INSTITUTO CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR – UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANO LETIVO 2012/2013

SÍNDROME DOLOROSO REGIONAL COMPLEXO – A IMPORTÂNCIA NO ÂMBITO DA ORTOPEDIA

Vítor Bruno dos Santos Devezas

Dissertação de Mestrado em Medicina – Artigo de Revisão Bibliográfica

Porto 2013

INSTITUTO CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR – UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANO LETIVO 2012/2013

SÍNDROME DOLOROSO REGIONAL COMPLEXO – A IMPORTÂNCIA NO ÂMBITO DA ORTOPEDIA

Vítor Bruno dos Santos Devezas

Dissertação de Mestrado em Medicina – Artigo de Revisão Bibliográfica

Orientador – Professor Doutor Manuel André dos Santos Gomes
Categoria – Assistente Hospitalar Graduado de Ortopedia[1]; Professor Auxiliar convidado de Ortopedia[2]
Afiliação – [1]Centro Hospitalar do Porto – Hospital Geral de Santo António; [2]Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto
Endereço – [1]Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto; [2]Rua de Jorge Viterbo Ferreira, 228, 4050-313 Porto.

Porto 2013

Resumo

O Síndrome Doloroso Regional Complexo afeta primariamente as extremidades corporais, em consequência de uma agressão local. É caraterizado pelo aparecimento, em diferentes graus, de dor do tipo neuropática, edema, limitação do arco de movimento, alterações vasomotoras, alterações cutâneas e desmineralização óssea. O objetivo do presente artigo visa tentar sistematizar o conhecimento existente acerca desta patologia, nomeadamente em termos fisiopatológicos, diagnóstico clínico e tratamentos disponíveis. Os eventos mais claramente identificados como precipitantes são as fraturas e as entorses, seguidas das cirurgias e lesões por esmagamento. Perante tal, este tema apresenta importância no âmbito da ortopedia, na medida em que pode afetar a recuperação ortopédica, retardando-a e acarretando custos económicos avultados. Podemos concluir que, ainda hoje, a sua fisiopatologia é considerada complexa e desconhecida na sua totalidade, o que carece de maior investigação. Os métodos de tratamento mais utilizados numa fase precoce, os quais visam obter analgesia e recuperação funcional, assentam na terapia física e de reabilitação e na terapia farmacológica, onde podemos incluir corticóides, bifosfonatos, calcitonina intra-nasal, anticonvulsivantes e bloqueadores dos canais de cálcio. Poder-se-á ter de utilizar medidas mais invasivas, em casos refratários ou mais avançados, tais como bloqueios do sistema nervoso simpático, estimulação da medula espinhal ou mesmo cirurgias corretivas. Em termos de prevenção primária, a vitamina C parece desempenhar um papel importante após fraturas do punho, reduzindo significativamente a incidência desta patologia.

Abstract

Complex Regional Pain Syndrome primarily affects the extremities, as a result of local aggression. This is characterized by the appearance, in different degrees, of neuropathic pain, swelling, limitation of motion arc, vasomotor instability, skin changes and bone demineralization. The purpose of this article is trying to systematize the existing knowledge about this disease, particularly the pathophysiology, the clinical diagnosis and the available treatments. The causes more clearly identified as precipitating are fractures and sprains, followed by surgery and crash injuries. So, this issue is important in the context of orthopedics, as it can affect orthopedic recovery, delaying it and causing huge economic spending. We can concluded that, even today, its pathophysiology is complex and unknown entirely, which needs further research. The treatment methods commonly used in firsts stages, in order to functional recovery and release pain, based on the physical therapy and rehabilitation and pharmacological therapy, where we can include corticosteroids,

bisphosphonates, intranasal calcitonin, anticonvulsants, and channel blockers calcium. We will have to use more invasive measures in refractory or advanced cases, such as blocking the sympathetic nervous system, spinal cord stimulation or surgical repairs. If we refer to primary prevention, vitamin C appears to play an important role after wrist fractures, significantly reducing the incidence of this disease.

Palavras-chave

Síndrome Doloroso Regional Complexo, Trauma, Fraturas, Entorses, Impotência funcional.

Agradecimentos

Gostava de agradecer em primeiro lugar ao Professor Doutor André Gomes pelo entusiamo e apoio que empregou durante a minha formação profissional, sendo o seu contributo decisivo para a escolha da Ortopedia como área do conhecimento médico na qual me iria debruçar, e pelo incentivo que me transmitiu na escolha e desenvolvimento do tema.

De seguida quero agradecer à Marta o apoio, a ajuda e a paciência que demonstrou ao longo destes anos, estando ao meu lado desde o início, dando-me força, alento e um motivo para continuar.

A toda a família que, de uma forma ou de outra, sempre me incentivou a ir mais além e me transmitiu orgulho pelo meu percurso, o meu obrigado.

Obrigado aos colegas de profissão e amigos do Lar da Santa Casa da Misericórdia de Espinho que facilitaram o conciliar da vida profissional com a académica, em especial à D. Eulália Sá e aos Enfermeiros Freddy Ribeiro, Ana Pinto, Joana Ferreira e Paula Vieira.

Não posso deixar de focar e reconhecer o contributo dos colegas de curso que partilharam os últimos seis anos de vida comigo.

À Enfermagem, enquanto área do saber, que para além de permitir a minha formação atual, me abriu horizontes e me fez ver a saúde não como mera fonte de rendimento, mas com fonte de vida, o meu sincero obrigado.

Lista de Abreviaturas

AINE – Anti-inflamatório não esteróide
AVC – Acidente vascular cerebral
DMSO - Dimetilsulfóxido
DSR – Distrofia Simpática Refléxica
EAM – Enfarte agudo do miocárdio
EUA – Estados Unidos da América
HLA – *Human leukocyte antigen*
IASP – *International Association for Study Pain*
IL – Interleucina
Kg – Quilograma
mg – Miligramas
MHC – *Major histocompatibility complex*
NMDA – N-metil-D-aspartato
SDRC – Síndrome Doloroso Regional Complexo
TENS – *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*
TNFα – *Tumor necrosis factor α*
μg – Microgramas
UI – Unidades Internacionais

Índice Geral

Resumo I

Palavras-chave II

Agradecimentos III

Lista de Abreviaturas IV

Introdução 1

Resenha Histórica 1

Epidemiologia e Etiologia 2

Mecanismos Fisiopatológicos 4

Apresentação Clínica e Diagnóstico 7

Tratamento e Prevenção 9

Conclusão 15

Referências 17

Introdução

O Síndrome Doloroso Regional Complexo (SDRC) consiste numa entidade nosológica complexa de fisiopatologia não totalmente esclarecida, que afeta primariamente as extremidades corporais em consequência de uma agressão local, nomeadamente trauma ou cirurgia. É caraterizado pelo aparecimento de dor do tipo neuropática, não limitada à distribuição de um nervo periférico, em grau desproporcional ao exame físico e história do evento causal. Associa-se a edema, impotência funcional, alterações vasomotoras e cutâneas e desmineralização óssea.

