

# Ácido zoledrônico como tratamento para síndrome dolorosa complexa regional tipo I em adulto. Relato de caso\*

*Zoledronic acid to treat complex regional painful syndrome type I in adult. Case report*

Anita Perpétua Carvalho de Castro<sup>1</sup>, Lilian Mendes de Vasconcelos<sup>1</sup>, Jedson dos Santos Nascimento<sup>1</sup>

\* Recebido da Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Hospital Santa Izabel. Salvador, BA.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A síndrome dolorosa complexa regional (SDCR) é incapacitante e de difícil tratamento. Resultados positivos com a utilização de bifosfonatos em pacientes com SDCR tipo I refratária a terapêutica multimodal tem sido descritos. O objetivo deste estudo foi relatar a utilização do ácido zoledrônico em paciente portador de SDCR tipo I refratária à terapêutica tradicional.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 31 anos, com história de SDCR há 16 anos, refratária ao tratamento multiprofissional e multimodal. Diante da persistência dos sintomas foi proposta a administração de ácido zoledrônico, com controle efetivo dos sintomas e sem a presença de efeitos adversos.

**CONCLUSÃO:** O ácido zoledrônico foi efetivo no tratamento da SDCR tipo I refratária ao tratamento convencional.

**Descritores:** Bifosfonato, Dor, Síndrome dolorosa complexa regional.

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Complex regional painful syndrome (CRPS) is a difficult to treat disabling. Positive results with bisphosphonates in CRPS type I patients refractory to multimodal therapy have been described. This study aimed at reporting the use of zoledronic acid in CRPS type I patient refractory to traditional therapy.

1. Anestesiologista da Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Hospital Santa Izabel. Salvador, BA, Brasil.

Endereço para correspondência:  
Dra. Anita Perpétua Carvalho de Castro  
Rua Pacífico Pereira, 1303 – Garcia  
Fone: (71) 3350-6232  
40100-170 Salvador, BA.  
E-mail: anitaperpetuacrc@yahoo.com.br

**CASE REPORT:** Female patient, 31 years old, with CRPS for 16 years, refractory to multiprofessional and multimodal treatment. Due to persistence of symptoms, zoledronic acid administration was proposed with effective control of symptoms and without adverse effects.

**CONCLUSION:** Zoledronic acid was effective to treat CRPS type I refractory to conventional treatment.

**Keywords:** Bisphosphonate, Complex regional painful syndrome, Pain.

## INTRODUÇÃO

A síndrome dolorosa complexa regional (SDCR) é uma condição dolorosa regional associada a alterações sensoriais decorrentes de um evento nódico, seja ela uma fratura, cirurgia ou outro tipo de lesão. O diagnóstico da SDCR é clínico, baseado na presença de sinais e sintomas específicos: a presença de lesão inicial pode ser desconsiderada; os sinais e sintomas devem ser divididos em grupos distintos; o paciente deve ter pelo menos dois dos seguintes sintomas: sensoriais (hiperestesia), vasomotor (alteração da temperatura, da coloração da pele ou ambos), sudomotor/balanço hídrico (edema, sudorese ou ambos) e motor (redução da motricidade, fraqueza, tremores, amputação funcional do membro) ou todos; e o paciente deve apresentar ao menos dois dos seguintes sinais: vasomotor, sudomotor/balanço líquido e motor<sup>1</sup>. A SDCR, portanto, é uma síndrome de dor neuropática incapacitante constituída por alterações motoras, autonômicas e sensoriais<sup>1</sup>.

Segundo o Consenso da Associação Internacional para o Estudo da Dor, a SDCR pode ser classificada em tipos I e II. A dor do tipo II difere da do tipo I pela presença de lesão nervosa, na qual a dor não se limita ao território de inervação do nervo lesado. Seja qual for o tipo de SDCR, sabe-se que ela interfere significativamente na

qualidade de vida do indivíduo, comprometendo as suas atividades diárias. A intensidade da dor e a incapacidade funcional são desproporcionais à lesão inicial, implicando na necessidade de uma abordagem terapêutica multiprofissional e multimodal. Embora muitos estudos sejam realizados com propostas terapêuticas<sup>2</sup>, poucos demonstram um esquema analgésico realmente efetivo. Desta forma, a busca de um tratamento que seja realmente efetivo torna-se mandatória.

