



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Revisão sistemática da eficácia terapêutica dos bifosfonatos em adultos com Síndrome Doloroso Regional Complexo tipo 1

Pedro Miguel Azevedo Afonso

Dissertação para obtenção do grau de mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutora Maria Vaz Patto

Co-orientador: Dr. Nuno Pinto

Covilhã, Maio de 2017

Dedicatória

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a minha formação enquanto mais do que “apenas” médico.

Agradecimentos

Deixo o meu agradecimento sincero a todos aqueles que me ajudaram a concretizar este projecto.

Agradeço particularmente à minha orientadora, a Professora Doutora Maria Assunção Vaz Patto, pela orientação constante, pela grande disponibilidade, pelo interesse com que acompanhou todas as fases da dissertação e pelo entusiasmo e energia que lhe imprimiu (bem como a todos os projectos que abraça).

Deixo também um agradecimento particular ao meu co-orientador. Dr. Nuno Pinto, pelo pensamento crítico e construtivo, pela disponibilidade e por todo o apoio prestado.

À Faculdade de Ciências da Saúde, por me ter proporcionado 6 anos de crescimento a nível académico, mas também a nível pessoal. Obrigado a todos aqueles que compõem esta casa.

Ao grupo de revisões sistemáticas da Faculdade de Ciências de Saúde, pela partilha de conhecimentos que permitiu. Em particular, ao Tiago Maricoto pela ajuda com as pesquisas na EMBASE.

Ao MedUBI, pelos laços de amizade que me ajudou a construir e por todos os momentos de aprendizagem que proporcionou.

Aos meus colegas e companheiros de vida académica, Tiago Costa, Henrique Elvas, Catarina Gonçalves, Daniela Martins, Sofia Pires e Leonor Gama.

À minha família.

Resumo

Introdução: o Síndrome Doloroso Regional Complexo (SDRC) é um quadro doloroso crónico que afecta predominantemente as extremidades e cursa com alterações sensitivas, autonómicas, motoras e tróficas. Os subtipos I e II reflectem, respectivamente, a ausência ou presença de lesão nervosa periférica associada. O conhecimento da patofisiologia é incompleto, mas podem estar envolvidos fenómenos de sensibilização, disfunção vasomotora, inflamação neurogénica e neuroplasticidade patológica. O diagnóstico é clínico e o tratamento é multidisciplinar, sendo que não existe até agora nenhum tratamento farmacológico específico ou tido como primeira linha.

Objectivo: avaliar a eficácia dos bifosfonatos orais e/ou intravenosos na redução da dor e outros sintomas em adultos com SDRC tipo I.

Métodos: nesta revisão sistemática da literatura incluímos ensaios aleatorizados controlados que comparassem o efeito da administração oral e/ou intravenosa de bifosfonatos com a administração de placebo. Fizemos pesquisas na PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus, Scielo, Índex RMP, DARE e ClinicalTrials.gov para encontrar estudos publicados entre 1970 e Fevereiro de 2017 sobre a utilização de bifosfonatos no tratamento do SDRC tipo I. Todos os títulos e *abstracts* foram avaliados de forma independente por dois revisores e a extração de dados dos artigos elegíveis também foi feita de forma independente com recurso a um formulário de extração de dados. O risco de viés das publicações foi avaliado com a “Cochrane collaboration’s tool for assessing risk of bias”. A dor foi o *outcome* primário a avaliar. No final da análise dos estudos e da avaliação dos *outcomes* considerados, procedeu-se à síntese narrativa dos resultados encontrados.

Resultados: identificámos cinco estudos aleatorizados, duplamente cegos e controlados com placebo que cumpriam os nossos critérios de inclusão. Estes estudos reuniram um total de 201 doentes e estudaram a utilização de Alendronato, Pamidronato, Clodronato ou Neridronato no tratamento de adultos com SDRC tipo I. Todos eles encontraram reduções estatisticamente significativas nos níveis de dor registados através da Escala Visual Analógica (EVA) dos doentes tratados com um bifosfonato. A diferença entre o grupo tratado com bifosfonatos e o grupo placebo também foi estatisticamente significativa em todos eles. A utilização de bifosfonatos teve um impacto positivo na redução da impotência funcional e na recuperação da densidade mineral óssea. Não ficou provado o efeito benéfico na redução do edema.

Discussão: as intervenções foram consideradas eficazes na redução da dor quando, em comparação com os valores obtidos inicialmente, se registaram reduções relativas >50% ou reduções absolutas >3cm na EVA, após o período de dupla-ocultação. A análise isolada de cada um dos RCT’s aponta para um efeito positivo dos bifosfonatos sobre a dor, apesar de

nem todos terem sido considerados eficazes. Em relação aos restantes *outcomes* avaliados, os bifosfonatos contribuíram para uma melhoria estatisticamente significativa na maior parte deles.

Conclusões: os bifosfonatos têm um efeito positivo de redução da dor e também na impotência funcional e densidade mineral óssea. Encontrámos evidência de eficácia na redução da dor com a administração intravenosa (IV) de Clodronato, Alendronato e Neridronato.

Palavras-chave: Dor; Síndrome Doloroso Regional Complexo; Bifosfonatos; Adultos

Abstract

Introduction: Complex regional pain syndrome (CRPS) is a chronic pain condition that presents with sensory, autonomic, motor and trophic disturbances, predominantly of the extremities. Types I and II respectively reflect the absence or the presence of associated peripheral nerve lesion. There is incomplete understanding of the pathophysiology but sensitization, vasomotor dysfunction, neurogenic inflammation and maladaptive neuroplasticity might be involved. Diagnosis is based solely on clinical signs and symptoms and treatment requires an interdisciplinary approach given that there is no clear definition of the pharmacological treatment of choice for CRPS.

Objective: Evaluate the effectiveness of IV or oral bisphosphonates in reducing pain, functional impotence and other symptoms in adult patients with CRPS type I.

Methods: In our review, we included RCT's comparing the use of oral and/or IV bisphosphonates with placebo. We searched PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus, Scielo, Índex RMP, DARE and ClinicalTrials.gov in order to find studies published between 1970 and February 2017 concerning bisphosphonates as a therapy for CPRS type I. Two reviewers independently scanned all titles and abstracts for eligible studies and extracted data from these last using a data extraction form. Risk of bias was accessed using the "*Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias*". Our primary outcome was pain. After having summarized the data we performed a narrative synthesis of the results.

Results: we identified five randomized, double-blind, placebo controlled studies that fulfilled our inclusion criteria. These studies assembled a total of 201 patients and evaluated the use of Alendronate, Pamidronate, Clodronate or Neridronate in the treatment of adult patients with CRPS type I. There was a significant reduction in the level of pain evaluated by the Visual Analog Scale of patients treated with bisphosphonates in all five studies. The difference between bisphosphonates and placebo was significant as well. Bisphosphonates achieved positive results in reducing functional impotence and improving bone mineral content. There is no evidence of bisphosphonates ability to reduce edema.

Discussion: a relative pain reduction of 50% or more and an absolute pain reduction of at least 3cm on the Visual Analog Scale were used as the cut-off point to consider an intervention effective. The independent analysis of each included RCT showed a positive effect of bisphosphonates on pain reduction, even though not all of them were considered effective. There was a statistically significant benefit of bisphosphonates in most of other considered outcomes.

Conclusion: bisphosphonates have a positive effect in reducing pain and in functional impotence and bone mineral content. We found evidence of the effectiveness of intravenous Clodronate, Alendronate and Neridronate in reducing pain.

Key-words: Pain; Complex regional Pain Syndrome; Bisphosphonates; Adults;

Índice

Resumo	iv
Abstract	vi
Lista de figuras.....	ix
Lista de acrónimos.....	x
Introdução	11
Evolução histórica.....	11
Epidemiologia.....	12
Patofisiologia	12
Manifestações clínicas.....	14
Diagnóstico.....	15
Tratamento	15
Metodologia.....	17
Critérios de inclusão	17
Critérios de exclusão	18
Pesquisa	18
Seleção de estudos	18
Extracção de dados	19
Avaliação do risco de viés	19
Estratégia para síntese de dados	19
Resultados	20
Seleção dos estudos	20
Características dos estudos.....	21
Risco de Viés.....	22
Outcome primário.....	24
Outcomes secundários.....	25
Discussão	28
Conclusões	31
Bibliografia	32
Anexos.....	37
Anexo 1 - Quadro resumo de Critérios de Diagnóstico de SDRC	37
Anexo 2 - Estratégia de pesquisa	39
Anexo 3 - Tabela resumo das características dos RCT's.....	40

Lista de figuras

FIGURA 1 - DIAGRAMA PRISMA DO PROCESSO DE SELECÇÃO DOS ESTUDOS. NCC= NÃO CUMPRE REQUISITOS	20
FIGURA 2 - AVALIAÇÃO DOS VÁRIOS FACTORES DE RISCO DE VIÉS PARA CADA UM DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	23
GRÁFICO 1 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS - APRESENTADA NA FORMA DE PERCENTAGEM DO TOTAL DE ESTUDOS INCLUÍDOS.	23

Lista de acrónimos

CGRP	Péptido relacionado ao gene da Calcitonina (Calcitonin gene-related peptide)
CRPS	Síndrome Doloroso Regional Complexo (Complex Regional Pain Syndrome)
DEXA	Absorsimetria Radiológica de Dupla Energia (Dual-energy x-ray Absorptiometry)
DMO	Densidade Mineral Óssea
DSR	Distrofia Simpática Reflexa
EVA	Escala Visual Analógica
EVS	Score de Eficácia Verbal (Efficacy Verbal Score)
GPE	Global Perceived Effect
IASP	International Association for the Study of Pain
IL	Interleucina
IMPACT	Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials
IV	Intravenoso(a)
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
NMDA	N-metil-D-Aspartato
NTx	Telopéptido N-terminal do colagénio tipo I (Cross-linked N-Telopeptide of type I collagen)
RMN	Ressonância magnética nuclear
ROM	Amplitude de movimento (Range of movement)
RCT	Ensaio aleatorizado acontrolado (Randomized controlled trial)
SDRC	Síndrome Doloroso Regional Complexo
SF-36	36-item Short Form Health Survey
SP	Substância P
TNF- α	Factor de necrose tumoral alfa (Tumor necrosis factor α)

Introdução

Síndrome Doloroso Regional Complexo (SDRC) é um quadro doloroso crónico que cursa com dor desproporcional, em duração e intensidade, ao estímulo que lhe deu origem, acompanhada de alterações sensitivas, autonómicas, motoras e tróficas. Geralmente surge após traumatismo ou cirurgia e afecta predominantemente as extremidades, não se limitando a um determinado território nervoso ou dermatomo (1,2). Os subtipos I e II reflectem, respectivamente, a ausência ou presença de lesão nervosa periférica associada.