Resenha Histórica

Os sintomas relacionados com esta entidade clínica foram descritos, segundo Gaspar e Antunes (2011), pela primeira vez no século XVII, em Inglaterra, por Ambroise Pare, no Rei Carlos IX. Este, após ter sido submetido a uma flebotomia, ficou com dor persistente associada a contratura muscular e limitação dos movimentos no braço para o resto da vida. Em 1864, Mitchell, denominou de Causalgia a dor persistente resultante das lesões de estruturas nervosas periféricas após ferimentos de arma de fogo na Guerra Civil Americana. Cordon e Lemonica (2002) referem que, em 1877, Wolff descreveu uma entidade crónica dolorosa que afetava as extremidades, sem causa neurológica aparente, acompanhada por alterações vasomotoras. Em 1916, Leriche levantou a hipótese de poder ser devida a uma disfunção do sistema nervoso simpático, hipótese que esteve na génese do termo de Distrofia Simpática Reflexa (DSR), denominação empregue por Bonica, em 1953, e aplicada a todas as patologias dolorosas associadas a fenômenos vasomotores, habitualmente precedidas por trauma, na qual as seguintes características deveriam estar presentes: dor, alterações vasomotoras da pele, perda de função do membro e alterações tróficas em vários estágios. Já em 1942 (Laan e Goris, 1997), Paul Sudeck, ao observar o conjunto de sinais e sintomas caraterísticos desta patologia associada a osteopenia radiográfica com aspeto mosqueado, tinha levantado a hipótese desta poder ser causada por uma resposta inflamatória exagerada a uma lesão, trauma ou cirurgia, passando a ser denominada mais tarde por Atrofia ou Síndrome de Sudeck (Goebel, 2011).

O SDRC, segundo Bradi *et al*. (2011) e Teixeira *et al*. (2012), foi também descrito em doentes com diabetes *mellitus*, hemiplegia pós acidente vascular cerebral (AVC), enfarte agudo do miocárdio (EAM), artrite, sindromes parkinsónicos, tumores cerebrais,

esclerose lateral amiotrófica, meningite, seringomielia ou ainda medicados com isoniazida, fenobarbital ou alguns imunossupressores.

Reside alguma confusão ao redor desta patologia nomeadamente devido à terminologia usada, a qual varia de acordo com o país ou especialidade médica que a ela se refere, o que traduz um desconhecimento de muitos dos seus aspetos fisiopatológicos. Para além de DSR, Causalgia e Síndrome de Sudeck foi também descrita, segundo Lario *et al*. (2001), como: Algodistrofia, Síndrome *Pourfour-du-Petit*, Síndrome do Ombro-mão, Distrofia Pós-traumática, Algoneurodistrofia, Osteoporose Transitória, Reumatismo Neurotrófico, Reumatismo Gardenálico, Distrofia Neurovascular Reflexa, Esclerodactilia Pós-enfarte, Tromboneurose Periférica ou ainda Paralisia Simpática de Babinsky-Froment.

A fim de uniformizar todos estes termos (Oaklander & Fields, 2009; Bruehl, 2010; Watts & Kremer, 2011; Abdi & Sheon, 2012), para uma melhor compreensão e comunicação acerca desta entidade no seio da comunidade científica, a IASP (do inglês *International Association for Study of Pain*) em 1994 sugeriu que se adotasse a denominação de SDRC, o qual foi subdividido em dois tipos: Tipo I, quando não se identifica claramente uma lesão nervosa (substituindo a denominação de DSR); e Tipo II, quando estamos na presença de uma lesão nervosa claramente identificável (substituindo a clássica Causalgia). É de realçar que 90% dos casos de SDRC se tratam do Tipo I, sendo os restantes 10% do Tipo II (Abdi & Sheon, 2012).

Segundo o estudo de Lario *et al*. (2001), cinco anos após a sugestão da IASP, a terminologia DSR e Causalgia seriam as denominações mais utilizadas no meio científico, o que demonstra a resistência por parte da comunidade científica em alterar e adotar a nova terminologia, sendo melhor aceite por parte dos neurologistas e médicos da dor.

Epidemiologia e Etiologia

Os dados epidemiológicos existentes documentam sobretudo a realidade do SDRC do tipo I. Quanto à incidência, inicialmente estimada em Olmsted, nos Estados Unidos da América (EUA), aumentou de 5,46/100000 habitantes/ano em 2003 para um valor de 26,2/100000 em 2007 (Bruehl, 2010; Coderre & Bennett, 2010; Gaspar & Antunes, 2011; Patterson *et al.*, 2011). Comparativamente, também em 2007, a nível europeu a incidência era muito semelhante, cerca de 26/100000 habitantes/ano (Goebel, 2011). Segundo Patterson *et al*. (2011), a incidência é superior nos fumadores. Quanto à

prevalência nos EUA, em 2003, era de 20,57/100000 habitantes/ano (Gaspar & Antunes, 2011).

Embora esteja descrito em idades pediátricas, predomina largamente nos adultos com idade média de diagnóstico de 40 anos, sendo quatro vezes mais frequente na mulher relativamente ao homem, tanto nos EUA como na Europa. Nas idades pediátricas também predomina no sexo feminino, com média de diagnóstico de 11,8 anos (Gaspar & Antunes, 2011; Goebel, 2011; Patterson *et al.*, 2011). É uma entidade nosológica rara nos idosos (Oaklander & Fields, 2009).

A maioria dos estudos refere que existe um predomínio do atingimento do lado direito no entanto, não mencionam a existência de diferenças significativas entre os membros superiores ou inferiores (Cordon & Lemonica, 2002; Watts & Kremer, 2011; Lukovic *et al.*, 2012). Em contrapartida, alguns estudos referem um predomínio no membro superior, podendo também se verificar uma afetação bilateral em 11-16% dos doentes (Gaspar & Antunes, 2011; Watts & Kremer, 2011). Porém, o estudo levado a cabo por Izu *et al.* (2010), concluiu exatamente o oposto, encontrando um predomínio nas extremidades inferiores. Nas idades pediátricas prevalece o atingimento do membro inferior (Gaspar & Antunes, 2011).

