLA, com os genes relacionados à sua suscetibilidade localizados na proximidade da região MHC do braço curto do cromossomo 6. Kemler et al. (1999) observaram maior freqüência do

antígeno HLA-DQ1 em pacientes com SCDR e Van Hilten et al. (2000) a associação do antígeno HLA-DR13 com a presença de distonia.

3.1.6 Diagnóstico

Considerações Gerais

O diagnóstico da SCDR é clínico e a apresentação inicial pode ser consistente com outras doenças como as radiculopatias compressivas cervicais, o tumor de Pancoast, as vasculites, a artrite reumatóide, as neuropatias periféricas, a trombose venosa, a fístula arteriovenosa, a esclerose sistêmica progressiva, o angioedema e a atrofia por imobilidade.

O diagnóstico na fase inicial pode ser difícil devido ao caráter inespecífico dos achados. A presença de queimor, parestesias, anormalidades neurovegetativas, distúrbios motores, testes diagnósticos e alguns exames complementares, podem ser úteis nesta fase. Os testes para aferir as funções neurovegetativas e a cintilografia com Tecnécio-99 meta-estável (Tc99m) podem documentar as anormalidades funcionais ou lesões e contribuírem para o diagnóstico precoce, enquanto os exames radiológicos são úteis nas fases tardias. A resposta ao tratamento também pode constituir um teste diagnóstico útil.

Testes neurovegetativos

Segundo Chelimsky et al. (1995), a termografia infravermelha, o doppler por fluxometria a laser e os testes de sudorese (em repouso ou

quantitativo) auxiliam no diagnóstico precoce e podem estabelecer o prognóstico da resposta aos bloqueios regionais do SNS, contudo são exames pouco disponíveis na prática clínica.

Cintilografia óssea

De acordo com Kozin et al. (1976) e Lee et al. (1995), a cintilografia com Tc99m realizada na fase precoce da doença demonstra diminuição da perfusão tecidual na área afetada imediatamente após a injeção do radiotraçador e, entre seis a 26 semanas, demonstra aumento da captação no local envolvido e nas articulações próximas. Segundo Todorovic-Tinanic et al. (1995) a cintilografia óssea no primeiro estágio da doença, especialmente após fraturas, possui melhor sensibilidade, valor preditivo positivo e negativo, e especificidade quando comparada a radiografia simples ou a tomografia computadorizada. De acordo com Lee et al. (1995), a cintilografia tem valor diagnóstico limitado no terceiro estágio da SCDR, pois nesta fase predominam as atrofias.

Radiografia convencional (raio-x)

A radiografia osteo-articular simples da área acometida pode revelar osteopenia, desmineralização óssea subcondral ou menos freqüentemente, destruição das articulações, proliferações ósseas e alterações degenerativas (Lin,1995). De acordo com Todorovic-Tirnanic et al. (1995), a capacidade diagnóstica da radiografia simples é igual ou superior a cintilografia óssea após a segunda fase da doença.

Tomografia computadorizada (TC)

A TC apresenta sensibilidade e especificidade comparável às da radiografia osteo-articular simples e as da cintilografia óssea na segunda e terceira fases da SCDR. De acordo com Sambrook et al. (1990), a TC é particularmente útil para demonstrar as alterações ósseas no terceiro estágio da doença, onde assumem um aspecto de queijo suíço.

Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Segundo Schweitzer et al. (1995) as imagens da RMN podem demonstrar alterações em todos os tecidos (especialmente nos tecidos moles) em todas as fases da doença, sendo especialmente útil para identificar o primeiro e o terceiro estágios da doença.

3.1.7 Fisiopatologia

Histórico

De acordo com Mitchell em 1864[8] (citado por Lin, 1995), o SNC e o SNP possuem papel importante na fisiopatologia da dor nos casos de SCDR, juntamente com anormalidades circulatórias e nutricionais na área dos nervos acometidos. Para Mitchell a dor contínua causa anormalidades funcionais na medula espinal que intensificam reflexamente outras unidades nervosas responsáveis pela inervação de locais distantes. De acordo com

[8] Mitchell SW, Morehouse GR, Keen WW. Gunshot wounds and other injuries of nerves. Philadelphia: J.B. Lippicott, 1864.

Sudeck (1900)[9], citado por Druker et al. (1959), a doença inflamatória é responsável pela osteoatrofia.

Segundo a teoria da comporta de Melzak & Wall (1965), os neurônios da substância gelatinosa do corno posterior da medula espinal (CPME) são ativados por estímulos mecânicos discriminativos veiculados pelos neurônios aferentes mielinizados grossos do SNP (fibras A-beta) que inibem a atividade segmentar das unidades nociceptivas; e a redução da atividade dessas fibras grossas, devido à lesão do SNP, é responsável pela ocorrência da dor neuropática.

Santini (1966) postulou que a atividade do SNS altera a sensibilidade dos nociceptores através de mecanismos sinápticos diretos, e demonstrou haver íntima relação anatômica entre as unidades noradrenérgicas e os corpos celulares dos aferentes nociceptivos na substância cinzenta no CPME.

Melzack (1971) sugeriu que a dor em doentes com causalgia resultaria da disfunção dos mecanismos inibitórios localizados na formação reticular do tronco encefálico. O comprometimento dos aferentes sensitivos reduziria a atividade dos mecanismos inibitórios centrais e geraria circuitos ou alças neuronais auto-alimentadoras, responsáveis pela dor. Wall et al. (1974) demonstraram a ocorrência de despolarização espontânea em neuromas experimentais, a qual é exacerbada por estímulos mecânicos, isquemia, adrenalina e norepinefrina; e inibida pela administração de fentolamina ou por bloqueadores alfa-adrenérgicos.

[9] Sudeck P. Uber die akute entzundliche Knochenatrophie. Arch Klin Chir. 1900;62:147.

Hannington-kiff (1974) observou melhora da dor após bloqueio anestésico regional com guanetidina, e concluiu que a dor e a hiperpatia nos pacientes com SCDR são decorrentes da atuação da noradrenalina nas terminações nervosas.

De acordo com Sunderland (1976), a causalgia é resultante da disfunção ou necrose das células ganglionares que induzem reações anormais nos neurônios do SNC com os quais fazem sinapse. A desorganização funcional dos neurônios internunciais do CPME propiciaria a criação de focos anormais de hiperatividade auto-sustentáveis. Segundo o autor, essas alterações são mais acentuadas nos casos de lesões nervosas intensas e proximais (como as provocadas por projéteis de alta velocidade) e ocorrem também em outras regiões da medula espinhal ou em estruturas supra-segmentares.

Wallin et al. (1976) observaram que a noradrenalina altera a excitabilidade dos receptores cutâneos e pode estar envolvida na gênese da alodínea.

Carlson et al. (1977) sugeriram que a estimulação nociceptiva interfere na atividade do sistema límbico e que a hiperatividade adrenérgica alfa, justifica a elevação da intensidade da dor na vigência de situações de tensão emocional em doentes com SCDR.

Loh et al. (1978) observando os resultados dos bloqueios simpáticos regionais com guanetidina concluíram que os neurotransmissores do SNS desencadeiam atividade anormal no SNP e no SNC. A disfunção na medula

espinal pode explicar a ampliação da área da dor e a hipersensibilidade observada nos doentes com SCDR. De acordo com esses autores, as anormalidades funcionais que ocorrem no SNC são decorrentes da ativação dos mecanoceptores e das fibras aferentes de grosso calibre, mantidas pela ação da noradrenalina liberada pelo SNS.

Nathan (1983) observou que a excitação das vias do SNS influencia a atividade dos mecanoceptores que veiculam informações por fibras não mielinizadas.

Devor (1983) sugere que as fibras nervosas lesadas apresentam brotamentos neurais com número excessivo de canais de sódio, cálcio e receptores adrenérgicos alfa e podem ser a razão da geração de potenciais ectópicos espontâneos em doentes com neuropatia periférica que poderiam ser acentuados pela ação das catecolaminas ou estímulos mecânicos.

Blumberg et al. (1983) observou que lesões envolvendo os neurônios aferentes primários resultam em informações distorcidas que são processadas na medula espinal e desregulam reflexamente a função neurovegetativa no membro acometido. Fisiologicamente, os estímulos que causam vasoconstricção muscular tendem a inibir a vasoconstricção cutânea via mecanismos moduladores centrais do SNS, porém após lesão nervosa periférica esse mecanismo é comprometido e os estímulos vasoconstrictores cutâneos passam a gerar respostas similares aos vasoconstrictores musculares. De acordo com os autores, a mesma seqüência de eventos ocorre em pacientes com SCDR, resultando em prejuízo do fluxo sangüíneo cutâneo e geração das alterações tróficas no membro.

Roberts (1986) propôs que a dor crônica mantida pelo simpático é mediada pela ativação anormal dos mecanoceptores de baixo limiar das fibras A-beta ou pelos neuromas influenciados pela ação do SNS ou estímulos externos. Segundo o autor, a dor contínua ocorre pela ativação de neurônios sensibilizados e multimodais da lâmina V do CPME, por diferentes vias aferentes. A sensibilização neuronal central ocorreria no momento do traumatismo, como resultado da atividade neuronal exagerada.

Campbell et al. (1988) postularam que os aferentes primários mielinizados são responsáveis pela hiperalgesia nos casos de lesão nervosa e alterações no CPME, pois promovem maior efetividade das sinapses entre os mecanoceptores de baixo limiar e os neurônios nociceptivos, fenômeno envolvido na ocorrência da dor em casos de SCDR.

Schwartzman et al. (1990), atribuíram as alterações motoras (tremor, dificuldade para iniciação dos movimentos e espasmos musculares) observados em doentes com SCDR à liberação na medula espinal de substância P e peptídeos correlacionados que despolarizam os neurônios da ponta anterior da medula espinal. Essas alterações também estariam associadas a hiperatividade simpática.

Davis et al. (1991) observou que a clonidina aplicada topicamente alivia a hiperalgesia ao frio e a estimulação mecânica e propôs que a DSR e a DMS são decorrentes da regulação ascendente de receptores adrenérgicos alfa nos nociceptores periféricos.

Hannington-Kiff (1991), baseando-se em ensaios clínicos concluiu que o comprometimento da ação modulatória dos neurotransmissores opiáceos endógenos do SNS estão envolvidos na gênese da DSR.

De acordo com Van Houdenhouve et al. (1992), o trauma desencadeia uma cascata de fenômenos psicológicos e comportamentais que contribuem para o início, agravamento e manutenção da DSR. A tensão emocional provoca hiperatividade do SNS resultando em aumento das concentrações circulantes e teciduais de noradrenalina resultando em exacerbação da resposta arteriolar e agravamento da dor. Os transtornos comportamentais próprios da doença crônica dolorosa, o comprometimento funcional e a imobilidade para proteger o segmento acometido geram o fenômeno do desuso e agravam a DSR.

Oyen et al. (1993) observaram que ocorre aumento na perfusão vascular tecidual e acúmulo de macromoléculas no ambiente tecidual em doentes com DSR, de maneira similar ao que ocorre em afecções inflamatórias. Segundo os autores, a disfunção do SNS e o processo inflamatório são responsáveis pelos achados observados em doentes com DSR.

Veldman et al. (1993) observaram aumento da permeabilidade na microvasculatura às proteínas com elevado peso molecular, com acúmulo de imunoglobulina G nas extremidades vasodilatadas. Os autores sugerem que a ocorrência de uma reação inflamatória regional exagerada é um dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DSR.

Ochoa et al. (1993) sugeriram diferentes processos neurais, centrais, periféricos e psicogênicos para explicar a DSR, a causalgia e a DMS, que foram consideradas como entidades fisiopatológicas diferentes pelos autores. Segundo eles, o papel da neurotransmissão simpática na gênese da dor nestes casos é questionável.

Modelos Atuais

Atualmente, acredita-se que a reação inflamatória aguda é responsável pelo início da cascata de eventos que desencadeiam a SCDR, a qual se sustenta devido ao envolvimento e disfunções de estruturas sensitivas, motoras e autonômicas do sistema nervoso, evolvendo estruturas supra-segmentares relacionadas ao processamento cognitivo e afetivo da dor. O grau de envolvimento dos diferentes sistemas do organismo e os múltiplos sintomas é variável em diferentes pacientes, de forma que um determinado aspecto da síndrome pode ser mais pronunciado em um determinado doente. Os conhecimentos atuais permitem a elaboração de alguns modelos fisiopatológicos, porém nenhum deles é capaz de explicar todos os fenômenos observados nos doentes com SCDR.

Segundo o modelo proposto por Van der Laan et al. (1997), os pacientes com SCDR apresentam respostas inflamatórias neurogênicas aberrantes em resposta ao traumatismo, decorrentes de reações inflamatórias neuro-humorais exageradas e persistentes. Deste modo, os nociceptores periféricos das fibras A-δ e fibras-C presentes no local da lesão transmitem impulsos nervosos para o encéfalo, onde são interpretados como

dolorosos, simultaneamente a liberação de substância-P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) nos tecidos lesados. A ação dessas substâncias resulta em vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e liberação adicional de outros mediadores inflamatórios (bradicinina, leucotrienos, histamina, prostaglandinas, serotonina, etc.) que sensibilizam as estruturas vasculares e nociceptivas. Em conseqüência, ocorrem respostas exacerbadas aos estímulos e ampliação da área sensível e dolorosa para regiões vizinhas, fenômeno que se manifesta por áreas de hiperalgesia e alodínea. A estimulação nociceptiva prolongada resulta em disfunção no CPME envolvendo receptores NMDA e liberação de glutamato, substância P, CGRP, óxido nítrico, entre outros mediadores.

Muitas das alterações encontradas em doentes com SDCR ocorrem durante a reação inflamatória normal, entretanto, por motivos desconhecidos não desaparecem em poucos dias ou semanas, como seria esperado. Em acordo com essa teoria, Christensen et al. (1982) demonstraram que o uso de corticosteróides é eficaz no tratamento da SCDR durante a fase aguda da doença; Oyen et al. (1993) demonstraram que há grande extravasamento de plasma no local da lesão na fase aguda da doença; Huygen et al. (2002) observaram produção aumentada de interleucina-6 e fator de necrose tumoral-α nas extremidades acometidas; Schinkel et. al (2006) observaram em doentes com SCDR tipo I níveis séricos elevados de substância-P, interleucina-8, fator de necrose tumoral-α tipo I e II associado a diminuição dos níveis de todas as formas de selectinas solúveis.

De acordo com Schinkel et. al (2006), a observação de níveis séricos normais de interleucina-6, proteína C e células sangüíneas inflamatórias, favorecem a hipótese da ocorrência de um processo inflamatório localizado.

Outros modelos enfatizam a importância da imobilidade e do desuso no desenvolvimento e manutenção da SCDR. De acordo com essa hipótese, a imobilidade e a proteção da estrutura lesada, processos normais para prevenir lesões e promover a cura, prolongam-se por motivos pouco esclarecidos. Alguns doentes desenvolvem negligência motora no membro acometido, dispensando excessiva concentração, atenção visual e mental para a realização de movimentos. Esses pacientes podem ser incapazes de controlar os movimentos do membro ou não mais o reconhecerem como pertencentes ao seu corpo. Acredita-se que a negligência decorra das alterações plásticas no encéfalo envolvendo inclusive o SNS. O membro negligenciado permanece em repouso a maior parte do tempo e tornar-se naturalmente edemaciado e frio, sofrendo também alterações tróficas. Galer (2000) observou que a imobilização de um membro pode desencadear alterações no SNC semelhantes àquelas encontradas em doentes com SCDR, inclusive as alterações plásticas no CPME.

Os modelos que pressupõem a hiperatividade adrenérgica do SNS nos doentes com SCDR é controverso, pois a maioria dos pacientes não melhora após bloqueios do SNS, a concentração plasmática de catecolaminas do membro acometido é baixa, não há evidências histoquímicas de distribuição anormal de fibras simpáticas e a temperatura da pele não está correlacionada com a atividade de neurônios

vasoconstritores simpáticos. Apesar disso, na SCDR tipo II a lesão nervosa pode ser responsável pela vasodilatação que ocorre nas primeiras semanas após o traumatismo devido à perda ou disfunção da inervação simpática. Tardiamente os vasos sangüíneos podem sofrer aumento da sensibilidade às catecolaminas circulantes devido à regulação ascendente dos receptores adrenérgicos.

A disfunção miofascial como principal mecanismo fisiopatológico é suportado por poucas e empíricas evidências. Sua ocorrência é baixa nos doentes antes do desenvolvimento da SCDR, apesar dos espasmos, pontos gatilhos e cãibras serem muito freqüentes durante o seu curso. A disfunção miofascial possivelmente é secundária e deve atuar principalmente na manutenção e exacerbação do quadro.

Roberts (1986) propôs um modelo envolvendo mecanismos periféricos e centrais pelo qual a ativação contínua das fibras a-delta e fibras-C sensibilizariam neurônios multimodais da lamina V do CPME que passariam a responder aos estímulos dos mecanoceptores de baixo limiar conduzidos pelas fibras aferentes grossas mielinizadas (fibras-A), ativados pelo toque suave, fenômeno caracterizado clinicamente pela presença de alodínea. Em determinado momento, os mecanoceptores também passariam a ser ativados pela ação do SNS e ativaria continuamente os neurônios multimodais da lâmina V, mesmo na ausência de estímulos táteis, fenômeno esse, responsável pela ocorrência da dor espontânea ou mantida pela atividade do sistema nervoso simpático. Estudos funcionais e de neuroimagem sugerem que o processamento da informação nociceptiva em

estruturas nervosas centrais também estariam alterados, incluindo-se os relacionados ao SNS, córtex insular, amígdala, hipotálamo e substância cinzenta periarquedutal. Em acordo a essa hipótese, Birklein et al. (1997) observou que o aumento da produção de suor e as alterações na termorregulação não podem ser explicadas por mecanismos periféricos, pois as glândulas sudoríparas não desenvolvem hipersensibilidade após desnervação. A hipersensibilidade simpática após a desnervação também não explica completamente as anormalidades vasomotoras, uma vez que nos doentes com SCDR tipo I não existe lesão nervosa e, naqueles doentes com SCDR tipo II os sintomas se espalham além do território nervoso (Janig et al., 2002 e Janig et al., 2003). Outras evidências do envolvimento de anormalidades funcionais e mecanismos centrais na fisiopatologia da SCDR incluem a demonstração de alterações no córtex somato-sensitivo primário e secundário utilizando imagens obtidas por ressonância magnética funcional ou potenciais somatosensoriais evocados associadas ao quadro clínico (Maihofner et al., 2004, Pleger et al., 2004a e b, Pleger et al., 2005) ou as respostas aos tratamentos (Teixeira et al., 2007).

3.1.8 Tratamento

Considerações gerais

Nenhum tratamento revelou-se totalmente eficaz em qualquer fase ou forma de apresentação da SCDR e são poucos os suportados por estudos sistematizados, randomizados e controlados. De acordo com Lin (1995),

estabelecido o diagnóstico, o tratamento deve ser imediato e agressivo com o intuito de prevenir a dor crônica, as alterações tróficas, as modificações de estruturas do sistema nervoso, o sofrimento psicológico, as alterações no humor e as comportamentais. Segundo Rogano (1994), a avaliação e o tratamento multidisciplinar é a abordagem mais adequada e deve ser direcionada para a analgesia, recuperação da função do membro, identificação dos fatores causais e mantenedores e alívio da dor. Isso envolve terapia medicamentosa, física, prevenção do imobilismo, suporte psicológico, social e trabalhista. O tratamento deve encerrar-se apenas quando ocorre satisfatória analgesia, reabilitação física, psíquica, social e laboral (Lin,1995).

Identificação dos fatores causais e mantenedores

Lankford et al. (1977) recomendam a identificação e eliminação dos fatores causais como estratégia inicial de tratamento. De acordo com os autores, devemos realizar a descompressão nervosa e revisões dos cotos de amputação para tratamento dos neuromas sempre que houver evidencias de comprometimento nervoso por cicatrizes teciduais ou deformidades ósseas. A fisioterapia deveria ser prolongada e quando necessário, deve-se realizar capsulotomia, tenotomia ou tenólise para melhorar a amplitude e a movimentação articular. Wilson (1981) também recomenda iniciar o tratamento com cuidados locais e sugere debridamento cirúrgico utilizando bloqueios anestésicos para procedimentos operatórios, curativos ou

manipulações dolorosas, com o objetivo de prevenir a exacerbação e a "cronificação" da dor.

Bloqueio simpático regional farmacológico

Leriche[10] e Linvingston[11,12] citados por Lin (1995), descreveram as técnicas de bloqueio do gânglio estrelado e da cadeia simpática lombar para o diagnóstico e tratamento das enfermidades vasomotoras localizados nos membros superiores e inferiores, respectivamente. Rasmussem et al. (1946) preconizam a realização de bloqueios anestésicos repetidos das cadeias simpáticas precocemente para aliviar permanente a dor. Evans (1947) recomenda a realização de bloqueios repetidos da cadeia simpática e dos pontos-gatilhos como teste terapêutico, seguido por simpatectomia quando houver benefício temporário e em casos excepcionais, recomenda a realização de rizotomia posterior, cordotomia, tratotomia bulbar ou corticectomia sensitiva. Steinbrocker (1947) indica o bloqueio da cadeia simpática com anestésicos locais ou, simpatectomia cirúrgica nos casos graves, para permitir o tratamento fisiátrico. Betcher et al. (1953) descrevem a técnica de bloqueio contínuo da cadeia simpática com cateteres implantados para o tratamento da DSR. Omer et al. (1971) preconizam o emprego de anestesia periódica do sistema nervoso somático com anestésicos locais, administrados através de cateteres implantados junto às

[10] Leriche R, Fontain R. L'anesthesie isolee Du ganglion etoile: as technique, sés indications sés resltatas. Press Med. 1916;42:849.

[11] Livingston WK. Pos-traumatic pain syndromes. An interpretation of the underlying pathological physiology. Division I. West J Surg Obst Gynec. 1938a;46:341-9.

[12] Livingston WK. Pos-traumatic pain syndromes. An interpretation of the underlying pathological physiology. Division II. West J Surg Obst Gynec. 1938b;46:426-34.

estruturas nervosas. Goodman (1971) descreve a técnica de bloqueio da cadeia simpática utilizando o ultra-som para tratar a síndrome ombro-mão.

Hannington-Kiff (1974) propõe a utilização da técnica de Bier para infundir guanitidina (depletor e bloqueador da recaptação de noradrenalina nas terminações nervosas) com a finalidade de realizar o bloqueio regional do SNS. Chuinard et al. (1980) descreveram a infusão de reserpina pela técnica de Bier, como método analgésico no tratamento de doentes com DSR.

Mays et al. (1981) observaram que a injeção de morfina ao redor do gânglio estrelado resulta em alívio da dor em doentes com DSR.

Hannington-Kiff (1982) descreve o uso do bretílio, pela técnica de Bier, para realizar o bloqueio regional do SNS no tratamento da DSR.

Hannington-Kiff (1984) descreve o uso de bloqueadoes adrenérgicos alfa (timoxamina, fentolamina e fenoxibenzamina) e analgésicos antiinflamatórios não hormonais (AAIÑH) pela técnica de Bier no tratamento de doentes com DSR. Adicionalmente propõem a iontoforese com guanitidina para aliviar a alodínea e queimor do membro. Cicala et al. (1990) propuseram o emprego de bloqueio anestésico epidural quando o bloqueio da cadeia simpática não proporciona analgesia satisfatória.

Forouzanfar et al. (2002) observaram que há evidências científicas para recomendar o uso de fentolamina e fenilefrina regionalmente pela técnica de Bier ou infusão sistêmica de lidocaína no tratamento analgésico de doentes com SCDR, entretanto o uso da guanitidina ou reserpina não é mais eficaz que placebo.

Cepeda et al. (2005) observaram que existe apenas dois estudos, duplo cego, cruzados, envolvendo um total de 23 doentes, avaliando a analgesia proporcionada pelos bloqueios das cadeias simpáticas com anestésicos locais. Nesses pacientes, o risco relativo (RR) para haver 50% de alívio da dor, durante 2 horas foi 1.17 (IC 95%: 0.8 a 1.72). Segundo os autores, não existem estudos adequados para avaliar o efeito do bloqueio por tempo mais prolongado e não há evidências científicas sólidas que permitam recomendar o método como padrão ouro no tratamento de doentes com SCDR.

Simpatectomia

De acordo com Mailis-Gagnon et al. (2003), não há evidências científicas para recomendar qualquer tipo de simpatectomia (química, térmica, endoscópica ou a céu aberto) no tratamento da SCDR. O uso da simpatectomia no tratamento nesses casos é embasado em estudos não controlados ou experiências pessoais e está associada a várias complicações como a piora da dor e distúrbios da sudorese.

Tratamento farmacológico

Analgésicos e antiinflamatórios não hormonais

De acordo com Thompson et al. (1975), Poplawski et al. (1983), Wilson (1990) e Lin et al. (1999), os AAIÑH são eficazes e recomendados nas dores de intensidade leve a moderada no tratamento da SDCR, pois

atuam no processo inflamatório periférico e central, promovendo analgesia e prevenindo a sensibilização do SNP e SNC.

De acordo com McQuay et al. (2008), o número necessário para tratar e proporcionar redução de 50% da dor (NNT) é de aproximadamente um em casos de dores nociceptivas de fraca ou moderada intensidade, contudo não há estudos sobre a sua eficácia nas dores neuropáticas, e eles não devem ser utilizados de forma indiscriminada devido aos efeitos indesejados.

Os AAIÑH tradicionais utilizados por dois meses apresentam 20% de risco de indução de úlcera gástrica endoscópica, 1/70 para úlceras sintomáticas e 1/150 para sangramentos digestivos. O risco de complicações gástricas hemorrágicas reduz-se com a utilização de AAIÑH inibidores da cicloxigenase-2 que, no entanto, não reduzem o risco de insuficiência renal aguda ou de indução de insuficiência cardíaca congestiva.

Antiinflamatórios hormonais

De acordo Russek et al. (1953), Thompsom et al. (1975), Kozin et al. (1976) e Wilson (1990) os antiinflamatórios hormonais administrados por via oral exercem potente efeito antiinflamatório e analgésico, reduzem a excitabilidade dos neuromas e podem melhorar o quadro clínico dos doentes com SCDR se utilizados na fase aguda. Christensen et al. (1982) recomendam o uso da prednisona na dose de 10 mg administradas três vezes ao dia. Forouzanfart et al. (2002) observaram que existia na literatura um único ensaio clínico com 12 semanas de tratamento utilizando a prednisolona, no qual houve significativa melhora da dor.

Opioídes

Mitchell em 1864[13] (citado por Lin, 1994) já recomendava o uso de morfina para tratar a dor em doentes com causalgia. Apesar dos opioídes serem eficazes no tratamento da dor nociceptiva de origem inflamatória e oncológica, existem poucas evidências científicas de que doentes com alguns tipos de dor neuropática se beneficiam do seu uso. Não há estudos com seguimento longo o suficiente que determinem sua eficácia, efeitos indesejáveis e risco de comportamento aditivo no tratamento de doentes com SCDR. Eisenberg et al. (2007) observaram que a morfina é eficaz no tratamento em doentes com dor neuropática nos estudos com até 28 dias de acompanhamento, os efeitos colaterais não comprometem as atividades da vida diária e o NNT neste contexto é de 4.2.

Hollingshead et al (2004) observaram que o tramadol na dose de 100 a 400 mg diárias também é eficaz para tratar doentes com dor neuropática, e o NNT é de 3.8 (IC 95%: 2.8 a 6.3).

Antidepressivos

Segundo Saarto et al. (2005) os antidepressivos tricíclicos são eficazes no tratamento da dor neuropática em doentes com neuropatia diabética e pós-herpética, contudo não há estudos específicos no tratamento da dor de pacientes com SCDR.

[13] Mitchell SW, Morehouse GR, Keen WW. Gunshot wounds and other injuries of nerves. Philadelphia: J.B. Lippicott, 1864.

Segundo Gourlay et al. (1986), Wilson (1990) e Max (1994) os antidepressivos estabilizam o humor, melhoram o sono e possuem efeito analgésico devido à inibição da recaptação de noradrenalina e serotonina.

Segundo Saarto (2005) metade dos pacientes com dor neuropática tratados com amitriptilina tem moderado alívio da dor; o NNT é 2 (IC 95%: 1.7 a 2.5); e o risco relativo para alivio de 50% da dor é 4.1 (IC 95%: 2.9 a 5.9). Segundo os autores também há evidências da eficácia da venlafaxina que apresenta NNT de 3.1 (IC 95%: 2.2 a 5.1) e risco relativo para alívio de 50% da dor de 2.2 (IC 95%: 1.5 a 3.1).

Anticonvulsivantes

Segundo Backonja (2000) dois terços dos pacientes com dor neuropática crônica que usam gabapentina ou carbamazepina tem 50% de alívio da dor, todavia também não existem estudos específicos em doentes com SCDR.

Wiffen et al. (2005) observaram que a carbamazepina e a gabapentina são eficazes para tratar a dor neuropática crônica traumática, situação na qual o NNT da carbamazepina é 1.8 (IC 95%: 1.4 a 2.8) e o da gabapentina é 4.3 (IC 95%: 3.5 a 5.7), entretanto não há evidências cientificas para recomendar o uso desses medicamentos para tratar a dor aguda. De acordo com Backonja (2000) e Wiffen et al. (2005) a gabapentina e a pregabalina apresentam eficácia similares a carbamazepina, porém com perfis de efeitos colaterais mais favoráveis.

Anestésicos locais e derivados

Segundo Wallace et al. (2000) e Challapalliet al. (2007) o uso de lidocaína (via endovenosa) e mexitelene (via oral) são tão eficientes quanto a carbamazepina, a morfina ou a gabapentina no tratamento da dor neuropática crônica, contudo também não há estudos sobre sua eficácia no tratamento da dor em doentes com SCDR.

O uso tópico de lidocaína também não foi investigado sistematicamente em casos de SCDR, porém de acordo com Khalik et al. (2007), há evidências de que ela é eficaz no tratamento de alodínea em pacientes com outras dores neuropáticas, como na neuralgia pós-herpética.

Outras medicações

Fowler et al. (1956) observaram que bloqueadores adrenérgico alfa (fenoxibenzamina ou dexametônio) têm efeito analgésico em doentes com causalgia.

De acordo com Simpsom (1974), o bloqueador adrenérgico beta (propranolol) utilizado em altas doses proporciona efeitos benéficos e melhoram a dor em doentes com SCDR.

Debastiani et al. (1978) observou que a calcitonina é útil no tratamento da DSR por ação analgésica, antiinflamatória e inibição da atividade osteoclástica.

Abram et al. (1981) observaram alívio da dor em doentes com SCDR tratados com prazosina (antagonista alfa-1).

Segundo Schott et al. (1984) o uso de anticolinesterásicos podem melhorar a dor em pacientes com DSR.

De acordo com Prough et al. (1985), o uso de nifedipina (bloqueador de canais de cálcio) no tratamento da DSR induz a vasodilatação e antagonismo dos efeitos da noradrenalina sobre a musculatura das veias e artérias, podendo proporcionar melhora dos sintomas.

Davis (1991) observou que a clonidina (agonista alfa-2) aplicada topicamente proporciona alívio da hiperalgesia em doentes com DSR.

De acordo com Veldman et al. (1994), os radicais livres estão envolvidos na fisiopatologia da DSR e o uso da n-acetilcisteina ("varredor de oxidantes") pode ser benéfico no tratamento desses doentes.

Rauck et al. (1993) observaram alívio da dor de pacientes com SCDR após a infusão epidural clonidina.

Goldberg et al. (2005) e Kiefer et al. (2007) observaram que a infusão intravenosa de ketamina isolada ou associada com midazolam melhoram a dor de doentes com SCDR.

Medicina física e acupuntura

Schumacker et al. (1949) recomendaram a fisioterapia para o tratamento de doentes com DSR.

Meyer et al. (1972) observam que a estimulação elétrica transcutânea alivia a dor em pacientes com causalgia.

Leach et al. (1974) ressaltam a importância do tratamento do edema regional em doentes com SCDR, pois este pode ser um dos fatores envolvidos na ocorrência da dor devido a isquemia tecidual. Frazer (1978) propõe a aplicação de massagem profunda no tratamento de doentes com DSR. Wilson (1981) recomenda programas de terapia física ativa e passiva no tratamento de doentes com SCDR, para reduzir o edema, manter a amplitude dos movimentos, prevenirem retrações músculo-esqueléticas e desensibilizar áreas hiperestésicas.

Chan et al. (1981) observaram efeitos benéficos da eletro-acupuntura em doentes com DSR. Segundo Lee et al. (1983) a realização de acupuntura em doentes com DSR possui efeito simpatolítico.

Schutzer et al. (1984) consideram controverso os efeitos da terapia física no tratamento de doentes com DSR, pois alguns métodos parecem ser essências e outros, se empregados inadequadamente, agravam a sintomatologia.

De acordo com Portwood et al. (1987), o ultra-som bloqueia a atividade simpática do gânglio estrelado promovendo aumento da perfusão tecidual em casos de DSR.

De acordo com Hodges et al. (1988) a dor em doentes com DSR pode melhorar após a aplicação de banhos com contraste de temperatura, seguidos de movimentação ativa e passiva das articulações acometidas.

Lankford (1990) observou que o uso de medidas indolores como a movimentação (passiva e ativa), calor local (para relaxar a musculatura) e

emprego de orteses podem prevenir e tratar algumas deformidades associadas à SCDR.

Tratamento psicossomático

Lidz et al. (1945) observam que técnicas utilizando manipulações psicológicas são úteis no tratamento da causalgia. De acordo com Hartley (1955) o tratamento psiquiátrico é essencial na abordagem terapêutica dos nos doentes com DSR ou causalgia. Blaker et al. (1980) observaram que o *biofeedback* pode reduzir a dor de doentes com causalgia. De acordo com King et al. (1993) e Wolanin et al. (2007) alguns sintomas da DSR podem melhorar após o uso da eletroconvulsoterapia nesses doentes.

Estimulação elétrica da medula espinal (EEME)

De acordo com Grabow et al. (2003), Taylor et al. (2006) e Mailis-Cagnon et al. (2007) há evidências científicas para recomendar a EEME como tratamento analgésico em doentes com SCDR refratárias aos tratamentos convencionais. Segundo Mekhail et al. (1999), cerca de 90% dos doentes com SCDR tratados com EEME apresentam impacto positivo nas suas condições gerais de saúde e 60% têm melhora nas atividades diárias. Oakley et al. (1999) observaram que 80% dos pacientes com SCDR tratados com EEME apresentam pelo menos 50% de alivio da dor, além de melhora significativa da depressão. De acordo com Kemler et al. (2000), Kemler et al. (2002) e Kemler et al. (2004), os pacientes com SCDR tratados com EEME e fisioterapia evoluem melhor em vários aspectos da síndrome

quando comparados com àqueles tratados com fisioterapia isolada; com custos equivalentes a partir do terceiro ano.

De acordo com Taylor et al. (2006), 67% dos doentes com SCDR tratados com EEME apresentam alívio de 50% ou mais da dor (IC95%: 51% a 84%) entretanto, não há fatores preditivos da efetividade do método.

Segundo Klames (2001), a EEME promove analgesia por mecanismos de inibição segmentar e supra-segmentar. Na medula espinhal, a EEME estimula as fibras largas A-beta da coluna dorsal que inibem a recepção dos impulsos nociceptivos das fibras finas no corno posterior da medula espinhal e bloqueiam a transmissão eletroquímica dos impulsos nociceptivos no trato espinotalâmico. A EEME também promove analgesia pela liberação de neurotransmissores moduladores no CPME como a adrenalina, a beta-endorfina, a beta-lipotrofin, a serotonina , o glutamato, o aspartato, a adenosina e o GABA. Atualmente, acredita-se que o GABA e os receptores $GABA_b$ desempenhem um papel chave nos mecanismo de ação da estimulação elétrica da medula. Segundo Cui et al. (1997) o nível do GABA no CPME encontra-se diminuído nos doentes com SCDR e o aumento de sua concentração, promovido pela EEME, ativam os receptores $GABA_b$ que inibem a liberação de neurotransmissores excitatórios (glutamato e aspartato) envolvidos na transmissão da dor. A ativação simultânea do receptor adenosina A-1 potencializa a ação dos receptores $GABA_b$ na inibição da transmissão dos impulsos nociceptivos. De acordo com Klames (2001), os mecanismos supra-segmentares relacionados com a analgesia induzida pela EEME envolvem a ativação de mecanismos

moduladores da dor, o controle do fluxo simpático e a liberação de substâncias vasoativas como o CGRP e a substância-P.

3.2 Estimulação magnética transcraniana (EMT)

3.2.1 Histórico

Faraday em 1831 (citado por Rosa, 2006) descreveu o eletromagnetismo estudando a conversão de energia elétrica em campos magnéticos, demonstrando que cargas elétricas em movimento geram campos magnéticos e, se esses campos também forem variáveis, induzem a formação de correntes elétrica em meios condutores (Lei de Faraday-Newmann-Lenz). Aplicando esse conhecimento ao corpo humano, podemos imaginar que campos magnéticos podem influenciar o funcionamento do cérebro, que é um meio condutor e um órgão fundamentalmente elétrico, em que os principais fenômenos envolvem a transmissão de sinais elétricos de uma célula nervosa para outra.