Evolução histórica

A denominação de Síndrome Doloroso Regional Complexo foi cunhada pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) em 1994 e, antes dela, muitas foram as designações utilizadas para tentar reflectir as combinações altamente variáveis de sinais e sintomas encontrados nestes doentes (3). É mesmo provável que seja a síndrome com maior diversidade de nomes na literatura médica, com 79 nomes diferentes na literatura inglesa e mais de 100 noutras línguas (4). Apesar de haver relatos prévios de quadros compatíveis com a actual concepção de SDRC, a primeira descrição de que há registo escrito foi feita por Denmark, um cirurgião britânico que relaciona a dor persistente e violenta no braço de um soldado ferido na Batalha de Badajoz (1812) com a possibilidade de ter ocorrido lesão permanente do nervo radial. Durante a Guerra Civil Americana, Silas Weir Mitchel, também se debruça sobre o estudo das feridas de projecteis e descreve uma síndrome caracterizada por dor crónica do tipo queimadura com alterações tróficas da pele, que surgem distalmente ao local de lesão nervosa periférica. Em 1872, no seu livro “*Injuries of Nerves and Their Consequences*”, acabaria por lhe chamar Causalgia, designação que teve expressão significativa durante o século XX e que corresponde ao actual SDRC tipo II. Em 1900, aproveitando a recente descoberta dos raios-X, Sudeck descreve alterações da radiodensidade óssea que podem ser transitórias mas que também se podem tornar crónicas e extremamente incapacitantes. Nonne, um dos seus alunos, atribui a esta forma crónica o nome de atrofia de Sudeck (5). Surgiram depois as teorias que implicavam o papel do sistema nervoso autónomo nesta apresentação, primeiro por René Leriche e mais tarde por James Evans, a quem devemos o nome Distrofia Simpática Reflexa (DSR), um dos mais utilizados e que corresponde ao actual SDRC tipo I (6). Philip Foisie, alega depois que a própria lesão periférica pode criar condições locais que favorecem o vasospasmo das arteríolas, reduzindo o fluxo sanguíneo e desta forma contribuindo para as alterações degenerativas encontradas, sobretudo no sistema musculoesquelético (7). Já na década de 1950, John Bonica, considerado o principal

impulsionador do estudo da dor e fundador da IASP (em 1973), propõe três fases de evolução da doença - aguda, distrófica e atrofica - mas estudos mais recentes não confirmaram a sua existência e apontaram antes para a existência de vários subtipos de SDRC (8,9).

A grande variedade taxonómica tornava praticamente impossível comparar resultados de diferentes estudos sobre mecanismos patofisiológicos ou *outcomes* de tratamento. Entretanto, uma vez que a distrofia tinha um papel secundário e que a falta de eficácia dos bloqueios nervosos implicava que nem todos os doentes tinham dor mediada pelo sistema simpático, o termo Distrofia Simpática Reflexa tornava-se cada vez mais insatisfatório (4). Para pôr fim a este problema, a conferência da IASP em Orlando (1994) criou o conceito de Síndrome Doloroso Regional Complexo (tipo I e II) na tentativa de uniformizar a nomenclatura e de destacar o componente doloroso, a localização numa região anatómica específica e a complexa diversidade etiológica e clínica desta síndrome.

Epidemiologia

A síndrome tem uma incidência estimada de 5,5-26,2/100.000 habitantes por ano e afecta quatro vezes mais mulheres do que homens. O pico de incidência ocorre na sexta e sétima décadas de vida e a idade média na altura do diagnóstico ronda os 50 anos (10,11). O membro superior é afectado mais frequentemente que o inferior e as fracturas são o principal factor precipitante (44% dos casos), seguido das entorses (18%) (10). Fracturas intra-articulares, fracturas desalinhas e fracturas do tornozelo parecem ser factores de risco para desenvolvimento de SDRC tipo I (12). Em 10% dos casos não se consegue identificar nenhum factor precipitante (13).

Patofisiologia

Sabe-se que o SDRC resulta de uma resposta inapropriada à lesão, apesar de não se conhecer ainda o mecanismo exacto que lhe está na origem. Tal deve-se, provavelmente, à existência de múltiplas causas e não apenas de uma. Entre os múltiplos factores que podem estar envolvidos nesta resposta, identificam-se: inflamação neurogénica, fenómenos de sensibilização (central e periférica), disfunção vasomotora e neuroplasticidade patológica (14).

Julga-se comumente que as fibras nociceptivas C apenas servem o propósito de conduzir o estímulo doloroso à medula (condução ortodrómica), mas a verdade é que elas também podem conduzir potenciais de forma antidrómica e estimular a libertação de péptido

relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e de substância P (SP) nas terminações nervosas. Estas substâncias são responsáveis por vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, respectivamente. Para além destas funções, os neuropéptidos também têm um efeito quimiotáxico, atraindo células do sistema imunitário inato (mastócitos e células dendríticas) e células do sistema imunitário adaptativo (linfócitos T) (15). Estas são as características básicas da inflamação neurogénica.

Na fase aguda, podemos considerar que esta reacção é protectora, ao facilitar o processo fisiológico de cicatrização e ao activar mecanismos de defesa contra agentes patogénicos no local da lesão. Contudo, doentes com SDRC têm concentrações séricas de SP e de CGRP aumentadas e presume-se que exista diminuição da sua inactivação na fenda sináptica ou maior disponibilidade de receptores para estas moléculas, factos que podem contribuir para uma resposta inflamatória exagerada e também para a cronicidade do quadro (14).

A inflamação neurogénica condiciona níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias como a bradicinina, TNF- α , IL-2, IL-1B e IL-6 encontrados em amostras de sangue e de líquido cefalorraquidiano (LCR) de doentes com SDRC. Isto porque a SP estimula a expressão de queratinócitos e de mastócitos da pele, duas fontes de mediadores inflamatórios (3,14). Já as concentrações de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-4 e a IL-10, encontram-se diminuídas (16). Este estado pró-inflamatório é transversal aos doentes com SDRC mas o padrão vai-se modificando e evoluindo juntamente com a doença. É possível que quadros mais prolongados sejam mais dependentes de outros factores, e não tanto da inflamação (17).

A lesão inicial e a exposição aos mediadores inflamatórios provoca uma redução do limiar de despolarização e um aumento da responsividade dos nociceptores (sensibilização periférica). Nesta fase, existe um aumento da sensibilidade aos estímulos na região inflamada (hiperalgesia primária) mas esta alteração restringe-se ao local da lesão e cessa com a sua resolução. Quando a hiperalgesia está presente mesmo em tecido são e se prolonga muito após a resolução da lesão inicial, existe provavelmente um estado subjacente de responsividade anormal aos estímulos e de ganho de função do sistema nociceptivo através de hiperexcitabilidade da membrana, aumento da sinalização sináptica e/ou diminuição dos mecanismos inibitórios (sensibilização central) (18). Tal acontece após despolarização periférica prolongada, que induz a libertação de neuropéptidos no corno dorsal da medula, onde pode ocorrer sensibilização central através da interacção com receptores de Neurocinina 1 e de N-metil-D-Aspartato (NMDA). No SDRC, estas alterações parecem ser particularmente importantes, sobretudo nas formas crónicas (14,19).

Para além de alterações na condução dos estímulos, a integração a nível central também pode estar alterada, como sugere o facto de a representação cortical da mão afectada no córtex somatosensorial (S1) contralateral ser significativamente menor

comparada com a área da mão não afectada ou de controlos saudáveis (3). A reorganização desta área do córtex pode estar na origem de sintomas como a fraca discriminação de estímulos tácteis, a percepção do membro afectado como sendo maior do que é na realidade ou como estando distorcido. No geral, este grupo de doentes também apresenta alterações do seu esquema corporal, tendo maior dificuldade em reconhecer a lateralidade de um membro que lhe seja apresentado numa imagem. O córtex motor (M1) contralateral é igualmente afectado, registando hiperexcitabilidade e diminuição do controlo inibitório.

A hiperactividade do sistema simpático era uma das explicações encontradas para alguns sintomas e justificava o elevado número de bloqueios nervosos utilizados, apesar de hoje sabermos que poucos estudos suportam a sua eficácia (nível III de evidência) (20). Talvez essa eficácia inconstante entre doentes se deva ao facto de, pelo menos na fase inicial, a actividade simpática estar diminuída, ao contrário do que se acreditava (3). Esta fase inicial em que a actividade simpática diminui pode estar na origem do aumento da expressão de receptores adrenérgicos α na epiderme dos doentes afectados, comparativamente a controlos saudáveis (21,22). No SDRC crónico, sintomas como a vasoconstrição devem-se provavelmente à hipersensibilidade às catecolaminas e não à hiperactividade do sistema simpático, uma vez que os níveis cutâneos de noreadrenalina não diferem entre doentes e controlos, após manobras de activação e inibição do sistema simpático (23).

Manifestações clínicas

O início dos sintomas ocorre maioritariamente no espaço de um mês após o traumatismo. A dor desproporcional ao evento que lhe deu origem é o sintoma cardinal da doença e acompanha-se de diminuição da força muscular (95%), alterações da coloração da pele (91% dos doentes), da temperatura (92%), limitação da amplitude de movimento (Range of movement (ROM) - 88%), edema (69%), hiperidrose (57%), alterações tróficas das unhas e pêlos (60 e 55%, respectivamente) e também espasmos musculares (54%) e tremor (49%) (13). A dor tem um carácter surdo e profundo - tipo rasgão - mas também pode ser descrita como queimadura. É frequentemente exacerbada pelo movimento, toque, alteração da temperatura ou stress (24). A maioria dos doentes apresenta um padrão de sensibilidade aumentada aos estímulos dolorosos e diminuída aos não dolorosos (25). Nos primeiros 2 meses de evolução, a hipostesia está presente em 69% dos doentes e a hiperalgesia em 75%. O membro apresenta-se comumente ruborizado, quente e edemaciado mas na avaliação objectiva 13% dos casos não apresentam aumento da temperatura (13). Apesar de não ser uma divisão formal, é comum considerar duas apresentações típicas do SDRC: uma “forma quente” com rubor, calor e edema e uma “forma fria” com palidez, diminuição da temperatura e sudorese. A transição entre estas duas fases pode ocorrer ao longo do primeiro

ano pós-traumatismo e pode ser vista como um indicador de cronicidade (26). Estes doentes, que apresentam a “forma fria” da doença, demonstram atrofia muscular mais grave e têm menor probabilidade de cura (13,26).