Segundo Gaspar e Antunes (2011), cerca de dois terços dos casos têm história de traumatismo prévio, podendo esta causa chegar a 90% para Teixeira *et al.* (2012). Contudo, em 9-33% dos casos, pode não ser possível identificar um evento desencadeador (Izu *et al.*, 2010; Turner-Stokes & Goebel, 2011; Abdi & Sheon, 2012). Os eventos mais claramente identificados como precipitantes são as fraturas e as entorses, seguidas das cirurgias e lesões por esmagamento, o que torna este tema merecedor de ser discutido no âmbito da ortopedia (Oaklander & Fields, 2009; Bruehl, 2010). Watts e Kremer (2011) referem-se a um estudo holandês em que 44% dos doentes com SDRC tinham uma fratura como evento precipitante. Abdi e Sheon (2012) defendem que as lesões dos tecidos moles são responsáveis por 40% dos casos e as fraturas por 25%, podendo surgir após uma lesão visceral como seja um EAM (12% dos casos), um AVC (3% dos casos) ou um Traumatismo Vértebro-Medular. Após uma fratura, a incidência estimada de SDRC é de 1-2%, sendo que 16-19% dos casos surgem no período pós-operatório. Segundo Patterson *et al.* (2011), a incidência de SDRC após uma fratura distal do rádio pode ser de 4% a 39%, sendo que Laan e Goris (1997) tinham já descrito que a sua incidência, após uma fratura de *Colles*, variava entre 7% e 37%, e que seria de cerca 30% após uma fratura da diáfise da tíbia. O SDRC pode

mesmo surgir após processos inflamatórios locais, nomeadamente cutâneos ou articulares, ou após procedimentos minimamente invasivos como sejam as artroscopias, infiltrações de tecidos moles ou punções venosas.

Mecanismos Fisiopatológicos

Relativamente aos mecanismos fisiopatológicos, o SDRC carateriza-se por possuir um quadro multifatorial e complexo, não completamente conhecido, o que o torna controverso e de difícil compreensão clínica (Gaspar & Antunes, 2011; Mrabet *et al.*, 2012).

Bruehl (2010) descreveu vários fatores envolvidos no processo fisiopatológico, sendo que o grau com que cada um destes fatores contribui varia entre doentes e, simultaneamente, ao longo do tempo no mesmo doente. Os mecanismos fisiopatológicos propostos são:

- Alteração da inervação cutânea da região afetada – redução da densidade das fibras C e Aδ;
- Sensibilização central – resposta exagerada aos estímulos nociceptivos (hiperalgesia) ou resposta dolorosa a estímulos não nociceptivos (alodinia), mediada por bradicininas, substância P, glutamato e os recetores do N-metil-D-aspartato (NMDA); estimulação dos neurónios dos cornos posteriores da medula, ativando as vias ascendentes de transmissão da dor;
- Sensibilização periférica – quer pelo traumatismo em si, quer pela libertação de mediadores inflamatórios locais, como as prostaglandinas, que contribuem para a hiperalgesia e alodinia;
- Processos inflamatórios – apoiado pela melhoria clínica com o uso de corticóides na fase aguda; aumento local, sistémico e no líquido cefalo-raquidiano dos níveis de TNFα (do inglês *tumor necrosis factor α*) que tem ação inflamatória intrínseca e induz a produção de outras citocinas, tais como a interleucina (IL)-1β, IL-2 e IL-6; diminuição sistémica dos níveis de IL-10 (citocina anti-inflamatória); aumento sistémico de neuropéptidos pró-inflamatórios, que levam à resposta nociceptivas aumentadas, tais como o péptido relacionado com o gene da calcitonina, a substância P e a bradicinina; tanto o TNFα como a substância P, ativam os osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea e consequente aparecimento de osteopenia localizada (Teixeira *et al.*, 2012);

- Disfunção do sistema nervoso simpático – a sua hiperatividade leva a vasodilatação seguida de vasoconstrição, manutenção da dor e disfunção das células endoteliais (há alteração dos níveis de endotelina-1, óxido nítrico e da sintetase do óxido nítrico), associada a hipóxia e *stress* oxidativo pelo aumento dos radicais livres (Mrabet *et al.*, 2012); surge também uma expressão de recetores adrenérgicos nas fibras nociceptivas após um trauma, contribuindo para o acoplamento simpático-aferente, o qual parece estar relacionado com a manutenção da resposta exagerada;

- Sensibilidade aumentada dos recetores das catecolaminas – fenómenos de *up-regulation* devido a níveis de catecolaminas e neuropeptido Y no lado afetado serem inferiores comparativamente ao lado não afetado, culminando em sintomas vasomotores (edema, sudorese e alterações da coloração da pele) aquando da elevação dos níveis de catecolaminas circulantes;

- Plasticidade cerebral – redução da representação cerebral no córtex somato-sensorial do membro afetado, recuperando ao estado anterior após a resolução com sucesso do quadro clínico; atrofia da substância cinzenta a nível da ínsula, córtex pré-frontal ventromedial e *nucleus accumbens*, surgindo também uma diminuição da conexão entre o córtex pré-frontal ventromedial e as outras regiões cerebrais;

- Predisposição genética – apoiado pelo aparecimento de SDRC em familiares diretos, pelo aparecimento de formas espontâneas sem fatores desencadeantes aparentes e em idades mais jovens (Sherry, 2012); outra evidência prende-se com o aparecimento do SDRC em crianças e ligação com hereditariedade materna por doenças mitocondriais; outros estudos relatam a ligação com o MHC (do inglês *major histocompatibility complex*), nomeadamente com a região do *human leukocyte antigen* (HLA), especialmente os *loci* do HLA da classe II: HLA-DQ1, HLA-DR6 e HLA-DR13; Gaspar e Antunes (2011) referem também a ligação com o *locus* HLA-DR15 e com o HLA-DR13, podendo este estar associado a distonias graves; porém para Goebel (2011) não foram reportados achados sólidos; e

- Fatores psicológicos – baseado num estudo prospetivo preliminar que relacionou a ansiedade excessiva pré-operatória de artroplastia do joelho com o aparecimento do SDRC; e ainda fatores emocionais associados a aumentos dos níveis de catecolaminas, as quais potenciam fenómenos vasomotores, e aumento direto da intensidade da dor, que por sua vez se associa com à sensibilização central; mais recentemente

desenvolveram-se trabalhos que defendem uma possível interação entre fatores psicológicos e fatores imunológicos.

Apesar de alguns autores referirem-se à possibilidade de haver um terreno psicológico, designado (especialmente por autores alemães) por "personalidade de Sudeck", que predispõe os doentes a esta entidade clínica, Lesky (2010) e Lohnberg e Altmaier (2012) referem que a maioria dos estudos nesta área revelam não haver relação entre o SDRC e fatores como a depressão, ansiedade ou neuroticismo. Estes traços de personalidade (especialmente os dois primeiros) não serão predisponentes mas sim uma consequência das queixas álgicas persistentes. Porém em crianças, situações de *stress* psicológico são identificadas, sendo as causas mais frequentes o divórcio dos pais e a morte de familiar (Gaspar & Antunes, 2011).