Segundo Gueddes (1991), o desenvolvimento da lâmpada elétrica por Thomas Alva Edison em 1879, desencadeou a construção de usinas e redes de transmissão elétrica que causaram na comunidade científica da época, grande apreensão e receio de que os campos magnéticos gerados por essas redes fossem capazes de induzir efeitos nocivos ao homem. Nesse contexto, D'Arsonval (1896)[14] estudou os efeitos do eletromagnetismo utilizando uma grande bobina elétrica que gerava campos magnéticos alternantes e induzia a ocorrência de fosfenas, vertigens e perda de consciência em voluntários saudáveis. De acordo com Barker (1999), esses

[14] D'arsonval A. Dispositifs pour La mesure dês courants alternatifs de toutes fréquences. CR Soc Bull (Paris). 1896;2:450-1.

efeitos eram induzidos provavelmente pela estimulação da retina e do nervo vestíbulo-coclear e também foram descritos por Beer (1900)[15] que realizou experimentos semelhantes. De acordo com Guedes (1991), Knight Dunlap em 1911[16] um conhecido professor de psicologia experimental nos Estados Unidos da America estava convencido de que os resultados desses estudos eram de natureza psicológica e conduziu um experimento semelhante comparando o efeito do eletromagnetismo em voluntários normais com o efeito de uma descarga controle, aplicada sobre uma resistência. Para sua surpresa, todos os indivíduos submetidos ao campo eletromagnético relatavam sensações luminosas, enquanto os indivíduos submetidos à descarga controle não apresentavam tais sensações. Magnusson et al. (1912)[17], citado por Gueddes (1991), construíram bobinas menores e observaram que essas sensações luminosas só eram experimentadas quando eram aplicadas correntes elétricas alternadas e, a freqüência das sensações luminosas seguiam a freqüência da corrente.

Kolin et al. (1959) utilizando uma bobina com corrente alterna de 60 a 1 000 Hz, observaram que a geração de pulsos eletromagnéticos eram capazes de estimular nervos ciáticos em preparados com músculo gastrocnêmio de rãs.

[15] Beer B. Über den Aufraten einer objektive Lichtempfindung in magnetischen felde. Klin Wochenschr. 1902;15:108-9.

[16] Dunlap K. Visual sensations from the alternating magnetic field. Science. 1911; Jan 13, 33(837):68-71.

[17] Magnusson C, et al. Visual sensations caused by changes in the stteng of a magnetic field. American Journal of Physiology. 1911-1912;29:124-36.

Bickford et al. (1965) utilizando o eletromagnetismo provocaram contrações musculares em rãs, coelhos e voluntários humanos, através de estímulos direto nos nervos ulnar, peroneiro, ciático e facial.

A tecnologia empregada atualmente para a estimulação magnética transcraniana (EMT) tomou forma em 1985 na Inglaterra quando a equipe comandada pelo Dr. Anthony T. Barker, médico e físico da Universidade de Sheffield, criou um aparelho compacto com capacidade de gerar pulsos eletromagnéticos focais, breves e com energia suficiente para induzir a formação de correntes elétricas em nervos periféricos, medula espinal e córtex cerebral humano. Utilizando esse aparelho, pela primeira vez foi possível provocar movimentos na mão posicionando externamente um neuroestimulador sobre a região do escalpo correspondente a área motora e, obter um potencial motor evocado de maneira não invasiva e indolor (Barker et al.,1985). Nos anos que se seguiram a EMT foi utilizada apenas para explorar o córtex humano, contudo Bickford (1987) observou que ocorria alteração do humor em alguns indivíduos após a aplicação de estímulos magnéticos repetidos. A partir dessa observação, surgiu o interesse em se utilizar a EMT para influenciar a atividade encefálica cerebral, o que ocorreu somente a partir dos anos noventa após o desenvolvimento de estimuladores capazes de produzir estímulos em séries.

3.2.2 O Método

A EMT utiliza o princípio da indutância para gerar pequenas correntes elétricas no córtex cerebral sem a utilização de estímulo elétrico percutâneo

ou implante de eletródios e baseia-se em três fenômenos eletromagnéticos básicos:

1º. Uma corrente elétrica alterna ao passar por um condutor gera um campo magnético ao redor desse condutor;

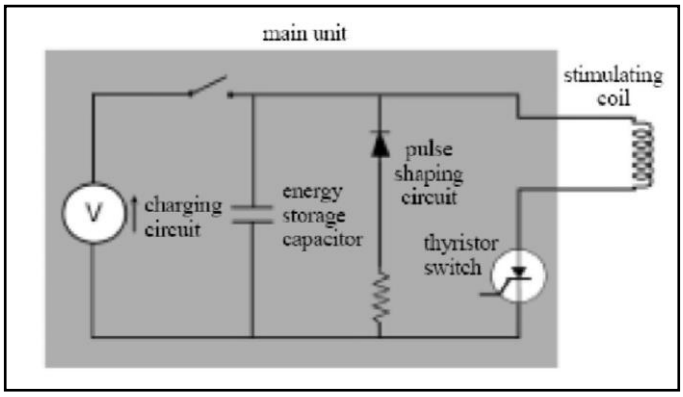
2º. Se um condutor percorrido por uma corrente elétrica é colocado em um campo magnético ele ficará sujeito a sua força;

3º. Se um condutor fechado é colocado em um campo magnético, a sua superfície é atravessada pelo fluxo magnético e, se esse fluxo magnético for variável, irá induzir a formação de correntes elétricas no condutor (fenômeno conhecido como indução eletromagnética ou Lei de Faraday).

Durante uma sessão de EMT uma bobina (neuroestimulador) é energizada pela passagem de uma corrente elétrica rápida descarregada por um banco de capacitores e gera um campo eletromagnético orientado ortogonalmente ao plano da sua superfície. Quando a bobina é posicionada na proximidade do escalpo, o campo magnético gerado atravessa o crânio e atinge o tecido cerebral onde induz a formação de pequenas correntes elétricas nas membranas neuronais. A passagem da corrente elétrica através da bobina produz um barulho (click) e, a passagem do campo magnético pelos tecidos é indolor, apesar do desconforto causado pela contração da musculatura do escalpo e ativação de nervos regionais.

Pascual-Leone et al. (1999) descreve sucintamente os estimuladores magnéticos como aparelhos compostos por uma unidade principal e uma bobina estimuladora, conforme ilustrado na Figura 1 e explicado a seguir.

Figura 1. Esquema simplificado de um estimulador magnético



Fonte: Pascual-Leone et al. (1999)

A unidade principal é composta de um sistema de carga de energia, um banco de capacitores (dispositivo que armazena cargas elétricas), um dispositivo de descarga, circuitos para dar forma ao pulso, um sistema de recuperação de energia e dispositivos de controle. Geralmente, o sistema de carga utilizado é formado por transformadores e intensificadores que operam em linha. O requisito operacional crítico do sistema de carga para permitir a realização de séries de descargas de pulsos repetidos com uma mesma amplitude é a velocidade e a acurácia da carga. Os capacitores de armazenamento de energia podem ser de diferentes tipos e a quantidade de energia armazenada irá depender do tipo do circuito e da forma da onda do campo magnético gerado (monofásico, bifásico ou polifásico). Os principais fatores para a efetividade do neuroestimulador são a velocidade do aumento da intensidade do campo magnético e a maximização do pico de energia da bobina, sendo necessários capacitores com grande capacidade de armazenamento de energia e sistemas eficientes de transferência da energia

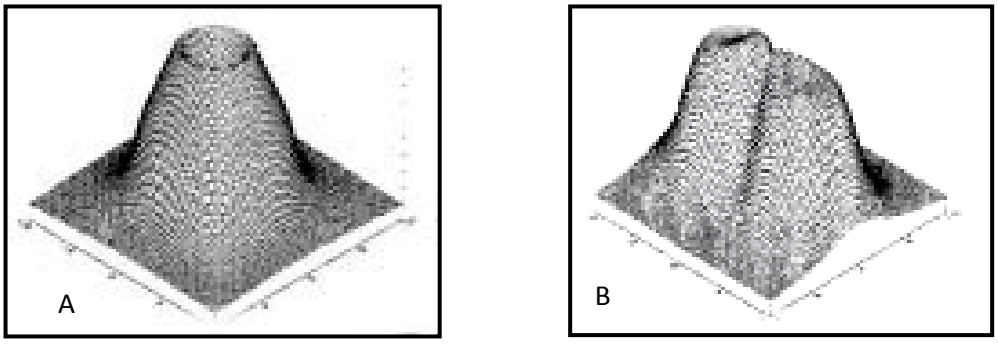
dos capacitores para as bobinas. Tipicamente os capacitores são capazes de armazenar 2 000 j de energia e são capazes de transferir até 500 j para as bobinas (500 a 4 000 v) em menos de 100 mcs através de um dispositivo eletrônico chamado tiristor. O pico de descarga das correntes elétricas precisa ter milhares de amperes (aproximadamente 8 000 A) para induzir a formação de correntes elétricas na superfície cortical suficientes para despolarizar os neurônios (aproximadamente 10 mA/cm^2). Após a corrente elétrica passar através do neuroestimulador ela retorna ao banco de capacitores usando um circuito de recuperação de energia. A aceleração da passagem da corrente elétrica pelo estimulador diminui o aquecimento. O tiristor, os diodos e outros componentes passivos fazem parte de um circuito que dão forma nas ondas de descarga. O custo, a complexidade do desenho, a precisão, o aquecimento, o barulho da bobina e a freqüência são fatores que influenciam na escolha do formato das ondas de descarga. Ondas monofásicas são lentas são mais precisas e podem facilmente ser aplicadas em paralelo e em curto espaço de tempo (pulsos agrupados). As ondas bifásicas são mais rápidas e permitem altas freqüências. As ondas polifásicas produzem aquecimento da bobina e sua energia não pode ser recuperada após cada pulso e ainda produzem grande deformação e barulho na bobina.

Os neuroestimuladores convencionais são circulares ou tem o formato de oito. São compostos de um fio de cobre enrolado em forma de espiral, um sensor de temperatura e um interruptor de segurança que são envoltos por um molde plástico isolante. O campo eletromagnético é gerado devido à

constante mudança de orientação e alternância da corrente elétrica ao passar pela espiral dentro da bobina. A força máxima do campo magnético está relacionada à magnitude da corrente elétrica e ao número de voltas da espiral do neuroestimulador.

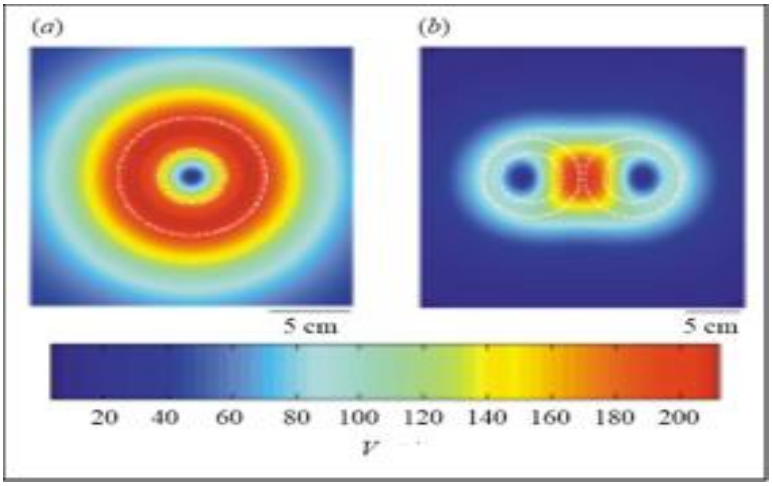
O campo magnético gerado atravessa o escalpo sem atenuação pelos tecidos e sofre enfraquecimento da sua força na razão do quadrado da distância até atingir o valor de zero. A densidade de fluxo magnético imediatamente abaixo da bobina é de 1.5 a 2.5 T, ou seja, dez milhões de vezes maiores que o campo magnético da Terra. O campo magnético das bobinas circulares tem a forma de cone que ganha potência a partir do centro atingindo valor máximo sobre o diâmetro do anel da bobina, Figura 2. As bobinas em forma de oito utilizam duas espirais posicionadas lado a lado formando dois campos magnéticos em forma de cone sobre os anéis, com a vantagem de induzirem correntes elétricas focalizadas nos tecidos, no ponto de intersecção entre os dois campos magnéticos, Figuras 2 e 3.

Figura 2. Representação gráfica tridimensional do formato dos campos magnéticos gerados pelos neuroestimuladores convencionais



Os campos magnéticos gerados pelas bobinas convencionais correspondem a uma área cônica com a base voltada para o neuroestimulador e a potência máxima localizada logo abaixo do círculo da bobina. A potência dos campos gerados diminui à medida que se afastam das bordas do círculo da bobina. A) Bobinas circulares e, B) Bobinas em oito.

Figura 3: Representação gráfica da área estimulada pelos campos magnéticos gerados pelas bobinas convencionais



Na área sobre influência do campo magnético surgem pequenas correntes elétricas nas membranas dos neurônios. A) Nas bobinas circulares o valor máximo da corrente induzida localiza-se na região correspondente ao cone magnético gerado sobre o círculo da bobina, e B) Nas bobinas em forma de oito essa região corresponde à região de intersecção entre os dois cones magnéticos gerados por cada círculo da bobina.

Siglas: *V*= voltagem, em mcV

A duração de cada pulso eletromagnético deve ser de poucos milisegundos para permitir a realização de estimulações com freqüências rápidas (Epstein et al., 1990 e Pascual-Leone et al., 1999). Quando o pulso eletromagnético atinge a região desejada, pequenas correntes elétricas se formam nas membranas dos neurônios e se forem de intensidade suficiente, irão despolarizá-los e gerar potenciais de ação que se propagam e determinam os efeitos biológicos. Segundo Barker et al. (1989), a força da corrente elétrica induzida é proporcional a freqüência da oscilação do campo magnético, portanto será mais forte quanto mais breve for a duração do pulso.

De acordo com Kimbrell et al. (1997), Paus et al. (1977) e Wassermann et al. (1997), a EMT modifica a excitabilidade neuronal local, porém também influencia o funcionamento de núcleos corticais ou subcorticais distantes de acordo com as funções e conexões sinápticas do local estimulado. Segundo George (2003), o eletromagnetismo interage em um pequeno grau com os tecidos, porém a maioria dos seus efeitos é decorrente das correntes elétricas produzidas nos neurônios, diferentemente do que ocorre com a exposição constante e prolongada a campos magnéticos estáticos.

Os aparelhos de EMT permitem várias estratégias de estimulação sendo as mais utilizadas a aplicação de pulsos únicos isolados e a aplicação de séries de pulsos repetidos em um único local, essa ultima conhecida como EMT repetitiva (EMTr).

Os pulsos simples são aplicados com o propósito de estudar os potencias motores e sensitivos evocados, a excitabilidade cortical e realizar mapeamento de regiões encefálicas, enquanto a EMTr é utilizada com o intuito de modificar a função neuronal, facilitando ou inibindo circuitos neuronais nos núcleos estimulados. A EMTr por ser dividida em dois subtipos considerando-se o número de pulsos por unidade de tempo, os efeitos fisiológicos e o grau de risco (Wassermann, 1998). Denomina-se EMTr de baixa freqüência ou lenta quando a freqüência utilizada é igual ou menor que 1 hz e, EMTr de alta freqüência ou rápida quando a freqüência dos estímulos aplicados é maior ou igual a 5 hz. A EMTr rápida facilita a excitabilidade cortical e induz aumento do fluxo sangüíneo, enquanto a EMTr lenta produz efeito inverso (Chen et al., 1997).

Wassermann (1998) cita outras modalidades de EMT que permitem aplicação de pulsos eletromagnéticos agrupados em séries variando independentemente o intervalo e a intensidade de cada pulso (*paired-pulse* e *quadruple-pulse*) ou estimulações simultâneas com duas ou mais bobinas aplicadas e ajustadas independentemente, em diferentes locais do crânio (*multi-channel* EMT).

Recentemente foram desenvolvidos sistemas de localização por imagem e aparelhos de eletroencefalografia que podem ser conectados aos equipamentos e utilizados durante as sessões de EMT, tornando a técnica mais segura e precisa (Krings et al., 1998 e Paus et al., 1998).

Algumas bobinas de estimulação conhecidas como H e H2, que permitem a distribuição de campos magnéticos em três dimensões e

estimulações de estruturas subcorticais profundas (distantes até 6 cm), já estão sendo avaliadas em ensaios clínicos de eficácia para tratamento da obesidade, comportamento aditivo e doença de Parkinson (Roth et al. 2007).

3.2.3 Aplicações

Segundo Jennum et al (1994b), a EMTr lenta pode ser utilizada para tratar doentes com epilepsia potencializando o efeito de drogas anti-epilépticas ou reduzindo a excitabilidade do foco epiléptico e vizinhanças, enquanto a EMTr rápida pode ser utilizada para ativar focos epilépticos de doentes candidatos à cirurgia de epilepsia. A aplicação de pulsos simples isolados ou agrupados ("paired-pulse") ainda é útil para pesquisar a excitabilidade cortical. De acordo com Bae et al. (2007), a EMTr lenta reduz mais de 50% a freqüência das crises em até 38% dos pacientes epilépticos.

A EMTr também é utilizada em estudos de funções cognitivas, na investigação de áreas e mecanismos envolvidas nos processos de memória, atenção, dominância hemisférica e linguagem (Jennum et al., 1994a).

Segundo Pascual-Leone et al. (1994a e b) e Takeuchi et al. (2005), a EMTr pode ser útil no tratamento de pacientes com doença de Parkinson ou acidente vascular encefálico para melhorar o desempenho motor e a acinesia, no entanto, o tratamento de doentes com transtornos do humor permanece a principal aplicação terapêutica da EMTr. De acordo com George et al. (1995), Pascual-Leone et al. (1996), McNamara et al. (2001), Rosa (2003), Martin et al. (2003) e Rumi et al. (2005), existem evidências

científicas para recomendar a EMTr no tratamento da depressão refratária não psicótica como terapia isolada ou co-intervenção.

De acordo com Menkes et al. (1999), McNamara et al. (2001), Couturier (2005), Martin et al. (2003) e Martin et al. (2007), a EMTr pode ser útil no tratamento de doentes com transtorno obsessivo compulsivo, síndrome do pânico, mania e esquizofrenia, entretanto até o momento não há evidências científicas que permitam recomendar o seu uso nessas condições.

3.2.4 Efeitos adversos

Crise epiléptica

Segundo Wassermann (1998), o risco da indução de crise epiléptica é desprezível com o uso da EMT de pulso único ou agrupado, pois alguns autores falharam na indução de crises epilépticas, mesmo após a retirada de anticonvulsivantes e aplicações repetidas de EMT em cirurgias de epilepsia. Esse risco é maior com o uso da EMTr e está associado a histórico de epilepsia, acidente vascular encefálico e esclerose múltipla, ao uso de EMTr rápida, ao número elevado de pulsos por sessão, a estimulação do córtex motor, ao uso de estímulos com intensidade elevada, aos intervalos curtos entre as séries de estimulação e ao uso de medicações que diminuem o limiar convulsivo. De acordo com Bae et al. (2007), o risco da ocorrência acidental de crises em pacientes epilépticos é de 1 a 2 % por indivíduo ou 0.5% para cada 1 000 sessões. Os episódios epilépticos associados à EMTr

são caracterizados pela relação temporal com a sessão e pelo seu caráter benigno, ou seja, são de curta duração, não provocam lesão neuronal ou seqüelas e não desencadeiam síndromes epilépticas. Apesar de raros, o risco não deve ser menosprezado e todas as sessões devem ser realizadas em ambiente hospitalar, adequadamente preparados para atender e minimizar as possíveis complicações de qualquer episódio convulsivo.

Cefaléia

Ocorre em 9.6% das sessões ou em um a cada três indivíduos estudados. É geralmente de fraca intensidade, do tipo tensional ou cervicogênica e origina-se da postura, tensão emocional, contração da musculatura do pericrânio ou da estimulação dos nervos do escalpo durante as estimulações. Melhora com analgésicos comuns e pode vir acompanhada de tontura ou vertigens.

Otalgia e redução da acuidade auditiva

De acordo com Wassermann (1998), o “clique” produzido pela deformação mecânica da bobina energizada tem intensidade de 120-130 dB (bobina posicionada a 10 cm da orelha) e pode exceder os limites de segurança de perda neurosensitiva causando desconforto ou aumento transitório do limiar auditivo em exposições prolongadas. Essas complicações são prevenidas com o uso de protetores auriculares.

Irritação ou queimadura da pele

Os eletródios de EEG utilizados para monitoramento neurofisiológico podem sofrer aquecimento devido à indução de correntes elétricas na sua superfície e causar queimaduras na pele. Este fenômeno está relacionado com o tamanho, condutibilidade dos eletródios e os parâmetros de estimulação. Essas complicações podem ser prevenidas com o uso de equipamentos apropriados e cuidados locais.

Histotoxicidade

Existe o risco potencial de lesão tecidual provocada por uma massa hiperexcitada de neurônios secundária às estimulações intensas e prolongadas. Com o uso da estimulação elétrica cortical, esse risco relaciona-se à densidade da carga máxima (carga de estímulo por fase da onda, dividida pela área de superfície ativa do eletródio) e a carga por fase (quantidade de carga total que passa durante cada fase da onda de estímulo). Segundo McCreery et al. (1990a e b) o risco de histotoxicidade é desprezível com o uso de EMTr, pois períodos prolongados e intensos de estimulação, não provocaram lesões histopatológicas em animais e em seres humanos, o que sugere que os aparelhos usados atualmente não são capazes de atingir os valores críticos para causar dano tecidual.

Segundo Wassermann (1998) há o risco teórico de dano celular por aquecimento induzido pelas correntes eletromagnéticas em áreas com perfusão comprometida (cistos e infartos), porém isso é pouco provável que ocorra, não havendo relatos de tal complicação na literatura.

Outras alterações

Não há relatos de alterações significativas na freqüência cardíaca, pressão arterial, níveis hormonais séricos, funções cognitivas ou na eletroencefalografia após aplicações de EMTr. Apesar disso, o tratamento deve ser monitorizado com eletroencefalograma, eletroneuromiografia e uma bateria simples de testes psicológicos sempre que possível, para detectar eventuais alterações precocemente.

3.2.5 Segurança

Indução de crises epilépticas

A indução de crises epilépticas é a principal preocupação com o uso do método e, felizmente é uma complicação muito rara. De acordo com Hufanagel et al. (1990) somente um paciente epiléptico grave a cada seis testados tem focos ativados por pulsos únicos simples de EMT. Segundo Schüller et al. (1993), um pulso único de EMT desencadeia crises em três pacientes epilépticos a cada dez testados, ou seja, menos freqüentemente que a hiperventilação (seis a cada dez pacientes epilépticos testados). Shulze-Bonhage et al. (1998) aplicaram pulsos simples ou agrupados em 21 pacientes com epilepsia intratável, e foram capazes de induzir aura em apenas um deles, apesar de utilizarem estímulos com 100% da capacidade do estimulador sobre a zona epileptogênica suspeita.

Algumas crises epilépticas e convulsivas acidentais estão descritas na literatura médica, entretanto, após a publicação dos protocolos de segurança, os quais serão descritos a diante, tornou-se uma complicação ainda mais rara.

Protocolos de segurança

O primeiro protocolo de segurança publicado na literatura médica ainda é utilizado e foi sugerido por Wassermann em 1996 durante o "*International Workshop on Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation"* (Wassermann, 1998). O protocolo foi ligeiramente modificado por Chen (1997b) e preconiza:

1. Obter consentimento informado, pois a EMT ainda é considerada técnica experimental e seus efeitos não são totalmente conhecidos;
2. Utilizar os parâmetros das tabelas 1 e 2 quando o efeito da EMTr é incerto ou especulativo, e nos estudos de pesquisa básica com indivíduos normais. Em algumas circunstâncias, quando a expectativa dos benefícios clínicos é elevada, os parâmetros podem exceder as recomendações e serem escolhidos de acordo com metas clínicas para potencializar o efeito desejado;
3. Prever, antecipar e minimizar os riscos. Implementar medidas de segurança com a realização das sessões em ambiente adequado e provido de recursos materiais e humanos para atender prontamente qualquer intercorrência;
4. Utilizar estímulos abaixo do limiar motor;

5. Utilizar pelo menos 5 s de intervalo entre as séries de estimulações com 20 hz e intensidade superiores a 100% do limiar motor (Lm). Aumentar os intervalos quando utilizar intensidades ou freqüências mais elevadas;
6. Realizar monitoramento fisiológico para detectar precocemente disseminação da excitação cortical (visual ou com uso de eletroencefalografia ou eletroneuromiografia);
7. Realizar monitorização neuropsicológica.

Tabela 1. Tempo máximo seguro de duração de uma série simples de EMTr (em segundos), de acordo com a freqüência e intensidade dos estímulos

Freqüência (Hz)	Intensidade (% do limiar motor)												
	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220
1	>1800	>1800	360	>50	>50	>50	>50	27	11	11	8	7	6
5	>10	>10	>10	>10	7,6	5,2	3,6	2,6	2,4	1,6	1,4	1,6	1,2
10	>5	>5	4,2	2,9	1,3	0,8	0,9	0,8	0,5	0,6	0,4	0,3	0,3
20	2.05	1,6	1	0,55	0,35	0,25	0,25	0,15	0,2	0,25	0,2	0,1	0,1
25	1,28	0,84	0,4	0,24	0,2	0,24	0,2	0,12	0,08	0,12	0,12	0,08	0,08

Obs.: Números precedidos por > significam a mais longa duração testada. Não foi evidenciada nenhuma descarga ou disseminação da excitação intra cortical com séries simples de EMTr com o uso dessas combinações de freqüência e intensidade dos estímulos.

Fonte: Wassermann (1998)

Tabela 2. Tempo máximo seguro de duração de uma série simples de EMTr (em segundos) e número de pulsos, de acordo com a freqüência e intensidade dos estímulos

Freqüência (Hz)	Intensidade (% do limiar motor)												
	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220
1	>270/270	>270/270	180/180	50/50	50/50	50/50	50/50	20/20	8/8	8/8	6/6	5/5	4/4
5	10/50	10/50	10/50	10/50	5,7/28	3,9/19	2,7/13	1,95/9	1,8/9	1,2/6	1,1/5	1,2/6	0,9/4
10	5/50	5/50	3,2/32	2,2/22	1,0/10	0,6/6	0,7/7	0,6/6	0,4/4	0,5/5	0,3/3	0,2/2	0,2/2
20	1,5/30	1,2/24	0,8/16	0,4/8	0,3/6	0,2/4	0,2/4	0,1/2	0,2/4	0,2/4	0,2/4	0,1/2	0,1/2
25	1,0/25	0,7/17	0,3/7	0,2/5	0,2/5	0,2/5	0,2/5	0,1/2	0,1/2	0,1/2	0,1/2	0,1/2	0,1/2

Fonte: Chen et al. (1997a)

Segurança do equipamento

Os equipamentos de EMT operam com voltagens letais e superiores a 4 kv, portanto deve-se evitar manipulá-los com as mãos úmidas ou colocar bolsas de gelo ou líquidos sobre o aparelho. Os capacitores dos aparelhos têm aproximadamente 500 j de energia acumulada (equivalente a um peso de 100 kg ao cair uma altura de 50 cm) e somente engenheiros elétricos capacitados e autorizados são competentes para abrir e manipular o equipamento.

Contra-indicações

A EMTr é contra-indicada quando há dispositivos metálicos ou magnéticos intracranianos (clipes de aneurisma, fragmentos metálicos, eletródios ou válvulas), marca-passos, lesões cardíacas graves e aumento da pressão intracraniana.

A EMTr deve ser evitada em gestantes, crianças, usuários de neurolépticos ou antidepressivos, em doentes com histórico de epilepsia, acidente vascular encefálico, esclerose múltipla, e naqueles com dispositivos implantados para infusão de drogas ou estimulação da medula espinal.

3.3 Estimulação magnética transcraniana e dor

O número de trabalhos utilizando a EMTr para investigar as vias nociceptivas, os mecanismos envolvidos na ocorrência da dor aguda e

crônica e o seu possível efeito analgésico têm crescido exponencialmente. Alguns trabalhos sugerem que os efeitos da EMTr aplicada sobre o córtex motor de pacientes com dor crônica intratável pode estar correlacionado ao resultado da estimulação elétrica do córtex motor (EECM) em doentes candidatos ao implante de eletródios epidurais e poderia ser útil como teste prognóstico. Apesar disso, os estudos bem elaborados são escassos e as evidências de que a EMTr proporciona efeito analgésico são suportadas por relatos e séries de casos, estudos experimentais envolvendo indivíduos saudáveis e ensaios abertos cruzados.

A maioria dos estudos em que a EMTr foi utilizada no tratamento de doentes com dor não são controlados, os parâmetros de estimulação utilizados são distintos, os resultados são referentes ao seguimento imediato e após uma única sessão de EMTr, e os pacientes são heterogêneos. Entretanto, os resultados preliminares sugerem que a EMTr proporciona efeito analgésico dependente do local estimulado, da origem e da localização da dor. Segundo alguns autores, o efeito pode ser potencializado e prolongado pela realização de sessões repetidas, estimulações do córtex motor primário e a aplicação de estímulos com alta freqüência.

Em nossa revisão da literatura observamos cinco estudos duplos cegos, controlados, com desenho paralelo e sessões repetidas de estimulação. Em todos eles, foram utilizados EMTr rápida aplicada sobre o córtex motor primário e os efeitos foram positivos quanto à percepção e alívio da dor.

Outras estratégias e alvos de estimulação também são descritos como eficazes, a exemplo da área motora suplementar, o córtex pré-frontal dorso lateral, e freqüências lentas. No Quadro 2 (Anexo A) encontram-se relacionados os principais estudos utilizando a EMT no tratamento e pesquisa da dor e serão comentados a seguir.

3.3.1 Estudos experimentais com dor evocada

Topper et al. (2003) observaram o efeito da EMTr (15 hz, 110% do Lm, série única de 2 s) sobre as vias nociceptivas em 4 voluntários saudáveis. A dor foi evocada pela imersão da mão em água gelada durante um minuto em dez ocasiões separadas quando os pacientes relatavam o desconforto a cada cinco segundos. A EMTr foi aplicada em vários locais no crânio, de acordo com o Sistema Internacional 10-20 de eletroencefalografia, no entanto, nenhuma delas proporcionou alteração na percepção da dor.

Kanda et al. (2003) estudaram a influência da aplicação de EMT (*paired pulses*, 120% do Lm, intervalo de 50 ms entre os pulsos) aplicadas em diversas áreas do córtex cerebral, sobre o processamento da dor evocada pela aplicação de laser de CO_2. A percepção dolorosa foi mais intensa quando a EMT foi aplicada na área correspondente ao córtex somestésico primário e houve aumento da tolerância à dor quando a região estimulada foi a área correspondente ao córtex frontal medial (Fz). Os autores concluíram que o córtex frontal medial tem estruturas importantes relacionadas aos mecanismos moduladores da dor e, portanto a sua

estimulação poderia ser utilizada para tratar a dor. Acredita-se que a estimulação dessa região possa ativar o córtex do giro do cíngulo anterior, estrutura importante no processamento da dor.

Tamura et al. (2004a) estudou o efeito da EMTr lenta (1 hz durante 5 min., 600 pulsos, 130% do Lm) aplicada sobre o córtex motor na percepção da dor aguda evocada pela injeção de capsaicina (fibras-C). Adicionalmente, foi avaliado a influência da EMTr no fluxo sangüíneo regional encefálico com a tomografia por emissão de fóton simples (SPECT). O estudo foi controlado com placebo e com indivíduos sem intervenção. A injeção de capsaicina no braço, correspondente à área M1 estimulada, evocou sensação dolorosa que durou mais de uma hora e os autores observaram redução significativa na percepção da intensidade da dor no grupo tratado com EMTr, correlacionada alterações ipsilaterais no fluxo sangüíneo (aumento no córtex da região caudal do giro do cíngulo e redução no córtex da área pré-motora frontal). Tamura et al. (2004b) repetiram o experimento anterior provocando a dor com laser infravermelho (fibras A-δ), avaliando adicionalmente o potencial evocado, e observaram que após a EMTr havia aumento da percepção subjetiva da dor evocada pelo laser correlacionada positivamente com às amplitudes das ondas N2 e P2. Embasados nesses dois estudos, os autores concluíram que a estimulação com 1 hz provoca efeitos opostos nas fibras sensitivas, ou seja, facilitam a transmissão dolorosa pelas fibras A-δ e suprimem a dor conduzida pelas fibras C; possivelmente em decorrência da ativação de mecanismos moduladores presentes no giro do cíngulo que se interconecta com o córtex motor estimulado.

Johnson et al. (2006) avaliaram o limiar sensitivo e doloroso evocados por estímulos térmicos em pacientes com lombalgia crônica, após uma única sessão de EMTr rápida (20 hz), aplicada sobre o córtex motor. Os autores observaram que os indivíduos tratados com EMTr apresentaram aumento dos limiares sensitivos e de dor, quando a sensação é evocada pelo calor. Paradoxalmente, os mesmos sujeitos, apresentaram diminuição de ambos os limiares quando a dor é evocada pelo frio.

Yoo et al. (2006) observaram em um estudo em voluntários normais, controlado com placebo, que uma única sessão de EMTr (10 hz, 900 pulsos, 90% do Lm) aplicada sobre o córtex motor provoca aumento do limiar sensitivo e de tolerância à dor, enquanto a estimulação do córtex frontal medial provoca diminuição do limiar de tolerância à dor. Segundo os autores a estimulação do córtex frontal medial poderia aumentar a excitabilidade do córtex do giro do cíngulo anterior e transmitir-se para núcleos talâmicos mediais resultando na redução da tolerabilidade à dor.

3.3.2 Estudos com dor crônica

Migita et al. (1995) propuseram a EMTr como teste prognóstico para o implante de eletródios para estimulação do córtex motor com finalidade analgésica e relatam a experiência da aplicação de uma série única de EMTr (0.2 hz, 200 pulsos, 100% Lm) sobre o córtex motor de dois pacientes com dor central, candidatos à essa modalidade de tratamento cirúrgico. Um paciente (com antecedente de hemorragia talâmica) apresentou 30% de

melhora da dor e foi submetido ao implante do eletródio com sucesso. No outro paciente (com paralisia cerebral e talamotomia) não houve qualquer melhora e o eletródio não foi implantado.

Reid et al. (2001) relataram um doente com dor facial bilateral atípica e depressão, previamente medicado com analgésicos e antidepressivos potentes, que reduziu em 42% a intensidade da dor sem melhora do humor, após 14 sessões de EMTr (30 séries de 2 s, 20 hz, 100% Lm) aplicadas sobre o córtex pré-frontal esquerdo.

Lefaucheur et al. (2001a) aplicaram em 14 pacientes (dor talâmica ou neuralgia do trigêmeo) uma sessão de EMTr (10 hz, 20 séries de 5 s, 80% do Lm e intervalos de 55 s) sobre a região do córtex motor correspondente ao local acometido e uma sessão de estimulação placebo, de acordo com um protocolo cruzado separadas por um intervalo de três semanas. Os autores observaram diminuição significativa da dor após o tratamento com EMTr que perdurou até o oitavo dia após o término da estimulação.

Lefaucheur et al. (2001b) estudaram o efeito analgésico e a influência da freqüência, após a aplicação de EMTr (0,5 hz, 10 hz e placebo) em dezoito pacientes portadores de dor central e lesão do plexo braquial. Cada paciente recebeu uma sessão de cada técnica de estimulação, durante 20 min., na intensidade de 80% do Lm, separadas por um intervalo de 3 semanas. Quando foi aplicado a EMTr com 10 hz, a duração de cada série foi de 5 s e o intervalo entre elas foi de 55 s. Os autores observaram significativa redução da dor após a aplicação da EMTr, maior após as séries com 10 hz, contudo o efeito foi muito curto e sem valor terapêutico. Os

autores sugeriram a investigação de séries repetidas de estimulações para potencializar o efeito.

Rollnik et al. (2002) trataram 12 pacientes (dor crônica) com uma única sessão de EMTr (20 séries, 20 hz por 2 s, 80% do Lm) sobre o córtex motor e uma sessão de estimulação placebo, de acordo com um protocolo cruzado, e observaram melhora transitória em seis (durante 5 minutos) e prolongada em dois deles (até 6 dias). Apesar do resultado não ser estatisticamente significativo, os autores consideraram os resultados encorajadores e recomendaram pesquisas com uso de protocolos alternativos em busca de melhores resultados.

Canavero et al. (2002) aplicaram EMTr (0.2 hz, 200 pulsos, 100% Lm) ou placebo sobre o córtex motor em 9 pacientes com dor central de várias etiologias e observaram que houve melhora em 4 pacientes tratados com EMTr. Este achado foi coincidente com bons resultados na estimulação elétrica cortical com eletródios implantados posteriormente. Os autores concluíram que o método pode ser útil como teste prognóstico para selecionar candidatos à estimulação cortical.

Töpper et al. (2003) realizaram uma série de pequenos estudos sobre os efeitos da EMTr em doentes com dor crônica. Dois pacientes com dor decorrentes de avulsão de raízes do plexo braquial foram tratados para avaliar o efeito imediato da EMTr (15 hz, séries de 2 s, intervalo de 60 s, 110% Lm) aplicada em vários locais do córtex cerebral (Sistema Internacional 10-20) e observaram aumento transitório da percepção da dor em alguns locais e diminuição em outros (córtex parietal contralateral a dor).

Adicionalmente, aplicaram EMTr sobre córtex parietal durante quatro semanas (1 hz, 12 min., 110% do Lm ou com 10 hz, 110% do Lm, 20 séries de 2 s e intervalos de 60 s) e observaram que os pacientes apresentaram melhora da dor transitoriamente, independente da freqüência utilizada. A percepção da dor evocada pela imersão da mão em água gelada, não foi alterada após a aplicação da EMTr em quatro voluntários saudáveis. Segundo os autores, esses resultados não favoreceram o uso da EMTr no tratamento da dor, porém suportaram a hipótese de que na ocorrência da dor do membro fantasma está envolvida a disfunção da atividade do córtex parietal.

Lefaucheur et al. (2004a) descreveram uma doente com dor neuropática intratável após lesão do plexo braquial que obteve alívio e controle dos sintomas durante 16 meses, graças as sessões mensais de EMTr (freqüência de 10 hz) aplicadas sobre a área motora correspondente a mão doente. Nesse período, em três ocasiões, foi aplicada estimulação placebo e observado recaída dos sintomas.