Diagnóstico

Não existe até ao momento nenhum teste que permita estabelecer o diagnóstico com segurança, daí que este continue a ser clínico (27).

Os critérios criados pela IASP em 1994 pretendiam facilitar o diagnóstico, melhorar o reconhecimento desta síndrome clínica e criar condições para que diferentes estudos tivessem por base populações uniformizadas, que permitissem estudar melhor a condição e retirar conclusões sobre *outcomes* de tratamento. Provou-se, no entanto, que apesar de terem alta sensibilidade (0.98), estes critérios tinham uma baixa especificidade (0,36), pelo que resultavam em sobre-diagnóstico e acabaram por ser reformulados (28). Actualmente, os critérios adoptados pela IASP são derivados do consenso de 2006, realizado em Budapeste, de onde saiu uma actualização dos critérios de Bruehl e Harden de 1999. Este critérios de Budapeste conseguem atingir uma sensibilidade de 0.85 e uma especificidade de 0.69 ao requerer a presença de duas de quatro categorias de sinais e três de quatro categorias de sintomas (1). O anexo 1 apresenta um resumo de vários critérios de diagnóstico frequentemente encontrados na literatura.

Os meios complementares de diagnóstico que podem ter alguma utilidade são a radiografia, ressonância magnética nuclear (RMN) e a cintigrafia óssea de três fases. Na radiografia podem-se observar zonas de osteopenia, mas este achado apresenta baixa sensibilidade (<30%). A RMN apenas é útil para excluir possíveis diagnósticos diferenciais (24). Apesar de não ser suficientemente específica para a podermos considerar como critério diagnóstico, a cintigrafia óssea de 3 fases pode reforçar o diagnóstico e um resultado positivo pode ser um indicador de resposta ao tratamento com os bifosfonatos. Geralmente, verifica-se um aumento da captação justa-articular em todas as fases mas este aumento é mais marcado na fase tardia (2).

Tratamento

O tratamento do SDRC continua a ser um desafio, em parte porque existe falta de evidência que fundamente as várias opções preconizadas actualmente e também porque a eficácia está muitas vezes dependente da patofisiologia, que pode variar consoante a fase da

doença e consoante o doente (3,26,27,29). Existe, no entanto, um consenso na literatura quanto à necessidade de utilizar uma abordagem multidisciplinar que inclua tratamento farmacológico, reabilitação e apoio psicológico. Os principais objectivos desta abordagem são aliviar a dor e recuperar a funcionalidade (29,30). Para isso, a mobilização precoce do membro (com respeito pelo grau de dor do doente) é vista como essencial, bem como a incorporação de fisioterapia e de terapia ocupacional no esquema terapêutico (29).

Uma vez que não existe evidência de qualidade a comprovar o grau de eficácia dos tratamentos, um dos alvos de estudo tem sido a prevenção (26). Uma meta análise concluiu que altas doses de Vitamina C reduzem significativamente a probabilidade de desenvolver SDRC após trauma ou cirurgia dos membros e que a administração de pelo menos 500mg diários durante 45 a 50 dias pode ser benéfica nestes casos (31). O stress oxidativo associado à lesão de reperfusão das cirurgias que utilizam garrotes pneumáticos também pode ter um papel no desenvolvimento do SDRC, pelo que a redução do tempo de isquémia pode levar à redução da sua incidência (26).

Dentro das opções farmacológicas, uma revisão da *Cochrane* concluiu que existe um baixo grau de evidência de que cetamina, bifosfonatos e calcitonina podem efectivamente reduzir a dor quando comparados com placebo, pelo menos no curto prazo (32). Outra meta-análise obteve resultados semelhantes, considerando que os bifosfonatos, a calcitonina e os antagonistas do NMDA são os grupos farmacológicos mais eficazes na redução da dor (por ordem decrescente de eficácia). Com base nos resultados obtidos, esta meta-análise propõe que os bifosfonatos são a melhor opção para SDRC com menos de 12 meses de evolução e que depois desse ponto as respostas são melhores com a calcitonina (19). Existe também alguma evidência da eficácia dos corticosteroides orais, sobretudo nas fases iniciais, quando se julga que o componente inflamatório é mais marcado. Pode-se optar por um tratamento com 30-40 mg de Prednisolona oral durante 2 semanas, seguido de desmame (26). Os anticonvulsivantes têm extensa aplicação na dor neuropática mas não existem resultados suficientes para advogar a sua utilização no SDRC. Também os opióides carecem de mais estudos que possam confirmar a sua utilidade (20,32).

Apesar de continuarem a ser frequentemente utilizados, existe evidência de baixo e médio grau, respectivamente, de que os bloqueios nervosos simpáticos e os bloqueios regionais intravenosos com Guanetidina são ineficazes (32). A terapia de estimulação medular pode ser considerada nos casos que não respondem aos restantes tratamentos e pode ser eficaz na redução da dor, embora um RCT tenha concluído que após 5 anos de *follow-up* não é superior à fisioterapia isoladamente (26).

Dentro da reabilitação, os métodos mais utilizados são a terapia de espelhos, *graded motor imagery* e terapia por exposição à dor (33).

Metodologia

O protocolo completo da revisão sistemática foi publicado na base de dados internacional de registo de revisões sistemáticas PROSPERO e encontra-se disponível no site indicado em baixo¹.

A presente revisão sistemática foi elaborada de acordo com a metodologia PRISMA-P 2015 (34).

Os participantes incluídos na revisão são adultos (>18 anos) diagnosticados com SDRC tipo I (ou uma designação alternativa para o mesmo quadro - por ex. Distrofia Simpática Reflexa, Algodistrofia, Atrofia de Sudeck, etc.). A administração de bifosfonatos por via oral e/ou intravenosa (sem restrições quanto à duração do tratamento) foi a intervenção estudada e comparou-se com placebo.

A dor foi o *outcome* principal avaliado nesta revisão. Os *outcomes* secundários levados em consideração foram: impotência funcional, edema, densidade mineral óssea e disfunção autonómica. Para além destes, tendo em consideração as recomendações IMMPACT (35) sobre os domínios que devem ser avaliados em ensaios clínicos sobre dor crónica, também incluímos como *outcomes* secundários: qualidade de vida relacionada com a saúde, satisfação global com o tratamento e eventos adversos.

Só foram incluídos ensaios aleatorizados controlados, comparando a utilização de bifosfonatos orais e/ou intravenosos com placebo.

Critérios de inclusão

- SDRC tipo I;
- Diagnosticado com base nos critérios de Kozin, Veldman, IASP (1994), Bruehl (1999), Atkins ou Budapeste (2007);
- Administração oral e/ou intravenosa de bisfosfonatos;
- Controlado com placebo;
- Ensaio aleatorizado controlado;

¹ https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42017060085

Critérios de exclusão

- Participantes com menos de 18 anos de idade;
- Existência de outra doença que justifique os sintomas;
- Doentes com SDRC tipo II;
- Não publicado em Inglês, Francês, Espanhol, Português ou Italiano;
- Não incluir a dor como *outcome* de tratamento;
- Tratamento concomitante com antagonistas dos receptores NMDA, vasodilatadores, vitamina C, calcitonina, cetamina, imunoglobulina IV, bloqueio nervoso simpático ou qualquer outra intervenção farmacológica ou não-farmacológica dirigida ao SDRC tipo I, à excepção de analgesia (com paracetamol, AINEs ou opióides) e fisioterapia.

Pesquisa

Foi feita uma pesquisa nas bases de dados PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus, Cielo, Index RMP, DARE e Clinicaltrials.gov com o objectivo de encontrar estudos sobre bifosfonatos e SDRC. Servimo-nos de uma combinação dos termos MeSH “Complex regional pain syndrome” ou “Reflex sympathetic dystrophy” e “Diphosphonates” para identificar publicações entre 1970 e Fevereiro de 2017. A estratégia detalhada de pesquisa para a MEDLINE é descrita no anexo 2 e foi adaptada para as restantes bases utilizadas. Para evitar perder informação, as listas de referências de artigos relevantes foram alvo de pesquisa manual e também pesquisámos em bases de dados de literatura cinzenta. Identificámos ensaios clínicos a decorrer (clinicaltrials.gov) e contactámos os respectivos autores para tentar obter informações sobre *outcomes* de tratamento.

Seleção de estudos

Após remoção de artigos duplicados, todos os títulos e *abstracts* encontrados foram sistematicamente avaliados de forma independente por dois revisores (P.A. e M.V.P.), com a ajuda do *software* de apoio a revisões sistemáticas *Covidence*. Aqueles que foram considerados relevantes foram posteriormente lidos na íntegra para confrontação com os critérios de inclusão e de exclusão. Foram igualmente seleccionados para leitura integral os artigos que não tinham *abstract* disponível ou em que a leitura do *abstract* era inconclusiva. O diagrama PRISMA representado na figura 1 resume as etapas de selecção de artigos e as características dos estudos excluídos. Nas situações de desacordo quanto à elegibilidade de um estudo, houve intervenção de um terceiro revisor.

Extracção de dados

Foi utilizado um formulário de extracção de dados para cada um dos estudos incluídos na revisão contendo: autores, ano, tipo do estudo, tamanho da amostra (intervenção/controles), duração do estudo, *follow-up*, idade média dos participantes, rácio mulher/homem, critérios de diagnóstico utilizados, tratamento concomitante, região afectada, duração da doença, droga testada, forma de administração, dosagem, frequência, *outcomes* medidos, entre outros.

Avaliação do risco de viés

O risco de viés de cada um dos estudos foi avaliado independentemente por dois revisores (P.A. e N.P.) através da “*Cochrane collaboration’s tool for assessing risk of bias*”.