Oaklander e Fields (2009) referem-se à possibilidade de, tanto o Tipo I como o Tipo II do SDRC, poderem ser devidos a uma desordem neurológica, distal ao trauma, com disfunção persistente dos axónios nociceptivos das pequenas fibras aferentes.

Já Coderre e Bennett (2010) levantaram como hipótese, testando-a num modelo animal, o facto de o SDRC do tipo I poder ser devido a alterações microvasculares decorrentes da perfusão dos tecidos profundos, levando a fenómenos de isquemia e inflamação, conduzindo à ativação de nociceptores musculares e de axónios aferentes sensitivos.

Abdi e Sheon (2012) citam um pequeno estudo onde foi identificado em doentes com SDRC tipo I, comparativamente com controlos saudáveis, um número reduzido de linfócitos T CD8 e uma proporção inferior de linfócitos *helper* Th1. O número total de linfócitos e a resposta de linfócitos *helper* Th2 eram normais, o que apoia a hipótese de haver, na sua etiologia, um componente imunológico.

O estudo de Izu *et al.* (2010) identificou a diabetes *mellitus* como sendo um fator favorecedor do SDRC do ombro e do síndrome ombro-mão, algo bem conhecido no âmbito da Reumatologia.

Estão descritos, por Watts e Kremer (2011) e Sheon e Abdi (2012), como fatores de risco para o desenvolvimento de SDRC, a história familiar em doentes com menos de 50 anos, doenças crónicas inflamatórias, doenças reumatológicas, doenças ósseas metabólicas, esclerose lateral amiotrófica, tabagismo e infeções (nomeadamente por *Campylobacter jejuni* e Parvovirus B19, que elevam os níveis de auto-anticorpos).

Um conhecimento mais aprofundado da fisiopatologia desta entidade clínica poderia facilitar a identificação dos seus fatores de risco, permitindo levar a cabo

medidas para reduzir a sua incidência, especialmente após traumatismos (o seu principal fator desencadeador) (Bruehl, 2010).

Apresentação Clínica e Diagnóstico

Clinicamente, o SDRC carateriza-se por um quadro de dor neuropática (em queimor ou dilacerante), do tipo mista (mecânica, mas que perdura em repouso) e que atinge as extremidades. A dor é desproporcional ao exame físico e ao fator desencadeante, podendo ser exacerbada com a exposição ao frio e acompanhada de alterações do sono. A presença de hiperalgesia, hiperpatia e alodinia são características (Bradi *et al.*, 2011; Gaspar & Antunes, 2011; Teixeira *et al.*, 2012).

Associa-se também a alterações autonómicas (edema, alterações da coloração, temperatura e tróficas da pele e fâneras) e limitação funcional do(s) membro(s), por diminuição da força e do arco do movimento (Izu *et al.*, 2010; Bradi *et al.*, 2011; Gaspar & Antunes, 2011; Teixeira *et al.*, 2012).

Para Bruehl (2010) e Gaspar e Antunes (2011), o SDRC apresenta-se classicamente com uma evolução trifásica (Modelo de Bonica):

- Estadio 1 – fase quente/aguda (dor em queimor, edema localizado, hiperemia, sudorese, endurecimento cutâneo e limitação da mobilidade segmentar); duração de algumas semanas a poucos meses; pode surgir resolução espontânea e a resposta ao tratamento é mais favorável;
- Estadio 2 – fase fria/distrófica (pele fria, pálida e espessada, perda de massa muscular e retrações músculo-tendinosas, podendo a dor tornar-se mais severa e difusa, assim como o edema); surge após três a seis meses de evolução; em termos radiológicos pode-se observar uma zona de desmineralização óssea (em 50% dos casos está presente uma desmineralização difusa ou mesmo osteoporose localizada (Bradi *et al.*, 2011));
- Estadio 3 – fase atrófica/esclerodermia-like (rigidez e incapacidade funcional, sendo a atrofia muscular e cutânea mais evidentes; a dor pode envolver todo o membro ou outras porções corporais e tornar-se de difícil controlo); surge após seis a oito meses de evolução. Nas idades pediátricas esta fase é incomum (Bradi *et al.*, 2011).

O estudo de Izu *et al.* (2010) refere que as articulações mais vezes envolvidas, por ordem decrescente, foram a do pé/tornozelo, da mão/punho, do joelho, do ombro e da anca. Nestes doentes podem estar presentes, ou desenvolver-se posteriormente, desordens do movimento, nomeadamente distonia tónica que vai progredindo da musculatura distal para proximal. Este fato deve-se à diminuição dos circuitos

interneuronais inibitórios que medeiam a inibição pós-sináptica dos motoneurónios (Schouten *et al.*, 2003; Teixeira *et al.*, 2012).

O diagnóstico desta entidade é eminentemente clínico, existindo critérios estabelecidos para tal (Goebel, 2011; Turner-Stokes & Goebel, 2011). Em 2007, Harden *et al.* (como citado em Teixeira *et al.*, 2012, p. 89), propuseram novos critérios de diagnóstico para o SDRC (critérios de Budapeste), que apresentam alta sensibilidade e especificidade (Goebel, 2011), e assentam nos seguintes quatro pontos:

- Dor contínua desproporcional ao evento desencadeante;
- Pelo menos um sintoma dentro de pelo menos três das seguintes categorias:

  a. Sensorial: hiperestesia ou alodinia;

  b. Vasomotor: temperatura assimétrica, alterações da coloração da pele ou assimetria na coloração;

  c. Sudomotor/edema: edema, alterações da sudorese ou sudorese assimétrica;

  d. Motor/trófico: diminuição na amplitude de movimentos, disfunção motora (diminuição da força muscular, tremor, distonia) ou alterações tróficas (pele e fâneras);

- Pelo menos um sinal no momento da observação dentro de duas das seguintes categorias:

  a. Sensorial: evidência de hiperestesia (à picada de agulha) ou alodinia;

  b. Vasomotor: evidência de assimetria na temperatura (> 1ºC) ou da coloração da pele no membro afetado;

  c. Sudomotor/edema: evidência de edema, alterações da sudorese ou sudorese assimétrica;

  d. Motor/trófico: evidência de diminuição de amplitude de movimento, disfunção motora (diminuição da força muscular, tremor, distonia) ou alterações tróficas (pele e fâneras);

- Sem outro diagnóstico que explique melhor os sinais e sintomas.