Lefaucheur et al. (2004b) observaram melhora da dor e função dos membros em 3 pacientes com distonia generalizada secundária a encefalite, prematuridade e intoxicação por dissulfiram, após a aplicação de EMTr sobre o córtex motor (1 hz, 1200 pulsos, 90% do Lm) durante cinco dias consecutivos.

Lefaucheur et al. (2004c) aplicaram em 60 pacientes com dor neuropática unilateral intratável (talâmica, tronco encefálico, plexo braquial ou lesão da medula espinal) uma sessão de EMTr sobre o córtex motor da

mão do lado afetado (10 hz, 20 séries com duração de 5 s e intervalo de 55 s) e uma sessão de estimulação placebo, com intervalo de 3 semanas entre si, de acordo com um protocolo cruzado. Os autores observaram redução significativa da dor após as sessões de EMTr, maior nos doentes com dor facial. Os piores resultados foram observados nos doentes com dor resultante de acidente vascular no tronco encefálico.

Brighina et al. (2004) aplicaram em onze pacientes com enxaqueca crônica uma seqüência de doze sessões de EMTr (20 hz, 90% do Lm, 10 séries de 2 s, intervalo de 30 s) ou placebo, sobre o córtex pré-frontal dorso-lateral esquerdo, de acordo com um protocolo duplo-cego, randomizado, com grupos paralelos, e observaram melhora significativa no grupo tratado com EMTr. Segundo os autores, a melhora poderia ser explicada pela modulação da transmissão serotoninérgica dos receptores $5HT_2$ ou $5HT_1$ ou pela ação sobre mecanismos moduladores relacionados à percepção e controle da dor mediado pelo córtex pré-frontal dorso-lateral.

Khedr et al. (2005) aplicaram 5 sessões consecutivas de EMTr (20 hz, 10 séries de 10 s, 80% do Lm) sobre o córtex motor ou placebo, em 48 pacientes com dor crônica intratável (neuralgia do trigêmeo e dor pós-acidente vascular), obedecendo um protocolo randomizado de grupos paralelos. Os autores observaram melhora significativa dos escores de dor (até a segunda semana de acompanhamento) no grupo de doentes tratados com EMTr.

Sampson et al. (2006), observaram que quatro doentes com fibromialgia e depressão tratados com EMTr (1 hz, 2 séries de 800 pulsos

com intervalo de 60 s, 110% Lm), aplicados sobre o córtex pré-frontal dorso-lateral direito por 4 semanas (18 a 20 sessões), melhoram significativa da dor independentemente da melhora do humor. Em dois pacientes a dor desapareceu durante as sessões e em um terceiro, foram intercalados aleatoriamente, 10 sessões de estimulação placebo que não reproduziu os efeitos da EMTr. Apesar de o estudo ser limitado pelo número pequeno de pacientes, grupo controle insuficiente e o fato da dor não ser foco principal, os autores concluíram que houve efeito analgésico significativo, independentemente do efeito sobre o humor que foi inexistente.

André-Obadia et al. (2006) aplicaram uma sessão única de EMTr sobre o córtex motor (1 560 pulsos, 1 hz, 90% do Lm ou 600 pulsos, 20 hz, 20 séries de 2 s, intervalo de 28 s) ou placebo, de acordo com um protocolo cruzado e duplo cego, em 14 pacientes com dor neuropática crônica de várias etiologias. Os autores observaram diminuição significativa da dor com estimulação com 20 hz e aumento da percepção dolorosa com 1 hz. Houve também correlação positiva entre o resultado da estimulação com 20 hz e a melhora proporcionada com o implante de estimuladores epidurais corticais e tratamento analgésico definitivo realizado em dez pacientes.

Lefaucheur et al. (2006) trataram 36 pacientes com dor crônica, divididos em dois grupos de acordo com o local acometido (mão ou face), aplicando uma sessão de EMTr (10 hz, 12 séries de 10 s, 90% Lm) sobre a área motora da mão, do braço e da face, contralaterais ao lado acometido, de acordo com um protocolo aberto. Todos os locais foram estimulados em todos os pacientes, com intervalo de quatro semanas. Os autores

observaram que todos eles induziram analgesia, porém o efeito foi mais intenso quando a área adjacente a área correspondente ao córtex motor do local acometido pela dor foi estimulada. De acordo com os autores, na analgesia induzida pela EMTr não existe uma correlação somatotópica entre a área estimulada e a área doente, diferentemente da analgesia induzida pela estimulação do córtex motor, possivelmente por que os mecanismos de ação são diferentes.

Defrin et al. (2007) observaram aumento do limiar da dor evocada pelo calor e melhora da depressão em 11 doentes paraplégicos (mielopatia traumática torácica) após a aplicação de EMTr na região do vértex (5 hz, 10 séries de 10 s, 115% Lm, intervalo de 30 s), segundo um protocolo duplo cego, randomizado e com grupos paralelos, durante quatro semanas de acompanhamento.

Saitoh et al. (2007) aplicaram três protocolos diferentes de EMTr (1 hz, 5 hz ou 10 hz) com 500 pulsos e intensidade de 90% do Lm, sobre o giro pré-central em 13 pacientes portadores de dor neuropática intratável (lesão medular ou nervo periférico e acidente vascular encefálico) com intervalo de 48 horas entre si e observaram redução da dor com estimulação nas freqüências de 5 e 10 hz. Também houve correlação positiva entre a freqüência de 10 hz e a ausência de lesão cerebral com a intensidade da analgesia proporcionada pela estimulação.

Avery et al. (2007) observaram melhora da dor global (questionário SAFTEE - *Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects*) e da depressão durante duas semanas, em pacientes com depressão maior

tratados com 15 sessões de EMTr (10 hz, 32 séries de 5 s, 110% Lm) sobre o córtex pré-frontal dorso-lateral, em um estudo unicego, controlado com placebo, randomizado com grupos paralelos. Segundo os autores, os dados ajustados demonstraram que a melhora da dor foi independente do efeito antidepressivo, entretanto, esses resultados devem ser analisados criteriosamente, pois o estudo é limitado pelo instrumento utilizado para medir o efeito analgésico e a dor não ser o foco principal.

Passard et al. (2007) observaram melhora da dor em 30 pacientes com fibromialgia após a aplicação de 10 sessões de EMTr (10 hz, 80% Lm, 25 séries de 8 s, 52 s de intervalos) sobre o córtex motor esquerdo da mão, de acordo com um protocolo controlado com placebo, duplo cego e randomizado. Os autores também observaram que a melhora da dor foi acompanhada do aumento do limiar a dor, durou até o 15º dia após o encerramento do tratamento, foi acompanhada da melhora de vários aspectos na qualidade de vida (sono, fadiga, cansaço, atividade geral) e foi independente dos efeitos sobre o humor.

4 PACIENTES E MÉTODOS

O estudo foi realizado no HCFMUSP entre junho de 2005 e junho de 2006, envolvendo a participação do Centro de Dor e do Grupo de Estimulação Magnética Transcraniana e, abrangeu três etapas que serão descritas a seguir.

1ª etapa: Planejamento

a. Planejamento e elaboração do projeto de pesquisa;

b. Submissão do projeto à Comissão de Ética do Hospital;

c. Treinamento dos colaboradores;

d. Convocação e seleção dos pacientes.

2ª etapa: Preparação

a. Padronização do tratamento clínico, envolvendo a orientação da terapia física e titulação das medicações;

b. Constatação da refratariedade ao tratamento padrão.

3ª etapa: Ensaio Clínico

a. Randomização;

b. Intervenção e mascaramento;

c. Seguimento;

4ª etapa: Análise estatística e conclusão do estudo.

Ética

O estudo fez parte unicamente de um programa de doutorado e não recebeu aporte ou subsídio financeiro de qualquer instituição ou indústria. Os pacientes foram convidados e participaram voluntariamente do estudo, sem compensação financeira ou material, através de contato telefônico ou por carta. Todos eles foram selecionados exclusivamente devido à ocorrência da SCDR, gravidade da doença e possibilidade de comparecerem regularmente ao hospital para realização do tratamento e das avaliações. Todos participantes foram informados sobre o caráter experimental da intervenção, riscos e benefícios esperados, bem como de sua inclusão aleatória em um dos grupos de tratamento, que consistiu da realização do tratamento padrão para SCDR associado à EMTr ou à estimulação magnética transcraniana placebo. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq – da Diretoria Clínica do HCFMUSP em 13 de outubro de 2.004 (protocolo de pesquisa nº 590/04, Anexo B) e todos os participantes assinaram o consentimento formal e o Termo de Consentimento Esclarecido (Anexo C) para inclusão e permanência no estudo.

Pacientes

Foram convidados a participar do estudo somente pacientes com diagnóstico de SCDR localizada no membro superior e refratária ao tratamento padronizado no Centro de Dor do HCFMUSP por pelo menos

seis meses e residentes na cidade de São Paulo. Esses critérios foram estabelecidos para melhorar a adesão e possibilitar a uniformização do tratamento. Consideramos refratários ao tratamento, os pacientes avaliados com escores superiores a cinco, de acordo com a escala visual analógica para dor (EVA) e que não apresentaram redução de ao menos 50% dos valores iniciais após terem realizado pelo menos seis meses de tratamento. Foram considerados como tratamento padrão aqueles em que o atendimento foi multidisciplinar, orientados pelo Centro de Dor do HCFMUSP e que utilizaram no mínimo politerapia analgésica oral associada a outras duas modalidades terapêuticas descritas abaixo:

1. Terapia física: incluindo desativação de pontos gatilho, atividade aeróbica de baixo impacto, massoterapia, cinesioterapia, alongamento ou hidroterapia;
2. Fisioterapia antiinflamatória e analgésica: envolvendo a utilização de termoterapia, eletroterapia ou ultra-som, acupuntura ou eletroacupuntura;
3. Terapia ocupacional;
4. Bloqueio do SNS associado à terapia física: incluindo bloqueios regionais (somático ou epidural), bloqueio do gânglio estrelado ou bloqueio endovenoso com guanitidina.

Cinqüenta e quatro pacientes atenderam à solicitação para participarem do estudo e foram avaliados utilizando-se uma entrevista estruturada. Os elegíveis foram incluídos no estudo se atenderam aos

critérios de inclusão apresentados no Quadro 3 e não apresentassem quaisquer dos critérios de exclusão apresentados no Quadro 4.

Quadro 3. Critérios de inclusão

1.	Síndrome complexa de dor regional (IASP, 1994) acometendo pelo menos um dos membros superiores
2.	Escores de dor superiores a cinco na escala visual analógica de dor (EVA)
3.	Resultado insatisfatório ao tratamento (redução inferior a 50% nos escores da EVA)

Quadro 4. Critérios de exclusão

1.	História de traumatismo cranioencefálico grave, epilepsia ou acidente vascular cerebral
2.	Portadores de dispositivos metálicos ou eletrônicos implantados (marca-passo cardíaco, *stents*, eletródios epidural e cerebral, sistemas de infusão de drogas ou clipes intracranianos)
3.	Doenças sistêmicas graves
4.	Comportamento aditivo e doenças psiquiátricas graves, exceto transtornos do humor sem risco de suicídio
5.	Recusa em participar do estudo ou não adesão às orientações iniciais
6.	Recusa em serem distribuídos aleatoriamente em um dos grupos de tratamento ou com contra-indicações para qualquer um deles
7.	Gestação

Inicialmente foram excluídos 26 pacientes, principalmente devido à impossibilidade de comparecimento diário ao hospital, a qual foi a causa exclusiva em dez casos. Outras causas de exclusão foram:

a) Depressão pós-parto grave com risco de suicídio: um caso;

b) Recusa do paciente em participar do estudo: oito casos;

c) Diagnóstico incorreto ou presença de outra doença que dificultou o delineamento clínico ou atuou como fator de confusão: três casos de fibromialgia, dois casos de lesão actínica e um caso de avulsão de raízes do plexo braquial;

d) Ausência de sintomas no momento da avaliação: três casos.

Preparação

Os 28 pacientes restantes, após a avaliação e a seleção inicial, foram incluídos na fase de preparação e acompanhados por quatro semanas quando foi realizada a padronização da terapia física e a titulação dos medicamentos permitidos durante o estudo. Nesse período, os pacientes também foram treinados para a realização das avaliações e orientados a não realizarem ou comunicarem imediatamente a realização de qualquer outra terapia, indicada por médico ou não. Nessa fase, outros cinco pacientes foram excluídos do estudo, por motivos diversos, conforme descrito abaixo:

a) Melhora significativa da dor: dois casos;

b) Gravidez: um caso;

c) Não adesão: um caso;

d) Inadequação ao método: um paciente que se demonstrou incapaz de receber a EMT devido à fobia.

Terapia Física

Todos os pacientes foram incluídos em um programa de atividade física aeróbica e de baixo impacto no Centro de Dor da divisão de

reabilitação do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do HCFMUSP, orientado por fisioterapeutas e fisiatras. O programa incluiu orientação e realização de exercícios de alongamento, cinesioterapia, relaxamento, reeducação postural global, estimulação da sensibilidade e propriocepção. O programa durou todo período de preparação e tratamento com as sessões de EMT, foi realizado na freqüência de três vezes por semana com a recomendação de que as atividades orientadas fossem executadas diariamente em domicílio.

Medicamentos

Os medicamentos em uso pelos pacientes foram permitidos, padronizados e titulados, conforme a descrição abaixo:

a) Amitriptilina: 50 mg ao dia, por via oral e ao deitar;

b) Carbamazepina: 400 mg ao dia, por via oral, em duas tomadas;

c) Naproxeno: 500 mg ao dia, por via oral, em duas tomadas;

d) Clorpromazina: 25 mg ao dia, por via oral, em três tomadas.

O controle do uso das medicações foi realizado pelo relato verbal dos próprios pacientes.

Randomização

Imediatamente após o encerramento do período de preparação, os 23 pacientes restantes foram randomizados em dois grupos de tratamento utilizando uma tabela de números aleatórios, gerada por um programa de

computador. Os grupos de doentes assim arranjados, foram denominados de grupo experimental (EMTr) e grupo placebo (EMTp).

Intervenção, segurança e mascaramento

O estudo permaneceu duplamente encoberto durante todas as suas fases. O contato entre os pacientes, independente do grupo de tratamento, foi evitado pela utilização de salas de espera separadas e a realização de sessões individuais de EMT, em horários diferentes e pré-agendados.

O grupo experimental realizou dez sessões diárias e seguidas de EMTr, com pausas aos sábados e domingos. Os parâmetros de estimulação utilizados foram:

a) Vinte e cinco séries de estimulação magnética por sessão, com pulsos na freqüência de 10 hz e intensidade de 100% do Lm;

b) Séries com duração de 10 segundos;

c) Intervalo de 60 segundos entre as séries;

d) Neuroestimulador posicionado sobre a área do escalpo correspondente ao córtex motor primário da mão doente.

As estimulações foram realizadas utilizando um estimulador magnético Dantec Magpro® (Medtronic, Minesota, EUA) provido de uma bobina em formato em oito, com 70 mm de diâmetro. Durante as estimulações, o eixo principal da bobina foi orientando perpendicularmente à linha média, com o cabo voltado para a região occipital, de forma que o

centro da bobina e sua superfície permaneceram posicionados tangentes ao centro do alvo.

O grupo EMTp também realizou dez sessões de estimulação magnética placebo, utilizando um equipamento semelhante do mesmo fabricante, com a mesma configuração e ruído, que no entanto não gerou pulsos eletromagnéticos quando ativado. Todos os demais parâmetros da EMTr foram simulados durante as sessões de EMT placebo.

O Lm foi definido como a mais baixa voltagem de estímulo necessária para gerar potenciais motores evocados com pelo menos 0,05 mv no músculo *abdutor pollicis brevis* em repouso, em cinco de dez tentativas, posicionando a bobina no ponto ótimo, definido como o local onde os potenciais motores são obtidos com maior facilidade. O Lm e o ponto ótimo foram determinados utilizando-se um eletromiógrafo de superfície.

Cada sessão de estimulação foi realizada individualmente por um médico em um consultório situado dentro do hospital, provido de leitos de observação, monitor cardíaco, oxímetro de pulso, drogas e material para suporte básico de vida e ressuscitação. Durante as sessões de estimulação, os músculos extensor radial do carpo e bíceps foram monitorados visualmente e com eletródios de superfície para detectar-se eventual disseminação da excitação cortical. Para eventuais emergências, contou-se também com os recursos da retaguarda do Pronto Socorro do HCFMUSP, localizado estrategicamente próximo ao laboratório de EMT, com rápido e fácil acesso. Para a realização das sessões de estimulação, os pacientes foram orientados a comparecer com pelo menos um acompanhante

responsável e maior de idade, a usar protetores auriculares de silicone fornecidos pela equipe e que mantivessem jejum de seis horas. As sessões se realizaram com os pacientes sentados confortavelmente em uma cadeira reclinável e o tratamento foi considerado adequado quando o paciente realizou todas as dez sessões completas de estimulações.

***Seguimento e instrumentos* de avaliação**

O seguimento dos pacientes foi realizado por meio de entrevistas e exames clínicos, realizados por uma equipe de médicos, psicólogos, fisioterapeutas e estudantes voluntários, treinados previamente. Os diferentes momentos considerados no estudo estão descritos abaixo e representados na Figura 4:

- T0: último dia da fase de preparação;
- T1: dia da primeira sessão de EMT;
- T2: dia da segunda sessão de EMT;
- T3: dia da terceira sessão de EMT;
- T4: dia da quarta sessão de EMT;
- T5: dia da quinta sessão de EMT;
- T6: dia da sexta sessão de EMT;
- T7: dia da sétima sessão de EMT;
- T8: dia da oitava sessão de EMT;
- T9: dia da nona sessão de EMT;

- T10: dia da décima sessão de EMT;
- T11: sétimo dia após a última sessão de EMT;
- T12: nonagésimo dia após a última sessão de EMT.

Figura 4. Desenho do estudo

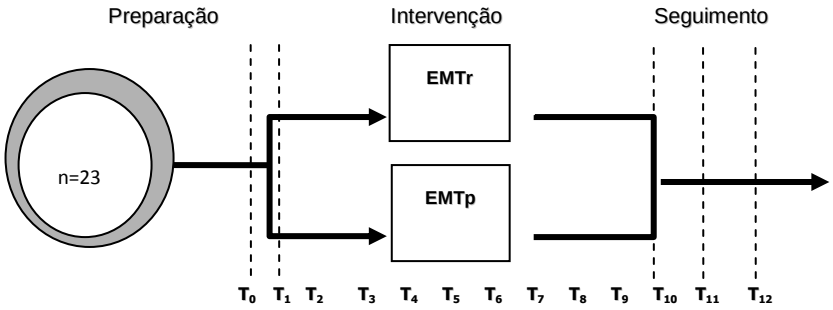


Figura 4. Desenho do estudo: n = 23, randomizado, duplamente encoberto, dois grupos paralelos, EMTr como co-intervenção, controlado com placebo e com três meses de seguimento. T0 corresponde ao último dia da fase de preparação que durou 30 dias, período em que se realizou a padronização do tratamento clínico. O intervalo entre T1 e T10 corresponde ao período em que os doentes receberam o tratamento com as estimulações magnéticas transcraniana. Durante todo o estudo os grupos receberam o tratamento padrão (terapia física associada à medicação analgésica).

Siglas: EMTp = estimulação magnética transcraniana placebo, **EMTr** = estimulação magnética transcraniana repetitiva, **T0** = último dia da fase de preparação; **T1-T10** = momentos nos quais se realizaram as sessões de EMT e onde o número junto a cada letra "T", corresponde ao número da sessão; **T11** = sétimo dia após o término do tratamento; **T12** = nonagésimo dia após o término do tratamento.

No início do estudo realizaram-se entrevistas médicas com a intenção de confirmar o diagnóstico, constatar a refratariedade do caso e coletar informações referentes aos aspectos evolutivos, intensidade dos sintomas e dados demográficos de cada doente. Nessa fase, os pacientes também se submeteram a uma avaliação psiquiátrica utilizando-se do SCID-P (*Structured Clinical Interview for DSM-IV*) - *version 2.0, aplicada* por dois psicólogos e, responderam a um questionário para avaliar a segurança da aplicação da EMTr (Anexo M), aplicado por estudantes de medicina.

As outras variáveis de interesse foram consideradas utilizando-se diferentes instrumentos e momentos relacionados abaixo:

a) **Dor:** a escala visual analógica de dor (EVA) foi utilizada para caracterizar a percepção da dor espontânea em todos os momentos, Anexo D. Durante a fase das estimulações ela foi aplicada antes e após cada sessão e, considerou-se a média aritmética desses dois valores para a análise estatística.

Também foram utilizados nos momentos T0, T11 e T12, os questionários de dor de McGill (QM) e o questionário PIQ-6 (*Pain Impact Questionnaire*) com o objetivo de caracterizar e avaliar os descritores, os aspectos emocionais e as repercussões determinadas pela dor na vida diária dos doentes, Anexos E e F.

b) **Capacidade funcional**: o comprometimento das funções dos membros superiores foi estimado utilizando-se o questionário DASH (*Disabilities of the Arm, Shouder and Hand*) aplicados nos momentos T0, T11 e T12 (Anexo G).

c) **Humor:** para avaliar a presença de transtornos do humor, sua gravidade e a repercussão do tratamento sobre esses aspectos, foram utilizadas as Escalas de Hamilton para depressão (EHD) e ansiedade (EHA), nos momentos T0, T11 e T12, Anexo H e I.

d) **Qualidade de vida:** os aspectos relacionados à qualidade de vida dos doentes e a influência do tratamento sobre eles, foram

avaliados nos momentos T0, T11 e T12, utilizando-se o questionário SF-36.

Análise estatística

Foi utilizado o software estatístico S.A.S. (*Statistical Analysis System*), versão 8, para a análise estatística dos dados.

As variáveis categorizadas, das características basais dos grupos e dos efeitos colaterais do tratamento, foram comparadas entre os grupos de tratamento aplicando-se o teste exato de *Fisher*.

As variáveis numéricas, das características basais dos grupos de tratamento, foram analisadas aplicando-se o teste t (*student*).

A comparação entre os efeitos do tratamento entre os grupos EMTr e EMTp foram realizadas através da técnica de análise de variância para medidas repetidas, tendo como variável resposta as médias dos escores dos questionários de avaliação (EVA, PIC-6, EHA, EHD, QM, DASH, SF-36) de cada grupo, e os fatores explicativos o tratamento, o momento da avaliação e a interação entre tratamento e momento de avaliação. Quando a interação entre tratamento e momento da avaliação foi estatisticamente significativa, realizaram-se comparações para verificar quais mudanças ao longo do tempo contribuíram para esse achado. O nível de significância adotado nas comparações foi de 5%.

5 RESULTADOS

Características clínicas e demográficas

As principais características clínicas e demográficas da amostra estão resumidas nas Tabelas 3.1 e 3.2.

Tabela 3.1. Distribuição de doentes com SCDR quanto às suas características clínicas e sócio-demográficas. Amostra de doentes refratários, residentes em São Paulo, tratados na Clínica de Dor do HCFMUSP. Junho de 2005

		Grupo			
		EMTr	**EMTp**	**Total**	**teste t (p)**
	N(%)	12 (52,17)	11 (47,83)	23 (100)	
Idade (anos)	Média	43,5	40,6	42,1	0,5444
	DP	12,1	9,9	11,0	
	mín-máx	22-65	26-61	22-65	
Escolaridade (anos)	Média	7,8	9,4	8,6	0,3912
	DP	4,9	3,2	4,2	
	mín-máx	1-15	4-15	1-15	
Renda per capita (R$)	Média	445,10	477,42	461,26	0,8542
	DP	371,93	439,68	397,75	
	mín-máx	100,00-1200,00	60,00-1666,67	60,00-1666,67	
Número de anti-inflamatórios	Média	4,75	5,91	5,30	0,3473
utilizados previamente	DP	1,82	3,73	2,88	
(princípios ativos)	mín-máx	2-7	2-13	2-13	
Número de antidepressivos	Média	1,58	2,00	1,78	0,3502
utilizados previamente	DP	0,90	1,18	1,04	
(princípios ativo)	mín-máx	1-3	1-5	1-5	
Número de opióides	Média	1,25	1,00	1,13	0,5978
utilizados previamente	DP	1,14	1,10	1,10	
(princípios ativo)	mín-máx	0-3	0-3	0-3	
Número de anticonvulsivantes	Média	1,25	0,55	0,91	0,0080
utilizados previamente	DP	0,62	0,52	0,67	
(princípios ativo)	mín-máx	0-2	0-1	0-2	
Número de neurolépticos	Média	0,67	0,73	0,70	0,7655
utilizados previamente	DP	0,49	0,47	0,47	
(princípios ativo)	mín-máx	0-1	0-1	0-1	

Siglas: DP = desvio padrão; **EMTp** = grupo tratado com estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = grupo tratado com estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **mín**.= mínimo; **máx.**= máximo.

Tabela 3.2. Distribuição de doentes com SCDR quanto às suas características clínicas e sócio-demográficas. Amostra de doentes refratários, residentes em São Paulo, tratados na Clínica de Dor do HCFMUSP. Junho de 2005

		Grupo						
		EMTr		EMTp		Total		
Variável		n	%	n	%	n	%	Fisher p
Total		12	100,0	11	100,0	23	100,0	
Sexo	Masculino	5	41,7	4	36,4	9	39,1	1,0000
	Feminino	7	58,3	7	63,6	14	60,9	
Cor	Branco	10	83,3	8	72,7	18	78,3	0,7842
	Negro	1	8,3	1	9,1	2	8,7	
	Mulato	1	8,3	2	18,2	3	13,0	
Situação Profissional	Empregado	1	8,3	0	0,0	1	4,3	0,4687
	Afastado	5	41,7	7	63,6	12	52,2	
	Aposentado	4	33,3	3	27,3	7	30,4	
	Nunca trabalhou	2	16,7	0	0,0	2	8,7	
	Desempregado	0	0,0	1	9,1	1	4,3	
Benefícios financeiros ou ajuda social	Sim	8	66,7	9	81,8	17	73,9	0,6404
Membro acometido	Não dominante	3	25,0	2	18,2	5	21,7	1,0000
	Dominante	9	75,0	9	81,8	18	78,3	
Etiologia	Traumática	6	50,0	3	27,3	9	39,1	0,6802
	DORT	5	41,7	7	63,6	12	52,2	
	Outros	1	8,3	1	9,1	2	8,7	
Imobilização prolongada	Sim	7	58,3	6	54,5	13	56,5	1,0000
IASP	Sim	12	100,0	11	100,0	23	100,0	*
Sintomas	Hemi-síndrome sensitiva	6	50,0	5	45,5	11	47,8	1,0000
	Tremor	10	83,3	7	63,6	17	73,9	0,3707
	Distonia	6	50,0	6	54,5	12	52,2	1,0000
	Distonia ou tremor	10	83,3	8	72,7	18	78,3	0,6404
	Sensação de membro desconectado	9	75,0	10	90,9	19	82,6	0,5901
Terapias prévias	Bloqueio do gânglio Estrelado	3	25,0	3	27,3	6	26,1	1,0000
	Bloqueio simpático com Guanitidina	3	25,0	1	9,1	4	17,4	0,5901
	Bloqueio somático do Plexo braquial	1	8,3	1	9,1	2	8,7	1,0000
	Qualquer tipo de bloqueio	6	50,0	5	45,5	11	47,8	1,0000
	Fisioterapia motora ativa e passiva	12	100,0	11	100,0	23	100,0	*
	Acupuntura	12	100,0	11	100,0	23	100,0	*
	Terapia ocupacional	5	41,7	6	54,5	11	47,8	0,6843
SCID	Sem anormalidades psiquiátricas	3	25,0	2	18,2	5	21,7	0,6564
	Depressão diagnosticada e tratada	6	50,0	4	36,4	10	43,5	
	Depressão não-diagnosticada	3	25,0	5	45,5	8	34,8	
	Transtorno de ansiedade	0	0,0	2	18,2	2	8,7	

Siglas: DORT = distúrbio ósteo-muscular relacionado ao trabalho; **EMTp** = grupo tratado com estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = grupo tratado com estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **IASP** = International Association for Study of Pain; **SCID** = Structured Clinical Interview for DSM-IV.

***** Achados não submetidos à análise estatística por serem características comuns de todos os indivíduos dos grupos.

Dor

As modificações na percepção da dor espontânea de acordo com o valor médio dos escores da EVA em cada grupo e, as diferenças entre eles ao longo do estudo, estão apresentadas e comparadas nas Tabelas 4 e 5, e representadas no Gráfico 1. No início do estudo e no início do período das estimulações, os doentes dos dois grupos apresentavam valores médios elevados de escores de dor na EVA, os quais não foram influenciados significativamente pelas intervenções realizadas no período de preparação*.

O grupo tratado com EMTr apresentou redução significativa no valor médio dos escores da EVA a partir do primeiro dia de estimulação até o sétimo dia após a última sessão de EMTr ($p<0.05$). O valor médio de redução desses escores no grupo EMTr foi de 50.9%, enquanto que no grupo EMTp esse valor foi de 24.7%. A queda no valor médio dos escores de dor foi superior no grupo tratado com EMTr na 2ª, 3ª, 5ª, 6ª, 7ª e 10ª sessões de tratamento. No sétimo dia após as estimulações (T11) o grupo EMTr ainda apresentou valor médio dos escores de dor (EVA) significativamente menores em relação ao início do estudo, o que sugere que o efeito analgésico foi duradouro, Tabelas 3, 4 e Gráfico 1.

Três doentes tratados com EMTr permaneceram com escore zero na EVA durante as aplicações e, um deles assim permaneceu até o sétimo dia de seguimento após o término do tratamento.

---

* Conforme mencionado no item materiais e métodos, três pacientes melhoraram consideravelmente da dor durante a fase de preparação e seus escores na EVA atingiram o valor de zero. Por não serem pacientes refratários ao tratamento padrão, não seria ético e também não haveria motivo para submetê-los a uma modalidade de tratamento experimental, sem efeitos comprovados e com possíveis efeitos colaterais. Esses pacientes não foram incluídos nessa fase do estudo.

Tabela 4. Comparações das médias dos escores de dor (EVA), entre diferentes momentos e T0, em doentes com SCDR e tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006

Tratamento	Momento	Média EVA	Variação a partir de T0	% de redução	Valor de P	Erro padrão	Valor de t
EMTp	Basal	8,77	-0,04	0,45	0,9484	0,7017	- 0,06
	T 0	8,81					
	T 1	6,18	-2,63	29,85	0,0002	0,7017	3,76
	T 2	6,81	-2,00	22,70	0,0047	0,7017	2,85
	T 3	7,54	-1,27	14,41	0,0708	0,7017	1,81
	T 4	6,45	-2,36	26,78	0,0009	0,7017	3,37
	T 5	6,72	-2,09	23,72	0,0031	0,7017	2,98
	T 6	7,00	-1,81	20,54	0,0101	0,7017	2,59
	T 7	6,72	-2,09	23,72	0,0031	0,7017	2,98
	T 8	6,18	-2,63	29,85	0,0002	0,7017	3,76
	T 9	6,36	-2,45	27,81	0,0005	0,7017	3,50
	T 10	6,40	-2,41	27,35	0,0009	0,7017	3,37
	T 11	7,36	-1,45	16,46	0,0391	0,7017	2,07
	T 12	6,90	-1,91	21,68	0,0069	0,7017	2,72
EMTr	Basal	9,33	0,21	2,30	0,7567	0,6718	0,31
	T 0	9,12					
	T 1	4,95	-4,17	45,72	< 0,0001	0,6718	6,20
	T 2	4,45	-4,67	51,21	< 0,0001	0,6718	6,95
	T 3	4,33	-4,79	52,52	< 0,0001	0,6718	7,13
	T 4	4,58	-4,54	49,78	< 0,0001	0,6718	6,76
	T 5	4,30	-4,82	52,85	< 0,0001	0,6718	7,00
	T 6	4,48	-4,64	50,88	< 0,0001	0,6718	6,74
	T 7	4,43	-4,69	51,42	< 0,0001	0,6718	6,81
	T 8	4,71	-4,41	48,35	< 0,0001	0,6718	6,41
	T 9	4,61	-4,51	49,45	< 0,0001	0,6718	6,54
	T 10	3,93	-5,19	56,91	< 0,0001	0,6718	7,53
	T 11	6,70	-2,42	26,53	0,0004	0,6718	3,60
	T 12	7,95	-1,17	13,71	0,0836	0,6718	1,74

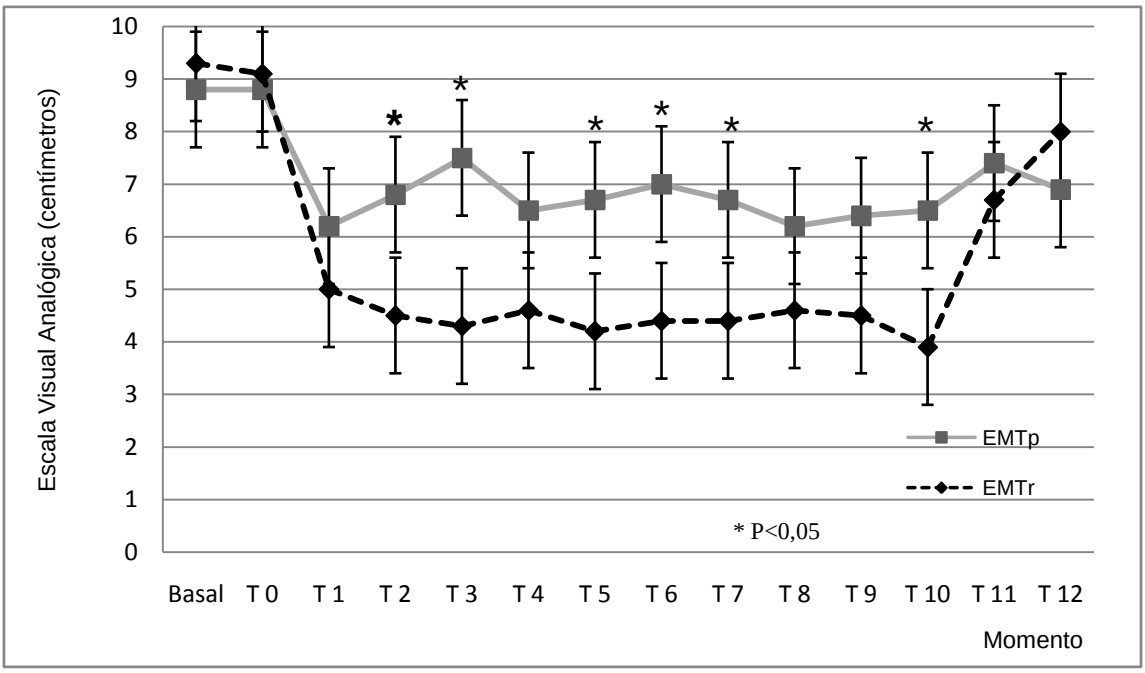
Siglas: EMTp = estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = estimulação magnética transcraniana repetitiva; **EVA** = escala visual analógica de dor (0 a 10 cm); **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **T0** = último dia da fase de preparação; **T1-T10** = número junto a letra T, corresponde a sessão de tratamento; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento.

Tabela 5. Comparações entre as médias dos escores de dor (EVA) ao longo do tempo, em doentes com SCDR e tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006

Momento	Média da EVA Grupo EMTp	Média da EVA Grupo EMTr	Valor de P	Erro padrão	Valor de t
Basal	8,77	9,33	0,6145	1,1117	- 0,5
T 0	8,81	9,12	0,7828	1,1117	- 0,28
T 1	6,18	4,95	0,2721	1,1117	1,10
T 2	6,81	4,45	0,0347	1,1117	2,12
T 3	7,54	4,33	0,0042	1,1117	2,89
T 4	6,45	4,58	0,0935	1,1117	1,68
T 5	6,72	4,30	0,0315	1,1220	2,16
T 6	7,00	4,48	0,0257	1,1220	2,24
T 7	6,72	4,43	0,0423	1,1220	2,04
T 8	6,18	4,71	0,1909	1,1220	1,31
T 9	6,36	4,61	0,1213	1,1220	1,55
T 10	6,40	3,93	0,0257	1,1220	2,24
T 11	7,36	6,70	0,5561	1,1117	0,59
T 12	6,90	7,95	0,3461	1,1117	-0,94

Siglas: EMTp = estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = estimulação magnética transcraniana repetitiva; **EVA** = escala visual analógica de dor (0 a 10 cm); **T0** = último dia da fase de preparação; **T1-T10** = número junto a letra T, corresponde a sessão de tratamento; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento.

Gráfico 1. Representação gráfica dos valores médios dos escores de dor (EVA) ao longo do tempo, em doentes com SCDR e tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006



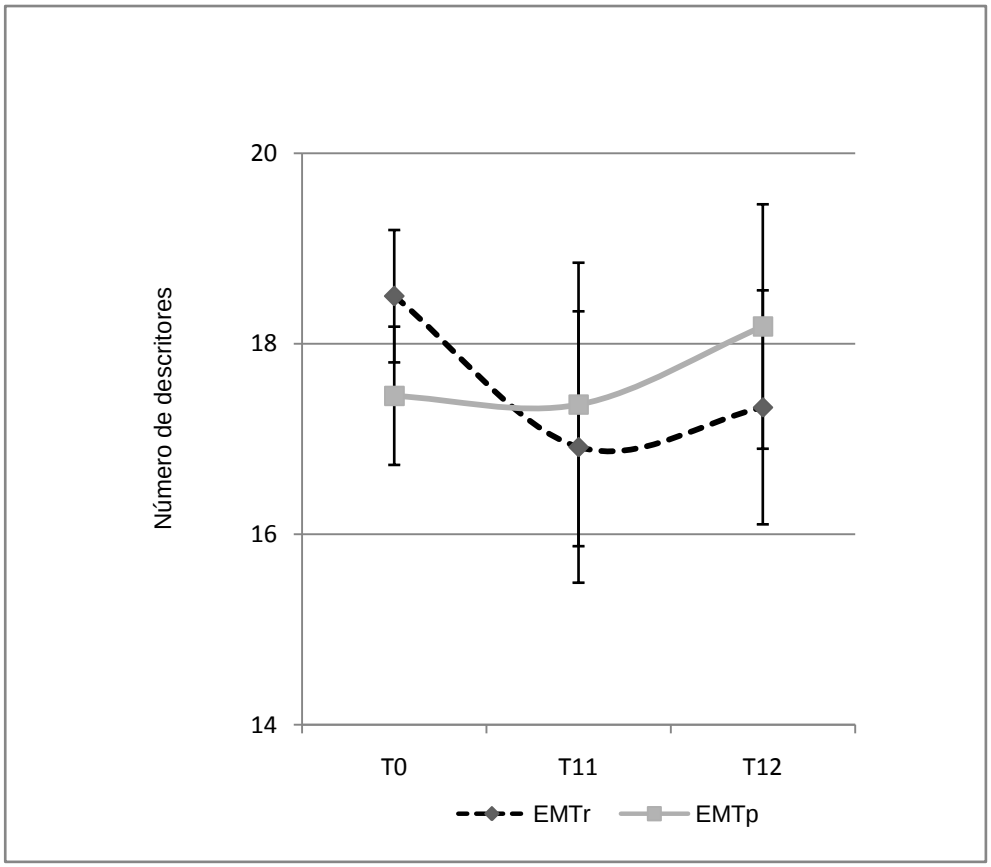
Valores médios (± erro padrão) de intensidade da dor, obtidos pela aplicação da EVA, em centímetros.