Estratégia para síntese de dados

Uma intervenção foi considerada eficaz no tratamento da dor quando na análise dos resultados obtidos após o período de dupla-ocultação se verificou uma redução relativa na Escala Visual Analógica (EVA) superior a 50% ou uma redução absoluta >3 cm. Considerámos este *cut-off* pois existem evidências de que estes valores correspondem a uma classificação de 6 ou 7 no *Global Perceived Effect* (GPE) de doentes com SDRC (36). Ou seja, doentes com SDRC e reduções na EVA >50% ou >3cm sentem-se “muito melhorados” ou “melhores do que nunca”.

Para os restantes *outcomes* considerados valorizaram-se na análise de dados os resultados que tenham obtido diferenças estatisticamente significativas.

Resultados

Seleção dos estudos

A pesquisa nas bases de dados obteve 657 resultados. Desses, cinco eram ensaios clínicos ainda não terminados. Os autores desses cinco ensaios foram contactados no dia 03/02/2017 na tentativa de obter junto deles alguns resultados preliminares das investigações, mas tal não foi possível. Para além dos 657 artigos identificados eletronicamente, identificámos mais 5 artigos através da pesquisa em listas de referências de artigos relevantes. Do total de 662 artigos, 235 foram removidos com recurso à função de remoção de duplicados do *software Mendeley Desktop*. Dos 427 sobrantos, 26 foram considerados potencialmente elegíveis após leitura dos títulos e *abstracts*. Após avaliação do texto integral desses estudos, 5 foram incluídos na revisão sistemática. As razões que nos levaram a excluir os restantes estão resumidas em baixo, na figura 1.

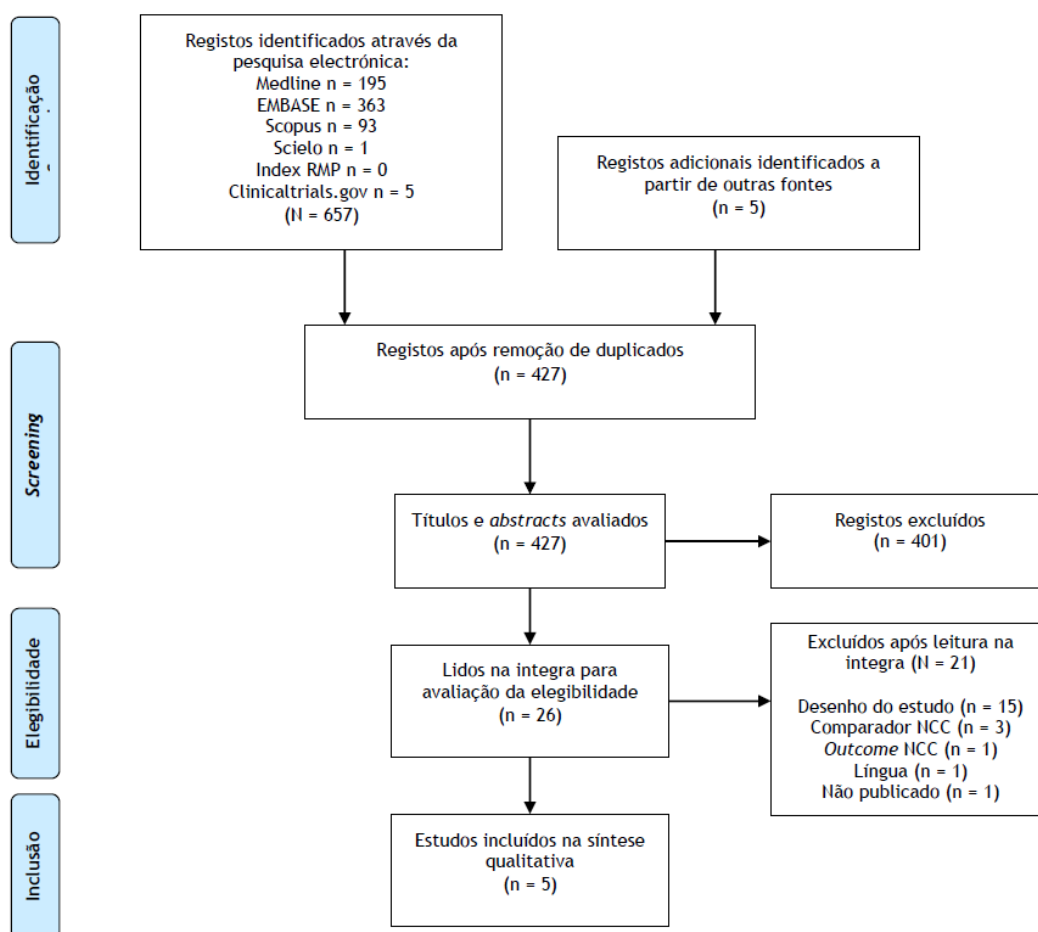


Figura 1 - Diagrama Prisma do processo de selecção dos estudos. NCC= não cumpre requisitos

Características dos estudos

Dos cinco estudos incluídos na análise, cujas principais características estão reunidas no anexo 3, dois eram sobre a utilização de Alendronato (37,38), um sobre Clodronato (39), um sobre Pamidronato (40) e um sobre Neridronato (41). Apenas Manicourt et al. 2004 (38) considerou a administração por via oral e os restantes ensaios optaram pela administração IV (intravenosa).

No estudo de Adami et al. 1997 (37) os doentes foram tratados com uma infusão diária de 7,5mg de Alendronato dissolvido em 250mL de solução salina, ao longo de 3 dias. No de Varenna et al. 2000 (39), o tratamento foi feito com 300mg de Clodronato, diluídos em 250mL de solução salina, infundidos num intervalo de três horas, ao longo de 10 dias consecutivos. Robinson et al. 2004 (40) optou por uma infusão única de 60mg de Pamidronato. Manicourt et al. 2004 (38) estudou a administração oral diária de 40mg de Alendronato, ao longo de 8 semanas. Varenna et al. 2013 (41) administrou 100mg de Neridronato diluídos em 500mL de solução salina, a cada três dias, durante 10 dias (4 infusões no total).

Os cinco RCT's incluíram um total de 201 doentes, sendo 123 do sexo feminino e 78 do sexo masculino, o que se traduz num rácio mulher:homem de aproximadamente 1,6:1. A idade dos participantes variou entre 30 e 80 anos, com a média em cada estudo a situar-se geralmente na 5ª ou 6ª décadas de vida. O estudo que incluiu doentes com a mais curta duração de doença foi o de Varenna et al. 2013 (41), com a duração média da doença a situar-se em torno das 5 semanas. Em dois estudos a duração média da doença rondou os 4 meses (37,39), noutro os 7 meses (38) e naquele em que a heterogeneidade entre os doentes foi maior, a duração média foi de 21,6 meses (40).

O grupo de intervenção e o grupo placebo foram comparáveis quanto à idade média dos participantes, rácio mulher:homem, evento precipitante e local afectado em quase todos os estudos (37-39,41), excepto o de Robinson et al. 2004 (40). Quando foram avaliados os valores basais dos *outcomes* (no início do tratamento), estes estudos também conseguiram uma distribuição semelhante dos resultados entre o grupo de intervenção e o grupo placebo. No estudo de Robinson et al. 2004 (40), apenas a idade e o sexo não diferiam significativamente entre os dois grupos. Na avaliação basal da EVA, o grupo de intervenção com Pamidronato tinha valores mais elevados do que o grupo placebo.

Na maioria dos casos (74,1%) o SDRC foi pós-traumático. Incluímos nesta categoria todos os casos que se seguiram a fracturas, entorses, roturas ligamentares, contusões e também a cirurgia. Num número significativo de doentes não foi possível identificar a causa do SDRC (23%). Os restantes 2,9% foram secundários a causas como diabetes, doença neurológica, artrite e status pós-artroscopia. O estudo de Robinson et al. 2004 (40) não tinha

qualquer informação sobre a etiologia da síndrome e por isso não foi levado em consideração para este efeito.

O membro inferior foi o mais afectado, correspondendo a cerca de três quartos dos casos de SDRC (75,1%). Os restantes casos ocorreram no membro superior (24,9%).

O diagnóstico foi feito com base nos critérios de Kozin (n = 2) (37,39), critérios IASP de 1994 (n = 2) (38,40) ou critérios de Budapeste (n = 1) (41).

Todos eles incluíram a avaliação do nível de dor através da EVA como *outcome* de tratamento. O número de eventos adversos também foi reportado em todos os estudos. Nos restantes *outcomes*, houve grande heterogeneidade entre os estudos, e só a mobilidade articular, a excreção urinária de NTx (Telopéptido N-terminal do colagénio tipo I), a avaliação da funcionalidade (através do SF-36) e a avaliação do edema foram considerados em mais do que um estudo. Apesar disso, mesmo quando houve dois estudos a avaliar o mesmo *outcome*, o *score* utilizado variou e o *timing* de avaliação também foi diferente, o que tornaria difícil uma análise quantitativa dos dados.

O tempo de *follow-up* variou entre 5,7 e 52 semanas e o número total de avaliações variou entre duas e seis. Os *timings* de avaliação não foram iguais entre os estudos, sendo que alguns fizeram a primeira avaliação 10 dias após o início do tratamento, enquanto que outros só fizeram a primeira avaliação 40 dias após o início do tratamento.

Dois estudos permitiram que os participantes continuassem a realizar fisioterapia (37,38) e outros dois permitiram a utilização de algum tipo de analgesia em doses estáveis (40,41). Robinson et al. 2004 (40) permitiu que os participantes mantivessem analgesia com Paracetamol, Codeína ou Dextropropoxifeno em doses estáveis. Varena et al. 2013 (41) permitiu que 68 dos 82 participantes continuassem a tomar AINEs ou Paracetamol durante o estudo mas reporta que 100% dos doentes alocados ao grupo de intervenção (com Neridronato) e 45% dos doentes alocados ao grupo de controlo (placebo) descontinuaram a toma no espaço de 2 semanas após o início do ensaio.

Risco de Viés

O viés é um erro sistemático que pode resultar em sub ou sobrestimação do efeito de uma determinada intervenção. Nos ensaios clínicos, geralmente podemos considerar vieses de selecção, desempenho, detecção, atrito, relato e outros vieses não englobáveis nestas categorias. Não é possível saber se uma determinada falha metodológica vai ou não resultar em enviesamento. A mesma falha pode causar subestimação dos resultados num estudo e sobrestimação noutra. Posto isto, é mais apropriado reportar a avaliação do “Risco de viés”

do que a existência ou não de vieses. O risco de viés classifica-se em alto, incerto ou baixo, consoante a descrição do *design*, metodologia e observações de cada estudo (42).