Tal como o último critério de Budapeste refere, o SDRC obriga ao estabelecimento de diagnósticos diferenciais, nomeadamente com patologia traumática ou de desuso, inflamatória ou infeciosa (e.g. artrite reumatoide, artrite juvenil idiopática, osteomielite, síndrome de *Raynaud*), tumoral (e.g. síndrome de *Pancoast*, neoplasia cerebral, tumores ósseos como o osteossarcoma), metabólica, vascular (e.g. doença arterial obstrutiva periférica, trombose venosa profunda, fístula arteriovenosa, vasculite, angioedema),

neuropática e mesmo psiquiátrica (Izu *et al.*, 2010; Turner-Stokes & Goebel, 2011; Abdi & Sheon, 2012; Sherry, 2012).

Como referido anteriormente, o diagnóstico do SDRC é essencialmente clínico, porém alguns meios auxiliares de diagnóstico podem ser pedidos, tal como referido por Gaspar e Antunes (2011), Patterson *et al.* (2011) e Sherry (2012), essencialmente para excluir alguns diagnósticos diferenciais e dar força às suspeitas clínicas. As análises sanguíneas (contagens celulares, velocidade de sedimentação, proteína C-reativa, função renal), os estudos imagiológicos (radiografia da extremidade afetada, tomografia computorizada com contraste, ressonância magnética nuclear, ultrassonografia e cintigrafia óssea), a resposta terapêutica ao bloqueio ganglionar simpático (se houver alívio da dor com esta técnica, podemos dizer que estamos na presença de uma dor mantida pelo sistema simpático – sendo durante muitos anos considerado procedimento padrão no diagnóstico e tratamento do SDRC, mas que hoje caiu em desuso, pelo avanço dos conhecimentos fisiopatológicos e possibilidade de surgir dor não mediada pelo sistema simpático), entre outros (estudo eletromiográfico e de condução nervosa, testes autonómicos, capilaroscopia).

De realçar que, a radiografia pode ser pedida com intuito de estabelecer o diagnóstico diferencial com fratura ou tumor porém, uma radiografia normal não exclui a presença de fratura especialmente em crianças (Sherry, 2012) e, em cerca de 30% dos doentes com SDRC, não se detetam anormalidades radiográficas, especialmente numa fase precoce da doença (Patterson *et al.*, 2011).

É de destacar que as complicações do foro ortopédico são uma das causas mais comuns que levam ao aparecimento deste síndrome, o que implica perspicácia no diagnóstico desta patologia. Assim sendo, deve-se começar desde logo com um alto índice de suspeição quando, associado a uma patologia do foro traumático ou cirúrgico, surge uma dor desproporcional ao evento que a causou.

Tratamento e Prevenção

O tratamento do SDRC vai depender de três pontos fundamentais: do doente, da etiologia e do estadio da doença, devendo ser instituído o mais precocemente possível. Basicamente, o tratamento assenta no repouso, na farmacoterapia e na reabilitação (Izu *et al.*, 2010; Bradi *et al.*, 2011).

É de extrema importância um reconhecimento atempado desta patologia para permitir uma intervenção precoce a fim de se minimizar as queixas álgicas e maximizar

a recuperação funcional (Gaspar & Antunes, 2011; Teixeira *et al.*, 2012), uma vez que o tratamento é mais eficaz quando iniciado no estadio 1. A abordagem multidisciplinar é o ponto-chave no desenrolar do acompanhamento, tal como referido por Goebel (2011) e Sheon e Abdi (2012). Podem ser chamados a intervir no processo de tratamento e reabilitação especialidades como a Ortopedia, a Medicina Física e de Reabilitação, a Anestesiologia, a Neurologia, a Psiquiatria, a Enfermagem, a Terapia Ocupacional e a Fisioterapia.

Frequentemente a abordagem terapêutica mostra-se difícil, não só pelos vários fatores fisiopatológicos envolvidos como também pela carência de tratamentos considerados eficazes (Teixeira *et al.*, 2012), não existindo consenso acerca da abordagem terapêutica mais adequada (Lukovic *et al.*, 2012). Atualmente, as opções terapêuticas disponíveis incluem: educação do doente, terapia física e ocupacional, terapia farmacológica oral e/ou parentérica, terapias comportamentais e psicológicas e técnicas anestésicas e cirúrgicas (Perez *et al.*, 2010; Patterson *et al.*, 2011; Sherry, 2012).

Iniciando pela educação do doente, uma completa explicação acerca do SDRC ao doente e família é essencial, bem como de todas as modalidades terapêuticas disponíveis e apropriadas ao seu estadio clínico. Também o incentivo à cessação tabágica parece ser benéfico (Goebel, 2011; Sheon & Abdi, 2012; Sherry, 2012).

Quanto às técnicas de fisioterapia, que estão na primeira linha de tratamento em conjunto com a terapêutica farmacológica, importa mobilizar o mais precocemente possível a extremidade afetada (ativa ou passivamente), com vista à manutenção das amplitudes articulares e controlo da dor, já que a imobilidade é um fator perpetuador da sintomatologia (Perez *et al.*, 2010; Gaspar & Antunes, 2011; Patterson *et al.*, 2011).

Para o controlo da dor, a massagem local, pelas suas propriedades relaxante, dessensibilizante (especialmente nas fases iniciais), descontraturante (quando surgem alterações do tónus muscular) e de drenagem do edema, conjugada com alternância entre calor e frio (termoterapia), têm uma grande importância na recuperação (Izu *et al.*, 2010; Gaspar & Antunes, 2011; Patterson *et al.*, 2011). Para Izu *et al.* (2010), o uso de ortóteses dinâmicas, sobretudo em crianças, é benéfico. Outra opção analgésica é o uso do TENS (do inglês *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*), com bons resultados (Perez *et al.*, 2010; Gaspar & Antunes, 2011; Patterson *et al.*, 2011).

Quanto à terapia ocupacional, parece ter importância acrescida quando há atingimento do membro superior, havendo um incentivo à utilização do lado afetado nas

atividades de vida diária. A caixa de espelhos tem sido utilizada no SDRC tipo I com resultados promissores, a qual permite uma redução da intensidade da dor, bem como modular a representação cerebral do membro afetado, melhorando a performance funcional (Perez *et al.*, 2010; Gaspar & Antunes, 2011; Goebel, 2011).

Para Perez *et al.* (2010), as técnicas de terapia psicológica, nomeadamente a terapia de relaxamento e a terapia cognitivo-comportamental (descrita, por outros autores, como de *biofeedback*), foram estudadas em crianças, em conjunto com a fisioterapia, obtendo-se um alívio da dor e uma melhoria funcional em 57% dos casos. Porém, não foi possível identificar claramente qual das três modalidades mais contribuiu para este sucesso. Nos adultos não há dados científicos publicados.