Siglas: EVA = escala visual analógica de dor (0 a 10 cm); **EMTp** = grupo tratado com estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = grupo tratado com estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **T0** = último dia da fase de preparação; **T1-T10** = nesses momentos, o número que acompanha a letra "T", corresponde ao número da sessão de tratamento; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento

Gráfico 1. Representação gráfica do efeito de 10 sessões consecutivas de EMTr ou EMTp, na percepção da dor espontânea em pacientes com SCDR, avaliados pela EVA. O grupo de doentes que recebeu EMTr como co-intervenção terapêutica apresentou maior queda na média dos escores de dor ($p<0.05$). O efeito analgésico positivo durou até o sétimo dia de acompanhamento após o término das sessões de EMTr (10 hz, 25 séries de 10 s, 100% Lm, 60 s de intervalo entre as séries).

Os dois grupos de tratamento no inicio do estudo apresentaram médias elevadas nos números de descritores e nos índices de dor do questionário McGill. Não ocorreram alterações significativas nessas variáveis durante a pesquisa ($p<0.05$) nos dois grupos de tratamento, Gráficos 2.1 e 2.2.

Gráfico 2.1. Representação gráfica das médias do número de descritores do questionário McGill ao longo do tempo, em doentes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006

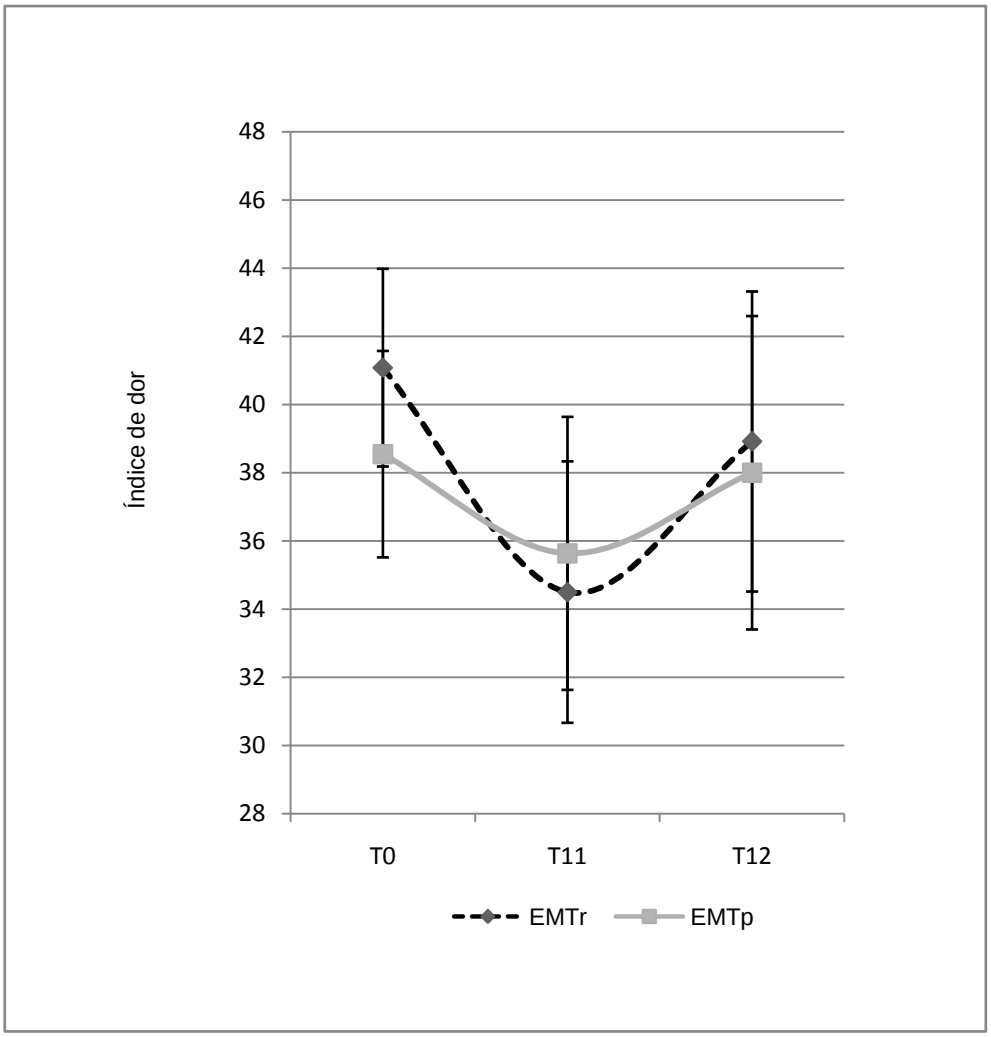


Valores médios (± erro padrão) do número de descritores

Siglas: EMTr = grupo tratado com estimulação magnética transcraniana repetitiva; **EMTp** = grupo tratado com estimulação magnética transcraniana placebo; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento.

Gráfico 2.1. O número de descritores de dor no questionário McGill foi elevado nos dois grupos de tratamento e não houve alterações significativas ao longo do estudo ($p>0.05$).

Gráfico 2.2. Representação gráfica das médias dos índices de dor do questionário McGill ao longo do tempo, em doentes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006



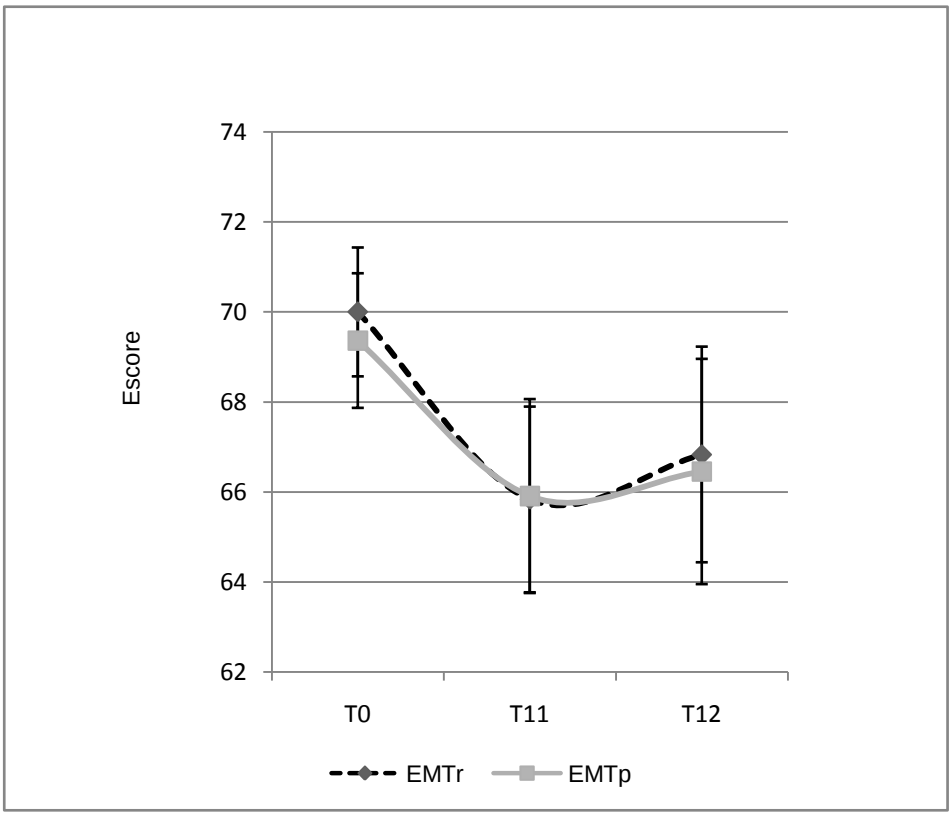
Valores médios (± erro padrão) do índice de dor

Siglas: EMTr = estimulação magnética transcraniana repetitiva; **EMTp** = estimulação magnética transcraniana placebo; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento.

Gráfico 2.2. Os dois grupos de tratamento apresentaram índice de dor elevado, sem variações estatisticamente significativas ao longo do estudo ou após o término dos tratamentos ($p>0.05$).

Os valores médios dos escores do questionário PIQ-6 dos doentes foram elevados no início do estudo e não ocorreram alterações significativas durante o período de observação, Gráfico 3.

Gráfico 3. Representação gráfica das médias dos escores do questionário PIQ-6 ao longo do tempo, em doentes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006



Valor médio (± erro padrão) do escore de impacto da dor

Siglas: EMTr = estimulação magnética transcraniana repetitiva; **EMTp** = estimulação magnética transcraniana placebo; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento.

Gráfico 3. Os pacientes com SCDR apresentaram escores elevados no questionário PIQ-6 em todos os momentos, o que sugere forte impacto da dor em suas vidas. Não ocorreram alterações significativas nesses escores ao longo do estudo em ambos os grupos de tratamento ($p>0.05$).

Humor

Os dois grupos de tratamento apresentaram valores médios elevados nos escores do questionário Hamilton para depressão e para ansiedade no do início do estudo e não ocorreram melhoras significativas após as aplicações de EMTr ou EMTp, Tabelas 6, 7 , 8 e 9, e Gráficos 4.1 e 4.2.

Nenhum paciente dos dois grupos de tratamento apresentou melhora (redução em 50% do escore) ou remissão clínica dos sintomas (escore menor que 7).

Tabela 6. Valores médios ao longo do tempo, dos escores do questionário Hamilton para ansiedade, em pacientes com SCDR e tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006

Efeito	Grupo	Momento	Escore	Erro padrão	DF	Valor t	Pr > |t|
Tratamento * momento	EMTp	T0	28.1818	3.0384	21	9.28	<.0001
		T11	25.7273	3.3023	21	7.79	<.0001
		T12	23.7273	2.9678	21	8.00	<.0001
Tratamento * momento	EMTr	T0	20.0833	2.9090	21	6.90	<.0001
		T11	19.0833	3.1617	21	6.04	<.0001
		T12	23.1202	2.8789	21	8.03	<.0001

Siglas: DF = graus de liberdade; **EMTp** = estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **Pr>│t│** = significância, **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento; **t** = estatística t.

Tabela 6. Os escores de ansiedade no questionário Hamilton foram elevados em todos os momentos do estudo nos dois grupos de tratamento.

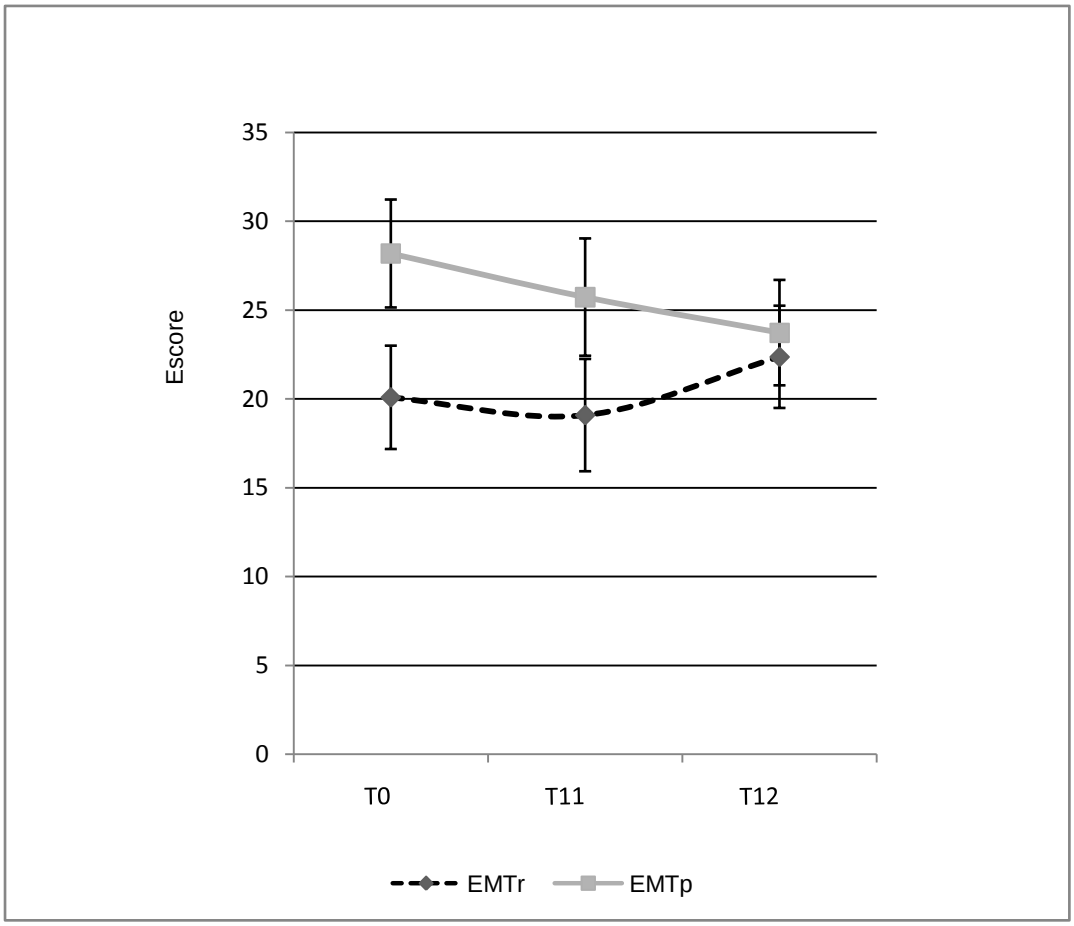
Tabela 7. Comparações entre as médias dos escores do questionário Hamilton para ansiedade em diferentes momentos, em doentes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006

Interação	Grupo	Momento	Grupo	Momento	Diferenças	Erro padrão	DF	Valor t	Pr > |t|
Tto*momento	EMTp	T0	EMTp	T11	2.4545	2.4466	21	1.00	0.3272
	EMTp	T0	EMTp	T12	4.4545	1.9027	21	2.34	0.0292
	EMTp	T0	EMTr	T0	8.0985	4.2065	21	1.93	0.0678
	EMTp	T11	EMTp	T12	2.0000	2.2388	21	0.89	0.3818
	EMTp	T11	EMTr	T11	6.6439	4.5718	21	1.45	0.1609
	EMTp	T12	EMTr	T12	0.6071	4.1347	21	0.15	0.8847
	EMTr	T0	EMTr	T11	1.0000	2.3424	21	0.43	0.6738
	EMTr	T0	EMTr	T12	-3.0369	1.8796	21	-1.62	0.1211
	EMTr	T11	EMTr	T12	-4.0369	2.1928	21	-1.84	0.0798

Siglas: DF = graus de liberdade; **EMTp** = estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **Pr>│t│** = significância; **Tto** = tratamento; **Tto*momento** = interação tratamento-momento; **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento; **t** = estatística t

Tabela 7: A análise estatística das diferenças dos escores do questionário Hamilton para Ansiedade nos diferentes momentos ao longo do estudo dentro de cada grupo e, entre os dois grupos de tratamento em momentos idênticos ao longo do estudo, não revelou diferenças estatisticamente significativas.

Gráfico 4.1. Representação gráfica das médias dos escores do questionário Hamilton de ansiedade ao longo do tempo, em doentes com SCDR, tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006



Valores médios (± erro padrão) dos escores do questionário Hamiltom de ansiedade

Siglas: EMTp = grupo que foi tratado com estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = grupo que foi tratado com estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento.

Gráfico 4.1. Os dois grupos de tratamento apresentaram escores elevados de ansiedade no questionário Hamilton em todos os momentos considerados. A comparação desses escores dentro de um mesmo grupo ao longo do estudo ou entre os grupos de tratamento em momentos idênticos, não revelou diferenças estatisticamente significativas (P>0.05).

Tabela 8. Valores médios ao longo do tempo, dos escores do questionário Hamilton para depressão, em pacientes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006

Efeito	Grupo	Momento	Escore	Erro padrão	DF	Valor t	Pr > |t|
Tratamento*momento	EMTp	T0	23.3636	3.1127	21	7.51	<.0001
		T11	20.5455	3.3132	21	6.20	<.0001
		T12	20.1818	3.1706	21	6.37	<.0001
Tratamento*momento	EMTr	T0	18.1667	2.9802	21	6.10	<.0001
		T11	16.5000	3.1721	21	5.20	<.0001
		T12	21.5361	3.0662	21	7.02	<.0001

Siglas: DF = graus de liberdade; **EMTp** = estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **Pr>│t│** = significância; **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento; **t** = estatística t

Tabela 8. Os escores de depressão no questionário Hamilton foram elevados em todos os momentos do estudo nos dois grupos de tratamento.

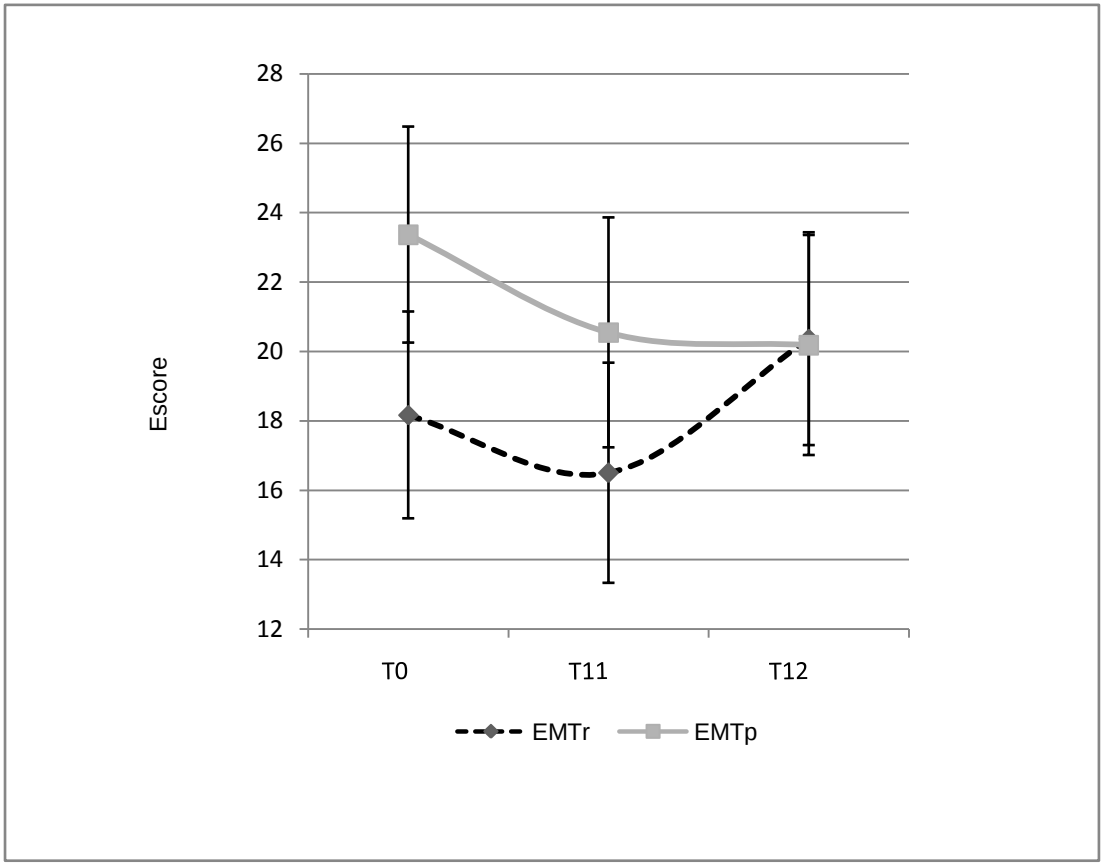
Tabela 9. Comparações entre as médias dos escores do questionário Hamilton para depressão em diferentes momentos, em doentes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006

Efeito	Grupo	Momento	Grupo	Momento	Diferença	Erro padrão	DF	Valor t	Pr > |t|
Tto*momento	EMTp	T0	EMTp	T11	2.8182	2.4142	21	1.17	0.2562
	EMTp	T0	EMTp	T12	3.1818	1.8138	21	1.75	0.0940
	EMTp	T0	EMTr	T0	5.1970	4.3094	21	1.21	0,2412
	EMTp	T11	EMTp	T12	0.3636	2.0581	21	0.18	0.8614
	EMTp	T11	EMTr	T11	4.0455	4.5869	21	0.88	0.3878
	EMTp	T12	EMTr	T12	-1.3542	4.4107	21	-0.31	0.7618
	EMTr	T0	EMTr	T11	1.6667	2.3114	21	0.72	0.4788
	EMTr	T0	EMTr	T12	-3.3694	1.7894	21	-1.88	0.0736
	EMTr	T11	EMTr	T12	-5.0361	2.0172	21	-2.50	0.0209

Siglas: DF = graus de liberdade; **EMTp** = estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **Pr>│t│** = significância**; T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento; **t** = estatística t

Tabela 9: A análise estatística das diferenças dos escores do questionário Hamilton para depressão nos diferentes momentos ao longo do estudo dentro de cada grupo e, entre os dois grupos de tratamento em momentos idênticos ao longo do estudo, não revelou diferenças estatisticamente significativas.

Gráfico 4.2. Representação gráfica das médias dos escores do questionário Hamilton de depressão ao longo do tempo, em doentes com SCDR, tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006



Média (± erro padrão) dos escores do questionário Hamiltom de depressão

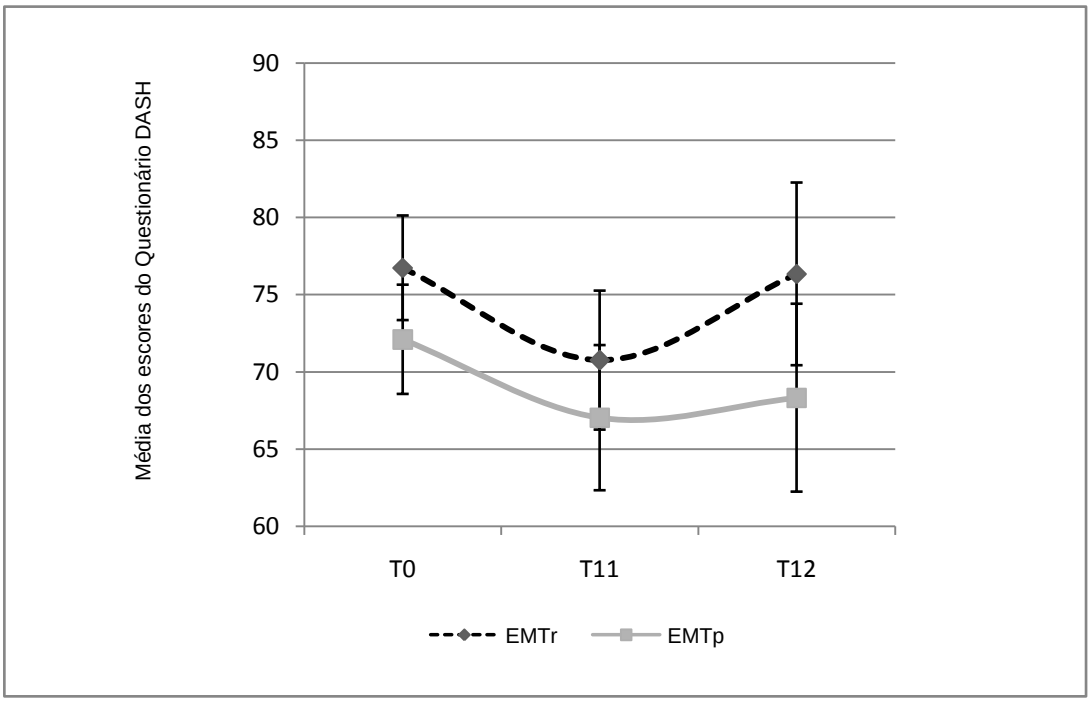
Siglas: EMTp = grupo que foi tratado com estimulação magnética transcraniana placebo; EMTr = grupo que foi tratado com estimulação magnética transcraniana repetitiva; HCFMUSP = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; T0= último dia da fase de preparação; T11= sete dias após o término do tratamento; T12 = noventa dias após o término do tratamento.

Gráfico 4.2. Os dois grupos de tratamento apresentaram escores elevados de depressão no questionário Hamilton em todos os momentos considerados. A comparação desses escores dentro de um mesmo grupo ao longo do estudo ou, entre os grupos de tratamento em momentos idênticos, não revelou diferenças estatisticamente significativas (P>0.05).

Comprometimento funcional

Os dois grupos apresentavam comprometimento funcional grave (valores elevados nas médias dos escores do questionário DASH) no início do estudo, e não sofreram variações significativas ao longo do tempo. Gráfico 5.

Gráfico 5. Representação gráfica das médias dos escores do questionário DASH ao longo do tempo, em doentes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006



Média (± erro padrão) dos escores do questionário DASH

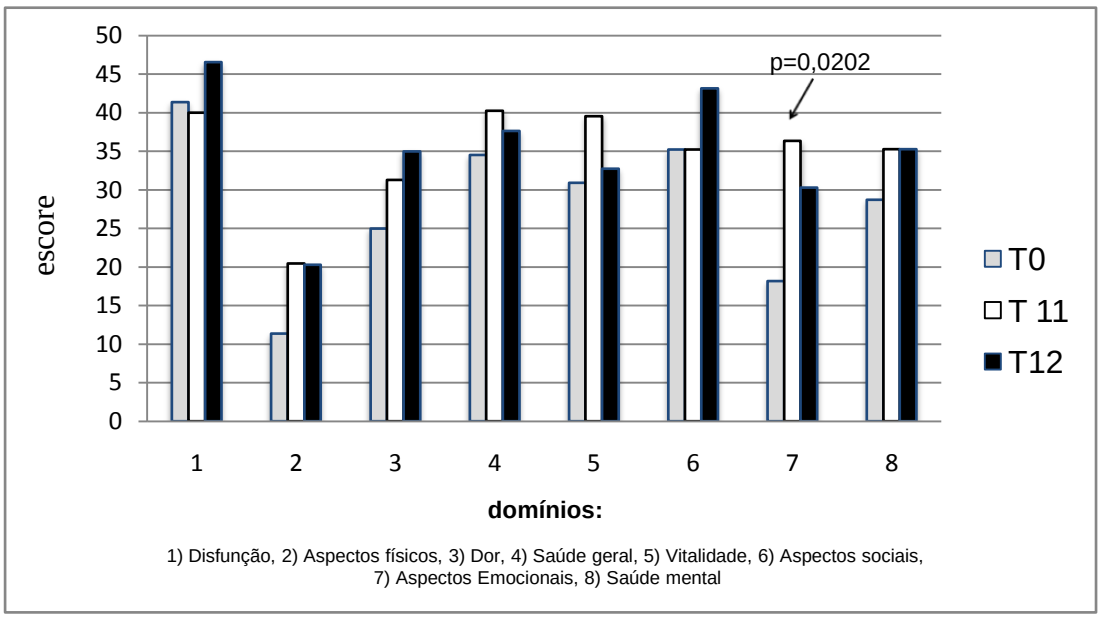
Siglas: EMTp = grupo que foi tratado com estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = grupo que foi tratado com estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento.

Gráfico 5: Os dois grupos de tratamento apresentaram escores elevados no questionário DASH em todos os momentos considerados, demonstrando comprometimento funcional grave. A comparação desses escores dentro de um mesmo grupo ao longo do estudo ou entre os grupos de tratamento em momentos idênticos, não revelou diferenças estatisticamente significativas (P>0.05).

Qualidade de vida

Os dois grupos de tratamento apresentaram valores médios baixos nos escores dos diferentes domínios do questionário SF-36, sem diferenças estatisticamente significativas, sugerindo comprometimento acentuado em suas qualidades de vidas. Ocorreu aumento estatisticamente significativo nas médias das pontuações do domínio sete (aspectos emocionais) nos dois grupos, maior no grupo tratado com EMTr, Gráficos 6.1 e 6.2.

Gráfico 6.1. Representação gráfica das médias dos escores dos domínios do questionário SF-36 ao longo do tempo, em pacientes com SCDR e tratados com EMT placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006

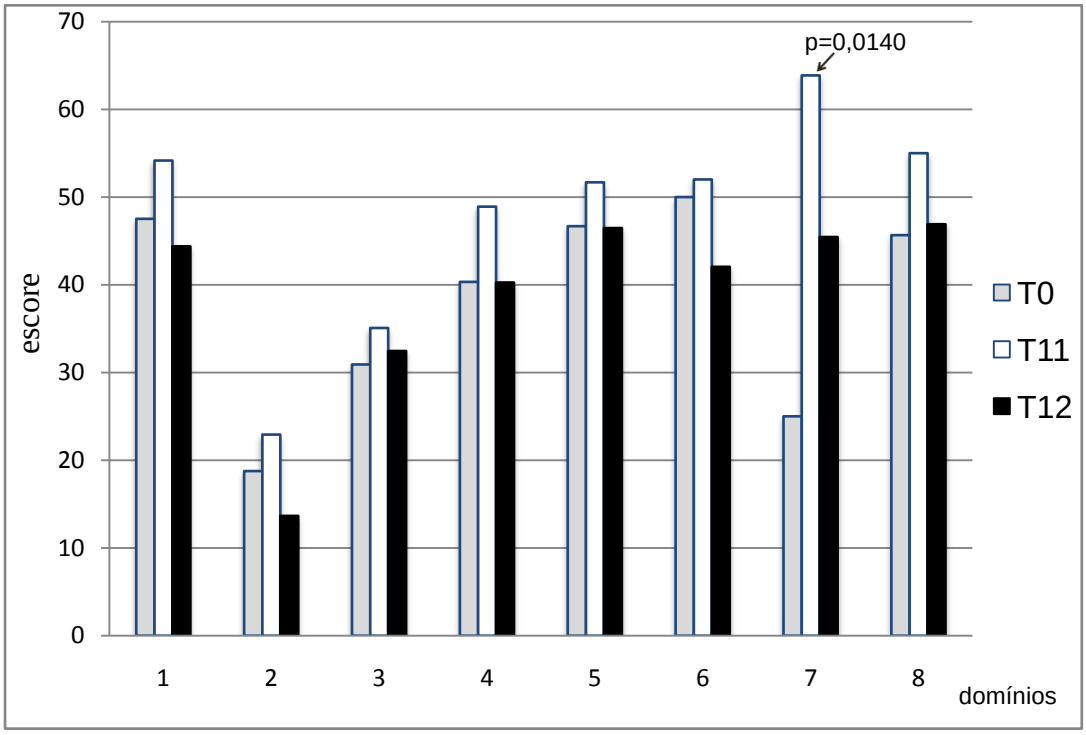


Média (± erro padrão) dos escores

Siglas: EMT = estimulação magnética transcraniana; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento.

Gráfico 6.1. Após as sessões de EMT placebo ocorreu aumento estatisticamente significativo na média do escore do domínio sete (aspectos emocionais).

Gráfico 6.2. Representação gráfica das médias dos escores dos domínios do questionário SF-36 ao longo do tempo, em pacientes com SCDR e tratados com EMTr. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006



Média (± erro padrão) dos escores

Siglas: EMTr = estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento.

Gráfico 6.2. Após as sessões de EMTr ocorreu aumento estatisticamente significativo na média do escore do domínio sete (aspectos emocionais), superior aquela verificada no grupo de pacientes que receberam EMTp ($P<0.05$), sugerindo que a melhora deste domínio esteve associada ao tratamento com EMTr.

Complicações e efeitos indesejáveis

As principais complicações e efeitos indesejáveis apresentados pelos pacientes portadores de SCDR e tratados com EMTp ou EMTr estão apresentados na tabela 10. Foram considerados apenas os eventos recorrentes ou observados pelo pesquisador. Não houve diferenças

estatisticamente significativas entre os dois grupos, porém no grupo tratado com EMTr ocorreu um caso de crise convulsiva tônico-clônica generalizada e um outro caso de potencial motor evocado prolongado (PMEP) .

Tabela 10. Distribuição dos doentes com SCDR e tratados com EMTr ou EMTp, quanto a ocorrência de efeitos indesejáveis. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006

	EMTr		EMTp		Total		teste exato de Fisher (p)
	n (12)	%	n (11)	%	n (23)	%	
Cefaléia	6	50	4	36,4	10	43,5	0,6802
Cervicalgia	2	16.67	4	36,4	6	26,1	0,3707
Queimor no couro cabeludo	4	33,33	2	18,2	6	26,1	0,6404
Queda da audição	0	0	1	9,09	1	4,35	0,4783
Fosfenas	2	16,67	0	0	2	8,70	0,4783
Otalgia	1	8,33	3	27,3	4	17,4	0,3168
Crise convulsiva	1	8,33	0	0	1	4,35	1
Potenciais motores evocados prolongados	1	8,33	0	0	1	4,35	1
Tontura	1	8,33	1	9,09	2	8,70	1
Dor retro-orbital	1	8,33	1	9,09	2	8,70	1
Dormência nas pernas	0	0	1	9,09	1	4,35	0,4783
Outros efeitos observados pelos pacientes que entretanto, não foram avaliados objetivamente [1, 2]	4	33,33	1	9,09	5	21,7	0,3168

[1] **EMTr :** 1 paciente sentiu melhora da memória, 1 paciente observou melhora da sensibilidade da mão, 1 paciente sentiu melhora da movimentação da mão;1 paciente observou melhora da memória, raciocínio e auto-estíma

[2] **EMTp** : 1 paciente sentiu-se mais criativo no trabalho

Siglas : **EMTr** = estimulação magnética transcraniana repetitiva, **EMTp** = estimulação magnética transcraniana, **p** = significância; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Aderência

O paciente que apresentou crise convulsiva foi excluído do estudo por motivos de segurança. Os demais pacientes relacionados no estudo permaneceram até o encerramento. O paciente que apresentou PMEP foi aconselhado a abandonar o estudo, entretanto, apesar de tal fenômeno ter ocorrido durante quatro sessões, o doente optou por permanecer, mesmo após ser esclarecido quanto ao risco da ocorrência de crise convulsiva.

5 RESULTADOS

Características clínicas e demográficas

As principais características clínicas e demográficas da amostra estão resumidas nas Tabelas 3.1 e 3.2.

Tabela 3.1. Distribuição de doentes com SCDR quanto às suas características clínicas e sócio-demográficas. Amostra de doentes refratários, residentes em São Paulo, tratados na Clínica de Dor do HCFMUSP. Junho de 2005

		Grupo			
		EMTr	**EMTp**	**Total**	**teste t (p)**
	N(%)	12 (52,17)	11 (47,83)	23 (100)	
Idade (anos)	Média	43,5	40,6	42,1	0,5444
	DP	12,1	9,9	11,0	
	mín-máx	22-65	26-61	22-65	
Escolaridade (anos)	Média	7,8	9,4	8,6	0,3912
	DP	4,9	3,2	4,2	
	mín-máx	1-15	4-15	1-15	
Renda per capita (R$)	Média	445,10	477,42	461,26	0,8542
	DP	371,93	439,68	397,75	
	mín-máx	100,00-1200,00	60,00-1666,67	60,00-1666,67	
Número de anti-inflamatórios	Média	4,75	5,91	5,30	0,3473
utilizados previamente	DP	1,82	3,73	2,88	
(princípios ativos)	mín-máx	2-7	2-13	2-13	
Número de antidepressivos	Média	1,58	2,00	1,78	0,3502
utilizados previamente	DP	0,90	1,18	1,04	
(princípios ativo)	mín-máx	1-3	1-5	1-5	
Número de opióides	Média	1,25	1,00	1,13	0,5978
utilizados previamente	DP	1,14	1,10	1,10	
(princípios ativo)	mín-máx	0-3	0-3	0-3	
Número de anticonvulsivantes	Média	1,25	0,55	0,91	0,0080
utilizados previamente	DP	0,62	0,52	0,67	
(princípios ativo)	mín-máx	0-2	0-1	0-2	
Número de neurolépticos	Média	0,67	0,73	0,70	0,7655
utilizados previamente	DP	0,49	0,47	0,47	
(princípios ativo)	mín-máx	0-1	0-1	0-1	

Siglas: DP = desvio padrão; **EMTp** = grupo tratado com estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = grupo tratado com estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **mín**.= mínimo; **máx.**= máximo.