A avaliação do risco de viés dos estudos é apresentada em baixo, na figura 2 e no gráfico 1. Nos estudos, surgiram várias situações em que o risco de viés não era claro por não haver informação suficiente nos artigos para permitir discernir entre alto ou baixo risco. Os autores das publicações não foram contactados para tentar esclarecer estes casos, dada a limitação de tempo para entrega da dissertação e o contexto geral do trabalho. No entanto, propomos-mos a fazer esse contacto antes do envio desta revisão para publicação.

	Criação de sequência aleatória (Viés de selecção)	Ocultação da alocação (Viés de selecção)	Ocultação dos participantes e profissionais (Viés de desempenho)	Ocultação da avaliação de <i>outcome</i> (Viés de detecção)	<i>Outcomes</i> incompletos (Viés de atrito)	Relato selectivo de <i>outcomes</i> (Viés de relato)	Outras fontes de viés
Adami 1997	?	?	?	+	+	+	+
Manicourt 2004	+	?	+	+	+	+	+
Robinson 2004	?	?	+	+	+	+	+
Varena 2000	+	+	+	+	+	?	+
Varena 2013	+	?	?	+	?	?	+

Figura 2 - Avaliação dos vários factores de risco de viés para cada um dos estudos incluídos. (Amarelo - risco incerto; Verde - baixo risco; Vermelho - alto risco)

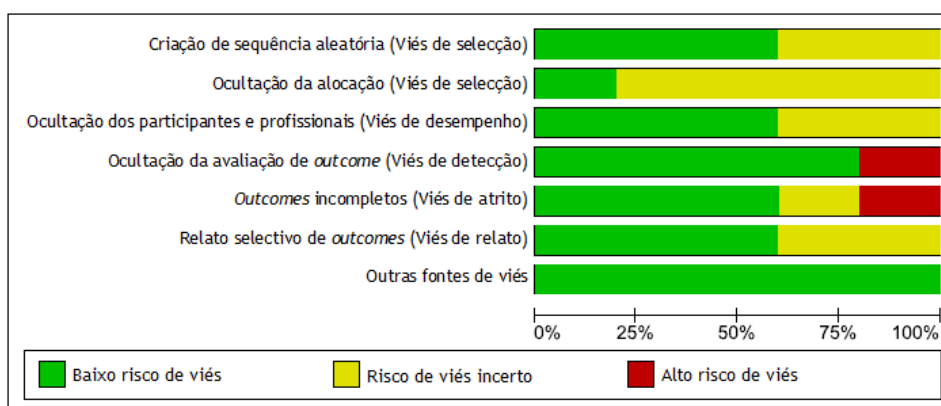


Gráfico 1 - Avaliação do risco de viés - apresentada na forma de percentagem do total de estudos incluídos.

Outcome primário

Dor

A dor foi o único *outcome* que foi consistentemente avaliado em todos os estudos incluídos. Todos eles optaram por fazer a avaliação dos resultados através da EVA (0-100 mm ou 0-10 cm). Para além disso, um deles avaliou o limiar de tolerância à pressão através da utilização de um dolorímetro (38) e outro avaliou um *score* arbitrário de dor despertada pela mobilização passiva e também o número de AINEs ou Paracetamol tomados semanalmente (41).

Adami et al. 1997 (37) avaliou a dor através da EVA duas semanas após o início do tratamento e encontrou uma redução de 17% (95% IC 7 a 26) relativamente aos valores basais. A diferença entre os resultados obtidos no grupo tratado com Alendronato e o grupo placebo foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

Varenna et al. 2000 (39) avaliou a dor quarenta dias após o início do tratamento e obteve uma diferença estatisticamente significativa na variável “dor” entre o grupo de intervenção e o grupo de controlo ($p = 0,001$). No grupo tratado com Clodronato, os valores médios obtidos na EVA sofreram uma queda de 36,1mm entre o dia zero de tratamento ($58,4 \pm 23,1$ mm) e o dia 40 após o início do tratamento ($22,3 \pm 20,2$ mm) ($p = 0,002$).

Robinson et al. 2004 (40) reportou uma redução absoluta da dor estatisticamente significativa entre o início do tratamento e a avaliação após 3 meses ($p = 0,043$). Refere também que a redução relativa (%) foi significativamente maior no grupo tratado com Pamidronato do que no grupo placebo ($p = 0,048$). A forma de apresentação dos resultados na publicação não nos permitiu discernir se estas reduções foram suficientes para considerar o estudo eficaz.

Manicourt et al. 2004 (38) observou, ao final de oito semanas, uma redução média de 59% (95% IC 54 a 63) nos valores da EVA, face aos valores basais. Relativamente ao limiar de tolerância à pressão, Manicourt et al. 2004 (38) refere um aumento marcado e estatisticamente significativo às quatro semanas após o início do tratamento no grupo tratado com Alendronato ($P < 0,05$). Apesar deste *score* ter continuado a melhorar significativamente às oito e às doze semanas ($p < 0,05$), manteve-se sempre abaixo dos valores considerados normais.

Varenna et al. 2013 (41) obteve no final da fase de dupla ocultação (dia 40 após o início do tratamento) uma alteração estimada nos valores da EVA de -47,0mm (95% IC -53,7, -40,3) no grupo tratado com Neridronato e de -22,6mm (95% IC -29,5, -15,6) no grupo placebo ($p < 0,0001$). 73,2% dos doentes tratados com Neridronato obtiveram uma redução superior a 50% no valor da EVA, enquanto que apenas 32,5% dos doentes no grupo de controlo obtiveram

tal redução, com uma diferença de tratamento de 40,7% (95% IC 20,8%, 60,5%; $p=0,0003$). A dor despertada pela mobilização passiva foi avaliada com um *score* arbitrário (0= nenhuma; 1= ligeira; 2= moderada; 3= grave) e registou uma descida de 2,32 para 0,78 no grupo tratado com Neridronato, enquanto que o grupo placebo apenas registou uma descida de 2,18 para 1,70 ($p<0,0001$ para diferença entre os grupos).

Outcomes secundários

Impotência funcional

A avaliação da funcionalidade foi considerada em dois estudos. Ambos utilizaram o *Short Form Health Survey 36* (SF-36) e um deles também usou o Questionário McGill da Dor. Apesar de não ter indicação formal para avaliar a funcionalidade, presumimos que o autor tenha considerado este último *score* como forma indirecta de avaliar a funcionalidade relacionada com a dor.

Na avaliação do SF-36, Manicourt et al. 2004 (38) observou diferenças significativas entre os grupos, na dimensão “função física” aos três meses ($p=0,047$) e na dimensão “desempenho físico” passados um e três meses ($p=0,008$ e $p=0,04$, respectivamente). Nas restantes dimensões da componente de saúde física não houve diferenças entre os dois grupos.

No SF-36, após 40 dias do início do tratamento, Varenna et al. 2013 (41) encontrou diferenças estatisticamente significativas em todas as dimensões do questionário excepto: “Saúde Geral”, “Vitalidade” e “Desempenho emocional”. No Questionário McGill da Dor, na mesma altura do *follow-up*, encontrou diferenças significativas entre grupos na dimensão sensorial (-5,47; 95% IC -8,28, -2,65; $P=0,0002$) e na dimensão afectiva (-2,45; 95% IC -3,40, -1,51; $p<0,0001$).

Edema

Manicourt et al. 2004 (38) apresentou a sua avaliação do edema na forma de um rácio entre a circunferência do membro na região afectada e a circunferência do membro contralateral na região correspondente. A única diferença a destacar entre o grupo placebo e o grupo tratado com Alendronato é que neste último houve uma maior diminuição desse rácio nas primeiras 4 semanas. À parte disso, os resultados foram sobreponíveis entre os dois grupos.

Varenna et al. 2013 (41) avaliou o edema através de um *score* (0 = nenhum; 1 = ligeiro; 2 = moderado; 3 = grave) e encontrou diferenças significativas entre o grupo tratado com Neridronato e o grupo placebo. No 40º dia após o início do estudo, o *score* baixou de um valor inicial de 1,66 para 0,53, enquanto que no grupo placebo a redução foi de 1,63 para 1,11 ($p=0,0009$).

Densidade mineral óssea

Adami et al. 1997 (37) submeteu os participantes com SDRC da mão ($n = 12$) a uma osteodensitometria (DEXA - absorsiometria radiológica de dupla energia) do rádio ultradistal. Na primeira avaliação, a densidade mineral óssea (DMO) no membro afectado era consideravelmente mais baixa do que a do membro contralateral [426 (82) mg/cm versus 688 (49) mg/cm]. Às 6 semanas, o autor encontrou um aumento da DMO de 77(12) mg/cm ($p<0,001$) no membro afectado, mas este valor inclui a melhoria registada quer pelos doentes do grupo de controlo, quer pelos doentes que após a fase de dupla-ocultação fizeram o tratamento *open-label* com Alendronato. A DMO do membro contralateral não sofreu alterações.

Alterações autonómicas

Nenhum dos estudos avaliou alterações autonómicas (assimetria da temperatura, grau de sudorese, etc.).

Varenna et al. 2013 (41), justifica a decisão de não avaliar as alterações da sudorese dizendo que em estudos anteriores (37,39), apenas uma minoria dos doentes apresentava este tipo de alterações. Analisando os dados fornecidos por Varenna et al. 2000 (39), verificamos que 50% ($n = 16$) dos doentes incluídos no seu estudo tinha alterações relacionadas com hiperidrose.

Satisfação com o tratamento

Varenna et al. 2000 (39) avaliou a impressão que os doentes tinham dos progressos alcançados na redução da dor relativamente ao início do estudo. Para o fazer utilizou um *score* de eficácia verbal (EVS) - 0 = nenhuma melhoria/piora; 1 = ligeira melhoria da dor; 2 = melhoria significativa da dor; 3 = melhoria excelente/sem dor. Quarenta dias após o início do tratamento, surgiram diferenças significativas entre o grupo tratado com Clodronato e o grupo placebo ($p<0,0001$). No grupo tratado com Clodronato houve 11 doentes a declarar uma

melhoria significativa da dor ($EVS = 1,6 \pm 0,7$), ao passo que no grupo placebo nenhum doente declarou tal melhoria ($EVS = 0,2 \pm 0,4$).