Resultado positivo com a utilização de bifosfonatos em pacientes com SDCR refratária à terapêutica multimodal tem sido descritos. Bifosfonatos aliviam a dor óssea em pacientes com osteoporose, doença de Paget e dor óssea maligna, com sua ação específica variando conforme sua estrutura química<sup>3,4</sup>. O ácido zoledrônico atua especificamente no osso e inibe a reabsorção óssea mediada por osteoclastos, tendo como principal alvo a enzima farnesil pirofosfato sintetase. O mecanismo analgésico exato dos bifosfonatos em pacientes com SDCR é pouco claro, embora esses pacientes manifestem algum grau de osteoporose regional na extremidade envolvida<sup>5,6</sup>. Vários bifosfonatos tem sido utilizados como tratamento para a SDCR em adultos.

O objetivo deste estudo foi relatar a utilização do ácido zoledrônico em paciente portador de SDCR tipo I refratária a terapêutica tradicional.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 31 anos, com história de dor neuropática há 16 anos. Informava que a dor era espontânea, de forte intensidade com intensidade 10 no pior momento, segundo a escala numérica verbal. Fatores de piora: contato físico, mudança de temperatura e estresse emocional. Fatores de melhora: repouso e uso de analgésicos. Sintomas associados: alodínia mecânica, hiperalgesias primária e secundária e redução da função de membros inferior e superior esquerdo. Investigação diagnóstica foi realizada no intuito de afastar doença de origem oncológica e reumatológica, com resultados negativos. Os exames laboratoriais e a eletroneuromiografia foram normais, entretanto a radiografia simples dos membros acometidos demonstrou diminuição da calcificação óssea. Já havia usado analgésico comum, corticosteroide e anti-inflamatório não hormonal, com melhora discreta do quadro clínico após o uso de corticoide. Antecedentes médicos: história de trombofilia, em acompanhamento regular com angiologista e indicação de anticoagulação plena. Ao exame físico apresentava sinais de disfunção autonô-

mica, edema nos membros superior e inferior e dor à mobilização dos mesmos. Outros achados: ponto de gatilho em cintura escapular. Suspeita diagnóstica: SDCR tipo I associada à síndrome dolorosa miofascial.

Conduta adotada: amitriptilina e carbamazepina em esquema crescente até atingir a dose de 75 mg e 1200 mg destes fármacos, respectivamente e 400 mg ao dia de tramadol. Outras condutas: fisioterapia, bloqueio simpático venoso com lidocaína a 2% sem vasoconstritor e infiltração de ponto gatilho com bupivacaína a 0,125%.

Houve boa resposta inicial, porém com recidivas frequentes do quadro clínico. Modificado o esquema analgésico com a substituição da amitriptilina por outros antidepressivos e da carbamazepina por outros anticonvulsivantes. Foram introduzidos fármacos opioides, bloqueadores neuromusculares, dexmedetomidina, sulfato de magnésio e clorpromazina. Após inúmeros insucessos, observou-se a modificação do comportamento da paciente, que se tornou depressiva e ansiosa. Foi iniciado acompanhamento multiprofissional com o auxílio da equipe de psicologia e psiquiatria.

Após dois anos de tratamento, diante da persistência dos sintomas foi iniciado o ácido zoledrônico (5 mg) por via parenteral. A paciente encontrava-se internada em função de descompensação da SDCR tipo I e durante cinco dias foi submetida a exames laboratoriais incluindo a dosagem sérica de cálcio, e monitorização de dados vitais quando da administração do fármaco e a cada 6 horas nos dias subsequentes. No período de tratamento a paciente recebeu suplementação de cálcio para minimizar o desenvolvimento de hipocalcemia. Não foi identificado nenhum efeito adverso do ácido zoledrônico e a alta hospitalar ocorreu após regressão completa do edema e da dor. Não houve recidiva do quadro de SDCR tipo I nos seis meses seguintes da administração do ácido zoledrônico.