Tabela 3.2. Distribuição de doentes com SCDR quanto às suas características clínicas e sócio-demográficas. Amostra de doentes refratários, residentes em São Paulo, tratados na Clínica de Dor do HCFMUSP. Junho de 2005

		Grupo						
		EMTr		EMTp		Total		
Variável		n	%	n	%	n	%	Fisher p
Total		12	100,0	11	100,0	23	100,0	
Sexo	Masculino	5	41,7	4	36,4	9	39,1	1,0000
	Feminino	7	58,3	7	63,6	14	60,9	
Cor	Branco	10	83,3	8	72,7	18	78,3	0,7842
	Negro	1	8,3	1	9,1	2	8,7	
	Mulato	1	8,3	2	18,2	3	13,0	
Situação Profissional	Empregado	1	8,3	0	0,0	1	4,3	0,4687
	Afastado	5	41,7	7	63,6	12	52,2	
	Aposentado	4	33,3	3	27,3	7	30,4	
	Nunca trabalhou	2	16,7	0	0,0	2	8,7	
	Desempregado	0	0,0	1	9,1	1	4,3	
Benefícios financeiros ou ajuda social	Sim	8	66,7	9	81,8	17	73,9	0,6404
Membro acometido	Não dominante	3	25,0	2	18,2	5	21,7	1,0000
	Dominante	9	75,0	9	81,8	18	78,3	
Etiologia	Traumática	6	50,0	3	27,3	9	39,1	0,6802
	DORT	5	41,7	7	63,6	12	52,2	
	Outros	1	8,3	1	9,1	2	8,7	
Imobilização prolongada	Sim	7	58,3	6	54,5	13	56,5	1,0000
IASP	Sim	12	100,0	11	100,0	23	100,0	*
Sintomas	Hemi-síndrome sensitiva	6	50,0	5	45,5	11	47,8	1,0000
	Tremor	10	83,3	7	63,6	17	73,9	0,3707
	Distonia	6	50,0	6	54,5	12	52,2	1,0000
	Distonia ou tremor	10	83,3	8	72,7	18	78,3	0,6404
	Sensação de membro desconectado	9	75,0	10	90,9	19	82,6	0,5901
Terapias prévias	Bloqueio do gânglio Estrelado	3	25,0	3	27,3	6	26,1	1,0000
	Bloqueio simpático com Guanitidina	3	25,0	1	9,1	4	17,4	0,5901
	Bloqueio somático do Plexo braquial	1	8,3	1	9,1	2	8,7	1,0000
	Qualquer tipo de bloqueio	6	50,0	5	45,5	11	47,8	1,0000
	Fisioterapia motora ativa e passiva	12	100,0	11	100,0	23	100,0	*
	Acupuntura	12	100,0	11	100,0	23	100,0	*
	Terapia ocupacional	5	41,7	6	54,5	11	47,8	0,6843
SCID	Sem anormalidades psiquiátricas	3	25,0	2	18,2	5	21,7	0,6564
	Depressão diagnosticada e tratada	6	50,0	4	36,4	10	43,5	
	Depressão não-diagnosticada	3	25,0	5	45,5	8	34,8	
	Transtorno de ansiedade	0	0,0	2	18,2	2	8,7	

Siglas: DORT = distúrbio ósteo-muscular relacionado ao trabalho; **EMTp** = grupo tratado com estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = grupo tratado com estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **IASP** = International Association for Study of Pain; **SCID** = Structured Clinical Interview for DSM-IV.

***** Achados não submetidos à análise estatística por serem características comuns de todos os indivíduos dos grupos.

Dor

As modificações na percepção da dor espontânea de acordo com o valor médio dos escores da EVA em cada grupo e, as diferenças entre eles ao longo do estudo, estão apresentadas e comparadas nas Tabelas 4 e 5, e representadas no Gráfico 1. No início do estudo e no início do período das estimulações, os doentes dos dois grupos apresentavam valores médios elevados de escores de dor na EVA, os quais não foram influenciados significativamente pelas intervenções realizadas no período de preparação*.

O grupo tratado com EMTr apresentou redução significativa no valor médio dos escores da EVA a partir do primeiro dia de estimulação até o sétimo dia após a última sessão de EMTr ($p<0.05$). O valor médio de redução desses escores no grupo EMTr foi de 50.9%, enquanto que no grupo EMTp esse valor foi de 24.7%. A queda no valor médio dos escores de dor foi superior no grupo tratado com EMTr na 2ª, 3ª, 5ª, 6ª, 7ª e 10ª sessões de tratamento. No sétimo dia após as estimulações (T11) o grupo EMTr ainda apresentou valor médio dos escores de dor (EVA) significativamente menores em relação ao início do estudo, o que sugere que o efeito analgésico foi duradouro, Tabelas 3, 4 e Gráfico 1.

Três doentes tratados com EMTr permaneceram com escore zero na EVA durante as aplicações e, um deles assim permaneceu até o sétimo dia de seguimento após o término do tratamento.

---

* Conforme mencionado no item materiais e métodos, três pacientes melhoraram consideravelmente da dor durante a fase de preparação e seus escores na EVA atingiram o valor de zero. Por não serem pacientes refratários ao tratamento padrão, não seria ético e também não haveria motivo para submetê-los a uma modalidade de tratamento experimental, sem efeitos comprovados e com possíveis efeitos colaterais. Esses pacientes não foram incluídos nessa fase do estudo.

Tabela 4. Comparações das médias dos escores de dor (EVA), entre diferentes momentos e T0, em doentes com SCDR e tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006

Tratamento	Momento	Média EVA	Variação a partir de T0	% de redução	Valor de P	Erro padrão	Valor de t
EMTp	Basal	8,77	-0,04	0,45	0,9484	0,7017	- 0,06
	T 0	8,81					
	T 1	6,18	-2,63	29,85	0,0002	0,7017	3,76
	T 2	6,81	-2,00	22,70	0,0047	0,7017	2,85
	T 3	7,54	-1,27	14,41	0,0708	0,7017	1,81
	T 4	6,45	-2,36	26,78	0,0009	0,7017	3,37
	T 5	6,72	-2,09	23,72	0,0031	0,7017	2,98
	T 6	7,00	-1,81	20,54	0,0101	0,7017	2,59
	T 7	6,72	-2,09	23,72	0,0031	0,7017	2,98
	T 8	6,18	-2,63	29,85	0,0002	0,7017	3,76
	T 9	6,36	-2,45	27,81	0,0005	0,7017	3,50
	T 10	6,40	-2,41	27,35	0,0009	0,7017	3,37
	T 11	7,36	-1,45	16,46	0,0391	0,7017	2,07
	T 12	6,90	-1,91	21,68	0,0069	0,7017	2,72
EMTr	Basal	9,33	0,21	2,30	0,7567	0,6718	0,31
	T 0	9,12					
	T 1	4,95	-4,17	45,72	< 0,0001	0,6718	6,20
	T 2	4,45	-4,67	51,21	< 0,0001	0,6718	6,95
	T 3	4,33	-4,79	52,52	< 0,0001	0,6718	7,13
	T 4	4,58	-4,54	49,78	< 0,0001	0,6718	6,76
	T 5	4,30	-4,82	52,85	< 0,0001	0,6718	7,00
	T 6	4,48	-4,64	50,88	< 0,0001	0,6718	6,74
	T 7	4,43	-4,69	51,42	< 0,0001	0,6718	6,81
	T 8	4,71	-4,41	48,35	< 0,0001	0,6718	6,41
	T 9	4,61	-4,51	49,45	< 0,0001	0,6718	6,54
	T 10	3,93	-5,19	56,91	< 0,0001	0,6718	7,53
	T 11	6,70	-2,42	26,53	0,0004	0,6718	3,60
	T 12	7,95	-1,17	13,71	0,0836	0,6718	1,74

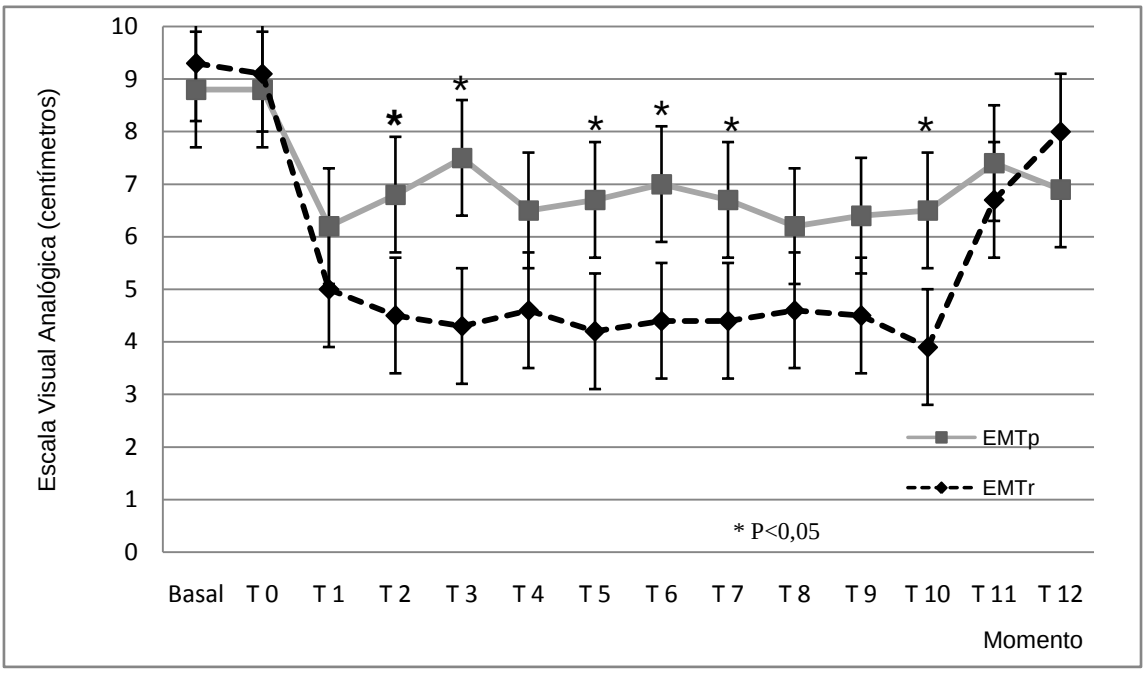
Siglas: EMTp = estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = estimulação magnética transcraniana repetitiva; **EVA** = escala visual analógica de dor (0 a 10 cm); **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **T0** = último dia da fase de preparação; **T1-T10** = número junto a letra T, corresponde a sessão de tratamento; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento.

Tabela 5. Comparações entre as médias dos escores de dor (EVA) ao longo do tempo, em doentes com SCDR e tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006

Momento	Média da EVA Grupo EMTp	Média da EVA Grupo EMTr	Valor de P	Erro padrão	Valor de t
Basal	8,77	9,33	0,6145	1,1117	- 0,5
T 0	8,81	9,12	0,7828	1,1117	- 0,28
T 1	6,18	4,95	0,2721	1,1117	1,10
T 2	6,81	4,45	0,0347	1,1117	2,12
T 3	7,54	4,33	0,0042	1,1117	2,89
T 4	6,45	4,58	0,0935	1,1117	1,68
T 5	6,72	4,30	0,0315	1,1220	2,16
T 6	7,00	4,48	0,0257	1,1220	2,24
T 7	6,72	4,43	0,0423	1,1220	2,04
T 8	6,18	4,71	0,1909	1,1220	1,31
T 9	6,36	4,61	0,1213	1,1220	1,55
T 10	6,40	3,93	0,0257	1,1220	2,24
T 11	7,36	6,70	0,5561	1,1117	0,59
T 12	6,90	7,95	0,3461	1,1117	-0,94

Siglas: EMTp = estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = estimulação magnética transcraniana repetitiva; **EVA** = escala visual analógica de dor (0 a 10 cm); **T0** = último dia da fase de preparação; **T1-T10** = número junto a letra T, corresponde a sessão de tratamento; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento.

Gráfico 1. Representação gráfica dos valores médios dos escores de dor (EVA) ao longo do tempo, em doentes com SCDR e tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006



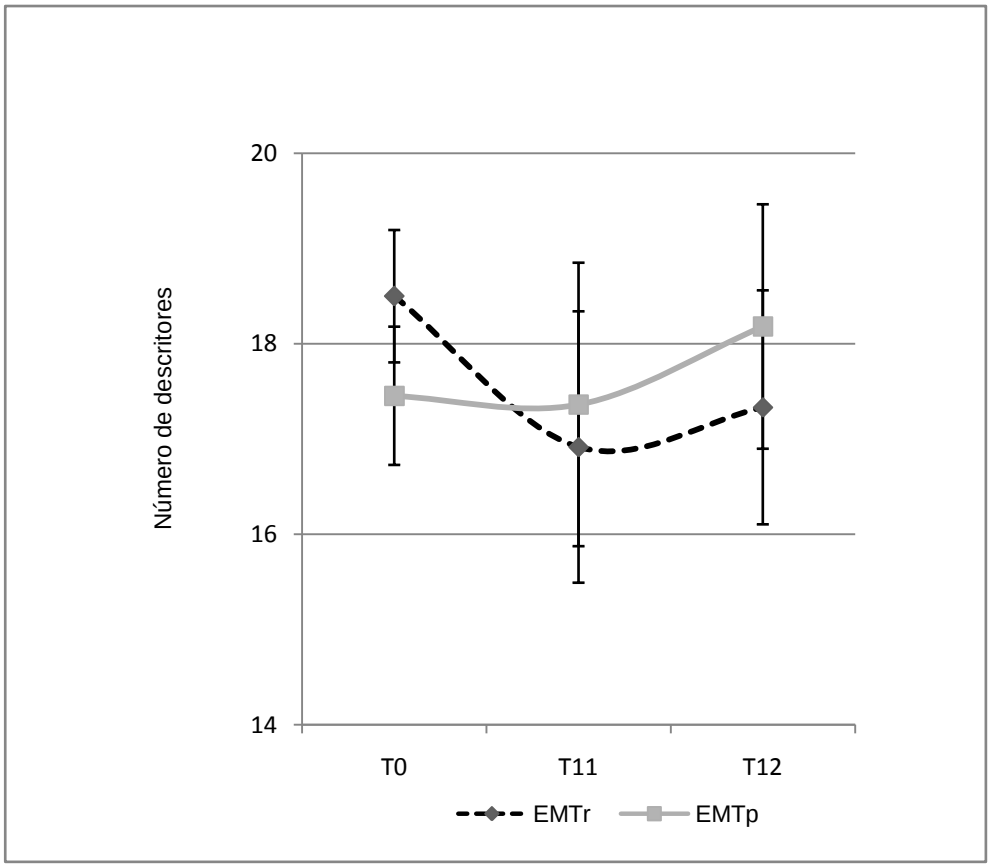
Valores médios (± erro padrão) de intensidade da dor, obtidos pela aplicação da EVA, em centímetros.

Siglas: EVA = escala visual analógica de dor (0 a 10 cm); **EMTp** = grupo tratado com estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = grupo tratado com estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **T0** = último dia da fase de preparação; **T1-T10** = nesses momentos, o número que acompanha a letra "T", corresponde ao número da sessão de tratamento; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento

Gráfico 1. Representação gráfica do efeito de 10 sessões consecutivas de EMTr ou EMTp, na percepção da dor espontânea em pacientes com SCDR, avaliados pela EVA. O grupo de doentes que recebeu EMTr como co-intervenção terapêutica apresentou maior queda na média dos escores de dor ($p<0.05$). O efeito analgésico positivo durou até o sétimo dia de acompanhamento após o término das sessões de EMTr (10 hz, 25 séries de 10 s, 100% Lm, 60 s de intervalo entre as séries).

Os dois grupos de tratamento no inicio do estudo apresentaram médias elevadas nos números de descritores e nos índices de dor do questionário McGill. Não ocorreram alterações significativas nessas variáveis durante a pesquisa ($p<0.05$) nos dois grupos de tratamento, Gráficos 2.1 e 2.2.

Gráfico 2.1. Representação gráfica das médias do número de descritores do questionário McGill ao longo do tempo, em doentes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006

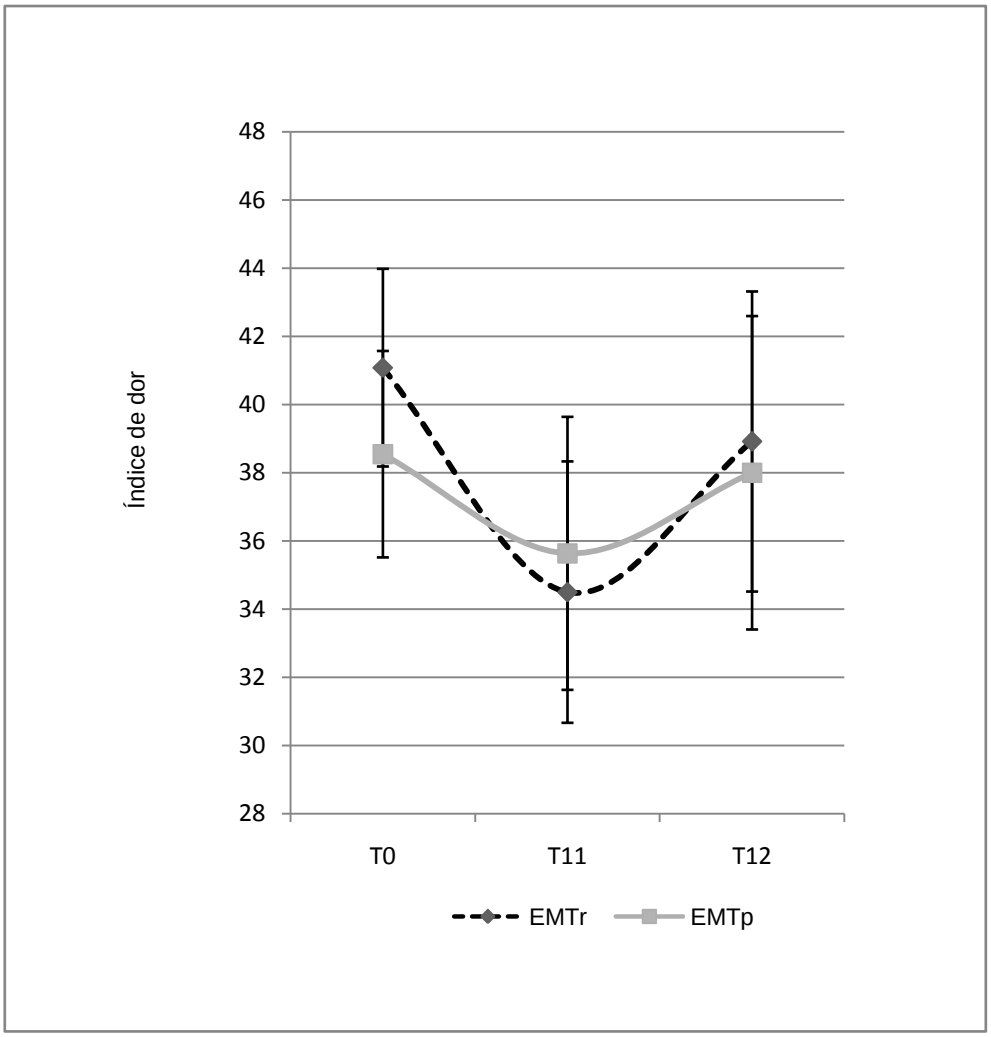


Valores médios (± erro padrão) do número de descritores

Siglas: EMTr = grupo tratado com estimulação magnética transcraniana repetitiva; **EMTp** = grupo tratado com estimulação magnética transcraniana placebo; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento.

Gráfico 2.1. O número de descritores de dor no questionário McGill foi elevado nos dois grupos de tratamento e não houve alterações significativas ao longo do estudo ($p>0.05$).

Gráfico 2.2. Representação gráfica das médias dos índices de dor do questionário McGill ao longo do tempo, em doentes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006



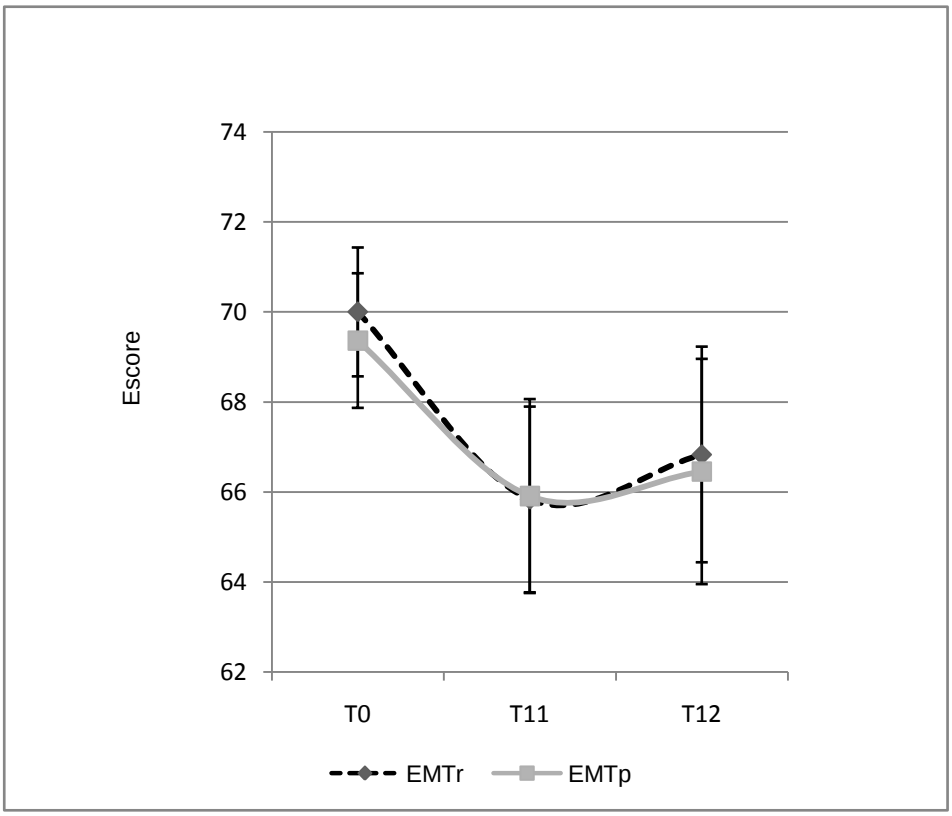
Valores médios (± erro padrão) do índice de dor

Siglas: EMTr = estimulação magnética transcraniana repetitiva; **EMTp** = estimulação magnética transcraniana placebo; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento.

Gráfico 2.2. Os dois grupos de tratamento apresentaram índice de dor elevado, sem variações estatisticamente significativas ao longo do estudo ou após o término dos tratamentos ($p>0.05$).

Os valores médios dos escores do questionário PIQ-6 dos doentes foram elevados no início do estudo e não ocorreram alterações significativas durante o período de observação, Gráfico 3.

Gráfico 3. Representação gráfica das médias dos escores do questionário PIQ-6 ao longo do tempo, em doentes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006



Valor médio (± erro padrão) do escore de impacto da dor

Siglas: EMTr = estimulação magnética transcraniana repetitiva; **EMTp** = estimulação magnética transcraniana placebo; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento.

Gráfico 3. Os pacientes com SCDR apresentaram escores elevados no questionário PIQ-6 em todos os momentos, o que sugere forte impacto da dor em suas vidas. Não ocorreram alterações significativas nesses escores ao longo do estudo em ambos os grupos de tratamento ($p>0.05$).

Humor

Os dois grupos de tratamento apresentaram valores médios elevados nos escores do questionário Hamilton para depressão e para ansiedade no do início do estudo e não ocorreram melhoras significativas após as aplicações de EMTr ou EMTp, Tabelas 6, 7 , 8 e 9, e Gráficos 4.1 e 4.2.

Nenhum paciente dos dois grupos de tratamento apresentou melhora (redução em 50% do escore) ou remissão clínica dos sintomas (escore menor que 7).

Tabela 6. Valores médios ao longo do tempo, dos escores do questionário Hamilton para ansiedade, em pacientes com SCDR e tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006

Efeito	Grupo	Momento	Escore	Erro padrão	DF	Valor t	Pr > |t|
Tratamento * momento	EMTp	T0	28.1818	3.0384	21	9.28	<.0001
		T11	25.7273	3.3023	21	7.79	<.0001
		T12	23.7273	2.9678	21	8.00	<.0001
Tratamento * momento	EMTr	T0	20.0833	2.9090	21	6.90	<.0001
		T11	19.0833	3.1617	21	6.04	<.0001
		T12	23.1202	2.8789	21	8.03	<.0001

Siglas: DF = graus de liberdade; **EMTp** = estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **Pr>│t│** = significância, **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento; **t** = estatística t.

Tabela 6. Os escores de ansiedade no questionário Hamilton foram elevados em todos os momentos do estudo nos dois grupos de tratamento.

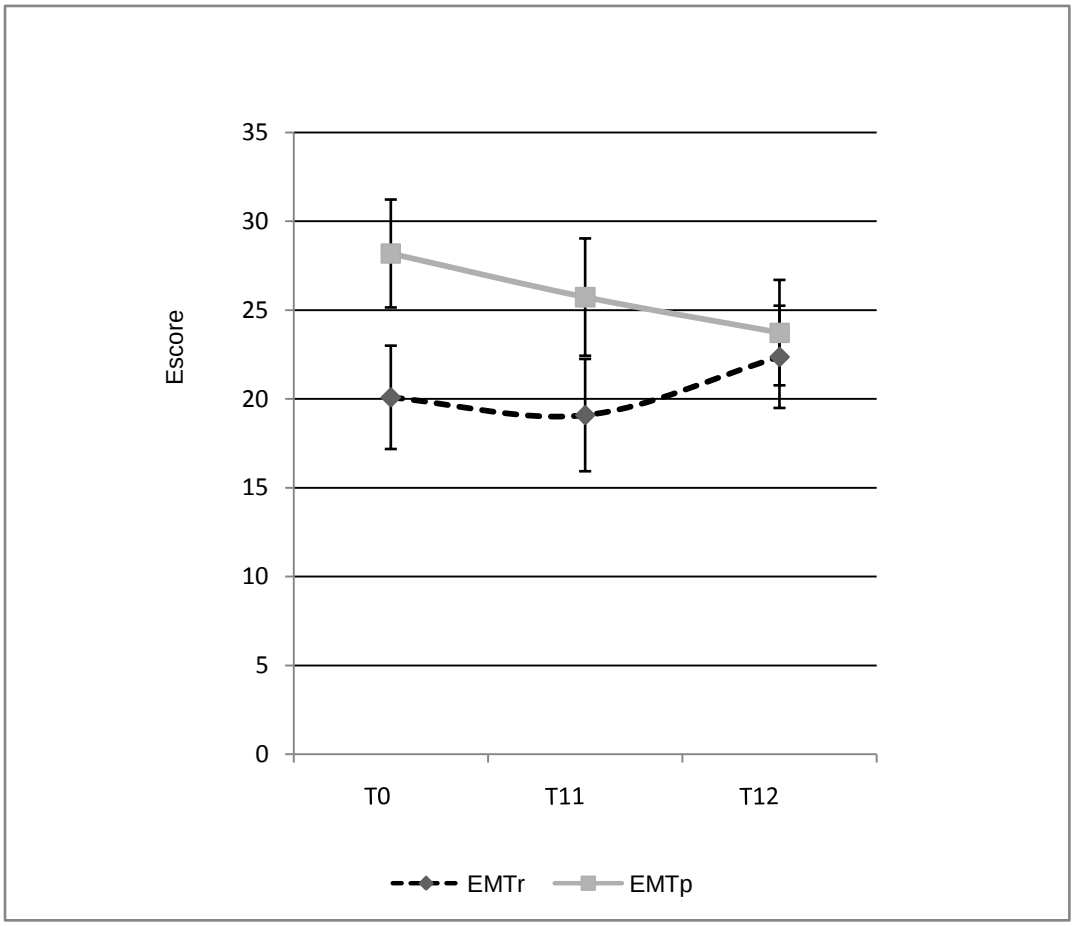
Tabela 7. Comparações entre as médias dos escores do questionário Hamilton para ansiedade em diferentes momentos, em doentes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006

Interação	Grupo	Momento	Grupo	Momento	Diferenças	Erro padrão	DF	Valor t	Pr > |t|
Tto*momento	EMTp	T0	EMTp	T11	2.4545	2.4466	21	1.00	0.3272
	EMTp	T0	EMTp	T12	4.4545	1.9027	21	2.34	0.0292
	EMTp	T0	EMTr	T0	8.0985	4.2065	21	1.93	0.0678
	EMTp	T11	EMTp	T12	2.0000	2.2388	21	0.89	0.3818
	EMTp	T11	EMTr	T11	6.6439	4.5718	21	1.45	0.1609
	EMTp	T12	EMTr	T12	0.6071	4.1347	21	0.15	0.8847
	EMTr	T0	EMTr	T11	1.0000	2.3424	21	0.43	0.6738
	EMTr	T0	EMTr	T12	-3.0369	1.8796	21	-1.62	0.1211
	EMTr	T11	EMTr	T12	-4.0369	2.1928	21	-1.84	0.0798

Siglas: DF = graus de liberdade; **EMTp** = estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **Pr>│t│** = significância; **Tto** = tratamento; **Tto*momento** = interação tratamento-momento; **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento; **t** = estatística t

Tabela 7: A análise estatística das diferenças dos escores do questionário Hamilton para Ansiedade nos diferentes momentos ao longo do estudo dentro de cada grupo e, entre os dois grupos de tratamento em momentos idênticos ao longo do estudo, não revelou diferenças estatisticamente significativas.

Gráfico 4.1. Representação gráfica das médias dos escores do questionário Hamilton de ansiedade ao longo do tempo, em doentes com SCDR, tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006



Valores médios (± erro padrão) dos escores do questionário Hamiltom de ansiedade

Siglas: EMTp = grupo que foi tratado com estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = grupo que foi tratado com estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento.

Gráfico 4.1. Os dois grupos de tratamento apresentaram escores elevados de ansiedade no questionário Hamilton em todos os momentos considerados. A comparação desses escores dentro de um mesmo grupo ao longo do estudo ou entre os grupos de tratamento em momentos idênticos, não revelou diferenças estatisticamente significativas (P>0.05).

Tabela 8. Valores médios ao longo do tempo, dos escores do questionário Hamilton para depressão, em pacientes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006

Efeito	Grupo	Momento	Escore	Erro padrão	DF	Valor t	Pr > |t|
Tratamento*momento	EMTp	T0	23.3636	3.1127	21	7.51	<.0001
		T11	20.5455	3.3132	21	6.20	<.0001
		T12	20.1818	3.1706	21	6.37	<.0001
Tratamento*momento	EMTr	T0	18.1667	2.9802	21	6.10	<.0001
		T11	16.5000	3.1721	21	5.20	<.0001
		T12	21.5361	3.0662	21	7.02	<.0001

Siglas: DF = graus de liberdade; **EMTp** = estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **Pr>│t│** = significância; **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento; **t** = estatística t

Tabela 8. Os escores de depressão no questionário Hamilton foram elevados em todos os momentos do estudo nos dois grupos de tratamento.

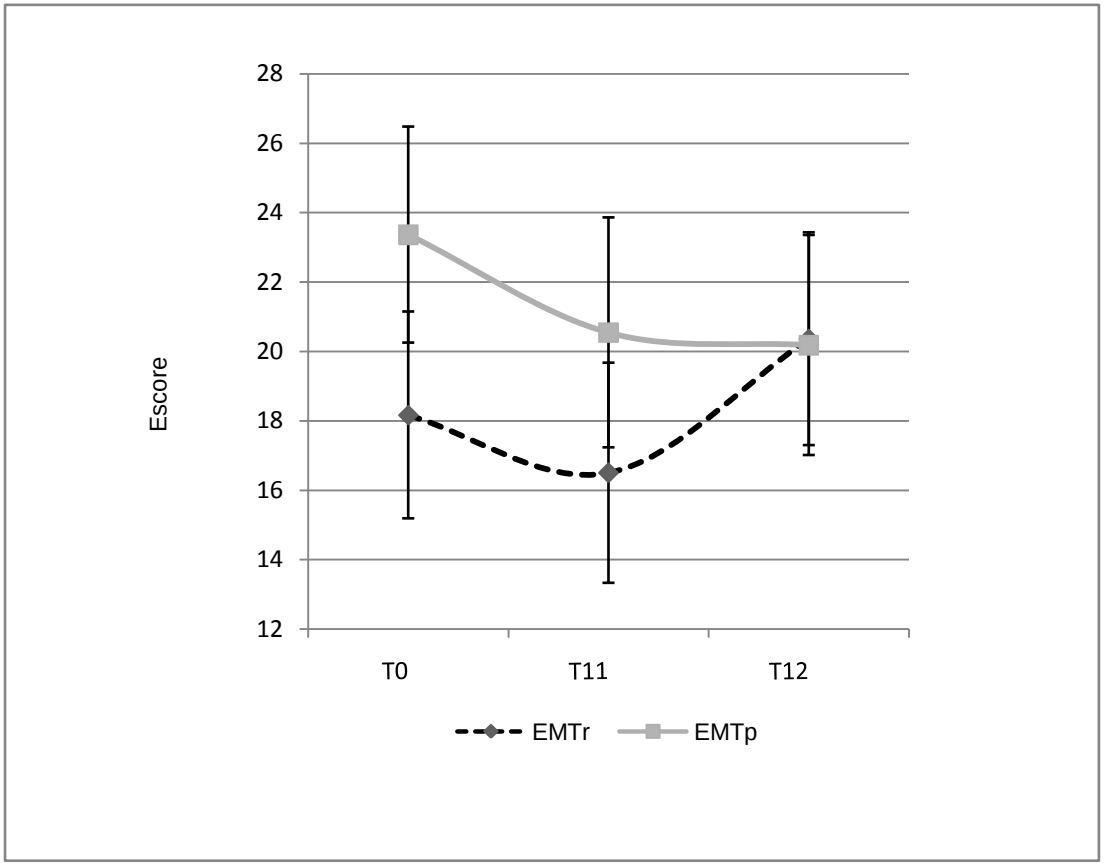
Tabela 9. Comparações entre as médias dos escores do questionário Hamilton para depressão em diferentes momentos, em doentes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006

Efeito	Grupo	Momento	Grupo	Momento	Diferença	Erro padrão	DF	Valor t	Pr > |t|
Tto*momento	EMTp	T0	EMTp	T11	2.8182	2.4142	21	1.17	0.2562
	EMTp	T0	EMTp	T12	3.1818	1.8138	21	1.75	0.0940
	EMTp	T0	EMTr	T0	5.1970	4.3094	21	1.21	0,2412
	EMTp	T11	EMTp	T12	0.3636	2.0581	21	0.18	0.8614
	EMTp	T11	EMTr	T11	4.0455	4.5869	21	0.88	0.3878
	EMTp	T12	EMTr	T12	-1.3542	4.4107	21	-0.31	0.7618
	EMTr	T0	EMTr	T11	1.6667	2.3114	21	0.72	0.4788
	EMTr	T0	EMTr	T12	-3.3694	1.7894	21	-1.88	0.0736
	EMTr	T11	EMTr	T12	-5.0361	2.0172	21	-2.50	0.0209

Siglas: DF = graus de liberdade; **EMTp** = estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **Pr>│t│** = significância**; T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento; **t** = estatística t

Tabela 9: A análise estatística das diferenças dos escores do questionário Hamilton para depressão nos diferentes momentos ao longo do estudo dentro de cada grupo e, entre os dois grupos de tratamento em momentos idênticos ao longo do estudo, não revelou diferenças estatisticamente significativas.

Gráfico 4.2. Representação gráfica das médias dos escores do questionário Hamilton de depressão ao longo do tempo, em doentes com SCDR, tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006



Média (± erro padrão) dos escores do questionário Hamiltom de depressão

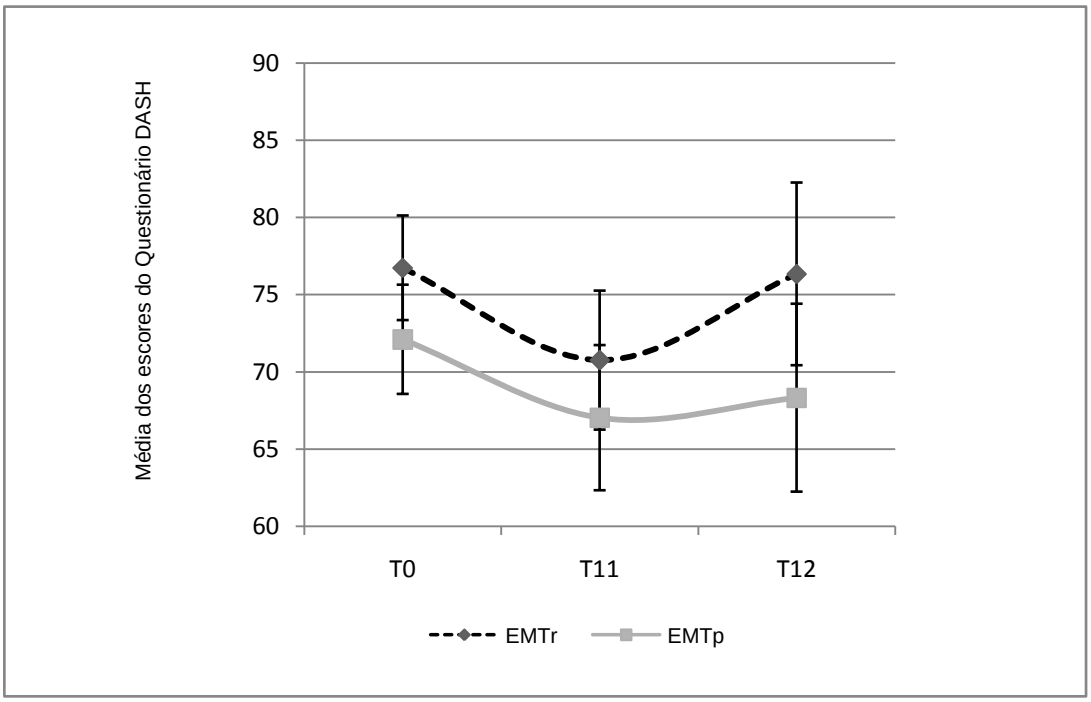
Siglas: EMTp = grupo que foi tratado com estimulação magnética transcraniana placebo; EMTr = grupo que foi tratado com estimulação magnética transcraniana repetitiva; HCFMUSP = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; T0= último dia da fase de preparação; T11= sete dias após o término do tratamento; T12 = noventa dias após o término do tratamento.