Eventos adversos

No estudo de Adami et al. 1997 (37), três doentes apresentaram febre ($37,8^{\circ} \text{C}$ no máximo) no dia seguinte à primeira infusão de Alendronato. Varenna et al. 2000 (39) registou três hipocalcémias assintomáticas entre os participantes. Robinson et al. 2004 (40) reporta cinco doentes com sintomas semelhantes a um síndrome gripal e dois com reações cutâneas ligeiras no local da injeção (eritema e desconforto). Manicourt et al. 2004 (38) refere que um dos doentes do grupo tratado com Alendronato abandonou o estudo por intolerância gástrica ao fármaco. No estudo de Varenna et al. 2013 (41), vinte e um doentes do grupo tratado com Neridronato reportaram pelo menos um evento adverso. Doze participantes deste grupo manifestaram sintomas musculoesqueléticos (sobretudo poliartralgias) e nove tiveram febre.

Discussão

Na nossa revisão sistemática procurámos clarificar os actuais conhecimentos sobre a eficácia dos bifosfonatos na redução da dor e outros sintomas em doentes adultos com SDRC tipo I. Para tal, procedemos a uma pesquisa exaustiva em diversas bases de dados, na tentativa de obter uma visão abrangente, mas ao mesmo tempo específica, dos resultados alcançados com este tratamento. A condução desta revisão sistemática obedeceu a rigorosos critérios metodológicos para minimizar qualquer enviesamento. Após aplicação criteriosa das regras de inclusão e exclusão, seleccionámos cinco estudos aleatorizados, duplamente cegos e controlados com placebo, que incluímos na síntese narrativa de resultados.

As intervenções foram consideradas eficazes na redução da dor quando, em comparação com os valores obtidos inicialmente, se registaram reduções relativas >50% ou reduções absolutas >3cm na EVA, após o período de dupla-ocultação.

A análise isolada de cada um dos RCT's aponta para um efeito positivo dos bifosfonatos sobre a dor, apesar de nem todos terem sido considerados eficazes (Adami et al. 1997 e Robinson et al. 2004). Em relação aos restantes *outcomes* avaliados, os bifosfonatos contribuíram para uma melhoria estatisticamente significativa na maior parte deles.

No estudo de Adami et al. 1997 (37) a redução nos valores médios da EVA no final do período de dupla-ocultação foi de apenas 17%, o que não permite considerar o tratamento eficaz. Este valor pode ter sido justificado pelo curto intervalo de tempo entre o início do tratamento e a avaliação dos resultados (2 semanas). Ainda assim, o elevado número de recorrências aos 12 meses (n = 7) também parece apontar para falta de eficácia do tratamento.

Nos restantes três estudos que permitiram uma análise da eficácia, atingiram-se reduções médias na EVA suficientes para os classificar como eficazes. Varenna et al. 2000 (39) conseguiu uma redução absoluta de 36,1 mm, Manicourt et al. 2004 (38) uma redução relativa de 59% e Varenna et al. 2013 (41) uma redução absoluta de 47,0mm.

A análise dos resultados de Robinson et al. 2004 (40) não nos permitiu concluir acerca da eficácia do tratamento. Os resultados deste RCT foram os mais inconstantes, com alguns doentes a melhorar significativamente e outros a apresentar apenas melhorias mínimas. Para isso, pode ter contribuído a grande variação na duração da doença (3 meses até 6 anos). Uma vez que uma meta-análise (19) já concluiu que os bifosfonatos são superiores a outras moléculas, sobretudo quando a duração da doença é inferior a 12 meses, a inconsistência dos resultados deste RCT é provavelmente atribuível ao facto de ter incluído doentes com cronicidade arrastada do SDRC (até 6 anos de duração). Outra falha deste estudo era a diferença nos níveis basais de dor entre o grupo de intervenção e o grupo placebo. Tivemos

alguma dificuldade em manter este estudo nesta revisão dadas estas inconsistências e a ausência de resposta do autor a várias solicitações de esclarecimento. No entanto, com base na escassez de estudos disponíveis e uma vez que obteve resultados positivos, pareceu-nos importante incluí-lo, pelos benefícios que pode trazer para o tratamento desta síndrome.

Um factor que importa realçar e que reforça a importância dos RCT's no estudo do SDRC, é a magnitude da redução da dor nos doentes tratados com placebo. Três estudos (38,39,41) reportam uma diferença estatisticamente significativa nos níveis de dor de doentes do grupo placebo. Esta evidência prova que os resultados de estudos não controlados com placebo sobre o tratamento do SDRC devem ser avaliados com precaução.

Relativamente aos *outcomes* secundários, encontramos um efeito positivo dos bifosfonatos sobre a impotência funcional e a densidade mineral óssea. A satisfação global dos doentes com o tratamento também foi significativamente melhor nos doentes tratados com bifosfonatos. O edema foi o único *outcome* avaliado que não parece beneficiar deste tratamento. Apesar de o estudo de Adami et al. 1997 (37) ter registado uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado com Alendronato e o grupo placebo, Manicourt et al. 2004 (38) destaca que os scores de edema diminuíram gradualmente e de forma muito semelhante quer no grupo de intervenção quer no grupo placebo. As diferenças no tamanho da amostra e no número de avaliações feitas por cada um, levam-nos a valorizar os resultados de Manicourt et al. 2004 (38). Apesar de nos estudos incluídos a incidência de alterações na sudorese ser mais baixa do que a de outros sinais e sintomas, talvez fosse útil considerar este *outcome* na análise de resultados. Seria uma forma de avaliar a eficácia dos bifosfonatos sobre a componente autonómica - um dos quatro domínios-chave que estão alterados no SDRC (sensitivo, autonómico, motor e trófico). Na ausência desta avaliação, nada podemos concluir sobre o efeito dos bifosfonatos nas alterações autonómicas.

O elevado número de efeitos adversos deve lembrar-nos que este tipo de tratamento requer doses elevadas de fármaco - semelhantes ou mesmo superiores àquelas utilizadas na Doença de Paget - o que implica que estejamos alerta para o seu aparecimento. Ainda assim, os efeitos adversos são, regra geral, pouco graves e passageiros.

Na análise epidemiológica dos resultados encontrados destaca-se um rácio mulher:homem (1,6:1) que fica bastante aquém do rácio obtido por dois dos mais citados estudos de base populacional que se debruçaram sobre o assunto (10,13) e que obtiveram rácios de 3:1. Esta diferença na distribuição entre géneros levanta a possibilidade de existir um enviesamento na selecção dos participantes.

Na nossa amostra, o membro inferior foi afectado em aproximadamente 75% dos casos, o que também contrasta com os resultados destes e de outros estudos que geralmente referem que o SDRC é mais comum no membro superior. Existem até alguns autores que sugerem que a preponderância de SDRC quer no sexo feminino, quer no membro superior

pode ser devida à maior incidência de fracturas distais do rádio neste grupo populacional (12).

Durante a análise dos RCT's reparámos que os autores dos estudos eram na sua grande maioria Reumatologistas ligados à área das doenças osteometabólicas e também ao estudo da osteoporose. Pode ter sido por isso que em quase todos os estudos (n = 4) se recorreu à confirmação do diagnóstico (que continua a ser apenas clínico) com exames complementares (raio-x e cintigrafia óssea de três fases). Curiosamente, o único RCT em que nenhum destes exames foi utilizado é o de Robinson et al. 2004 (40), cuja especialidade de origem é a Medicina Física e Reabilitação. Este dado pode indicar que, com base nos seus conhecimentos do metabolismo ósseo, os Reumatologistas acreditam que a resposta aos Bifosfonatos depende, até certo grau, da presença de alterações ósseas locais. A sua crença pode ter fundamento uma vez que os bifosfonatos parecem ser mais eficazes em fases iniciais da doença (<12 meses) (19), altura em que também as cintigrafias são mais frequentemente positivas (43), mas carece de confirmação. O estudo com mais doentes incluídos (Varena et al. 2013 (41)) considerou que uma cintigrafia óssea positiva era um pré-requisito indispensável para inclusão no ensaio. Este aspecto do protocolo tem interesse para a análise do valor prognóstico da cintigrafia no tratamento do SDRC, mas não pode ser encarado como um passo normal na marcha diagnóstica. Uma meta-análise recente concluiu que a cintigrafia óssea não acrescenta qualquer valor ao diagnóstico clínico de SDRC e que não pode ser utilizada para confirmar o diagnóstico. Um achado negativo na cintigrafia diminui a probabilidade de SDRC mas não o exclui (43).

A nossa revisão deparou-se com algumas dificuldades, mormente no que diz respeito à quantidade de informação disponível e à sua qualidade. Apesar de os bifosfonatos serem uma terapêutica promissora e aparentemente eficaz, ainda não há estudos publicados com amostras suficientemente grandes para concluir definitivamente acerca da sua eficácia e da indicação para tratamento. Existem actualmente estudos em fase de conclusão² que poderão dar respostas conclusivas acerca disto, e dos quais estamos à espera para avançar com a publicação.

Para além das amostras de tamanho reduzido, a utilização de critérios de diagnóstico distintos, com sensibilidades e especificidades distintas também retira solidez à análise conjunta dos resultados. É por isso importante que daqui em diante os critérios preconizados pela IASP - Budapeste 2007 - passem a ser a ferramenta de diagnóstico utilizada neste tipo de ensaios, até porque na sua versão para investigação conseguem atingir uma ainda maior especificidade, sem comprometer demasiado a sensibilidade (Anexo 1).

² "CREATE-1 study: a randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of AXS-02 (disodium zoledronate tetrahydrate) administered orally to subjects with Complex Regional Pain Syndrome Type 1 (CRPS-1)"

"A Randomized, Double-blind Trial Investigating the Efficacy and Safety of Intravenous Neridronic Acid in Subjects With Complex Regional Pain Syndrome Type I (CRPS-I)"

Conclusões

As bases fisiopatológicas do SDRC continuam a não estar definidas e ainda existe espaço para investigação nesse campo e também no campo do tratamento.

Não obstante a escassez de estudos disponíveis e a reduzida dimensão amostral de alguns deles, os 5 RCT's incluídos permitem-nos concluir que os bifosfonatos têm um efeito positivo na redução da dor e também na impotência funcional e densidade mineral óssea. Encontrámos evidência de eficácia na redução da dor com Clodronato, Alendronato e Neridronato. O edema parece não melhorar com os bifosfonatos.