Quanto à terapia farmacológica na fase precoce do SDRC tipo I, a calcitonina de salmão por via intra-nasal, os corticóides, os bifosfonatos, os anticonvulsivantes e os bloqueadores dos canais de cálcio (associados a um programa de reabilitação funcional) foram os únicos fármacos que mostraram evidência científica na eficácia no tratamento desta patologia, com redução da dor, do edema e melhoria funcional (Teixeira *et al.*, 2012).

A utilização da calcitonina de salmão foi demonstrada como sendo eficaz, numa dose de 200 a 400 UI (Unidades Internacionais)/dia, administrada por via intra-nasal ou subcutânea, pelo menos por um período de dois meses, levando à diminuição da reabsorção óssea e algum grau de analgesia (através de um efeito desconhecido). Uma desvantagem deste tratamento é o seu custo relativamente elevado (Forouzanfar *et al.*, 2002; Gaspar & Antunes, 2011; Sheon & Abdi, 2012).

Quanto aos bifosfonatos, como o alendronato, o clodronato e o pamidronato, está demonstrado a sua eficácia na prevenção da reabsorção óssea e na diminuição da dor e dos sinais inflamatórios, porém não há consensos sobre doses, frequência de administração e duração do tratamento (Forouzanfar *et al.*, 2002; Perez *et al.*, 2010; Sheon & Abdi, 2012). Doentes com dificuldades em deglutir, desordens da motilidade esofágica e aqueles que não conseguem ficar de pé ou sentados por um período de 30 minutos, não devem ser alvo destes fármacos, devido aos seus efeitos adversos, os quais podem levar a irritação e formação de úlceras esofágicas.

Os corticóides, especialmente numa fase precoce, levam a uma redução da sintomatologia do SDRC porém, há o risco de necrose avascular associado, sendo este baixo com um ou dois ciclos de prednisona ou seu equivalente (Forouzanfar *et al.*, 2002; Bruehl, 2010; Perez *et al.*, 2010; Patterson *et al.*, 2011).

O uso de analgésicos comuns, como o paracetamol e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), para alívio da dor não estão preconizados, uma vez que não existe evidência científica suficiente que o comprove. O mesmo se aplica aos opióides (Perez *et al.*, 2010; Patterson *et al.*, 2011). Tal pode dever-se ao fato da dor deste síndrome ser do tipo neuropática a qual responde melhor aos anticonvulsivantes. Porém, há autores que usam AINEs e opióides como adjuvantes no tratamento (Patterson *et al.*, 2011; Sheon & Abdi, 2012).

Os anticonvulsivantes preconizados para o alívio da dor no SDRC são a gabapentina e a pregabalina, devendo-se iniciar com doses baixas e subindo lentamente, segundo tolerância, até alívio sintomático (Sheon & Abdi, 2012). Para Perez *et al.* (2010), uma dose de gabapentina de 600 a 1800 mg (miligramas) a cada 24 horas, nas primeiras oito semanas, pode traduzir-se na redução da dor. Contudo podem surgir tonturas, sonolência e fadiga como efeitos adversos.

Já os bloqueadores dos canais de cálcio, como a nifedipina, através do seu efeito vasodilatador, promovem a circulação sanguínea e estão indicados na fase aguda do SDRC tipo I. No entanto podem surgir cefaleias e hipotensão como efeitos indesejáveis (Perez *et al.*, 2010).

Quanto aos antidepressivos, especialmente os tricíclicos (como a amitriptilina e a nortriptilina), mostraram eficácia no tratamento da dor neuropática em doentes sem SDRC porém, não há estudos que demonstrem a sua eficácia em doente com SDRC. Alguns autores advogam o seu uso nestes doentes devido ao seu efeito simpaticolítico e de aumento do fluxo sanguíneo, especialmente nas recorrências, em baixas doses e em conjunto com os anticonvulsivantes (Perez *et al.*, 2010; Patterson *et al.*, 2011; Sheon & Abdi, 2012).

Alguns autores têm relatado o uso de anestésicos tópicos com benefícios limitados, como seja um creme de capsaicina a 5-10% que, ao ser aplicado através de massagem, acaba por promover a dessensibilização local (Perez *et al.*, 2010; Gaspar & Antunes, 2011). Sheon e Abdi (2012) advogam a aplicação sobre as áreas dolorosas, quatro vezes por dia, quando presente uma dor ligeira a moderada no estadio 1.

Perez *et al.* (2010) referem-se ao uso de *scavengers* de radicais livres como seja o dimetilsulfóxido (DMSO) e do N-acetilcisteína, com efeitos benéficos nesta patologia. O creme de DMSO a 50% teve efeitos benéficos sobre a sintomatologia ao fim de dois meses num estudo contra placebo. Já a N-acetilcisteína na dose de 600 mg, três vezes

por dia, reduz os sintomas do SDRC tipo I, sendo mais custo-eficaz no estadio 2 do que o DMSO. O oposto verifica-se para o estadio 1 com o DMSO.

Outro grupo de fármacos que podem ser utilizados nesta patologia são os relaxantes musculares, como as benzodiazepinas, a flupirtina, a tizanidina e o baclofeno. Estes fármacos podem estar indicados nos casos em que há alterações do tónus muscular, como paresia, distonia, mioclonias e/ou tremor. Porém, não há evidência científica da sua eficácia no relaxamento muscular em doentes com SDRC (Perez *et al.*, 2010; Gaspar & Antunes, 2011).

Gaspar e Antunes (2011) ainda se referem a um agonista alfa-2 adrenérgico, a clonidina, como tendo eficácia analgésica demonstrada nalguns estudos. Em Portugal apenas está comercializada como anti-hipertensor, com uma dose inferior à necessária para analgesia.

Quando não se obtém o sucesso pretendido com medidas terapêuticas não invasivas ou estamos perante um caso refratário, estão recomendadas técnicas invasivas como: o bloqueio simpático do gânglio estrelado, para o membro superior, e/ou da cadeia simpática lombar, para o membro inferior; o bloqueio dos recetores do NMDA com ketamina; e a estimulação da medula espinhal (Izu *et al.*, 2010; Gaspar & Antunes, 2011; Patterson *et al.*, 2011; Teixeira *et al.*, 2012).