Gráfico 4.2. Os dois grupos de tratamento apresentaram escores elevados de depressão no questionário Hamilton em todos os momentos considerados. A comparação desses escores dentro de um mesmo grupo ao longo do estudo ou, entre os grupos de tratamento em momentos idênticos, não revelou diferenças estatisticamente significativas (P>0.05).

Comprometimento funcional

Os dois grupos apresentavam comprometimento funcional grave (valores elevados nas médias dos escores do questionário DASH) no início do estudo, e não sofreram variações significativas ao longo do tempo. Gráfico 5.

Gráfico 5. Representação gráfica das médias dos escores do questionário DASH ao longo do tempo, em doentes com SCDR tratados com EMTr ou placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006



Média (± erro padrão) dos escores do questionário DASH

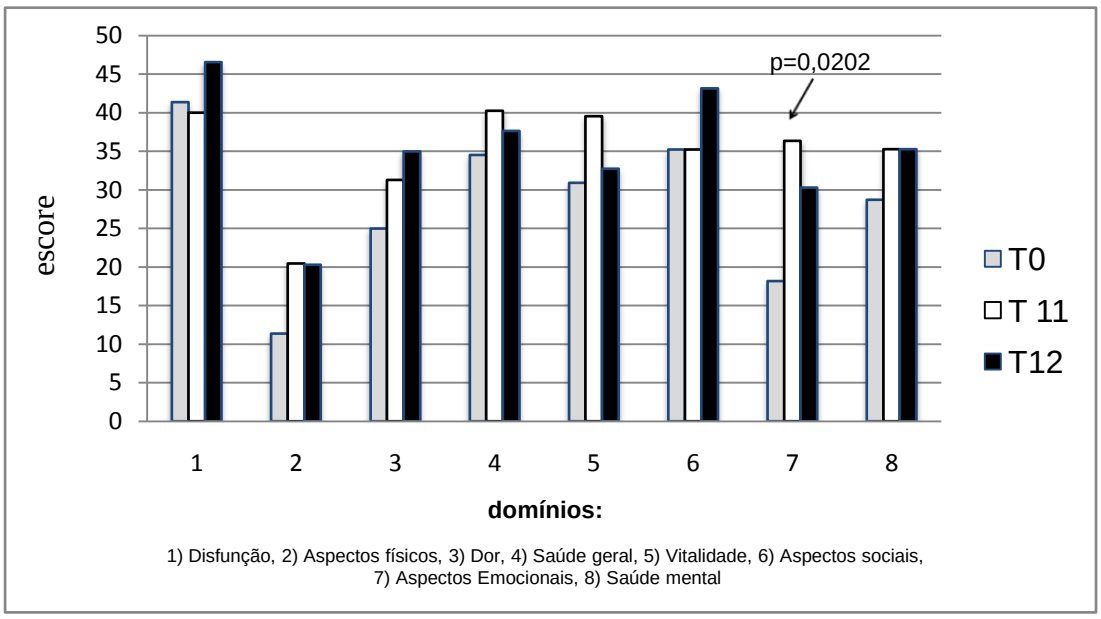
Siglas: EMTp = grupo que foi tratado com estimulação magnética transcraniana placebo; **EMTr** = grupo que foi tratado com estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento.

Gráfico 5: Os dois grupos de tratamento apresentaram escores elevados no questionário DASH em todos os momentos considerados, demonstrando comprometimento funcional grave. A comparação desses escores dentro de um mesmo grupo ao longo do estudo ou entre os grupos de tratamento em momentos idênticos, não revelou diferenças estatisticamente significativas (P>0.05).

Qualidade de vida

Os dois grupos de tratamento apresentaram valores médios baixos nos escores dos diferentes domínios do questionário SF-36, sem diferenças estatisticamente significativas, sugerindo comprometimento acentuado em suas qualidades de vidas. Ocorreu aumento estatisticamente significativo nas médias das pontuações do domínio sete (aspectos emocionais) nos dois grupos, maior no grupo tratado com EMTr, Gráficos 6.1 e 6.2.

Gráfico 6.1. Representação gráfica das médias dos escores dos domínios do questionário SF-36 ao longo do tempo, em pacientes com SCDR e tratados com EMT placebo. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006

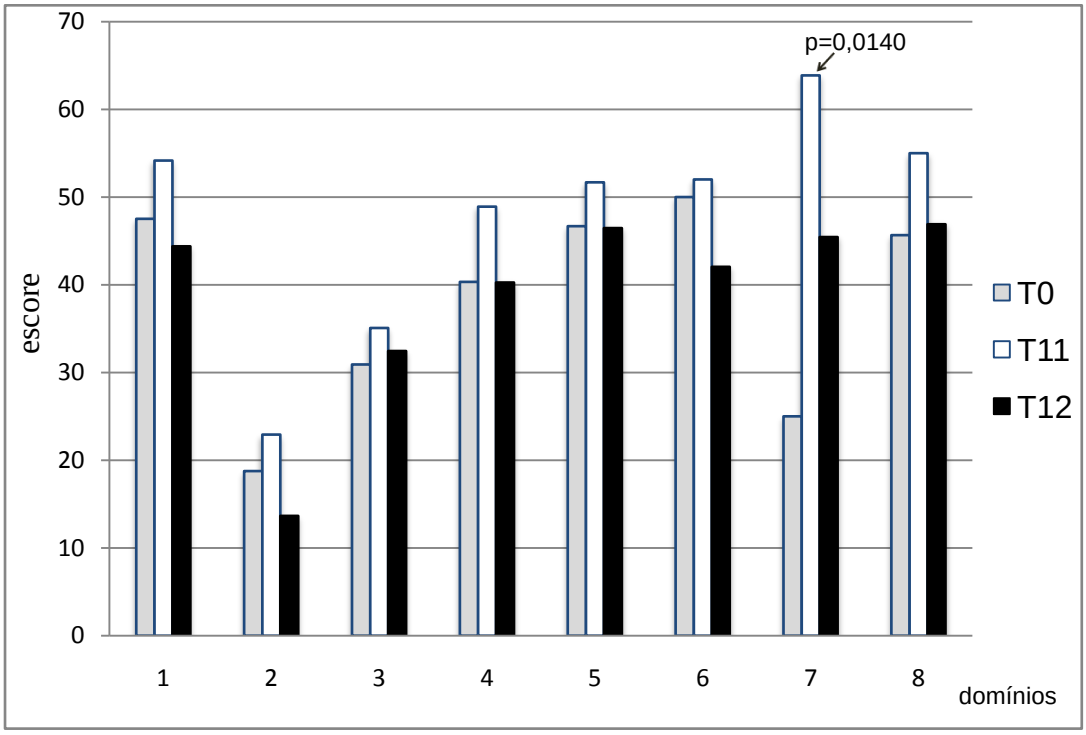


Média (± erro padrão) dos escores

Siglas: EMT = estimulação magnética transcraniana; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento.

Gráfico 6.1. Após as sessões de EMT placebo ocorreu aumento estatisticamente significativo na média do escore do domínio sete (aspectos emocionais).

Gráfico 6.2. Representação gráfica das médias dos escores dos domínios do questionário SF-36 ao longo do tempo, em pacientes com SCDR e tratados com EMTr. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006



Média (± erro padrão) dos escores

Siglas: EMTr = estimulação magnética transcraniana repetitiva; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; **T0** = último dia da fase de preparação; **T11** = sete dias após o término do tratamento; **T12** = noventa dias após o término do tratamento.

Gráfico 6.2. Após as sessões de EMTr ocorreu aumento estatisticamente significativo na média do escore do domínio sete (aspectos emocionais), superior aquela verificada no grupo de pacientes que receberam EMTp ($P<0.05$), sugerindo que a melhora deste domínio esteve associada ao tratamento com EMTr.

Complicações e efeitos indesejáveis

As principais complicações e efeitos indesejáveis apresentados pelos pacientes portadores de SCDR e tratados com EMTp ou EMTr estão apresentados na tabela 10. Foram considerados apenas os eventos recorrentes ou observados pelo pesquisador. Não houve diferenças

estatisticamente significativas entre os dois grupos, porém no grupo tratado com EMTr ocorreu um caso de crise convulsiva tônico-clônica generalizada e um outro caso de potencial motor evocado prolongado (PMEP) .

Tabela 10. Distribuição dos doentes com SCDR e tratados com EMTr ou EMTp, quanto a ocorrência de efeitos indesejáveis. Clínica de Dor do HCFMUSP, São Paulo, 2006

	EMTr		EMTp		Total		teste exato de Fisher (p)
	n (12)	%	n (11)	%	n (23)	%	
Cefaléia	6	50	4	36,4	10	43,5	0,6802
Cervicalgia	2	16.67	4	36,4	6	26,1	0,3707
Queimor no couro cabeludo	4	33,33	2	18,2	6	26,1	0,6404
Queda da audição	0	0	1	9,09	1	4,35	0,4783
Fosfenas	2	16,67	0	0	2	8,70	0,4783
Otalgia	1	8,33	3	27,3	4	17,4	0,3168
Crise convulsiva	1	8,33	0	0	1	4,35	1
Potenciais motores evocados prolongados	1	8,33	0	0	1	4,35	1
Tontura	1	8,33	1	9,09	2	8,70	1
Dor retro-orbital	1	8,33	1	9,09	2	8,70	1
Dormência nas pernas	0	0	1	9,09	1	4,35	0,4783
Outros efeitos observados pelos pacientes que entretanto, não foram avaliados objetivamente [1, 2]	4	33,33	1	9,09	5	21,7	0,3168

[1] **EMTr :** 1 paciente sentiu melhora da memória, 1 paciente observou melhora da sensibilidade da mão, 1 paciente sentiu melhora da movimentação da mão;1 paciente observou melhora da memória, raciocínio e auto-estíma

[2] **EMTp** : 1 paciente sentiu-se mais criativo no trabalho

Siglas : **EMTr** = estimulação magnética transcraniana repetitiva, **EMTp** = estimulação magnética transcraniana, **p** = significância; **HCFMUSP** = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Aderência

O paciente que apresentou crise convulsiva foi excluído do estudo por motivos de segurança. Os demais pacientes relacionados no estudo permaneceram até o encerramento. O paciente que apresentou PMEP foi aconselhado a abandonar o estudo, entretanto, apesar de tal fenômeno ter ocorrido durante quatro sessões, o doente optou por permanecer, mesmo após ser esclarecido quanto ao risco da ocorrência de crise convulsiva.

6 DISCUSSÃO

Os pacientes com dor crônica apresentam grave comprometimento da função dos membros acometidos devido à dor, limitações físicas, imobilidade ou deformidades anatômicas. Em conseqüência, ocorrem alterações do humor e comportamentais, agravamento da dor, piora da imobilidade e qualidade de vida ruim, dentre outras anormalidades. Esse ciclo reverberante e auto-sustentável é bem conhecido pelos especialistas em dor, e talvez seja o principal obstáculo a ser superado para melhorar o resultado do tratamento.

Devido aos maus resultados das abordagens convencionais utilizados para tratar doentes com dor crônica, diversos centros de investigação estão pesquisando outras opções de tratamento incluindo-se os métodos neuromoduladores que aparentemente são bastante promissores.

Estudos utilizando métodos de imagem e funcionais demonstraram que estruturas encefálicas de centros moduladores da dor têm seu funcionamento alterado de maneira significativa nos doentes com dor crônica. Esse conhecimento aliado ao desenvolvimento tecnológico e a necessidade de novas opções terapêuticas para tratar os doentes com dor crônica intratável pelos métodos convencionais, permitiram e instigaram o desenvolvimento e interesse do uso da estimulação encefálica não-invasiva para o tratamento da dor. Atualmente, as principais estratégias e técnicas de

estimulação encefálica não-invasiva no tratamento de dor são a EMTr com alta freqüência aplicada sobre o córtex motor primário, a EMTr lenta aplicada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral direito, a EMTr rápida aplicada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, a EMTr lenta aplicada sobre o córtex somatosensitivo secundário e a estimulação transcraniana direta com corrente contínua posicionando o anodo sobre o córtex motor primário.

Conforme proposto, buscamos avaliar o uso da EMTr rápida como estratégia de tratamento em doentes com SCDR e adicionalmente descrever algumas características clínicas e epidemiológicas desses doentes. Os parâmetros de estimulação escolhidos (freqüência de 10 hz, intensidade de 100% Lm, séries de 10 s e sessões repetidas) foram determinados com o objetivo de potencializar o método e representam na literatura médica o ensaio que avaliou o efeito analgésico da EMTr com a aplicação de estímulos magnéticos mais intensos e com a importância de envolver doentes homogêneos, os quais foram controlados simultaneamente a função do membro afetado e os efeitos sobre o humor e a qualidade de vida. Apesar da amostra selecionada para participar do estudo ser viciada, ela apresentou características bastante semelhantes às descritas pelos estudos epidemiológicos prévios publicados sobre a síndrome.

Os doentes do sexo feminino foram os mais prevalentes e representaram 60.9% dos casos. Predominaram também os adultos jovens em idade economicamente ativa, com média de idade de 42.1 anos, variando de 22 a 65 anos.

A média dos escores dos questionários DASH e SF-36 revelaram grave comprometimento funcional e qualidade de vida ruim.

Avaliando a situação profissional de nossa amostra, observamos que a grande maioria encontrava-se inativa e ou afastada do trabalho, com apenas três doentes exercendo alguma forma de atividade laboral econômica e um único paciente empregado formalmente. Durante o estudo, 73.9% dos pacientes receberam alguma forma de benefício financeiro do Instituto Nacional de Previdência Social. Esses dados sugerem que a SCDR está associada com comprometimento laboral grave representando um importante e oneroso problema de saúde pública, trabalhista e previdenciário.

A média do tempo de evolução da doença foi de 82.3 meses (intervalo de variação de 10 a 180 meses), contudo deve-se ressaltar que esse valor é uma estimativa pouco precisa, pois freqüentemente foi difícil determinar a época exata da instalação da doença, a qual foi relatada pelo doente recorrendo exclusivamente a sua memória, observações ou documentos pessoais.

Em alguns doentes os fatores desencadeantes foram passíveis de identificação, porém na grande maioria dos casos, um conjunto de fatores envolveu o desenvolvimento e a manutenção da SCDR. Observamos relatos de traumatismos acidentais em 39.1% dos doentes, distúrbios osteo-musculares relacionados ao trabalho ou esforços repetitivos em 52.2% dos casos e imobilizações prolongadas (mais de dois meses com tala, gesso ou órtese) em 56.5% dos nossos pacientes.

A ocorrência de transtornos do humor também foi elevada e, utilizando o SCID-P observamos a sua ocorrência (atual ou pregressa) em 87% dos doentes. Acredita-se que as alterações do humor nos pacientes com SCDR ocorram secundariamente à instalação da dor e mesmo que freqüentes, não são diagnosticados ou tratados adequadamente, apesar de ser fundamental para o sucesso do tratamento. Em nossa casuística, a prevalência de pacientes com depressão sem diagnóstico ou tratamento adequado foi de 34.8%.

Em relação aos tratamentos realizados previamente, nossa amostra não foi adequada para analisar o que ocorre com esse universo de pacientes, pois os vícios na seleção dos doentes são evidentes. A Clínica de Dor da FMUSP oferece acupuntura, intervenções cirúrgicas e bloqueios simpáticos a todos os pacientes, além da terapia física e tratamento medicamentoso sem custos financeiros, o que provavelmente não ocorre na maioria dos outros centros de tratamento. Apesar de o tratamento multidisciplinar ser de fundamental importância para o sucesso do tratamento, esse tipo de abordagem é realizado apenas em uma pequena parcela de doentes tratados em clínicas especializadas ou serviços universitários.

A terapia com medicamentos no tratamento de doentes com SCDR é quase sempre necessária e inclui a utilização criteriosa de politerapia, incluindo várias classes de drogas. Os benefícios, os efeitos colaterais, a possibilidade de escalonamento das doses e uso abusivo associados ao uso prolongado dessas medicações, sempre devem ser ponderados e levados

em conta no momento da escolha e introdução dos medicamentos em todos os pacientes. Em nossa amostra o número de medicações utilizadas previamente foi elevado, apesar de subestimado. Na análise desses valores deve ser considerado o fato de que os dados foram coletados através de entrevistas e, portanto influenciados pela memória do paciente. Além disso, apenas foram registradas as drogas utilizadas por tempo prolongado (no mínimo um mês), desconsiderando-se as medicações utilizadas por conta própria, em unidades de pronto-atendimento ou utilizadas esporadicamente.

As classes de drogas mais utilizadas previamente pelos doentes de nossa amostra foram os antiinflamatórios não hormonais tradicionais inibidores da cicloxigenase-2, os antidepressivos, os analgésicos opiáceos e os anticovulsivantes. Os medicamentos utilizados e o uso regular estiveram relacionados à disponibilidade da farmácia do Hospital e aos protocolos de tratamento do Grupo do Grupo de Dor. A ocorrência de complicações associadas ao uso crônico dessas medicações deve representar um problema ao longo do tratamento desses doentes, entretanto esse tópico não foi abordado nesse estudo.

Todos os nossos doentes foram selecionados de acordo com a definição da doença pela IASP de 1994, entretanto, também preenchem os critérios diagnósticos propostos por Hardem et al. (2005). Utilizamos como critérios na seleção dos pacientes a gravidade e o tempo de evolução da doença, o que justifica a ocorrência elevada de transtornos motores e alterações sensitivas graves, refletindo o grau de comprometimento e intensidade das alterações funcionais do sistema nervoso. Observamos a

ocorrência de síndrome hemi-sensitiva em 47.8% dos doentes; tremor ou distonia em 78.3% dos pacientes e 82.6% dos casos relatou que tinham a sensação do membro acometido estar desconectado do corpo.

Apesar de novas drogas, clínicas multidisciplinares, terapias físicas e tratamentos alternativos, o resultado das intervenções e dos tratamentos realizados nos doentes com SCDR ainda é insatisfatório. Em nossa casuística, somente dois pacientes apresentaram melhora significativa durante a fase de preparação, a qual simulou o tratamento padrão da síndrome. Mesmo levando-se em conta os vícios de seleção, esse achado não é diferente do que observamos na prática clínica diária.

Não obstante as evidências dos efeitos benéficos da EMTr no tratamento de doentes com dor crônica e neuropática, os resultados relatados até o momento são bastante discrepantes. Isso em parte se deve as diferenças metodológicas na execução dos estudos como a heterogeneidade das amostras (patologias distintas e não relacionadas, gravidade dos sintomas e número de doentes), diferentes técnicas e períodos de estimulação utilizados, curtos períodos de seguimento e, diferentes ou inadequados instrumentos de avaliação.

Aparentemente, os efeitos da aplicação da EMTr podem diferir em condições patológicas distintas e são influenciados pelas diferentes combinações dos parâmetros e técnicas de estimulação. Os resultados insatisfatórios observados no tratamento de doentes com dor crônica por Canavero et al. (2002), Rolinik et al. (2002) e Topper et al. (2003) podem ser justificados pelo uso de EMTr de baixa freqüência, pequeno número de

pulsos ou pela aplicação em locais inadequados. Há evidências de que a EMTr proporciona resultados analgésicos melhores quando a freqüência de estimulação e o número total de estímulos são elevados, quando a área estimulada é o córtex motor e quando são realizados sessões repetidas (vide Anexo A). Todavia, Sampson et al. (2006) e Passard et al. (2007) observaram que a EMTr de baixa freqüência também pode ser útil no tratamento de doentes com dor crônica (teoricamente com menores riscos) e Brighina et al. (2004) observou melhora da dor aplicando EMTr rápida sobre o córtex pré-frontal dorso-lateral esquerdo em doentes com enxaqueca crônica. As áreas localizadas em regiões frontais são alvos importantes a serem pesquisados no tratamento da dor crônica devido à sua distância com as áreas motoras (menor risco de disseminação do estímulo), existência de conexões com áreas límbicas e potenciais efeitos positivos sobre o humor, atenção e estado de animo.

Tamura et al. (2004a e b) estudando a fisiologia das vias nociceptivas e o efeito da aplicação da EMTr sobre a percepção da dor, observou que a aplicação de estímulos de 1 hz em voluntários normais sobre o córtex motor provocava efeitos opostos nas fibras A-δ e fibras-C, demonstrando de maneira inequívoca a importância e relação entre os parâmetros de estimulação, estruturas estimuladas e o efeito alcançado.

A área motora primária da região acometida pela dor foi o alvo mais intensamente investigado, julgando que houvesse uma correlação somatotópica positiva entre a estimulação dessa área e a intensidade do efeito analgésico, semelhante ao que ocorre com a EECM. Entretanto, esse

conceito é questionado, uma vez que os mecanismos de ação das técnicas parecem ser distintos. Atualmente, acredita-se que a aplicação de EMTr na área motora induz analgesia independentemente do local acometido pela dor e que a efetividade do método está relacionada principalmente com a origem e a localização da dor. Lefaucheur et al. (2006) observaram que os piores resultados analgésicos obtidos pela aplicação da EMTr ocorreram em pacientes com dor originada em lesões neurológicas no tronco encefálico e os melhores resultados nos doentes com dores localizadas na face. Segundo o autor, o efeito analgésico é mais potente quando regiões vizinhas da área de representação cortical motora da região doente são estimuladas. Acredita-se que as diferenças no fluxo das correntes elétricas induzidas pelos métodos justifiquem a falta de correlação somatotópica na analgesia induzida pela EMTr que ativaria preferencialmente as fibras inter-neuronais associativas tangentes e paralelas ao córtex (fibras córtico-corticais), influenciado positivamente mecanismos moduladores da dor difusos localizados no tronco encefálico, por meio de fibras córtico-talâmo-mesencefálicas. Esse mecanismo difere ligeiramente dos mecanismos envolvidos na analgesia evocada pela EECM em que o cátodo do eletródio estimula as fibras paralelas ao córtex e o ânodo as fibras eferentes perpendiculares que por sua vez, ativam regiões moduladoras da dor específicas e localizadas no tálamo, estas com conhecida distribuição somatotópica.

Khedr et al. (2005) e Passard et al. (2007) utilizando metodologia semelhante à utilizada no presente estudo (grupos paralelos, duplamente

encoberto e com sessões de EMTr repetidas) observaram melhora da dor em doentes com neuralgia do trigêmio, dor central após acidente vascular encefálico e fibromialgia, utilizando a aplicação de EMTr de alta freqüência (20 e 10 hz, respectivamente) sobre a região do córtex motor. Utilizando esses parâmetros, o efeito foi expressivamente mais intenso e duradouro, em relação aos observados em estudos prévios. Nesses dois estudos, assim como o estudo de Brighina et al. (2004), os resultados foram positivos, duradouros e observados após a estimulação um local diferente da representação cortical motora da área afetada. Brighina utilizou o córtex pré-frontal dorso-lateral, enquanto nos outros dois estudos região estimulada foi a área correspondente ao córtex motor da mão. Esses achados também reforçam a hipótese de que não existe uma correlação somatotópica entre a eficácia da EMTr e o local do córtex motor estimulado.

Estudos de imagem demonstraram que a estimulação do córtex motor produz alterações na excitabilidade cortical e do fluxo sangüíneo regional no local estimulado e em áreas distantes relacionadas à modulação da dor, tais como, os núcleos talâmicos, o giro do cíngulo, a região órbito-frontal e o córtex pré-frontal. É possível que a ativação de fibras córtico-corticais, córtico-talâmicas e ou tálamo-talâmicas pelas séries de pulsos de EMTr, exerça influência moduladora na transmissão e processamento da dor em estruturas segmentares e supra-segmentares, ou ainda, de acordo com Amassian (1997), ativariam mecanismos analgésicos mediados por sistemas opiódes endógenos.

Os parâmetros de estimulação utilizados em nosso ensaio induziram potente efeito analgésico independentemente da melhora da capacidade funcional, qualidade de vida ou do humor dos doentes. Esse achado reforça a hipótese de que o efeito analgésico da EMTr é independente dessas variáveis, fatores esses que poderiam ter dificultado, ou colocado em dúvida, os resultados observados em estudos prévios onde o objetivo primário não foi o tratamento da dor, como o estudo de Avery (2007); ou naqueles em que essas variáveis não foram controladas , a exemplo dos de Brighina (2004), Khedr (2005) e Saitoh (2007). Em nossa casuística, apesar das alterações estatisticamente significativas nos escores de humor, essas alterações não representaram melhora clínica dos doentes, isto é, os doentes não apresentaram melhora ou remissão dos sintomas da depressão ou ansiedade, e também não foi verificado correlação positiva entre a redução dos escores das escalas dos questionários Hamilton de humor e ansiedade, com a redução dos escores da EVA.

Os doentes com SCDR participantes do nosso estudo e tratados com a EMTr apresentaram os menores valores médios na EVA durante o período de tratamento com as estimulações magnéticas até o sétimo dia de seguimento após o encerramento do tratamento, o que sugere que o efeito analgésico foi duradouro e induzido pelas sessões de EMTr. A média de redução na EVA durante as aplicações de EMTr foi de 4.65 cm (redução de 50.9%), resultado muito superior e estatisticamente significativo em relação à redução de 2.18 cm (redução de 24.7%) observada no grupo placebo ($p<0.05$). Semelhantemente aos estudos prévios, não houve comportamento

homogêneo nos pacientes tratados com EMTr e o tamanho do efeito analgésico variou de alívio total observado em três pacientes a ausência de efeitos sobre a percepção da dor, observado em dois doentes. Nenhum dos pacientes tratados com placebo apresentou alívio total da dor durante ou após o tratamento. Os pacientes tratados com EMTr e que responderam positivamente, reportaram que o efeito analgésico persistiu durante todo o dia da aplicação e um deles, ainda mantinha-se sem dor no terceiro mês de seguimento. Esses resultados estão de acordo com a literatura (Anexo A) que associam efeito analgésico duradouro e mais intenso ao maior número de pulsos de EMTr, estimulação da área motora e sessões de aplicações repetidas.

A maioria dos estudos até então, não descrevem efeitos colaterais significativos com EMTr, mesmo quando aplicada sobre a área motora ou utilizando freqüências rápidas. Entretanto, observamos a ocorrência de uma crise convulsiva e, episódios de PMEP em outro, sendo que ambos os efeitos indesejados ocorreram apenas no grupo tratado com EMTr. Apesar de não haver significância estatística, a ocorrência apenas no grupo tratado com EMTr não deve ter ocorrido ao acaso, pois a associação entre causa e efeito é lógica e provável, sugerindo que os parâmetros de estimulação utilizados ultrapassaram os limites de segurança. A ausência de significância estatística pode ser explicada pelo número reduzido de doentes em cada grupo, que é o principal fator limitante desse estudo.

O protocolo de estimulação que utilizamos foi elaborado com o intuito de avaliar se a estimulação mais intensa (isto é, com maior intensidade do

estímulo e maior número de pulsos por sessão e total) poderia ser mais eficaz que os protocolos utilizados em outros estudos. Apesar de prolongarmos os intervalos entre as séries de EMTr para 60 s, conforme as recomendações dos protocolos de segurança de Chen et al (1997) e Wassermann (1998), isso não foi suficiente para evitar a ocorrência da disseminação do estímulo, caracterizada pela indução de PMEPs e um episódio de crise convulsiva. Em estudos prévios realizados pelo Grupo de EMT do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP, nos quais foram utilizados estimulações de EMTr com freqüências superiores a 5 hz e intensidades maiores que 100% do Lm, aplicadas sobre o córtex pré-frontal dorso-lateral esquerdo, foram observados potentes efeitos antidepressivos, sem a ocorrência de efeitos colaterais significativos (Rumi et al., 2005 e Rosa, 2006). O episódio convulsivo observado em nosso estudo, ocorreu subitamente na quinta sessão de tratamento com EMTr, não foi previsto por qualquer sinal de disseminação da excitabilidade na monitorização eletromiográfica ou visual, foi do tipo tônico-clônica generalizada e de curta duração, durando aproximadamente um minuto, com rápido período pós-ictal e restabelecimento da consciência. Semelhantemente aos episódios convulsivos relacionados à EMTr descritos por outros autores, também não resultou em seqüelas ou síndromes epilépticas (seguimento de 18 meses). O paciente foi excluído do estudo por motivos de segurança, porém manteve o acompanhamento clínico até o terceiro mês, quando realizou avaliações com eletroencefalograma e ressonância magnética nuclear do encéfalo que se revelaram normais. Durante todo o período do estudo, incluindo as

sessões de EMTr, ele nunca relatou alteração da percepção da dor relacionada ao tratamento.

O paciente que apresentou PMEPs, apesar de esclarecido sobre os riscos da continuidade do tratamento com EMTr, optou em permanecer no estudo. Esse paciente relatou a ocorrência de alívio importante e prolongado da dor, com redução superior a 75% dos escores da EVA. Segundo relato espontâneo do paciente, a alteração na percepção da dor sempre era mais intensa, quando as contrações musculares se prolongavam após as séries.

Os estudos experimentais com dor aguda evocada em indivíduos normais são importantes para demonstrar a fisiologia das vias nociceptivas e a influência da EMTr sobre elas, porém seus resultados não podem ser correlacionados totalmente ao que ocorre em processos fisiopatológicos envolvidos na manutenção e exacerbação da dor em determinados doentes, sendo de vital importância os ensaios clínicos bem desenhados.

Segundo a revisão realizada por Leo et al. (2007), dos resultados observados em estudos randomizados e cegos, envolvendo 250 pacientes com dor crônica tratados com EMTr, ocorre redução de pelo menos 30% dos escores de dor em 62% dos doentes e, em até 29% dos pacientes a redução é superior a 50%. Foram observados melhora da dor em 62.4% e 14.3% dos doentes tratados com EMTr rápida e EMTr lenta respectivamente. Segundo o autor, o estudo não suporta a hipótese de que pelo menos 1 200 pulsos por sessão são necessários para indução de analgesia, como acreditavam alguns autores, pois a proporção encontrada de pacientes que melhoram após serem tratados com pelo menos de 1 200

pulsos aplicados por sessão (66.2%) foi estatisticamente semelhante àquela dos pacientes tratados com número menor de pulsos (60.1%).

Os principais problemas dos estudos realizados avaliando o uso da EMTr no tratamento de doentes com dor crônica são o número pequeno de doentes, os protocolos díspares, a heterogeneidade dos doentes e o curto período de seguimento após o tratamento. Admitindo-se que o efeito analgésico da EMTr não ocorra somente devido a alterações funcionais e que estão envolvidas alterações plásticas, pode-se inferir que a alteração na percepção da dor pode ocorrer tardiamente e que curtos períodos de seguimento (horas ou dias) podem não ser adequados para sua detecção.

No presente estudo, foram realizadas duas avaliações diárias durante todas as sessões (no período pré e pós-estimulações) e uma avaliação sete e 90 dias após o término do tratamento para detectar-se os efeitos e a duração dos mesmos. A necessidade de estimulações diárias durante um período prolongado de tratamento, associado à procura de doentes com a mesma patologia foram responsáveis pelo número relativamente pequeno de doentes tratados. Apesar disso, os participantes tiveram boa aderência às orientações médicas e não ocorreram desistências ao longo do estudo.

Em acordo com os estudos prévios, também observamos efeito placebo e heterogeneidade na magnitude do efeito analgésico, durante e após o tratamento com a EMTr. O contato freqüente dos doentes e cuidados dispensados pelos profissionais durante o tratamento, certamente contribuem para a ocorrência e magnitude desses efeitos, entretanto, a variabilidade da resposta ao tratamento com a EMTr deve ser influenciada

por fatores individuais relacionados com a neuroplasticidade e pelos próprios mecanismos fisiopatológicos das doenças de base. A distribuição ao acaso dos pacientes nos grupos, o cegamento dos doentes e da equipe de profissionais permitiram a adequada comparação na maioria das variáveis de interesse eliminando a influencia do efeito placebo e possíveis vícios de seleção. Em alguns estudos o uso de bobinas ativas durante estimulações placebo foi responsabilizado pela ocorrência de alguns efeitos positivos inesperados, como a melhora estado de ânimo e de humor, possivelmente devido à estimulação inadvertida de algumas áreas corticais. A ocorrência desse fenômeno no nosso estudo foi prevenida pela utilização de bobinas inativas. A melhora nos aspectos emocionais (domínio sete do questionário SF-36) e nos escores dos questionários Hamilton, observados em nossa casuística, podem ser explicadas pelo efeito tardio e cumulativo do tratamento padrão (terapia física e medicamentosa), entretanto também é provável que áreas motoras estimuladas possuam conexões envolvidas em padrões de respostas comportamentais, estado de ânimo e humor.

O papel da EMTr como instrumento terapêutico para tratar doentes com dor crônica ainda não está definido, pois o número de pacientes tratados são insuficientes e a aplicação de protocolos diferentes de tratamento em pacientes com doenças distintas dificultam a análise e comparação dos resultados.

Estudos preliminares e relatos sobre o uso da EMTr como teste prognóstico dos resultados de estimulação elétrica do córtex motor revelaram que há boa correlação positiva entre os métodos. Acredita-se que

a observação da melhora de pelo menos 40% da dor após a aplicação de EMTr, quase sempre se associa ao sucesso com a EECM. Apesar disso, a ausência de resposta com a EMTr não prenuncia maus resultados (Lefaucheur, 2006).

O interesse crescente pela possibilidade da estimulação encefálica não-invasiva apoiou pesquisas e desenvolvimento de novas estratégias de tratamento utilizando-se a EMT. Huang et al. (2005) desenvolveram uma variante da EMTr conhecida como *theta burst stimulation*, em que são aplicados estímulos de curta duração com baixa intensidade e alta freqüência (50 hz), potencializando os efeitos da EMTr, diminuindo significativamente os riscos associados a estimulação com a estimulação rápida.

Fregni et al. (2005) e Fregni et al. (2006a e b) observaram que a estimulação transcraniana com corrente contínua direta (ETCCD) em pacientes com dor crônica induz potente e prolongado efeito analgésico. Apesar dos mecanismos de ação da ETCCD serem diferentes, ela é capaz de induzir efeitos neuromoduladores devido às correntes elétricas que fluem através do escalpo, entre o ânodo e o cátodo, promoverem alterações na excitabilidade cortical durante horas mesmo após poucos minutos de aplicação. Essa técnica é de fácil aplicação, barata e possui potente efeito cumulativo, sendo um método promissor de estimulação cerebral.

Recentemente, a utilização de bobinas de estimulação cerebral profunda possibilitou a estimulação de estruturas subcorticais e devem promover uma revolução nos métodos e técnicas de estimulação encefálica,

resultando em modificações importantes nos métodos de tratamento de diversas doenças neurológicas, inclusive nos doentes com dor crônica. A despeito disso, essa tecnologia ainda deve demorar alguns anos para ser disponibilizada para uso clínico e, portanto novos estudos sobre o uso da EMTr para tratar doentes com dor devem ser realizados para estabelecer os melhores parâmetros de estimulação e sua eficácia. Sugerimos a investigação de protocolos utilizando intensidades de estímulos sub-limiares, com freqüências de 5 hz e séries de 10 s de estimulação ou, freqüências de 10 hz com séries de 5 s, de maneira que um número elevado de pulsos podem ser aplicados, respeitando os limites de segurança.

7 CONCLUSÕES

1) As características clínicas de nossa amostra de doentes com SCDR, composta por doentes com acometimento dos membros superiores e refratários aos tratamentos convencionais, estão em acordo com os relatos de outros autores e observamos:

- **a.** Escores elevados de dor, quando avaliados pela EVA;
- **b.** Evolução crônica apesar dos doentes utilizarem politerapia medicamentosa e vários métodos terapêuticos adjuvantes;
- **c.** Qualidade de vida ruim;
- **d.** Comprometimento funcional e laboral graves;
- **e.** Prevalências elevadas de transtornos miofasciais, motores, comportamentais e do humor;

2) A aplicação de dez sessões repetidas de EMTr rápida (10 hz, 100% do Lm, séries de 10 s) sobre a região da área motora da mão reduziu em 50.9% os escores de dor em pacientes com SCDR, durante as sessões até o sétimo dia transcorrido o término do tratamento. Em vinte e cinco por cento, de um total de 12 pacientes tratados, os escores na escala visual analógica de dor foram zero durante o período das sessões de EMTr. Em um paciente não houve reaparecimento da dor após três meses de seguimento;

3) A redução nos escores de dor nos pacientes com SCDR tratados com EMTr não esteve associada à melhora dos escores dos questionários utilizados para avaliar função, humor e qualidade de vida;

4) Nos pacientes tratados com EMTr e que apresentaram alteração na percepção da dor, foi observado heterogeneidade na intensidade do efeito analgésico que variou de discreto a alívio total e prolongado. Esse achado também foi relatado por outros autores que, no entanto o notaram em patologias distintas.

5) As diferenças metodológicas entre os trabalhos existentes na literatura e a utilizada em nosso ensaio, não permitiram comparações quantitativas dos efeitos observados, entretanto os nossos resultados sugerem que a aplicação sucessiva de EMTr com freqüência rápida sobre a região do córtex motor da mão esta associada a melhora da dor mais intensa e duradoura do que a reportada em estudos realizados com sessões únicas ou com estimulações de outras regiões;

6) Durante a aplicação de EMTr (10 hz) sobre a área motora da mão observamos a ocorrência de disseminação da excitabilidade cortical em dois pacientes, caracterizada pelo desencadeamento de potenciais motores evocados prolongados e um episódio de crise convulsiva. Ensaios clínicos com intenção de tratar, publicados até o momento, utilizando parâmetros de estimulação semelhantes (EMTr com freqüências rápidas aplicadas sobre a área correspondente ao córtex motor) não reportaram tais complicações;

7) Não houve diferença estatisticamente significativa nas freqüências de efeitos colaterais entre o grupo tratado com EMTr e o grupo tratado com placebo, entretanto é provável que os episódios de crise convulsiva e de potenciais motores evocados prolongados ocorreram devido a aplicação de EMTr sobre o córtex motor durante o tratamento. O pequeno número de pacientes da casuística explica a falta de correlação estatística.