Não se estabeleceu ainda um esquema terapêutico de referência, com doses e posologias determinadas. O estudo de maior dimensão e que atingiu resultados mais consistentes (41) propõe quatro administrações de 100mg de Neridronato IV, distribuídas ao longo de 10 dias. Relembramos, no entanto, que teve uma elevada incidência de eventos adversos associados. É fundamental que se procure estabelecer um equilíbrio entre eficácia terapêutica e minimização dos eventos adversos resultantes do tratamento.

Apesar das tentativas de uniformização da IASP, continua a persistir a utilização de designações desactualizadas para SDRC, mesmo em artigos recentes. É importante que cesse a utilização de nomenclaturas alternativas e que os critérios de Budapeste passem a ser utilizados, quer em ensaios clínicos, quer na prática quotidiana. Só assim será possível comparar e generalizar as conclusões dos diversos estudos.

O papel da cintigrafia óssea de três fases é ainda muito obscuro no SDRC. Sabemos que é mais frequentemente positiva nas fases iniciais da doença, mas importa saber se isso tem alguma influência na resposta terapêutica aos bifosfonatos.

Recomendamos que estudos futuros sobre SDRC reportem os seus *outcomes* de acordo com as recomendações IMMPACT para ensaios clínicos na área da dor crónica.

Bibliografia

1. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed New Diagnostic Criteria for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Med* [Internet]. 2007 May 1;8(4):326-31. Available from: <http://painmedicine.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1111/j.1526-4637.2006.00169.x>
2. Giusti A, Bianchi G. Treatment of complex regional pain syndrome type I with bisphosphonates. *RMD open* [Internet]. 2015 Aug 15;1(Suppl 1):e000056. Available from: <http://rmdopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/rmdopen-2015-000056>
3. Borchers AT, Gershwin ME. Complex regional pain syndrome: A comprehensive and critical review. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2014 Mar;13(3):242-65. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156899721300181X>
4. Todorova J, Dantchev N, Petrova G. Complex Regional Pain Syndrome Acceptance and the Alternative Denominations in the Medical Literature. *Med Princ Pract* [Internet]. 2013;22(3):295-300. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000343905>
5. Iolascon G. Complex regional pain syndrome (CRPS) type I: historical perspective and critical issues. *Clin Cases Miner Bone Metab* [Internet]. 2015; Available from: <http://www.ccmbm.com/common/php/portiere.php?ID=5637237eab1273540fa4d8ece72bbc8d>
6. EVANS JA. Reflex sympathetic dystrophy. *Surg Clin North Am* [Internet]. 1946 Jun;26:780-90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20988032>
7. Foisie PS. Traumatic Arterial Vasospasm. *N Engl J Med* [Internet]. 1947 Aug 28;237(9):295-302. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM194708282370901>
8. Bonica J. *The Management of Pain*. 1st ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1953.
9. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Backonja M, Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? *Pain* [Internet]. 2002 Jan;95(1-2):119-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11790474>
10. de Mos M, de Bruijn AGJ, Huygen FJPM, Dieleman JP, Stricker BHC, Sturkenboom MCJM. The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study. *Pain*. 2007;129(1-2):12-20.
11. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain

- syndrome type I: Incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain*. 2003;103(1-2):199-207.
12. Beerthuisen A, Stronks DL, Van't Spijker A, Yaksh A, Hanraets BM, Klein J, et al. Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1): prospective study on 596 patients with a fracture. *Pain* [Internet]. 2012 Jun;153(6):1187-92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386473>
 13. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* (London, England). 1993 Oct;342(8878):1012-6.
 14. Marinus J, Moseley GL, Birklein F, Baron R, Maihöfner C, Kingery WS, et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurol* [Internet]. 2011 Jul;10(7):637-48. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442211701065>
 15. Chiu IM, von Hehn CA, Woolf CJ. Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. *Nat Neurosci* [Internet]. 2012 Jul 26;15(8):1063-7. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nn.3144>
 16. Schlereth T, Drummond PD, Birklein F. Inflammation in CRPS: Role of the sympathetic supply. *Auton Neurosci* [Internet]. 2014 May;182:102-7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1566070213007819>
 17. Parkitny L, McAuley JH, Di Pietro F, Stanton TR, O'Connell NE, Marinus J, et al. Inflammation in complex regional pain syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* [Internet]. 2013 Jan 1;80(1):106-17. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e31827b1aa1>
 18. Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain* [Internet]. 2009 Sep;10(9):895-926. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590009006099>
 19. Wertli MM, Kessels AGH, Perez RSGM, Bachmann LM, Brunner F. Rational Pain Management in Complex Regional Pain Syndrome 1 (CRPS 1)—A Network Meta-Analysis. *Pain Med* [Internet]. 2014 Sep 1;15(9):1575-89. Available from: <http://painmedicine.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1111/pme.12466>
 20. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Perez RSGM, Richardson K, Swan M, et al. Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 4th Edition. *Pain Med* [Internet]. 2013 Feb 1;14(2):180-229. Available from:

<http://painmedicine.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1111/pme.12033>

21. Coderre TJ. Complex Regional Pain Syndrome: What's in a Name? *J Pain* [Internet]. 2011 Jan;12(1):2-12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590010005328>
22. Finch PM, Drummond ES, Dawson LF, Phillips JK, Drummond PD. Up-Regulation of Cutaneous α 1 -Adrenoceptors in Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Pain Med* [Internet]. 2014 Nov 1;15(11):1945-56. Available from: <https://academic.oup.com/painmedicine/article-lookup/doi/10.1111/pme.12548>
23. Terkelsen AJ, Gierthmühlen J, Petersen LJ, Knudsen L, Christensen NJ, Kehr J, et al. Cutaneous noradrenaline measured by microdialysis in complex regional pain syndrome during whole-body cooling and heating. *Exp Neurol* [Internet]. 2013 Sep;247:456-65. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014488613000307>
24. Birklein F, O'Neill D, Schlereth T. Complex regional pain syndrome: An optimistic perspective. *Neurology* [Internet]. 2015 Jan 6;84(1):89-96. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84923342955&doi=10.1212%2FWNL.000000000001095&partnerID=40&md5=6a46393afb43339e7fb24b5177696b30>
25. Gierthmühlen J, Maier C, Baron R, Tölle T, Treede R-D, Birbaumer N, et al. Sensory signs in complex regional pain syndrome and peripheral nerve injury. *Pain* [Internet]. 2012 Apr;153(4):765-74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22154921>
26. Bruehl S. Complex regional pain syndrome. *BMJ* [Internet]. 2015 Jul 29;351:h2730. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84941772360&doi=10.1136%2Fbmj.h2730&partnerID=40&md5=d66aa9b64c7013fa11c9294a3fcb7e9c>
27. Castillo-Guzmán S, Nava-Obregón TA, Palacios-Ríos D, Estrada-Cortinas JÁ, González-García MC, Mendez-Guerra JF, et al. Complex regional pain syndrome (CRPS), a review. *Med Univ* [Internet]. 2015 Apr;17(67):114-21. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1665579615000320>
28. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, et al. External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. *International Association for the Study of Pain. Pain*. 1999 May;81(1-2):147-54.
29. Resmini G. Treatment of complex regional pain syndrome. *Clin Cases Miner Bone Metab* [Internet]. 2015; Available from: <http://www.ccmbm.com/common/php/portiere.php?ID=32ebf01afb1d1709beb36071af91c26>

30. Xu J, Yang J, Lin P, Rosenquist E, Cheng J. Intravenous Therapies for Complex Regional Pain Syndrome. *Anesth Analg* [Internet]. 2016 Mar;122(3):843-56. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000539-201603000-00032>
31. Shibuya N, Humphers JM, Agarwal MR, Jupiter DC. Efficacy and Safety of High-dose Vitamin C on Complex Regional Pain Syndrome in Extremity Trauma and Surgery—Systematic Review and Meta-Analysis. *J Foot Ankle Surg* [Internet]. 2013 Jan;52(1):62-6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1067251612003924>
32. O’Connell NE, Wand BM, McAuley J, Marston L, Moseley GL. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome- an overview of systematic reviews. In: O’Connell NE, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009416.pub2>
33. Birklein F, Schlereth T. Complex regional pain syndrome-significant progress in understanding. *Pain* [Internet]. 2015;156 Suppl:S94-103. Available from: http://journals.lww.com/pain/Abstract/2015/04001/Complex_regional_pain_syndrome_significant.13.aspx%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25789441
34. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* [Internet]. 2015;4(1):1. Available from: <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/4/1/1>
35. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* [Internet]. 2005 Jan;113(1):9-19. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-200501000-00005>
36. Forouzanfar T, Weber WEJ, Kemler M, van Kleef M. What is a meaningful pain reduction in patients with complex regional pain syndrome type 1? *Clin J Pain*. 2003;19(5):281-5.
37. Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, Fracassi E, Braga V. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1997 Mar;56(3):201-4.
38. Manicourt D-H, Brasseur J-P, Boutsen Y, Depreseux G, Devogelaer J-P. Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. *Arthritis Rheum*. 2004 Nov;50(11):3690-7.
39. Varena M, Zucchi F, Ghiringhelli D, Binelli L, Bevilacqua M, Bettica P, et al.

- Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol.* 2000 Jun;27(6):1477-83.
40. Robinson JN, Sandom J, Chapman PT. Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I. *Pain Med.* 2004 Sep;5(3):276-80.
 41. Varenna M, Adami S, Rossini M, Gatti D, Idolazzi L, Zucchi F, et al. Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Mar;52(3):534-42.
 42. Higgins J, Altman D, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)* [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: www.handbook.cochrane.org
 43. Wertli MM, Brunner F, Steurer J, Held U. Usefulness of bone scintigraphy for the diagnosis of Complex Regional Pain Syndrome 1: A systematic review and Bayesian meta-analysis. Harhaus L, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Mar 16;12(3):e0173688. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0173688>
 44. Kozin F, Ryan LM, Carerra GF, Soin JS, Wortmann RL. The reflex sympathetic dystrophy syndrome (RSDS). III. Scintigraphic studies, further evidence for the therapeutic efficacy of systemic corticosteroids, and proposed diagnostic criteria. *Am J Med.* 1981 Jan;70(1):23-30.