Segundo Perez *et al.* (2010), os bloqueios simpáticos podem ser realizados por via intravenosa com guanetidina, clonidina, reserpina, fentolamida ou ketanserina, ou percutaneamente com anestésicos tópicos como a lidocaína, a bupivacaína e a levibupicaína. Relativamente aos bloqueios por via intravenosa somente demonstraram evidência científica no alívio da dor do SDRC tipo I quando se usa ketanserina e numa dose de 10 mg (no membro superior) a 20 mg (no membro inferior). Quanto aos bloqueios por via percutânea, foi reportado um alívio temporário da dor em menos de um terço dos doentes estudados, o que obriga a repetições da técnica a cada uma a oito semanas (Perez *et al.*, 2010; Gaspar & Antunes, 2011; Patterson *et al.*, 2011; Sheon & Abdi, 2012). Forouzanfar *et al.* (2002) reportam um estudo em que usaram a clonidina por via epidural contra placebo, na dose de 300 a 700 μg (Microgramas), tendo obtido efeito analgésico significativo.

No que diz respeito aos bloqueios dos recetores do NMDA, um estudo randomizado contra placebo, relativo ao uso da ketamina em doses intravenosas sub-anestésicas por quatro dias, demonstrou um marcado alívio da dor. Contudo, a duração não excedeu as 12 semanas pós-tratamento e não se obtiveram benefícios em termos funcionais,

comparado com o placebo. Em contrapartida, o uso intravenoso de ketamina em doses elevadas por cinco dias demonstrou, num estudo não randomizado, melhorias clínicas ao fim de seis meses, comparando com o estado inicial. Ainda acerca do uso de ketamina, agora por via tópica, outro estudo demonstrou uma redução da alodinia e hiperalgesia (Patterson *et al.*, 2011).

Quanto à estimulação da medula espinhal, através da implantação de elétrodos no espaço epidural ao nível da região atingida pelo SDRC, terá indicação em casos refratários face ao seu custo e grau de invasão, levando a uma redução a longo prazo da dor e melhoria da qualidade de vida sem contudo obter ganhos funcionais (Perez *et al.*, 2010; Sheon & Abdi, 2012). Já Patterson *et al.* (2011) contradizem o supracitado, referindo-se a um estudo randomizado de *follow-up* de cinco anos, com estimulação da espinhal medula em conjunto com fisioterapia, não se demonstrando diferença estatisticamente significativa no alívio da dor e melhoria da qualidade de vida quando comparados com a fisioterapia isolada.

Outra opção terapêutica, ainda mais invasiva, passa pela simpatectomia cirúrgica nos casos em que a dor é mantida pelo sistema simpático e que responderam previamente aos bloqueios simpáticos. Atualmente é realizada por via laparoscópica porém, não é uma técnica isenta riscos (Perez *et al.*, 2010; Gaspar & Antunes, 2011; Sheon & Abdi, 2012).

Ainda existem outras técnicas cirúrgicas, nomeadamente as resseções de neuromas, correções de contraturas, do síndrome de túnel cárpico ou de consolidações viciosas ou mesmo reconstruções articulares, por exemplo da articulação radio-cubital distal (Perez *et al.*, 2010; Patterson *et al.*, 2011; Sheon & Abdi, 2012).

O tempo médio de resolução deste quadro é de quatro a cinco meses porém, há autores que referem poder ir até aos três anos. No estudo de Gougeon de 1982, citado por Izu *et al.* (2010), concluiu-se que 36% dos pacientes retomam a sua atividade laboral ao quinto mês, 58,3% ao nono mês, 69,6% aos 12 meses. Porém, aos três anos, 13,8% não tinham ainda conseguido retomar a sua atividade laboral (Izu *et al.*, 2010).

Em 90% dos casos de SDRC tipo I, o prognóstico é geralmente favorável porém, podem surgir sequelas, como seja a dor crónica, rigidez articular ou retrações das partes moles. Um pior prognóstico vem condicionado pelo terreno psíquico predisponente, pela localização distal, pelas formas poliarticulares, pela longa evolução e por questões laborais e litigância, podendo necessitar de tratamentos mais invasivos (Izu *et al.*, 2010; Sheon & Abdi, 2012).

Para Perez *et al.* (2010) e Sheon e Abdi (2012), o melhor tratamento para o SDRC é a prevenção estando descritas duas medidas que permitem diminuir a incidência de SDRC (prevenção primária):

- A instituição de suplementos de vitamina C, na dose de 500 mg/dia, por um período de 50 dias após as fraturas do punho, permite uma redução da incidência na ordem dos 68%, correspondendo a uma redução de risco absoluto de 15% (incidência de SDRC de 22% com placebo contra 7% com vitamina C); outro estudo refere a administração de 1000 mg/dia por 45 dias após reparação cirúrgica de fratura do punho, com incidência de 2% de SDRC contra 10% no grupo controlo;
- A mobilização precoce após AVC é sugerida por alguns estudos como fundamental para minimizar os efeitos da imobilização prolongada em doentes com hemiplegia e consequentemente reduzir a incidência de SDRC em cerca de 70% (incidência de 27% de SDRC nos que receberam cuidados habituais contra 8% nos mobilizados precocemente).

Em termos de prevenção secundária ou seja, prevenção da recorrência de SDRC, Perez *et al.* (2010) descrevem como sendo favoráveis medidas tais como: minimizar o uso de torniquete, administrar vasodilatadores e manitol, bloqueios do gânglio estrelado e técnicas anestésicas loco-regionais intravenosas com clonidina (1 μg/Kg (Quilograma)), analgesia multimodal e calcitonina. Esta última administrada subcutaneamente numa dose de 100 UI/dia durante quatro semanas no período peri-operatório, permitiu reduzir a reincidência de SDRC de 28% (grupo controlo) para 6%.

Conclusão

O SDRC pode ser descrito em 3 estadios clínicos com gravidade crescente e caracteriza-se pela dor intensa do tipo neuropática, afetando primariamente as extremidades, desproporcional ao exame físico ou evento causador (maioritariamente fraturas ou entorses), à qual se associa sintomas vasomotores, edema, impotência funcional e desmineralização óssea numa fase mais avançada.

Trata-se de um síndrome de fisiopatologia complexa e não totalmente esclarecida, o que acarreta problemas no tratamento. Estão descritos como mecanismos fisiopatológicos: alterações da inervação cutânea da região afetada, sensibilização central, sensibilização periférica, processos inflamatórios, disfunção do sistema nervoso simpático, sensibilidade aumentada dos recetores das catecolaminas, plasticidade cerebral, predisposição genética e fatores psicológicos.

Esta entidade nosológica apresenta especial interesse no seio da especialidade médica de Ortopedia, uma vez que os eventos mais claramente identificados como precipitantes são as fraturas e as entorses, seguidas das cirurgias e lesões por esmagamento. É de extrema importância um diagnóstico precoce, na medida em que quanto mais cedo se iniciar o tratamento, melhores resultados em termos de recuperação funcional se obterá.