8 ANEXOS

Anexo A: Quadro 2. Características e principais estudos utilizando a estimulação magnética transcraniana repetitiva no tratamento de pacientes com dor crônica

		Parametros da EMTr										Melhora (n)		
ESTUDO	PACIENTES (n)	BOBINA	f	INT. (%LM)	Nº séries	Nº sessões	T	pulsos/ sessão	CONT.	ALVO	AVAL.	n	PLAC.	EMTr*
RELATO DE CASO														
Migita (1995)	talamotomia (1), hemorragia putaminal (1)	c	0,2	80	1	1	16,7 m	200	x	M1	EVA	2	n/a	1
Reid (2001)	dor facial atípica (1)	NR	20	100	30	15	2 s	1200	x	CPFDL	EVA	1	n/a	1
Topper (2003)	avulsão de plexo braquial (2)	F-8	1 10	110	1 10	1	12 m 2 s	720 400	x	vários- SI CPP	EVA	2	n/a	CPP 2 (transitória)
Lefaucheur (2004a)	lesão de plexo braquial (1)	F-8	10	80	20	1/ mes	5 s	1000	placebo	M1	EVA	1	0	1
Sampson (2006)	depressão + fibromialgia (4)	F-8	1	110	2	18-20	1600 s	1600	1 pac.rec. 10 sessões	CPFDL direito	EVA, ECIG QHD	4	0	4 2 EVA=0
ESTUDO ABERTO														
Lefaucheur (2006)	pós-op. de neuralgia do V (7), neuropatia (4), dor orofacial (7), pós-AVC (8), espondilite ou mielopatia (2), seringomielia (3), lesão de plexo (4) Tu de tálamo (1)	F-8	10	90	12	2 - face 3 - mão	10	1200	x	M1-mão M1-braço M1-face	EVA ECIG	36	n/a	24 O efeito foi mais acentuado qdo a area visinha foi estimulada

CONTINUA

Anexo A: Quadro 2 - continuação. Características e principais estudos utilizando a estimulação magnética transcraniana repetitiva no tratamento de pacientes com dor crônica

			Parametros da EMTr										Melhora (n)	
ESTUDO	PACIENTES (n)	BOBINA	f	INT. (%LM)	Nº séries	Nº sessões	T	pulsos/ sessão	CONT.	ALVO	AVAL.	n	PLAC.	EMTr*
CRUZADO														
Lefaucheur (1998)		F-8	20		12		0,5 s	120	x	M1	VAS/ QST	8	n/a	5
Lefaucheur (2001a)	dor talâmica(7), neuralgia do V (7)	F-8	10	80	20	1	5 s	1000	placebo	M1	EVA	14	0	8
Lefaucheur (2001b)	dor central (tálamo e tronco) plexo braquial	F-8	0,5 10	80	20	1	20 m 5 s	600 1000	placebo	M1	EVA	18	0	13
Canavero (2002)	pós-AVC (5), lesão medular (4)	F-8 CD	0,2	100	1	1	16,7m	200	Propofol, placebo	M1	EVA	9	0	3
Rollnik (2002)	lesão medular (2), osteomielite (1), SDCR (2) membro fantasma (1), neuropatia periférica (6)	C CD	20	80	20	1	2 s	800	placebo	M1	EVA	12	0	6 - transitória (sem sig. est.)
Lefaucheur (2004b)	infarto talâmico , neuralgia do V , medula , infarto no tronco encefálico, plexopatia braquial	F-8	10	80	20	1	5 s	1000	placebo	M1	EVA	60	N/R	39
Pleger (2004)	SCDR	F-8	10	110	10	1	1,2 s	120	placebo	M1	EVA	10	0	7
Andre-Obadia (2006)	tálamo(8), tronco encefálico (2), plexo braquial (1), dor facial atípica (1), neuropatia (1), lesão medular (1)	F-8	1 20	90	1 20	1	26 m 2 s	1560 1600	placebo	M1	EVA	12	3	5 (c/ 20 Hz)
Hirayama (2006)	infarto do tálamo (7), infarto de tronco (5), neuralgia do trigêmio (3), plexo braquial (2), medular (3)	F-8	1 5 10	90	10	1	10 s	500	placebo	M1, S1, CPFDL AMS	EVA, QM	20	0	10 (c/ 10 Hz/ M1)
Johnson (2006)	lombalgia crônica	F-8	20	95	12,5	1	2 s	500	placebo	M1/ S1 esq.	QST/BPI	17	N/R	13 (ef + QST)

CONTINUA

Anexo A: Quadro 2 – conclusão. Características e principais estudos utilizando a estimulação magnética transcraniana repetitiva no tratamento de pacientes com dor crônica

		Parametros da EMTr										Melhora (n)		
ESTUDO	PACIENTES (n)	BOBINA	f	INT. (%LM)	Nº séries	Nº sessões	T	pulsos/ sessão	CONT.	ALVO	AVAL.	n	PLAC.	EMTr*
PARALELO														
Brighina et al. (2004)	enxaqueca crônica	F-8 (4,5cm)	20	90	10	12 sessões (dias alt.)	2	400	placebo	CPFDL esquerdo	nº crises nº de m.a. "headache index"	11	5 (de5)	6 (de 6) Sig. + intensa
Khedr et al. (2005)	pós -AVC (24), neuralgia do V (24)	F-8	20	80	10	5	10 s	2000	placebo	M1	EVA LANSS	48	5 (de 20)	21 (de 28)
Defrin et al. (2007)	trauma raquimedular - torácico	F-8	5	115	10	10	10 s	500	placebo	M1	EVA/ QM QBD/ QST	11	5	6 ef + no LS
Saitoh et al. (2007)	pós- AVC - tálamo (3), putamem(4); nervo per. (1), medular (1), cauda equina (1), plexo braquial (1)	F-8	1 5 10	90	1 10 5	1	500 s 10 s 5 s	500	placebo	M1	EVA	13	N/R; s/ melhora significativa	N/R; resultados signific. Melhores c/ 5 e 10 Hz
Avery et al. (2007)**	depressão maior / origem da dor não informada	F-8	10	110	32	15	5 s	1600	placebo	CPFDL esquerdo	SAFTEE	68	N/R	N/R; signific. melhores que placebo
Passard et al. (2007)	fibromialgia	F-8	10	80	25	10	8 s	2000	placebo	M1 esquerdo	EVA, QM, QBD, BPI, algiometro	30		N/R; resultados signific. melhores do 5º ao 30º dia

Abreviações: f = freqüência, **INT**.= intensidade, **%LM** = % do limiar motor, **T** = tempo, **c** = bobina circular, **F-8** = bobina em forma de 8, **CD** = cone duplo, **M1** = córtex motor primário, **S1** = córtex sensitivo primário, **CPFDL** = córtex pré-frontal dorso lateral, **QST**= Quantitative somatosensory thermotesting, CPF=córtex pré-frontal, CPM= córtex pré-motor, CPP= córtex parietal posterior, N/A= não aplicável, **N/R** = não reportado, **M1/S1** = córtex somatossensorial primário, **MAS** = área motora suplementar, **SI** = Sistema Internacional 10 20, **BPI** = "Brief Pain Inventory", **CONT**.= controle, **PLAC**.= placebo, **AVAL**.=escala de avaliação, **n** = numero de casos, **QM** = Questionário McGuill, **QBD** = Questionário Beck - Depressão, **ECIG** = escala clinica de impressão global, **ef+** = efeito positivo, **QHD** = questionário Hamilton para depressão, **LANSS** = Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs
***** redução de pelo menos 30% do basal avaliada pela EVA. ****** a dor não era o foco principal do estudo

Anexo B: Aprovação da Comissão de Ética para o protocolo de pesquisa e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HC HOSPITAL DAS CLÍNICAS

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 13.10.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **590/04**, intitulado: **"Estimulação magnética transcraniana (EMT) no tratamento da dor em doentes com Síndrome Complexa de Dor Regional tipos I e II (Distrofia Simpático Reflexa e Causalgia)"** apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador(a) Responsável: **Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira**
Pesquisador(a) Executante: **Dr. Helder Picarelli**

CAPPesq, 13 de Outubro de 2004.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 255, 5º andar - CEP 05430 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax : 011 - 3069 6492 - e-mail : cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq@hcnet.usp.br

Anexo C: Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA da UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:..... DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M Ž F

Ž DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M Ž F

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO:.....CIDADE: .....

CEP:.....TELEFONE:DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

" Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) no tratamento da dor em doentes com Síndrome Complexa de Dor Regional (SCDR)"

2. PESQUISADOR: Helder Picarelli

CARGO/FUNÇÃO: Médico-neurocirurgião/ Grupo de Dor do HCFMUSP CRM Nº: 80.141

UNIDADE DO HCFMUSP: Grupo de Dor e Neurocirurgia funcional

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO Ž **RISCO MÍNIMO** **X** RISCO MÉDIO Ž

RISCO BAIXO Ž RISCO MAIOR Ž

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como conseqüência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 1 ano

Pag. 1/3

continua

Anexo C: Termo de consentimento livre e esclarecido – continuação

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU

REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Do que vou participar?

Você vai participar de um estudo para verificar se a Estimulação Magnética Transcraniana (***estimulação do cérebro***) pode melhorar o tratamento das dores de pessoas que foram diagnosticadas com **síndrome complexa de dor regional** ou **distrofia simpática reflexa**.

2. O que vai ser feito e porquê ? É algo experimental ?

Durante duas semanas, seu médico irá orientar você a tomar remédios em casa e comparecer ao hospital diariamente, para fazer fisioterapia e a **Estimulação Magnética Transcraniana** .

Durante este estudo, metade dos participantes serão sorteados e farão uso do mesmo aparelho sem estimular o cérebro (aparelho ficará desligado), para que os pesquisadores possam avaliar se este tratamento está melhorando os pacientes.

Nem você e nem os pesquisadores saberão se você está com aparelho ligado ou desligado, pois a aplicação é idêntica.

A estimulação do cérebro já é usada no tratamento de muitas doenças, porém não se sabe se ela ajuda no tratamento de pessoas com dor e é considerado um **tratamento experimental**.

Você deverá comparecer em mais duas consultas agendadas, após 3 meses e após 6 meses para uma avaliação do seu estado e efeito do tratamento.

3. Como isso é feito ? Estarei correndo algum risco ?

O aparelho ficará encostado na sua cabeça durante 10 minutos. Ele produz "ondas magnéticas" (como um imã), sem choques, cortes ou cirurgias. Estas "ondas" ativam o cérebro.

Durante a estimulação podem surgir sensações e contrações fracas no braço dolorido e a sua utilização pode induzir convulsões (raramente).

Os ruídos do aparelho podem causar dor de cabeça que melhora com analgésicos comuns.

Todos os cuidados serão tomados para evitar estas complicações e o seu médico estará ao seu lado durante todas as sessões que poderão ser interrompidas por qualquer motivo, a qualquer momento.

4. Quais os benefícios desse tipo de tratamento ?

Melhora da dor, sono, estado de espírito e ânimo.

Você estará realizando o melhor tratamento para a sua doença, **associado a um tratamento novo que ainda não sabemos se pode melhorar o tratamento da sua doença.**

5. Posso ter algum outro beneficio durante a pesquisa ?

Se for necessário, você ainda poderá fazer tratamentos anestésicos como bloqueios do sistema nervoso simpático (injeção de medicação na veia ou próximo do gânglio nervoso, que bloqueia os mecanismos que agravam a sua dor), psicoterapia, massagem e acupuntura.

Pag. 2/3

continua

Anexo C: Termo de consentimento livre e esclarecido – conclusão

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Você ou seu responsável legal terá acesso a qualquer momento às informações sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas.

2. Você ou seu responsável legal terá a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

3. Você terá a salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

4. Você terá a disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde,

decorrentes da pesquisa.

5. Você terá a viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

_____

V. CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS:

Helder Picarelli- fone: 96xx-xxxx – pesquisador responsável .

_____

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

*** Sua participação é inteiramente voluntária.**

QUESTÔES DO PACIENTE:_____

_____

_____

_____

Esclarecimentos:_____

_____

_____

_____

_____

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa .

São Paulo, ____ de _____ de 200_.

_____ _____

Assinatura do sujeito da pesquisa **Assinatura do pesquisador**

ou responsável legal

Pag. 3/3

Anexo D: Escala verbal e escala visual analógica de dor (EVA)

Escala verbal de dor

(___) - atribua uma nota a sua dor, variando de zero (sem dor) a dez (pior dor imaginável)

Escala visual analógica de dor (EVA)

Assinale na reta abaixo o quanto você sente de dor. A extremidade esquerda, onde está anotado o número zero (0), corresponde a ausência de dor. A dor é maior a medida que você se distância desse ponto e atinge o valor máximo na extremidade oposta, onde está anotado o número dez (10), que corresponde a pior dor que você possa imaginar.

0 10

Sem dor **Pior dor imaginável**

Anexo E: Questionário McGuill

1	5	9	13	17
❑ 1-vibração ❑ 2-tremor ❑ 3-pulsante ❑ 4-latejante ❑ 5-batida ❑ 6-pancada	❑ 1-beliscão ❑ 2-aperto ❑ 3-mordida ❑ 4-cólica ❑ 5-esmagamento	❑ 1-mal localizada ❑ 2-dolorida ❑ 3-machucada ❑ 4-doída ❑ 5-pesada	❑ 1-castigante ❑ 2-atormenta ❑ 3-cruel	❑ 1-espalha ❑ 2-irradia ❑ 3-penetra ❑ 4-atravessa
2	**6**	**10**	**14**	**18**
❑ 1-pontada ❑ 2-choque ❑ 3-tiro	❑ 1-fisgada ❑ 2-puchão ❑ 3-em torção	❑ 1-sensível ❑ 2-esticada ❑ 3-esfolante ❑ 4-rachando	❑ 1-amedrontadora ❑ 2-apavorante ❑ 3-aterrorizante ❑ 4-maldita ❑ 5-mortal	❑ 1-aperta ❑ 2-adormece ❑ 3-repuxa ❑ 4-espreme ❑ 5-rasga
3	**7**	**11**	**15**	**19**
❑ 1-agulhada ❑ 2-perfurante ❑ 3-facada ❑ 4-punhalada ❑ 5-em lança	❑ 1-calor ❑ 2-queimação ❑ 3-fervente ❑ 4-em brasa	❑ 1-cansativa ❑ 2-exaustiva	❑ 1-miserável ❑ 2-enlouquecedora	❑ 1-fria ❑ 2-gelada ❑ 3-congelante
4	**8**	**12**	**16**	**20**
❑ 1-fina ❑ 2-cortante ❑ 3-estraçalha	❑ 1-formigamento ❑ 2-coceira ❑ 3-ardor ❑ 4-ferroada	❑ 1-enjoada ❑ 2-sufocante	❑ 1-chata ❑ 2-que incomoda ❑ 3-desgastante ❑ 4-forte ❑ 5-insuportável	❑ 1-aborrecida ❑ 2-da náusea ❑ 3-agonizante ❑ 4-pavorosa ❑ 5-torturante

	Nº de descritores	**índice de dor**
Sensitivos: (1-10)	_____	_____
Afetivos: (11-15)	_____	_____
Avaliativos: (16)	_____	_____
Miscelânea: (17-20)	_____	_____
Total:	_____	_____

Anexo F: PIQ-6 (*Pain Impact Questionnaire*)

*tradução padrão autorizada pelo autor

Este questionário avalia como a dor afeta o seu dia-a-dia. Você é quem realmente sabe como a dor afeta o que é capaz de fazer e como você se sente. Por favor, marque a resposta que melhor descreve como você tem passado nas últimas 4 semanas. Se você não tiver certeza sobre alguma questão, responda da melhor maneira que puder. Não existem respostas certas ou erradas. Obrigado por responder estas questões.

Para cada uma das seguintes questões, por favor, marque um "X" na melhor resposta.

---

1) Quanta dor física você tem sentido nas últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Intensa	Muito intensa
□ 1	□ 2	□ 3	□ 4	□ 5	□ 6

---

2) Nas últimas 4 semanas, o quanto a dor interferiu no seu trabalho normal (incluindo trabalho doméstico e fora de casa)?

Nada	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
□ 1	□ 2	□ 3	□ 4	□ 5

---

3) Nas últimas 4 semanas, quando a dor interferiu na sua satisfação com a vida?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Muito freqüente	Sempre
□ 1	□ 2	□ 3	□ 4	□ 5

---

4) Nas últimas 4 semanas, o quão freqüente a dor tornou tarefas simples em complicadas?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Muito freqüente	Sempre
□ 1	□ 2	□ 3	□ 4	□ 5

---

5) Nas últimas 4 semanas, o quão freqüente a dor interferiu nas suas atividades de lazer (incluindo atividades físicas e hobbies)?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Muito freqüente	Sempre
□ 1	□ 2	□ 3	□ 4	□ 5

---

6) Nas últimas 4 semanas, o quanto a dor deixou você aborrecido ou frustrado?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Muito freqüente	Sempre
□ 1	□ 2	□ 3	□ 4	□ 5

---

continua

Anexo F: Questionário PIQ-6 : pontuação / conclusão

Interpretação da pontuação

≥ 64.....grave impacto

58- 63.....moderado impacto

51-57.....pequeno impacto

≤50.....algum ou nenhum impacto

TOTAL:

Variação: 40-78

---

1) Quanta dor física você tem sentido nas últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Intensa	Muito intensa
□ 5	□ 8	□ 9	□ 10	□ 11	□ 12

---

2) Nas últimas 4 semanas, o quanto a dor interferiu no seu trabalho normal (incluindo trabalho doméstico e fora de casa)?

Nada	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
□ 7	□ 9	□ 10	□ 12	□ 13

---

3) Nas últimas 4 semanas, quando a dor interferiu na sua satisfação com a vida?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Muito freqüente	Sempre
□ 6	□ 8	□ 10	□ 12	□ 14

---

4) Nas últimas 4 semanas, o quão freqüente a dor tornou tarefas simples em complicadas?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Muito freqüente	Sempre
□ 7	□ 9	□ 10	□ 12	□ 14

---

5) Nas últimas 4 semanas, o quão freqüente a dor interferiu nas suas atividades de lazer (incluindo atividades físicas e hobbies)?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Muito freqüente	Sempre
□ 7	□ 9	□ 10	□ 11	□ 13

---

6) Nas últimas 4 semanas, o quanto a dor deixou você aborrecido ou frustrado?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Muito freqüente	Sempre
□ 8	□ 9	□ 10	□ 11	□ 12

Anexo G: Questionário DASH (*Disabilities of the Arm, Shouder and Hand*)

NOME:_____

AVALIAÇÃO: INICIAL PÓS TMS 3º MÊS 6º MÊS

Examinador:_____

DATA:_____/_____/_____.

As questões que seguem são do impacto causado no braço, ombro ou mão quando você toca um instrumento musical, pratica esporte ou ambos.

Se você toca mais de um instrumento, pratica mais de um esporte ou ambos, por favor, responda com relação ao que é mais importante para você: _____

( ) Eu não toco instrumentos ou pratico esportes - (você pode pular esta parte)

Circule o número que melhor descreve sua habilidade física na semana passada.

Você teve alguma dificuldade para:

	Fácil	Pouco difícil	Dificuldade Média	Muito Difícil	Não conseguiu fazer
1 - Uso de sua técnica habitual para tocar instrumento ou prática de esporte?	1	2	3	4	5
2 - Tocar o instrumento ou praticar o esporte por causa de dor no braço, ombro ou mão?	1	2	3	4	5
3 - Tocar seu instrumento ou praticar o esporte tão bem quanto você gostaria?	1	2	3	4	5
4 - Usar a mesma quantidade de tempo tocando seu instrumento ou praticando esporte?	1	2	3	4	5

continua

Anexo G: Questionário DASH (*Disabilities of the Arm, Shouder and Hand*)- continuação

As questões seguintes são sobre o impacto do seu problema no braço, ombro ou mão em sua habilidade de trabalhar (incluindo tarefas domésticas, se este é seu principal trabalho).

Por favor, indique qual é o seu trabalho: _____

( ) Eu não trabalho (você pode pular esta parte)

Circule o número que melhor descreve sua habilidade física na semana passada.

Você teve alguma dificuldade para:

	Fácil	Pouco difícil	Dificuldade Média	Muito Difícil	Não conseguiu fazer
1 - Uso de sua técnica habitual para seu trabalho?	1	2	3	4	5
2 – Fazer o seu trabalho usual por causa de dor em seu braço, ombro ou mão?	1	2	3	4	5
3 – Fazer seu trabalho tão bem quanto você gostaria?	1	2	3	4	5
4 - Usar a mesma quantidade de tempo fazendo seu trabalho?	1	2	3	4	5

continua

Anexo G: Questionário DASH (*Disabilities of the Arm, Shouder and Hand*) – continuação

Meça sua habilidade de fazer as seguintes atividades na semana passada circulando a resposta apropriada abaixo.

	Não houve	Houve pouca dificuldade	Houve dificuldade média	Houve muita dificuldade	Não conseguiu fazer
1 - Abrir um vidro novo com a tampa muito apertada	1	2	3	4	5
2 - Escrever	1	2	3	4	5
3 - Virar uma chave	1	2	3	4	5
4 - Preparar uma refeição	1	2	3	4	5
5 - Abrir uma porta pesada	1	2	3	4	5
6 - Colocar algo em uma prateleira acima de sua cabeça	1	2	3	4	5
10 - Carregar uma sacola ou uma maleta	1	2	3	4	5
11 - Carregar um objeto pesado (mais de 5 Kg)	1	2	3	4	5
12 - Trocar uma lâmpada acima da cabeça	1	2	3	4	5
13 – Lavar ou secar o cabelo	1	2	3	4	5
14 – Lavar suas costas	1	2	3	4	5
15 – Vestir uma blusa fechada	1	2	3	4	5
16 - Usar uma faca para cortar alimentos	1	2	3	4	5
17 - Atividades recreativas que exige pouco esforço (por exemplo: jogar cartas, tricotar)	1	2	3	4	5
18 - Atividades recreativas que exigem força ou impacto nos braços, ombros ou mãos (exemplo: jogar vôlei, martelar)	1	2	3	4	5
19 - Atividades recreativas nas quais você move seu braço livremente (como pescar, jogar peteca)	1	2	3	4	5
20 - Ir de um lugar a outro (transportar-se)	1	2	3	4	5
21 - Atividades sexuais	1	2	3	4	5
22- Na semana passada, em que ponto o seu problema com o braço, ombro ou mão afetaram suas atividades normais com família, amigos vizinhos ou colegas?	1	2	3	4	5
23 - Na semana passada, o seu trabalho ou atividades diárias normais foram limitadas devido ao seu problema com o braço, ombro ou mão?	1	2	3	4	5

continua

Anexo G: Questionário DASH (*Disabilities of the Arm, Shouder and Hand*) - conclusão

Meça a gravidade dos seguintes sintomas na semana passada

	Nenhuma	Pouca	Mediana	Muita	Extrema
24 - Dor no braço, ombro ou mão	1	2	3	4	5
25 - Dor no braço, ombro ou mão quando você fazia atividades específicas	1	2	3	4	5
26 - Desconforto na pele (alfinetadas) no braço, ombro ou mão	1	2	3	4	5
27 - Fraqueza no braço, ombro ou mão	1	2	3	4	5
28 - Dificuldade para mover o braço, ombro ou mão	1	2	3	4	5
	Não houve	Pouca	Média	*Muita*	Não pode dormir
29 - Durante a semana passada, quanta dificuldade você teve para dormir por causa da dor no seu braço, ombro ou mão	1	2	3	4	5
	Discordo totalmente	Discordo	Não concordo, nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
30 - Eu me sinto menos capaz, confiante e menos útil por causa do meu problema com braço, ombro ou mão	1	2	3	4	5

Anexo H: Questionário Hamilton para depressão (HAM-D 21 itens)

Assinale o item que melhor caracteriza o paciente na semana anterior.

ESCORE

1. HUMOR DEPRIMIDO (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

0-ausente
1-sentimentos relatados apenas ao ser inquerido
2-sentimentos relatados espontaneamente com palavras
3- comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com com expressão facial, a postura, a voz e tendência ao choro
4- sentimentos deduzidos de comunicação verbal e não verbal do paciente

2. SENTIMENTO DE CULPA

0- ausente
1- auto-recriminação: sente que decepcionou os outros
2- idéias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más ações
3- doença atual é um castigo, Delírio de culpa
4- ouve vozes de acusação ou denúncias e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras

3. SUICÍDIO

0- ausente
1- sente que a vida não vale a pena
2- desejaria estar morto ou pensa na possibilidade de sua própria morte
3- idéias ou gestos suicidas
4- tentativa de suicídio (qq tentativa séria)

4. INSÔNIA INICIAL

0- sem dificuldade para conciliar o sono
1- dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora
2- queixa-se de dificuldades para conciliar o sono todas as noites

5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

0- sem dificuldade
1- queixa-se de inquietude e perturbação durante a noite
2- acorda a noite- (qq saída da cama, exceto para urinar)

6. INSÔNIA TARDIA

0- sem dificuldade
1- acorda de madrugada mas volta a dormir
2- incapaz de conciliar o sono após deixar a cama

7. TRABALHO E ATIVIDADES

0- sem dificuldades
1- pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionadas a atividades: trabalhos ou lazer
2- perda de interesse por atividades (lazer ou trabalho, quer relatada pelo paciente ou indiretamente por desatenção, indecisão ou vacilação- sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade)
3- diminuição do tempo gasto em atividades ou queda da produtividade.
4- parou de trabalhar devido à doença atual

8- RETARDO (lentidão de idéias e fala, dificuldade de concentração, atividade motora diminuída)

0- pensamentos e falas normais
1- leve retardo a entrevista
3- retardo óbvio a entrevista
4- estupor completo

9- AGITAÇÃO

0- nenhuma
1- brinca com as mãos, com os cabelos, etc...
2- torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

10- ANSIEDADE PSIQUICA

0- sem ansiedade
1- tensão e irritabilidade subjetivas
2- preocupações com trivialidades
3- atitude apreensiva, aparente no rosto ou na fala
4- medos expressos sem serem inquiridos

subtotal :

continua

Anexo H: Questionário Hamilton para depressão (HAM-D 21 itens) – conclusão

Subtotal:_____

11- ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos de ansiedade tais como:
Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarréia, cólicas, eructação
Cardiovasculares: palpitações e cefaléia
Respiratórios: hiperventilação e suspiros
Freqüência urinária
Sudorese

0- ausente
1- leve
2- moderada
3- grave
4- incapacitante

12- SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS

0- nenhum
1- perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdome
2- dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para o intestino ou sintomas digestivos

13- SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

0- nenhum
1- peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço
2- qualquer sintoma bem caracterizado e nítido

14- SINTOMAS GENITAIS

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

o – ausentes 1- leves 2- intensos

15- HIPOCONDRIA

0- ausentes
1- auto observação aumentada, com relação ao corpo
2- preocupação com a saúde
3- queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc..
4- idéias delirantes hipocondríacas

PERDA DE PESO (MARCAR A OU B)

A. quando avaliada pela história clínica
0- sem perda de peso
1- provável perda de peso associada à moléstia atual
2- perda de peso definida (de acordo com o paciente)

B. avaliada semanalmente pelo médico
0- menos de ½ Kg / semana
1- mais de ½ Kg / semana
2- mais de 1 Kg / semana

16- CONSCIÊNCIA DA DOENÇA

0- reconhece que está deprimido e doente
1- reconhece a doença mas atribui-lhe a causa: à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, a necessidade de repouso, etc...
2- nega estar doente

17- VARIAÇÃO DIURNA

Observar se os sintomas são piores de manhã ou à noite

0- nenhuma 1- leve 2- grave

18- DESPERSONALIZAÇÃO E DESREALIZAÇÃO

Tais como: sensações de irrealidade, idéias niilistas
0- ausentes
1- leves
2- moderadas
3- graves
4- incapacitantes

19- SINTOMAS PARANÓIDES

0- nenhum
1- desconfiança
2- idéias de referencia
3- delírio de referência e perseguição

20- SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS

0- nenhum
1- leves
2- graves

☐ avaliação inicial ☐ pós TMS- imediata 3 meses ☐

ESCORE TOTAL:

Examinador:_____DATA:____/____/____.

Anexo I: Questionário Hamilton para ansiedade – HAMA

0-Ausente 1=Leve 2=Médio 3=Forte 4=Máximo

1) HUMOR ANSIOSO----------( )
Inquietação, temor do pior, apreensão qto ao presente ou ao futuro, maus pressentimentos, irritabilidade, etc..

2) TENSÃO----------( )
Sensação de tensão, fadiga, reações de sobressalto, choro fácil, tremores, cansaço, incapacidade de relaxar e agitação

3) MEDOS----------( )
De escuro, de estranhos, de ficar só, de animais de grande porte, do trânsito, de multidões, etc...

4) INSÔNIA----------( )
Dificuldade em adormecer, sono interrompido, sono insatisfatório, fadiga ao acordar, sonhos penosos, pesadelos, terror noturno, etc..

5) DIFICULDADES INTELECTUAIS----------( )
Dificuldades de concentração, falhas de memória, etc...

6) HUMOR DEPRIMIDO----------( )
Perda de interesse, oscilação de humor, depressão, despertar precoce, etc...

7) SOMATIZAÇÕES MOTORAS----------( )
Dores musculares, rigidez muscular, contrações espásticas, contrações involuntárias, ranger de dentes, voz insegura, etc..

8) SOMATIZAÇÕES SENSORIAIS----------( )
Ondas de frio e de calor, sensação de fraqueza, visão borrada, sensação de picadas, formigamento, sensações auditivas de ruídos e zumbidos

9) SINTOMAS CARDIOVASCULARES----------( )
Taquicardias, palpitações, dores no peito, sensação de desmaio, sensação de extra sístoles, etc..

10) SINTOMAS RESPIRATÓRIOS----------( )
Pressão ou constrição no peito, dispnéia, respiração suspirosa, sensação de sufocação, etc...

11) SINTOMAS GASTROINTESTINAIS----------( )
Deglutição difícil, aerofagia, dispepsia, sensação de plenitude, dor pré e pós prandial, pirose,meteorismo, náusea, vômitos, sensação de vazio gástrico, diarréia, constipação ou cólicas.

12) SINTOMAS GÊNITO-URINÁRIOS----------( )
Polaciúria, urgência, amenorréia, menorragia, frigidez, ejaculação precoce, ereção incompleta, impotência, diminuição da libido, etc...

13) SINTOMAS AUTONÔMICOS----------( )
Boca seca, palidez, ruborização, tendência a sudação, tonturas, cefaléia de tensão, etc...

14) COMPORTAMENTO DURANTE A ENTREVISTA----------( )
Geral: tenso, pouco a vontade, inquieto, agitação das mãos (mexer, torcer, cacoetes, tremores), franze a testa, face tensa. Fisiológicos: engolir saliva, eructações, dilatação pupilar, sudorese, respiração suspirosa, etc..

TOTAL GERAL _____ .

Examinador:_____DATA:____/____/____.

Anexo J: Questionário SF-36

NOME:_____

AVALIAÇÃO: INICIAL PÓS TMS 3º MÊS 6º MÊS

Examinador:_____

DATA:_____/_____/_____.

Instruções: * Esta pesquisa questiona você sobre a sua saúde.

* Estas informações manter-nos-ão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades da vida diária.

* Responda cada questão marcando a resposta como o indicado. Caso você esteja inseguro ou em dúvida em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que a sua saúde é: (circule uma opção)

excelente	muito boa	boa	ruim	muito ruim
1	2	3	4	5

2. Comparada à um ano atrás, como você classificaria a sua saúde em geral, agora ?

(circule uma opção)

Muito melhor agora do que há 1 ano atrás	Um pouco melhor agora do que há 1 ano atrás	Quase a mesma do que há 1 ano atrás	Um pouco pior do que há 1 ano atrás	Muito pior agora do que há 1 ano atrás
1	2	3	4	5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde você tem dificuldade para fazer estas atividades ? Neste caso, quanto ?

(circule um nº em cada linha)

ATIVIDADES	SIM, DIFICULTA MUITO	SIM, DIFICULTA UM POUCO	NÃO, NÃO DIFICULTA DE MODO ALGUM
a- Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3
b- Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c- Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d- Subir vários lances de escada	1	2	3
e- Subir um lance de escada	1	2	3
f- Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g- Andar mais de um quilometro	1	2	3
h- Andar vários quarteirões	1	2	3
i- Andar um quarteirão	1	2	3
j- Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

continua

Anexo J: Questionário SF-36 - continuação

4. Durante as 4 últimas semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como conseqüência de sua saúde física ?

(circule um nº em cada linha)

	sim	não
A- você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades ?	1	2
B- realizou menos tarefas do que gostaria ?	1	2
C- esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades ?	1	2
D- teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (por ex.: necessitou de esforço extra?)	1	2

5. Durante as 4 últimas semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como conseqüência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso) ?

	sim	não
A- você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades ?	1	2
B- realizou menos tarefas do que gostaria ?	1	2
C- não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz ?	1	2

6. Durante as 4 últimas semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferem nas suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo ?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7.Quanta dor no corpo você teve durante as 4 últimas semanas ?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8.Durante as 4 últimas semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo tanto trabalho fora de casa e dentro de casa ?

De maneira nenhuma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

continua

Anexo J: Questionário SF-36 - conclusão

9. Estas questões são como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as 4 últimas semanas. Para cada questão, de uma resposta que mais se aproxima da maneira como você se sente. Em relação às 4 últimas semanas.

(circule um nº para cada linha)

	Todo tempo	Maior parte Do tempo	Uma boa Parte do tempo	Alguma parte Do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
A- quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, vontade e força?	1	2	3	4	5	6
B- quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
C- quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
D- quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
E- quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
F- quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
G- quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
H- quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
I- quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10.Durante as 4 últimas semanas, quanto do seu tempo, a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc...)

Todo o tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11.O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você ?

	Definitivamente verdadeiro	Maioria das vezes verdadeiro	Não sei	Maioria das vezes falsa	Defenitivamente falsa
a- eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b- eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c- eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d- minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Anexo L: Licença para uso do questionário PIQ-6

QUALITYMETRIC INCORPORATED

MEDICAL OUTCOMES TRUST

HAL Health Assessment Lab

LICENSE AGREEMENT

License Number: F1-100305-23996

This License Agreement is entered into, by, and between QualityMetric Incorporated (the "Licensor"), 640 George Washington Highway, Lincoln, RI 02865 and University of Sao Paulo (the "Licensee"), Rua Dona Veridiana, 599, apto. 71, Higienopolis, Sao Paulo, 01238-010, Brazil.

Licensor owns or has the exclusive commercial rights to the survey(s) named below. The Licensor is engaged in the business of licensing the rights to use the survey(s), including survey items and responses, scoring algorithms, and normative data (the "Intellectual Property") to organizations wishing to use the Intellectual Property either in conjunction with projects or studies or as part of a product or service offering.

Upon payment of the fees described in the sections below captioned "License Fee" and "Payment Term", this agreement will authorize Licensee to reproduce the survey(s) in the languages indicated below, perform data collection, perform data entry, use the scoring algorithm and normative data published in the manuals, in connection with the study indicated below. Licensor understands Licensee may publish the results for the study indicated below.

Licensee is the only licensed user under this License Agreement, of the survey(s) indicated below (the "Licensed Survey(s)") in the language(s) indicated below. Licensee may administer up to 80 survey administrations from November 1, 2005 through November 1, 2006 using any language combination of the survey(s) listed below.

- Pain Impact Questionnaire (PIQ – 6)

  United States (English) – Standard Recall

This license cannot be assigned or transferred, nor can it be used by the Licensee to obtain data to be used in studies other than "Transcranial magnetic stimulation as part of the treatment of pain in Complex Regional Pain Syndrome".

This agreement, including the attachment(s), contains the entire understanding of the parties with respect to the subject matter contained herein, and supersedes all prior written or oral communications. This agreement may not be modified or amended except by an instrument in writing signed by both parties.

Trademark and Copyright Reproduction

Licensee agrees to reproduce the appropriate copyright and trademark symbols on all written or displayed versions of the Licensed Survey(s) and/or the results attributed to the Licensed Survey(s), as indicated in the footer of the licensed surveys distributed by QualityMetric Incorporated.

Records and Certification of Statements

Licensee shall maintain accurate records containing information sufficient to verify the completeness and accuracy of the number of survey administrations completed each year. Licensor shall have the right, on reasonable advance notice to the Licensee, during usual business hours, to examine such records for the sole purpose of verifying the completeness and accuracy of the number of survey administrations completed each year, such examination is to be conducted by employees of the Licensor or other representatives selected by the Licensor and reasonably acceptable to the Licensee. In the event that such examination shall disclose the survey administration exceeds the maximum number of survey administrations allowed to the Licensee, the Licensee shall immediately pay the Licensor an amount equal to such understated amount and Licensee shall reimburse Licensor for its costs and expenses incurred in conducting, or having conducted, such examination.

October 10, 2005 **Customer Initials:** _____ **Date Signed:** _____ Page 1 of 3

continua

Anexo L: Licença para uso do questionário PIQ-6 – continuação

QUALITYMETRIC INCORPORATED

MEDICAL OUTCOMES TRUST

HAL Health Assessment Lab

LICENSE AGREEMENT

License Number: F1-100305-23996

Proprietary Rights

The Intellectual Property and any and all copyrights or rights under the trade secret laws of any jurisdiction shall be and remain at all times the property of the Licensor. The Licensee shall have no rights, title, or interest in the Intellectual Property except as expressly provided in this Agreement.

Confidentiality

The Licensee acknowledges that the Intellectual Property is a valued asset of the Licensor, that the Intellectual Property is of great commercial value to the Licensor, and that the value of the Intellectual Property would be significantly impaired by the unauthorized distribution or use of the Intellectual Property. The Licensee shall protect the Intellectual Property from unauthorized use by its employees, agents and customers and shall limit the use to the permission granted to Licensee by this Agreement.