Anexos

Anexo 1 - Quadro resumo de Critérios de Diagnóstico de SDRC

	Critérios	Sensibilidade	Especificidade
IASP - Orlando 1994 (28)	<p>Deve cumprir os critérios 2,3 e 4 para diagnóstico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Presença de um evento precipitante nocivo, ou causa de imobilização. 2. Dor contínua, alodinia, ou hiperalgesia desproporcional a qualquer evento precipitante. 3. Evidência em qualquer altura de edema, alterações no fluxo sanguíneo cutâneo, ou actividade sudomotora anormal na região dolorosa. 4. Este diagnóstico é excluído pela existência de morbilidade que possa de outra forma justificar o grau de dor e disfunção. 	0.98 (1)	0.36 (1)
Bruehl e Harden 1999 (28)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dor continua que é desproporcional ao evento precipitante. 2. Deve referir pelo menos um sintoma em cada uma das quatro categorias seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Sensitiva: relato de hiperalgesia. • Vasomotora: relato de assimetria térmica e/ou alterações da coloração cutânea e/ou assimetria da coloração cutânea. • Sudomotora/edema: relato de edema e/ou alterações da sudação e/ou assimetria da sudação. • Motora/trófica: relato de redução do ROM e/ou disfunção motora (fraqueza, tremor, distonia) e/ou alterações tróficas (pêlos, unhas, pele). 3. Deve exibir pelo menos um sinal em duas ou mais das seguintes categorias: <ul style="list-style-type: none"> • Sensitiva: evidência de hiperalgesia (ao pinprick) e/ou alodinia (ao toque suave). • Vasomotora: evidência de assimetria térmica e/ou alterações da coloração cutânea e/ou assimetria. • Sudomotora/edema: evidência de edema e/ou alterações da sudação e/ou assimetria da sudação. • Motora/trófica: evidência de diminuição do ROM e/ou disfunção motora (fraqueza, tremor, distonia) e/ou alterações tróficas (pêlos, unhas, pele). 	0.70 (20)	0.94 (20)
Budapeste 2007 ³ (1)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dor continua que é desproporcional ao evento precipitante. 2. Deve referir pelo menos um sintoma <i>em três</i> das quatro categorias seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Sensitiva: relato de hiperalgesia e/ou alodinia. • Vasomotora: relato de assimetria térmica e/ou alterações da coloração cutânea e/ou assimetria 	0.85 (1)	0.69 (1)

³ Para fins de investigação, a regra de decisão diagnóstica deve ser pelo menos um sintoma em todas as categorias de sintomas. Esta modificação aos critérios resulta numa sensibilidade de 0,70 e numa especificidade de 0,94.

	<p>da coloração cutânea.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sudomotora/edema: relato de edema e/ou alterações da sudação e/ou assimetria da sudação. • Motora/trófica: relato de redução do ROM e/ou disfunção motora (fraqueza, tremor, distonia) e/ou alterações tróficas (pêlos, unhas, pele). <p>3. Deve exibir, na altura da avaliação, pelo menos um sinal em duas ou mais das seguintes categorias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitiva: evidência de hiperalgesia (ao pinprick) e/ou alodinia (ao toque suave e/ou estímulo térmico e/ou estimulação somática profunda e/ou movimentação articular) • Vasomotora: evidência de assimetria térmica (>1 °C) e/ou alterações da coloração cutânea e/ ou assimetria. • Sudomotora/edema: evidência de edema e/ou alterações da sudação e/ou assimetria da sudação. • Motora/trófica: Evidência de diminuição do ROM e/ou disfunção motora (fraqueza, tremor, distonia) e/ou alterações tróficas (pêlos, unhas, pele). <p>4. Ausência de qualquer outro diagnóstico que possa explicar melhor os sinais e sintomas.</p>		
Veldman 1993 (13)	<p>1. Presença de 4-5 dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dor difusa inexplicada • Diferença na coloração cutânea relativamente a outra extremidade • Diferença na temperatura cutânea relativamente a outra extremidade • Limitação da amplitude de movimento activa <p>2. Ocorrência de incremento dos sinais e sintomas supracitados após utilização do membro afectado.</p> <p>3. Os sinais e sintomas supracitados afectam uma maior área do que a área de lesão primária/cirurgia, incluindo a área distal a essa mesma lesão.</p>	-	-
Kozin 1981 (44)	<p>Distrofia Simpática Reflexa indubitável:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dor e sensibilidade na região distal da extremidade. • Sinais e/ou sintomas de instabilidade vasomotora. • Edema/tumefacção da extremidade - frequentemente de predomínio periarticular • (alterações tróficas da pele geralmente presentes) <p>Distrofia Simpática Reflexa provável:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dor e sensibilidade • + instabilidade vasomotora OU edema/tumefacção • (alterações tróficas da pele geralmente presentes) <p>Distrofia Simpática Reflexa possível:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instabilidade vasomotora E/OU edema/tumefacção • Sem dor, mas com sensibilidade ligeira/moderada • (alterações tróficas da pele ocasionalmente presentes) 	-	-

Anexo 2 - Estratégia de pesquisa

Apresenta-se a seguir a estratégia de pesquisa utilizada na PubMed/ MEDLINE. Esta pesquisa foi feita no dia 31/03/2017 e obteve 195 resultados. Nas restantes bases de dados foi utilizada uma estratégia adaptada às especificidades de cada uma.

```
(((((complex regional pain syndromes[MeSH Terms]) OR reflex sympathetic dystrophy[MeSH Terms]) OR algodystrophy[all fields]) OR shoulder-hand syndrome[all fields]) OR sudeck[all fields]) OR CRPS[all fields]))
```

AND

```
((diphosphonates[MeSH Terms]) OR bisphosphonates[all fields])
```

AND

```
("1970/01/01"[PDAT] : "2017/02/28"[PDAT])
```

Estratégia detalhada:

```
(((((("complex regional pain syndromes"[MeSH Terms] OR "reflex sympathetic dystrophy"[MeSH Terms]) OR ("reflex sympathetic dystrophy"[MeSH Terms] OR ("reflex"[All Fields] AND "sympathetic"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields]) OR "reflex sympathetic dystrophy"[All Fields] OR "algodystrophy"[All Fields])) OR ("reflex sympathetic dystrophy"[MeSH Terms] OR ("reflex"[All Fields] AND "sympathetic"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields]) OR "reflex sympathetic dystrophy"[All Fields] OR ("shoulder"[All Fields] AND "hand"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "shoulder hand syndrome"[All Fields])) OR sudeck[All Fields]) OR crps[All Fields]) AND ("diphosphonates"[MeSH Terms] OR ("diphosphonates"[MeSH Terms] OR "diphosphonates"[All Fields] OR "bisphosphonates"[All Fields])) AND ("1970/01/01"[PDAT] : "2017/02/28"[PDAT])
```

Anexo 3 - Tabela resumo das características dos RCT's

Estudo	Autor/ ano	Critérios de diagnóstico	Confirmação do diagnóstico	Bifosfonato (dose)	Tratamento	Amostra (Intervenção /placebo)	Sexo			Local	
							♀	♂	Rácio	Membro inf.	Membro sup.
“Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome” (37)	Adami S. 1997	Kozin	Raio-x	Alendronato IV (7,5mg)	Infusão diária, 3 dias	N = 20 (10/10)	12	8	1,5:1	8	12
“Intravenous Clodronate in the Treatment of Reflex Sympathetic Dystrophy. A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study” (39)	Varena M. 2000	Kozin	Cintigrafia	Clodronato IV (300mg)	Infusão diária, 10 dias	N = 32 (15/17)	19	13	≈1,5:1	28	4
“Efficacy of Pamidronate in Complex Regional Pain Syndrome type I” (40)	Robinson J. 2004	IASP (1994)	Nenhuma	Pamidronato IV (60mg)	Dose única	N = 27 (14/13)	18	9	2:1	13	14
“Role of Alendronate in Therapy for posttraumatic Complex Regional Pain Syndrome type I of the lower extremity” (38)	Manicourt D. 2004	IASP (1994)/ Bruehl (1999)	Cintigrafia	Alendronato Oral (40mg)	Toma diária, 8 semanas	N = 40 (20/20)	21	19	≈1,1:1	40	0
“Treatment of complex regional pain syndrome type I with Neridronate: randomized, double-blind, placebo-controlled study” (41)	Varena M. 2013	Budapeste [investigação]	Cintigrafia	Neridronato IV (100mg)	Infusão de 3/3 dias, 10 dias. 4 doses no total	N = 82 (40/40)	53	29	≈1,8:1	62	20

Anexo 3 - Tabela resumo das características dos RCT's (continuação)

Estudo	Duração da doença	Seguido de <i>Open-label</i> ?	Resultados - <i>outcome</i> "Dor"	Recorrências	Tratamento concomitante	Eventos adversos	<i>Droupout</i>
"Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome" (37)	5 - 34 (semanas)	Sim	Redução de 17% (95% IC 7 a 26) na EVA dos doentes tratados com Alendronato, 14 dias após o início do tratamento.	7	Fisioterapia	3 - Febre	0
"Intravenous Clodronate in the Treatment of Reflex Sympathetic Dystrophy. A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study" (39)	4,0 ± 2,3 (meses)	Sim	Redução de 36,1mm na EVA dos doentes tratados com Clodronato, 40 dias após o início de tratamento.	0	Nenhum	3 - Hipocalcémia assintomática	0
"Efficacy of Pamidronate in Complex Regional Pain Syndrome type I" (40)	3 meses - 6 anos (média: 21,6 meses)	Não	Redução significativamente maior no grupo tratado com Pamidronato ($p=0,048$).	-	Analgésicos em dose estável	5 - Síndrome gripal; 2 - reação cutânea	0
"Role of Alendronate in Therapy for posttraumatic Complex Regional Pain Syndrome type I of the lower extremity" (38)	Intervenção - 7 ± 2 Placebo - 8 ± 3 (meses)	Sim	Redução de 59% (95% IC 54 a 63) nos valores da EVA dos doentes tratados com Pamidronato, 8 semanas após o início do tratamento.	3	Fisioterapia	1 - Intolerância GI	1
"Treatment of complex regional pain syndrome type I with Neridronate: randomized, double-blind, placebo-controlled study" (41)	Intervenção- 4,7 ± 4,1 Placebo- 5,0 ± 4,6 (semanas)	Sim	Redução de -47,0mm (95% IC - 53,7, -40.3) nos valores da EVA de doentes tratados com Neridronato, 40 dias após o início do tratamento.	0	AINEs e paracetamol	29,3% com sintomas musculoesqueléticos e 21,3% com febre.	1