Numa fase mais precoce existem várias modalidades de tratamento sendo que a que obtém mais consensos assenta na combinação de terapias físicas com métodos farmacológicos (nomeadamente os corticóides, a calcitonina de salmão intra-nasal, os bifosfonatos, os anticonvulsivantes e os bloqueadores dos canais de cálcio). Porém, a modalidade de tratamento escolhida vai depender de três pontos essenciais: do doente, da etiologia e do estadio da doença. A escalada terapêutica é outro ponto a ter em mente perante insucessos terapêuticos ou em estádios mais avançados, passando-se para métodos mais invasivos como os bloqueios de gânglios do sistema simpático, a estimulação da medula espinhal, as simpatectomias cirúrgicas entre outras técnicas cirúrgicas.

Em termos de prevenção primária, 500 mg/dia de vitamina C, durante 50 dias, parece desempenhar um papel muito importante na redução da incidência de SDRC após fraturas do punho, devendo ser instituída como rotina nos serviços de Ortopedia. A mobilização precoce após um AVC, do qual resultou hemiplegia, parece também reduzir a incidência de SDRC.

Em termos de prevenção secundária, as técnicas de bloqueio do gânglio estrelado e de anestesia loco-regional com clonidina parecem ter bons resultados.

Podemos concluir que, ainda hoje, a fisiopatologia do SDRC é considerada complexa e desconhecida na sua totalidade, com implicações no tratamento, resultando daí ausência de consensos sobre determinados tratamentos cujos resultados são duvidosos. Podemos então afirmar que mais investigação nesta área será necessária para melhor esclarecimento futuro desta patologia.

Referências

- Abdi S, Sheon RP (Abr 17, 2012). *Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of complex regional pain syndrome in adults*. Acedido em 31 Outubro, 2012 de http://www.uptodate.com/ contents/etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-complex-region al- pain-syndrome-in-adult s?source=search_resu lt&search=Sudeck&selectedTitle=1%7E47.
- Bradi T, Jennet SB, Fenniche S, Benmously R, Mokhtar I, Hammami H (2011). *Reflex sympathetic dystrophy syndrome in a child*. Acta Dermatoven APA 20(2):77–79.
- Bruehl S (2010). *An Update on the Pathophysiology of Complex Regional Pain Syndrome*. Anesthesiology, 113(3): 713–725.
- Coderre TJ, Bennett GJ (2010). *A Hypothesis for the Cause of Complex Regional Pain Syndrome-Type I (Reflex Sympathetic Dystrophy) Pain Due to Deep-Tissue Microvascular Pathology*. Pain Medicine 11:1224–1238.
- Cordon FC, Lemonica L (2002). *Síndrome Dolorosa Complexa Regional: Epidemiologia, Fisiopatologia, Manifestações Clínicas, Testes Diagnósticos e Propostas Terapêuticas*. Rev Bras Anestesiol, 52(5):618–627.
- Forouzanfar T, Koke AJ, van Kleef M, Weber WE (2002). *Treatment of complex regional pain syndrome type I*. Eur J Pain 6(2):105–122.
- Gaspar AT, Antunes F (2011). *Síndrome Doloroso Regional Complexo tipo I*. Acta Med Port 24:1031–1040.
- Goebel A (2011). *Complex regional pain syndrome in adults*. Rheumatology 50:1739–1750.
- Izu CB, Audera CB, Zorzo FJ (2010). *Estudio descriptivo y prospectivo de 171 pacientes com distrofia simpático refleja en Aragón (España)*. Reumatol Clinica 6(6):285–291.
- Laan L van der, Goris RJA (1997). *Sudeck-Syndrom – Hatte Sudeck recht?*. Springer-Verlag Unfallchirurg 100:90–99.
- Lario BA, Alcibar IA, López JA, Valdivielso JLA (2001). *Acceptance of the different denominations for reflex sympathetic dystrophy*. Ann Rheum Dis 60:77–79.
- Lesky J (2010). *Sudeck syndrome (CRPS) caused by unique personality traits: myth and fiction*. Z Orthop Unfall 148(6):716–722.

- Lohnberg JA, Altmaier EM (2012). *A Review of Psychosocial Factors in Complex Regional Pain Syndrome*. J Clin Psychol Med Settings.
- Lukovic TZ, Ristic B, Jovanovic Z, Rancic N, Ristic DI, Cukovic S (2012). *Complex regional pain syndrome type I in the upper extremity – how efficient physical therapy and rehabilitation are*. Medicinski Glasnik 9(2):334–340.
- Mrabet D, Khémiri C, Mrad IB, Mrabet H, Essaddem H, Amel M, Sahli H, Sellami S (2012). *Pathophysiology of complex regional pain syndrome (CRPS) type 1*. La tunisie Medicale 90(4): 278–281.
- Oaklander AL, Fields HL (2009). *Is Reflex Sympathetic Dystrophy/Complex Regional Pain Syndrome Type I a Small-Fiber Neuropathy?* Ann Neurol 65:629–638.
- Patterson RW, Li Z, Smith BP, Smith TL, Koman LA (2011). *Complex Regional Pain Syndrome of the Upper Extremity*. Journal Hand Surg, 36A:1553–1562.
- Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, Thomassen-Hilgersom IL, Zuurmond WW, Rosenbrand KCJ, Geertzen JH (2010). *Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1*. BMC Neurology 10:20.
- Schouten AC, Beek WJT van de, Hilten JJ van, Helm, FCT van der (2003). *Proprioceptive reflexes in patients with reflex sympathetic dystrophy.* Exp Brain Res 151:1–8.
- Sheon RP, Abdi S (Jul 16, 2012). *Prevention and management of complex regional pain syndrome in adults*. Acedido em 31 Outubro, 2012 de http://www.uptodate.com/contents/prevention-and-management-of-complex-regional-pain-syndrome-in-adults?source=search_result&search=Sudeck& selectedTitle=2%7 E47.
- Sherry DD (Mai 21, 2012). *Complex regional pain syndrome in children*. Acedido em 31 Outubro, 2012 de http://www.uptodate.com/contents/complex-regional-pain-syndrome-in-children?source=sea rch_resu lt&search=Sudeck&selectedTitle =3%7 E47.
- Teixeira F, Bogas M, Afonso C, Araújo D (2012). *Síndrome Doloroso Regional Complexo Tipo 1 – uma etiologia incomum*. Acta Reumatologica Portuguesa 37:86–90.
- Turner-Stokes L, Goebel A (2011). *Complex regional pain syndrome in adults: concise guidance*. Clinical Medicine 11(6):596–600.

- Watts D, Kremer MJ (2011). *Complex Regional Pain Syndrome: A Review of Diagnostics, Pathophysiologic Mechanisms, and Treatment Implications for Certified Registered Nurse Anesthetists*. AANA Journal 79(6):505–510.