## DISCUSSÃO

A SDCR tipo I é uma doença de curso progressivo, com dor e inatividade crescentes, gerando angústia e ansiedade para o paciente e para a equipe de saúde que o acompanha<sup>1</sup>, entretanto, quando a SDCR acomete crianças e adolescentes, as suas características clínicas diferem das do adulto. Crianças são afetadas predominantemente nos membros inferiores e apresentam melhor prognóstico quando comparadas com os adultos.

A persistência da dor é um fator preocupante, pois implica em maior sofrimento para o paciente e na presença

de sensibilização periférica e central, decorrentes da produção de citocinas e da ação do óxido nítrico, radicais livres de oxigênio e aminoácidos excitatórios<sup>7</sup>. Diagnóstico e tratamento precoces, portanto, são fundamentais para adequada recuperação do paciente. Este caso clínico relata a presença de SDCR em uma paciente jovem, porém com início de doença na adolescência. Houve instituição de terapêutica adequada tardiamente, 13 anos após o surgimento dos primeiros sintomas, fato que pode justificar a evolução inicial desfavorável.

A modalidade terapêutica adotada para esta paciente foi multiprofissional, envolvendo uma equipe de saúde composta por médicos, enfermeiros, psicoterapeutas e fisioterapeutas, objetivando o alívio da dor, a recuperação funcional e a redução do sofrimento psicológico<sup>8,9</sup>. Apesar de estudos serem favoráveis ao tratamento multidisciplinar dos portadores de SDCR tipo I, a literatura demonstra grande variabilidade nos tratamentos implementados, o que reflete a complexidade desta doença.

Fármacos como antidepressivos, anticonvulsivantes e outros adjuvantes têm sido propostos para o tratamento da dor neuropática, porém não existe um protocolo padrão para a SDCR tipo I. Esta paciente fez uso de diferentes esquemas terapêuticos sem resposta adequada, o que motivou a administração do ácido zoledrônico, o qual é um bifosfonato, classe que tem sido proposta como alternativa para a abordagem dos pacientes com SDCR refratária<sup>10</sup>.

O mecanismo dos bifosfonatos na SDCR não está bem estabelecido, entretanto acredita-se que eles antagonizam a osteoclastogênese, além de inibirem as prostaglandinas E2, as enzimas proteolíticas e o ácido láctico, elementos que estão envolvidos no processo inflamatório e com a geração e perpetuação da dor<sup>11</sup>, o que poderia justificar o resultado positivo obtido após a sua administração.

## CONCLUSÃO

O uso do bifosfonato ácido zoledrônico, foi efetivo no tratamento da SDCR tipo I.

## REFERÊNCIAS

1. Cordon FC, Lemonica L. Complex regional pain syndrome: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic tests and therapeutic proposals. *Rev Bras Anesthesiol* 2002;52(5):618-27.
2. Wilson PR. Post-traumatic upper extremity reflex sympathetic dystrophy. Clinical course, staging, and classification of clinical forms. *Hand Clin* 1997;13(3):367-72.
3. Purohit OP, Anthony C, Radstone CR, et al. High-dose intravenous pamidronate for metastatic bone pain. *Br J Cancer* 1994;70(3):334-8.
4. Cascinu S, Graziano F, Alessandrini P, et al. Different doses of pamidronate in patients with painful osteolytic bone metastases. *Support Care Cancer* 1998;6(2):139-43.
5. Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y, et al. Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3690-7.
6. Robinson JN, Sandom J, Chapman PT. Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I. *Pain Med* 2004;5(3):276-80.
7. Beilin B, Bessler H, Mayburd E, et al. Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. *Anesthesiology* 2003;98(1):151-5.
8. Bukhalo Y, Mullin V. Presentation and treatment of complex regional pain syndrome type 1 in a 3 year old. *Anesthesiology* 2004;101(2):542-3.
9. Forouzanfar T, Koke AJ, van Kleef M, et al. Treatment of complex regional pain syndrome type I. *Eur J Pain* 2002;6(2):105-22.
10. Varena M, Zucchi F, Ghiringhelli D, et al. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2000;27(6):1477-83.
11. Van Offel JF, Dombrecht EJ, Bridts CH, et al. Influence of bisphosphonates on the production of pro-inflammatory cytokines by activated human articular chondrocytes. *Cytokine* 2005;31(4):298-304.

Apresentado em 02 de setembro de 2010.

Aceito para publicação em 06 de dezembro de 2010.