Disclaimer of Warranty

The Licensee understands and acknowledges that a complex and sophisticated product such as the Intellectual Property is inherently subject to undiscovered defects. The Licensor cannot and does not represent or warrant to the Licensee that the Intellectual Property is free from such defects, that operation of the Intellectual Property will be uninterrupted or error-free, or that its results will be effective or suitable with respect to any particular application. Furthermore, the Licensor does not represent or warrant that the Intellectual Property is capable of industrial realization or commercial exploitation, the risks of which are being assumed solely by the Licensee. THE INTELLECTUAL PROPERTY IS LICENSED AS-IS, AND THE LICENSOR DISCLAIMS ANY REPRESENTATIONS OR WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION ANY REPRESENTATIONS OR WARRANTIES AS TO MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, RESPECTING ANY OF THE INTELLECTUAL PROPERTY OR ANY OTHER MATTER RELATED TO THIS AGREEMENT.

Term and Termination

This License Agreement shall be effective from November 1, 2005, the date the Licensee will start reproducing the Licensed Survey. This License Agreement shall terminate on November 1, 2006, the date the Licensee will score the last Licensed Survey.

Licensor may terminate this Agreement in the event of a material breach of its terms by Licensee or any of its agents by written notice delivered at least fifteen (15) days prior to the effective date of the termination.

License Fee

This License ("the License") is royalty free. This License is limited to the number of survey administrations in the languages indicated on the first page of this License.

Scoring Manuals

Licensee is required to have purchased or purchase the manuals indicated below for the Licensed Survey(s) indicated on the first page of this License.

- A Manual for Users of the PIQ – 6 Health Survey

Other Services

In addition to the rights described above, Licensee may access Licensor's Online Scoring Service for an additional fee.

October 10, 2005 **Customer Initials:** _____ **Date Signed:** _____ Page 2 of 3

continua

Anexo L: Licença para uso do questionário PIQ-6 - conclusão

QUALITYMETRIC INCORPORATED

MEDICAL OUTCOMES TRUST

HAL Health Assessment Lab

LICENSE AGREEMENT

License Number: F1-100305-23996

EXECUTED, as of the date set forth in the paragraph captioned Terms and Termination, by the duly authoriz representatives as set forth below. By Executing this License Agreement, the undersigned Licensee represer it is an organization that will only use the Licensed Survey(s) in the languages indicated on the first page an according to the terms of this License to obtain data for un-funded scholarly research.

University of Sao Paulo
Rua Dona Veridiana, 599, apto. 71
Higienopolis
Sao Paulo-SP
01238-010
Brazil

Signature: _____
Name: _____
Title: _____
Date: _____

October 10, 2005 **Customer Initials:** _____ **Date Signed:** _____ Page 3 of 3

Anexo M: Questionário para avaliar a segurança da aplicação de sessões de estimulação magnética transcraniana

Você já apresentou:

	SIM	NÃO
Alguma reação adversa a estimulação magnética transcraniana?		
Crises epilépticas?		
Um derrame (AVC)?		
TCE grave (que inclui neurocirurgia)?		
Você têm algum metal na cabeça (clip metálico, projétil, etc..)?		
Você tem algum aparelho implantado (marca-passo, estimulador, etc)?		
Você sofre de dores de cabeça severas e freqüentes?		
Você tem alguma doença relacionada ao cérebro?		
Se você for mulher em idade fértil, você é sexualmente ativa e se for, você não está usando um método confiável anticoncepcional?		
Você está tomando alguma medicação além das prescritas na pesquisa?		
Alguém na sua família tem epilepsia?		
Você necessita de mais explicações sobre o TMS e seus riscos associados?		

Se você respondeu sim a alguma das questões acima, forneça detalhes:

_____

_____

_____

_____

_____

_____

9 REFERÊNCIAS

Aarre TF, Dahl AA, Johansen JB, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: A review of the evidence. *Nord J Psychiatry*. 2003;57(3):227-32.

Abram SE, Lightfoot RW. Treatment of long-standing causalgia with prazosin. *Reg Anesth.* 1981;6:78-81.

Acquaviva P, Schiano A, Harnden P, et al. Lês algodystrophies: terrain et facteurs pathogeniques. Resultats d'une enquête multicentrique portant sur 765 observatios (Rapport). *Ver Rhum Mal Osteoartic*. 1982;49:761-6.

Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain.* 1999 Apr; 80(3):539-44.

Amadio PC, Mackinnon SE, Errit WH, Brody GS, Terzzis JK. Reflex sympathetic dystrophy syndrome: consensus report of an Ad Hoc Committee of the American Association for Hand Surgery on the definition of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Plast. Reconstr. Surg*. 1991;87:371-5.

Andréa-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Mauguière F, Laurent B, Garcia-Larrea L. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiology*. 2006;117:1536-44.

Atkins RM, Duckworth T, Kanis JA. Features of algodsystrophy after Colles' fracture. *J Bone Joint Surg.* 1990;72:105-10.

Avery DH, Holtzheimer PE, Fawas W, et al. Transcranial Magnetic Stimulation reduces pain in patients with major depression: A Sham-controlled study. *The Journal of nervous and mental disease*. 2007 May;195(5):378-81.

Backonja MM. Anticonvulsants (antineuropathics) for neurophatic pain syndromes. *Clin J Pain*. 2000 Jun;16(2 suppl.):S67-72.

Bae EH, Schrader LM, Macchii K, et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy & Behavior*. 2007;10:521-8.

Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. In: Paulus W, Hallet M, Rossini PM, Rothwell JC, editors. Transcranial Magnetic Stimulation. Proceedings of the International Symposium on Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1999;Supp 51.

Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA. Clinical Evaluation of Conduction Time Measurements in Central Motor Pathways Using Magnetic Stimulation of the Human Brain. *Lance.* 1986;1:1325-6.

Barker AT, Freeston IL, Jarratt JA, et al. Magnetic stimulation of the human nervous system: an introduction and basic principles. In: Chokroverty S. editor. *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*. Boston, Mass: Butterworth's. 1989;55-72.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex (letter). *Lancet*. 1985;1:1106-7.

Bhatia KP, Bhatt MH, Marsden CD. The causalgia-dystonia syndrome. *Brain*. 1993;116:843-51.

Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, et al. Cerebral Metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F18. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(5):441-7.

Ben-Shachar D, Belmaker R, Grisaru N, et al. Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *Journal Neural Transmission*. 1997;104:191-7.

Betcher AM, Bean G, Casten DF. Continuous procaine block of paravertebral sympathetic ganglions. *J Amer Med Assoc.* 1953;151:288-92.

Betcher AM, Casten DF. Reflex sympathetic dystrophy: criteria for diagnosis and treatment. *Anesthesiology.* 1955;16**:**994-1003.

Bickford RG, Freeming BD. Neuronal stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. *Digest of the 6th International Conference on Medical Eletronics in Biological Engineering*. ToKyo. 1965;112.

Bickford RG. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magnetoelectrical technique. *Neurosurgery*. 1987;20:110-6.

Birklein F, Riedl D, Sieweke N, et al. Neurological findings in complex regional pain syndromes – analysis of 145 cases. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2000;101:262-9.

Blacker HM, Bean G, Casten DF. Volitional sympathetic control. *Anesth Analg.* 1980;59:785-8.

Blumberg H, Jänig W. Changes of reflex in vasoconstrictor neurons supplying the cat hind limb following chronic nerve lesions: a model for stuying mechanisms of reflex sympathetic dystrophy. *J Auton Nerv Syst.* 1983;7:399-411.

Bonica JJ. Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. In: Bonica, J.J. editor. *The Management of pain*. 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger. 1990;1:220-43.

Bohm E. Das Sudecksche Syndrom. *Hefte zur Unfallheikunde.* 1985;174:241-50.

Brighina F, Piazza A, Vitello G, et al. rTms of the prefrontal córtex in treatment of chronic migraine: a pilot study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2004;227:67-71.

Bruehl S, Harden RN, Galer BS, et al. External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. International Association for External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Synthe Study of Pain. *Pain*. 1999 May;81(1-2):147-54.

Bruehl S, Harden RN, Galer BS, et al. Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? *Pain*. 2002;95:119-24.

Bruehl S, Husfeldt B, Lubenow TR, et al. Psychological differences between reflex sympathetic dystrophy and non-RSD chronic pain patients. *Pain*. 1996;67:107-14.

Campbell JN, Srinivasa NR, Meyer RA. Painful sequelae of nerve injury. In: *Word Comgress on Pain, 6, Pain research and clinical management. Proceedings*. Amsterdam: Elsevier. Dubner, R.; Gerbhart, G.F.; Bond, M.R. ed.,1988;3:114-28,135-43.

Campbell JN, Raja SN, Meyer RA. Pain and the sympathetic nervous system: connecting the loop. In: Vecchiet, L.; Albe-Fessard, A. & Lindblom, U. ed. *News trends in referred pain and hyperalgesia*. Amsterdam: Elsevier, 1993;99-108.

Canavero S, Bonicalzi V, Dotta M, et al. Transcranial magnetic stimulation relieves central pain. *Stereotactic and Functional Neurosurgery.* 2002;78:192-6.

Cepema MS, Carr DB, Lau J. Local anesthetic sympathetic for complex regional pain syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19; (4) CD004598.

Chalkley JE, Lander C, Rowlingston JC. Probable reflex sympathetic dystrophy of the penis. *Pain*. 1986;25:223-5.

Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, eta l. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; Issue 4. Art. Nº: CD003345. DOI: 10.1002/14651858. CD003345. pub2.

Chard MD. Diagnosis and management of algodystrophy. *Ann Rheumatol Dis.* 1991;50:727-30.

Chelimsky TC, Low PA, Naessens JM, et al. Value of autonomic testing in reflex sympathetic dystrophy. *Mayo Clin Proc.* 1995 Nov;70(11):1029-40.

Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 1997a;48:1398-403.

Chen R, Gerloff C, Classen J, et al. Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Eletroencephalography and clinical Neurophysiology*. 1997b;105:415-21.

Cicala RS, Jones JW, Westbrook LL. Causalgic pain responding to epidural but not to sympathetic nerve blockade. *Anesth Analg.*1990 Feb;70(2):218-31.

Couturier JL. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2005;30(2):83-90.

Covington EC. Psychological issues in reflex sympathetic dystrophy. In: Stanton-Hicks, J.W., Stanton-Hicks M (eds). Reflex Sympathetic Dystrophy: a reappraisal. *Progress in Pain research and management*. 1996; vol 6, IASP Press, Seatle,192-216.

Chan CS, Chow SP. Electroacupuncture in the treatment of pos-traumatic sympathetic dystrophy (Sudeck's atrophy). *Br J Anaesth.* 1981;53:899-902.

Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chirurgica Scandinavica*. 1982;148:653-5.

Chuinard RG, Dabezies EJ, Murphy GA. Intravenous reserpine for treatment of reflex sympathetic dystrophy. *Orthop Trans.* 1980;4:15.

Cui JG, Solleri A, Linderoth B, Meyerson BA. Adenosina receptor activation suppresses tactile hypersensitivity and potentials effect of spinal cord in mononeuopathic rats. *Neurosci Lett*. 1977;223:173-6.

Cummings JL. The neuroanatomy of depression. *J Clin Psychiatry*. 1993;5:14s-20s.

Davis KD, Treed RD, Raja SN, et al. Topical application of alfa-2 adrenergic agonist relieves hyperalgesia in sympathetically maintened pain. *Pain*. 1991;47:309-17.

Debastiani G, Nogarin L, Perusi M. Trattamento delle sindromi algodistrofiche com La calcitonina. *Min Med.* 1978;69:1485-94.

Defrin R, Grunhaus L, Zamir D, et al. The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88:1574-80.

Devor M. Nerve pathology and mechanisms of pain in causalgia. *J Auton Syst*. 1983;7:371-84.

Drucker WR, Hubbay CA, Holden WD, et al. Pathogenesis of post-traumatic sympathetic dystrophy. *Am J Surg.* 1959;97:454-63.

Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006, Issue 3. Art.nº: CD006146.

Epstein CM, Schwartzenberg DG, Davey KR, et al. Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology*. 1990;40:666-70.

Evans JA. Reflex sympathetic dystrophy; report on 57 cases. *Ann Int Med.* 1947;26:417-26.

Fleischmann A, Sternheim A, Etgen A, et al. Transcranial magnetic stimulation down regulates beta-adrenoreceptores in rat cortex. *Journal Neural Transmission*. 1996;103**:**1361-6.

Fontaine R, Herrmann LG. Post-traumatic painful osteoporosis. *Ann Surg.* 1933;97:26-61.

Forouzanfar T, Koke AJ, Kleef M, et al. Treatment of complex regional pain syndrome tipe I. *European Journal of Pain*. 2002;6:105-22.

Fowler FD, Moser M. Use of hexamethonium and dibenzyline in diagnosis and treatment of causalgia. *J Amer Med Assoc*. 1956;161:1051-3.

Frazer FW. Persistent post-sympathetic pain treated by connective tissue massage. *Physiotherapy*.1978;64,211.

Fregni F, DaSilva D, Potvin K, et al. Treatment of chronic visceral pain with brain stimulation. Ann Neurol. 2005;58:971-2.

Fregni F, Boggio PS, Lima MC, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain.* 2006a;122:197-209.

Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol*. 2007;6:188-91.

Fregni F, Gimenes R, Valle AC, et al. A randomized sham-controlled proof-of-principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2006b in press.

Frost SA, Raja SN, Campbell JN, et al. Does hyperalgesia to cooling stimuli characterize patients with sympathetically maintened pain (reflex sympathetic dystrophy). In: World Congress on Pain, 5, *Pain research and clinical management proceedings*. Dubner, R; Gebhart, G.F.; Bond, M.R., ed. Amsterdam, Elsevier, Amsterdam. 1988;3:151-6.

Galer BS, Butler S, Jensen M. Case reports and hypothesis: a neglect-like syndrome may be responsible for motor disturbance in reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10:385-91.

Galer BS, Bruehl S, Harden RN. IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome: a preliminary empirical validation study. *Clinical Journal of Pain*. 1998;14:48-54.

Galer BS, Dworkin HR. *A Clinical guide to neuropathic pain.* Pennsylvania, Healthcare Information Programs, a Division of McGraw-Hill Healthcare Information. Minneapolis. 2000.

Galer BS, Schwartz L, Allen RJ. Chapter 20 - Complex Regional Pain Syndromes. Type I: Reflex Sympathetic Dystrophy and Type II: Causalgia. In Loeser J.D. ed. - *Bonica's Management of Pain.* 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001. 388-408.

Geddes LA. History of magnetic stimulation of the nervous system. J Clin Neurophysiol. 1991;8:3-9.

Geertzen JH, de Bruijn H, de Bruijn-Kofman AT, Arendzen JH. Reflex sympathetic dystrophy: early treatment and psychological aspects. *Arch Phys Med Reabil.* 1994 Apr;75(4):442-6.

George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport*. 1995;6:1853-6.

George MS. Stimulating the brain. *Scientific American Magazine*. 2003 Sep:33-39.

George MS, Nahas Z, Kozel FA, et al. Mechanisms and the Current State of Transcranial Magnetic Stimulation. *CNS Spectrums*. 2003;8(7):496-514.

Goodmann CR. Treatment of shoulder-hand syndrome. Combined ultrasonic application to stellate ganglion and physical medicine. *N Y State J Med.* 1971;1:559-62.

Grabow TS, Tella PK, Raja SN. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: an evidence-based medicine review of the literature. *Clin J Pain*. 2003 Nov-Dec;19(6):384.

Hannington-Kiff JG. Intravenous regional sympathetic lock with guanetidine. *Lancet*. 1974;2:1019-20.

Hannington-Kiff JG. Hyperadrenergig-effected limb causalgia: relief by I.V. pharmacologic norepinephrine blockade. *Am Heart J.* 1982;103:152-3.

Hannington-Kiff JG. Pharmacological target blocks in hand surgery and rehabilitation. *J. Hand Surg.* 1984;9b:29-36.

Hannington-Kiff JG. Does failed natural opioid modulation in regional sympathetic ganglia cause reflex sympathetic dystrophy? *Lancet.* 1991;(1)338:1125-7.

Harden RN. Pharmacotherapy of Complex Regional Pain Syndrome. *Americam Journal of Physical Medicine & Reabilitation. Pain science and rational polypharmacy.* March 2005; 84(3), Supplement: S17-S28.

Harden RN, Baron R, Jänig W. Complex regional pain syndrome. 2001. Vol 22. IASP Press, Seatle.

Harden RN, Bruehl S, Galer BS. Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain.*1999;83:211-9.

Hartley J. Reflex hyperemic deossification (Sudeck's atrophy). *J. Mt. Sinai Hosp.* 1955; 22:268.

Hirano N, Mori E, Ishii K, et al. Frontal lobe hipometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1998;50:380-3.

Hodges DL, McGuire TJ. Burning and pain after injury. Is it causalgia or reflex sympathetic dystrophy? *Postgrad. Med.* 1988;83:185-92.

Holtzheimer PE, Russo J, Avery DH. A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacology Bulletin.* 2001;35(4):149-69.

Hollingshead J, Diihnke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. Cochrane Database of systematic reviews. 2004; issue 2. Art.nº CD 003726, DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub3.

Homans J. Minor causalgia: hyperesthetic neurovascular syndrome. *N Eng J Me.* 1940;222:870.

Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. Neuro. 2005;45:201-6.

Hufnagel A, Elger CE, Durwen HF, et al. Activation of the epileptic focus by transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Ann Neurol*. 1990;27(1):49-60.

Huygen FJ, De Bruijn AG, De Bruin MT, et al. Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1. *Mediators Inflamm*. 2002 Feb;11(1):47-51.

International Association of the Study of Pain, the Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain. Description of chronic pain syndromes and defenitions of pain terms. *Pain*. 1986; Supplement 3.

Jänig W. Experimental approach to reflex sympathetic dystrophy and related syndromes. (Guest Editorial). *Pain*. 1991;46:241-5.

Jänig W, Baron R. Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. *Clin Auton Res*. 2002 Jun;12(3):150-64.

Jänig W, Baron R. Complex regional pain syndrome: mystery explained? *Lancet Neurol*. 2003 Nov;2(11):687-97.

Jennum P, Friberg L, Fugllsang-Fredriksen A, et al. Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*.1994a;44:269-73.

Jennum P, Winkel H, Fuglsang FA, et al. EEG changes following repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 1994b;18:167-73.

Ji RR, Schlaepfer TE, Aizenman CD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation actives specific regions in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998 Dec;22, 95(26):15635-40.

Johnson S, Summers J, Pridmore S. Changes to somatosensory detection and pain thresholds following high frequency repetitive TMS of the motor cortex in individuals suffering from chronic pain. *Pain*. 2006 Jul; 123(1-2):187-92.

Kanda M, Mima T, Oga T, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the sensorimotor córtex and medial frontal córtex modifies human pain perception. *Clinical Neurophysiology*. 2003;114:860-6.

Kemler MA, de Vet HCW, Barendse GAM, et al. The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years follow-up of the randomized controlled trial. *Ann Neurol*. 2004;55:13-8.

Kemler MA, Furnée CA. Economic evaluation of spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy. *Neurology*. 2002;59:1203-9.

Kemler MA, Barendse GAM, Van Kleff M, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *NEJM*. 2000;343:618-24.

Kemler MA, Van de Vusse AC, Van den Berg-Loonen EM, et al. HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. Neurology. 1999;53:1350-1.

Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 2007, Issue 2. Art. No.: CD004846. DOI: 10.1002/14651858. CD004846. pub2.

Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, et al. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jun;76(6):833-8.

Kimbrell TA, Dunn RT, Wassermann EM, George MS, Danielson AL, Benson BE, Herscovitch P, Post RM. Regional decreases in glucose metabolism with 1 Hz prefrontal transcranial magnetic stimulation: a new technique for tracing functional networks in the human brain (abstract). *Soc. Neurosci. Abstr.* 1977;23:1576.

King JH, Nuss S. Reflex sympathetic dystrophy treated by eletroconvulsive therapy: intractable pain, depression and bilateral electrode. *ECT*. 1993 Dec;55(3):393-6.

Kolbinger H, et al. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the treatment of major depression: a pilot study. *Hum Psychopharmacol.* 1995;10:305-10.

Kole M, Fuchs E, Ziemann U, Paulus W, et al. Changes in 5-HT1A and NMDA binding sites by a single rapid transcranial magnetic stimulation procedure in rats. *Brain Research.* 1999;826:309-12.

Kolin A, Brill NQ, Broberg PJ. Stimulation of irritable tissues by means of an alternating magnetic field. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1959 Oct;102:251-3.

Kolin A, Brill NQ, Broberg PJ. Stimulation of irritable tissues by means of an alternating magnetic field. Proc Soc Exp Biol Med. 1959 Oct;102:251-3.

Kozin F, Genant HK, Bekerman C, et al. Roentgenographic and scintigraphic evidence of bilaterality and periarticular accentuation. *Am J Med*. 1976 Mar; 60(3):332-8.

Kozin F. Reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Bull Rheum Dis.* 1986;36:1

Krames ES. Mechanisms of action of spinal cord stimulation. In Waldman S.D. (Ed), Interventional Pain Management. 2nd Edition (pp 561-5) WB Saunders, Philadelphia, 2001.

Lankford LL, Thompson JE. Reflex sympathetic dystrophy, upper and lower extremity: Diagnosis and treatment. *Course Lect.* 1977:26,163.

Leach RE, Clawson DK, Caprio A. Continuous elevation by spica cast in treatment of reflex sympathetic dystrophy. *J. Bone Joint Surg.* 1974:56A:416.

Lee MH, Ernest M. The sympatholytic effect of acupuncture as evidenced by thermography: a preliminary report. *Orthop. Rev*. 1983;12**:**67-72.

Lee GW, Weeks PM. The role of bone scintigraphy in diagnosing reflex sympathetic dystrophy. *J. Hand Surg [Am]*. 1995 May;20(3):458-63.

Lefaucheur JP. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in neuropatic pain. *Neurophysiology Clinique*. 2006;36:117-24.

Lefaucheur J, Drouot X, Pollin B, et al. Chronic pain treated by rTMS of motor cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1999;110(S166).

Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen J. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiologie Clinique*. 2001a;31:247-52.

Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, et al. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport.* 2001b;12:2963-5.

Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, et al. Neuropathic pain controlled for more than a year by monthly sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiologie Clinique*. 2004a;34:91-5.

Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, et al. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry.* 2004b;55:882-90.

Lefaucheur JP, Hatem S, Nineb A, et al. Somatotopic organization of the analgesic affects of motor cortex rTMS in neuropathic pain. *Neurology*. 2006 Dec;67(11):1998-2004.

Lidz T, Payne RL. Causalgia: report of recovery following relief of emotional stress. *Arch. Neurol. Psych*.1945,53:222-5.

Lin TY. Distrofia simpático-reflexa e causalgia: estudo clínico e terapêutico (dissertação). São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo;1995.

Lin TY, Teixeira MJ, Rogano LA. Sindrome complexa de dor regional, tipo I e II. *Ver. Med. São Paulo*. 1999;78(2pt.1):168-89.

Livingston WK. Pain Mechanisms: A Physiologic Interpretation of Causalgia and its Related States. New York, Macmillan, 1943.

Loh L, Nathan. Painful peripheral states and sympathetic blocks. *J. Neurol Neurosurg Psychiat*. 1978;41:667-71.

Lynch ME. Psychological aspects of reflex sympathetic dystrophy: a review of the adult and pediatric literature. *Pain*. 1992;49,337-47.

Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, et al. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2003;61:1707-15.

Maihofner C, Handweker HO, Neundorfer B, Birklein. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome: a functional MRI study. *Pain.* 2004,114:93-103.

Mailis-Gagnon A, Furlan AD, Sandoval JA, Taylor R. Spinal cord stimulation Oxford: Update Software.

Mailis-Gagnon A, Furlan A. Sympathectomy for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art.No.:CD002918.DOI:10.1002/14651858.CD002918.

Mailis A, Wade J. Profile of Caucasian with possible genetic predisposition to reflex sympathetic dystrophy: a pilot study. *Clin. J. Pain*. 1994 Sep; 10(3):210-7.

Martin JLR, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2003 Jun;182:480-91.

Martin JLR, Barbanoj MJ, Pérez V, et al. Estimulação magnética transcraniana no transtorno obsessivo compulsivo (Cochrane Review). In: Resumos de Revisões Sistemáticas em Português, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.

Mayfield FH, Devine JW. Causalgia. Surg Gynecol Obstet. 1945;80:631.

Mays KS, North WC, Schnapp M. Stellate ganglion blocks' with morphine in sympathetic type pain. *J Neurol Neurosurg Psych*. 1981;44:189.

Max MB. Antidepressants as analgesics. In: Fields, H.L., Liebeskind, J.C. ed. Pharmacological approaches of the treatment of chronic pain: new concepts and critical issues. Seatle, IASP,1994,229-46.

McCreery DB, Agnew WF. Mechanisms of stimulation-induced damage and their relation to guidelines for safe stimulation. In: W.F. Agnew and D.B. McCreery (Eds.), Neural Prostheses: Fundamental Studies. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1990a;297-317.

McCreery DB, Agnew WF, Yuen TGH, et. al. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Trans. Biomed Eng.* 1990b;37:996-1001.

McNamara B, Ray JL, Boniface S. Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychological Medicine*. 2001;31(7):1141-6.

Mcnamara B, Ray JL, Arthurs OJ, et al. Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychological Medicine*. 2001;31(7):1141-6.

McQuay HJ, Moore RA. NSAIDS and COXIBS: Clinical use. In: www.textbookofpain.com. The dynamic online version of Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5th Edition, 2008, Stephen McMahon, PhD & Martin Koltzenburg, MD FRCP.

Mekhail NA, Haider N, Androjna C, et al. Spinal cord stimulation for chronic pain. The Cleveland clinic experience: A preliminary report. *Reg. Anesth Pain Med*.1999 May;24(3):71.

Melzack M, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;50:971-9.

Melzack R. Phantom limb pain: implication for treatment of pathologic pain. Anesthesiology. 1971;35:409-18.

Menkes D, Bodnar P, Ballestreros RA, et al. Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF r-TMS) is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychyatry*. 1999;67:113-5.

Merskey H, Bogduk N (eds). (IASP Task Force on Taxonomy). Classification of Chronic Pain: Descripitions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed. Seatle: IASP Press, 1994.

Meyer GA, Fields HL. Causalgia treated by selective large fibre stimulation of peripheral nerve. *Brain*. 1972;95:163-8.

Migita K, Tohru U, Arita K, et al. Transcranial magnetic coil stimulation of motor cortex in patients with central pain. *Neurosurgery*.1995;36:1037-9.

Nathan PW. On the pathogenesis of causalgia in periphereal nerve injuries. *Brain.* 1947;70:145.

Natham PW. Pain and sympathetic nervous system. J Auton Nerv Syst. 1983;7:363-70.

Oakley J, Weiner RL. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: a prospective study of 19 patients at 2 centers. *Neuromodulation*. 1999;2:47-50.

Ochoa JL, Verdugo R. Reflex sympathetic dystrophy: definitions and history of the ideas with critical review of human studies. In: Low PA, ed Clinical autonomic disorders: evaluation and management. Boston, Little, Brown Company, 1993,473-92.

Omer GC, Thomas MS. Treatment of causalgia. *Texas. Med*. 1971;67:93-6.

Oyen WJG, Arntz IE, Claessens RAMJ, et al. Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response? Pain. 1993;55:151-7.

Pak TJ, Martin GM, Magness JL, et al. Reflex sympathetic dystrophy. Review of 140 cases. *Minn. Med.* 1970;53:507.

Pascual-Leone A, Bartrez-Faz D, Keenan JP. Transcranial Magnetic Stimulation: studying the brain- behaviour relationship by induction of “virtual lesions”. *Phil Trans R Soc Lond B*. 1999;354:1229-38

Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, et al. Seizure induction and transcranial magnetic stimulation. *Lancet*. 1992;339(8799):997.

Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallet M. Akinesia in Parkinson’s disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology*. 1994a May;44(5):892-8.

Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallet M. Akinesia in Parkinson's disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1994b May; 44(5):884-91.

Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, et al. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistent depression. *Lancet*.1996;348(9022):233-7.

Pascual-Leone A, Grafman J, Cohen LG, Roth BJ, Hallett M. Transcranial Magnetic Stimulation: a new tool for the study of cognitive functions in humans, in Handbook of neuropsychology, vol 2. Edited by Grafman J, Boller F. Amsterdam. Elsevier. 1997;267-90.

Passard A, Attal N, Benadhira R, et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain*. 2007;130:2661-70.

Patman RD, Thompson JE, Persson AV. Management of posttraumatic pain syndrome: report 113 cases. *Ann. Surg.* 1973;177:780-7

Paus T, Jech R, Thompson CJ, et al. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J. Neurosci.* 1977;17:3178-84.

Pleger B, Tegenthoff M, Schwenkreis P, et al. Mean sustained pain levels are linked to hemispherical side-to-side differences of primary somatosensory cortex in the complex regional pain syndrome I. *Exp Brain Res*. 2004 Mar;155(1):115-9. Epub 2004a Jan 27.

Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neurosci Lett.* 2004b Feb 12;356(2):87-90.

Pleger B, Tegenthoff M, Ragert P, et al. Sensoriomotor returning [corrected] in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann Neurol.* 2005 Marc;57(3):425-9.

Poplawski ZN, Wiley AM. Pos-traumatic dystrophy of the extremities. A clinical review and trial of treatment. *J. Bone Joint. Surg.*1983;65a:642-55.

Portwood MM, Lieberman JS, Taylor RG. Ultrasoud treatment of reflex sympathetic dystrophy. *Arch. Phys. Med. Reabil*. 1987;68:116-8.

Prough DS, McLesskey CH, Poehling GG, et al. Efficacy of oral nifedipine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiolog.* 1985;62:796-9.

Rashiq S, Galer BS. Myofascial dysfunction in complex regional pain syndrome: a retrospective prevalence study. *Clin J Pain.* 1999;15(2):151-3.

Rasmussen TB, Freedman H. Treatment of causalgia: an analysis of 100 cases. *J. Neurosurg.* 1946;3:165-73.

Reid P, Pridmore S. Improvement in chronic pain with transcranial magnetic stimulation. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2001;35:252.

Richards RL. Causalgia. A centennial review. *Arch. Neurolo.* 1967;16:339-49.

Roberts WJ. A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. *Pain*. 1986;24:297-311.

Rogano LAC. Distrofia simpática reflexa: aspectos clínicos e associação com a síndrome dolorosa miofascial (Dissertação). São Paulo. Escola Paulista de Medicina, 1994.

Rollnik JD, Wustefeld S, Dauper J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic pain-a pilot study. *European Neurology*. 2002;48:6-10.

Rosa MA. Estimulação Magnética Transcraniana de Repetição: comparação da eficácia com eletroconvulsoterapia (Tese). São Paulo. Universidade de São Paulo, 2003.

Rosa MA, Gattaz WF, Pascual-Leone A, et al. Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006 Dec;9(6):667-76.

Rosen OS, Graham W. The should-hand syndrome: historical review with observation on 73 patients. *Can Med Assoc*. 1957;77:86-91.

Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, et al. Three-dimentional distribution of electric field induced in brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2007 Feb;24(1):31-8.

Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, et al. Transcranial Magnetic Stimulation Accelerates the Antidepressant Effect of Amitriptyline in Severe Depression: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry.* 2005;57:162-6.

Russek HI, Russek AS, Doerner AA, et al. Cortisone in treatment of shpulder-hand syndrome following acute myocardial infarction. Arch Int Med. 1953;91:487-92.

Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. Nº: CD005454.DOI: 10.1002/14651858.CD005454.pub.2.

Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, et al. Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J neurosurg*. 2007 September;107:555-9.

Sambrook P, Champion GD. Reflex sympathetic dystrophy: Characteristic changes in bone on CT scan (letter). *J. Rheumatol*.1990;17:1425.

Sampson SM, Rome JD, Rummans TA. Slow-frequency rTMS reduces fibromyalgia pain. *Pain Medicine*. 2006;7:115-8.

Sandroni P, Benrud-Larson LM McClelland RL, et al. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted County, a population-based study. *Pain.* 2003;103:199-207.

Schinkel C, Gaetner A, Zaspel J, et al. Inflamatory mediators are altered in the acute phase of posttraumatic complex regional pain syndrome. *Clin. J. Pain*. 2006 Mar-Apr;22(3):235-9.

Schutzer SF, Grossling HR. The treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *J. Bone Joint Surg*. 1984;66A**:**625-9.

Schott GD, Loh L. Anticholinesterase drugs in the treatment of chronic pain. *Pain*.1984;20:201-6.

Schulze-Bonhage A, Scheufler K, Zenter J, et al. Safety of single and repetitive focal transcranial magnetic stimuli as assessed by intracranial EEG recordings in patients with partial epilepsy. *J. Neurol*. 1999;246:914-9.

Schwartzman RJ, Kerrigan J. The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology*. 1990;40:57-61.

Schweitzer ME, Mandel S, Schwartzman RJ, Knobler RL, Tahmoush AJ. Reflex sympathetic dystrophy revisited: MR imaging findings before and after infusion of contrast material. *Radiology*. 1995 Apr;195(1):211-4.

Sheon RP, Moskowitz RW, Goldberg VM. Soft Tissue Rheumatic Pain: Recognition, Management, Prevention, 3rd ed., Willians & Wilkins, Baltimore 1996.

Shumacker HBJr, Abramson DI. Post-traumatic vasomotor disorders with particular reference to late manifestations and treatment. *Surg Gynecol Obstet.* 1949;88:417-34.

Simpson G. Propanolol for causalgia and Sudeck atrophy (Letter). *JAMA*. 1974; 227:327.

Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S, et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain.* 1995 Oct;63(1):127-33.

Subarrao J, Stillwell GK. Reflex sympathetic dystrophy syndrome of the upper extremity: analysis of total outcome of management of 125 cases. *Arc Phys Med Rehab.* 1981;62:549-54.

Sunderland S. Pain mechanisms in causalgia. J Neurol Neurosurg Psychiat. 1976;39:471-80.

Tahmoush AJ. Causalgia: redefinition as a clinical pain syndrome. *Pain.* 1981;10:187-97.

Taylor RS, Van Buyten JP, Buchser E. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: a systematic review of the clinical and cost-effectiveness literature and assessment of prognostic factors. *Eur. J. Pain*. 2006 Feb;10(2):91-101.

Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke*. 2005;36:2681-6.

Tamura Y, Okabe S, Ohnishi T, et al. Effects of 1-HZ repetitive transcranial magnetic stimulation on acute pain induced by capsaicin. *Pain*. 2004a;107:107-15.

Tamura Y, Hoshiyama M, Inui K, et al. Facilitation of Aδ-fiber-mediated acute pain by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 2004b;62:2176-81.

Teixeira MJ, Fonoff ET, Macri F, et al. Prediction of results of motor cortex stimulation in treatment of braquial plexus avulsion pain by Transcranial Magnetic Stimulation. *European Journal of Pain*. 2007 Jun;11(S1),S191.

Thompson JE, Patman RD, Persson AV. Management of post-traumatic pain syndromes (causalgia). *Am Surg* 1975;41:599-602.

Todorovic-Tirnanic M, Obradovic V, Han R, et al. Diagnostic approach to reflex sympathetic dystrophy after fracture: radiography or bone scintigraphy? *Eur J Nucl Med.* 1995 Oct;22(10):1187-93.

Topper R, Foltys H, Meister IG, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex transiently ameliorates phanthom limb pain-like syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2003 Aug;114(8):1521-30.

van der Laan L, Goris RJ. Reflex sympathetic dystrophy. An exaggerated regional inflammatory response? *Hand Clin*. 1997 Aug;13(3):373-85.

van Hilten JJ, van de Beek WJ, Roep BO, et al. Multifocal or generalized tonic dystonia of complex regional pain syndrome: a distinct clinical entity associated with HLA-DR13. *Annals of Neurology.* 2000;48:113-6.

van Houdenhouve BL, Vasquez G, Onghena P, et al. Etiopathogenesis of sypathetic dystrophy: a review and biopsychosocial hypotesis. Clin J Pain. 1992; 8,300-6.

van Laere M, Claessens M. The treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome: current concepts. *Acta Orthop. Belg*. 1992;58 Suppl 1:259-61.

Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, et al. Signs and symptons of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet*. 1993 Oct; 342(8878)**:**1012-6.

Wall PD, Gutnik M. Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. Nature. 1974;248:740.

Wallace MS, Ridgeway BM, Leung AY, et al. Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome typesI and II. *Anesthesiology.* 2000;92:75-83.

Wallin G, Torebjörk E, Hallin R. Preliminary observations on the pathophysiology of hyperalgesia in the causalgic pain syndrome. In: Zotterman Y. ed. Sensory function of the skin. Oxford, Pergamon Press, 1976,489-502.

Wassermann EM. Risk and safety in repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1977, in press.

Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Worshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. 1998;108:1-16.

Wasner G, Schattschneider J, Binder A, et al. Complex Regional Pain Syndrome – diagnostic, mechanism, CNS involvement and therapy. *Spinal Cord*. 2003;41:61-75.

Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD005452. DOI: 10.1002/14651858.CD005452.

Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Carbamazepine for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst. Rev. 2005 Jul;20(3):C 005451.

Wiffen PJ, Rees J. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD006044. DOI: 10.1002/14651858.CD006044.pub2.

Wilson RL. Management of pain following peripheral nerve injuries. *Orthop. Clin. North Am.* 1981;12:343-57.

Wilson PR. Sympathetically maintained pain: diagnosis, measure, and efficacy of treatment. *Pain and the sympathetic nervous system.* Massachusetts, Kluwer Academic. 1990:91-124.

Yoo WK, Kim YH, Doh WS, et al. Dissociable modulating effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on sensory and pain perception. *Neuroreport.* 2006 Feb 6;17(2):141-4.

Zyss T, Gorka Z, Kowalska M, et al. Preliminary comparison of behavioral and biochemical effects of chronic transcranial magnetic stimulation and eletroconvulsive shock in rat. *Biological Psychiatry*. 1997;42:920-4.