

DOR[®]

ISSN: 0872-4814

Órgão de Expressão Oficial da APED

Volume 21 • N.º 1/2013

Mensagem do Presidente da APED	3
Editorial	4
Dor nas Crises Vaso-oclusivas – O Grande Problema da Drepanocitose	5
Dor Fantasma após Amputação dos Membros Inferiores: um Estudo Piloto	9
Dor Aguda por Mucosite Oral em Doentes Oncológicos	16
Dor Persistente Pós-cirúrgica: Reflexão Crítica Acerca de Fatores de Risco e Estratégias Preventivas de Intervenção Psicológica	23



DOR[®]

ISSN: 0872-4814

Órgão de Expressão Oficial da APED

Volume 21 • N.º 1/2013

Director da revista

Sílvia Vaz Serra

Editores

Armanda Gomes
Ananda Fernandes
Graça Mesquita

Mensagem do Presidente da APED Duarte Correia	3
Editorial Graça Mesquita	4
Dor nas Crises Vaso-oclusivas – O Grande Problema da Drepanocitose Sonia Gonçalves Leocádio e R. Gerivaz e M. Silva	5
Dor Fantasma após Amputação dos Membros Inferiores: um Estudo Piloto Luisa Sousa Valente, Salomé Pestana Cruz, Lurdes Gonçalves Castro e Marta Alves	9
Dor Aguda por Mucosite Oral em Doentes Oncológicos Fábio Morgado Gomes, Lígia Costa e Maria de Lurdes Batarda	16
Dor Persistente Pós-cirúrgica: Reflexão Crítica Acerca de Fatores de Risco e Estratégias Preventivas de Intervenção Psicológica Patrícia R. Pinto e Armando Almeida	23

Ilustração da capa: Ana Couceiro



PERMANYER PORTUGAL
www.permanyer.com

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

1. A Revista «DOR» considerará, para publicação, trabalhos científicos relacionados com a dor em qualquer das suas vertentes, aguda ou crónica e, de uma forma geral, com todos os assuntos que interessem à dor ou que com ela se relacionem, como o seu estudo, o seu tratamento ou a simples reflexão sobre a sua problemática. A Revista «DOR» deseja ser o órgão de expressão de todos os profissionais interessados no tema da dor.

2. Os trabalhos deverão ser enviados em disquete, CD, DVD, ZIP o JAZZ para a seguinte morada:

Permanyer Portugal
Av. Duque d'Ávila, 92, 7.º Esq.
1050-084 Lisboa

ou, em alternativa, por e-mail:
permanyer.portugal@permanyer.com

3. A Revista «DOR» incluirá, para além de artigos de autores convidados e sempre que o seu espaço o permitir, as seguintes secções: ORIGINALS - Trabalhos potencialmente de investigação básica ou clínica, bem como outros aportes originais sobre etiologia, fisiopatologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento da dor; NOTAS CLÍNICAS - Descrição de casos clínicos importantes; ARTIGOS DE OPINIÃO - assuntos que interessem à dor e sua organização, ensino, difusão ou estratégias de planeamento; CARTAS AO DIRECTOR - inserção de

objecções ou comentários referentes a artigos publicados na Revista «DOR», bem como observações ou experiências que possam facilmente ser resumidas; a Revista «DOR» incluirá outras secções, como: editorial, boletim informativo aos sócios (sempre que se justificar) e ainda a reprodução de conferências, protocolos e novidades terapêuticas que o Conselho Editorial entenda merecedores de publicação.

4. Os textos deverão ser escritos configurando as páginas para A4, numerando-as no topo superior direito, utilizando letra Times tamanho 12 com espaços de 1.5 e incluindo as respectivas figuras e gráficos, devidamente legendadas, no texto ou em separado, mencionando o local da sua inclusão.

5. Os trabalhos deverão mencionar o título, nome e apelido dos autores e um endereço. Deverão ainda incluir um resumo em português e inglês e mencionar as palavras-chaves.

6. Todos os artigos deverão incluir a bibliografia relacionada como os trabalhos citados e a respectiva chamada no local correspondente do texto.

7. A decisão de publicação é da exclusiva responsabilidade do Conselho Editorial, sendo levada em consideração a qualidade do trabalho e a oportunidade da sua publicação.

Currículo do autora da capa

Ana Couceiro. Médica, chefe de Serviço de Obstetrícia, iniciou a sua atividade como artista plástica em 1998, frequentando desde então cursos livres de desenho e pintura. Participou, desde 1998, em 17 exposições individuais e 70 coletivas, em Portugal e no estrangeiro. É sócia do Movimento Artístico de Coimbra (MAC), da Sociedade Portuguesa de Escritores e Artistas Médicos (SOPEAM), da galeria de arte do Auto-Clube Médico Português (ACMP) e da Sociedade Nacional de Belas Artes (SNBA). Está representada em coleções particulares e oficiais.

Participou na *Artexpo New York* 2008 e 2009, e na Feira Puro Arte Vigo 2008. Ganhou o 1.º prémio de pintura Mário Botas (SOPEAM) em 2003. Obteve menção honrosa no concurso de pintura da Ordem dos Médicos da zona centro, integrado no II encontro «Ser médico», em outubro de 2003.

Recebeu o 1.º prémio no concurso organizado pelo grupo Sonae, para a representação de Coimbra na *CowParade* Lisboa.

Realizou uma pintura ao vivo de modelo tridimensional, intitulado «Coimbra, cidade do conhecimento», exposto em Lisboa a partir de maio até finais de agosto de 2006, com leilão que reverteu para causas sociais. Fez a ilustração da capa do livro «Ser médico, ser solidário» editado pelo Sindicato dos Médicos da zona centro, em 2006.

Está representada no guia d'Arte 2009, editado pela artes e leilões, e em livros de arte nacionais e internacionais.



© 2013 Permanyer Portugal

Av. Duque d'Ávila, 92, 7.º E - 1050-084 Lisboa
Tel.: 21 315 60 81 Fax: 21 330 42 96

ISSN: 0872-4814

Dep. Legal: B-17364/2000

Ref.: 1095AP121



Impresso em papel totalmente livre de cloro

Impressão: CPP – Consultores de Produções de Publicidade, Lda.



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

Reservados todos os direitos.

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

Mensagem do Presidente da APED

Duarte Correia

2013, ano de crise!... de um país que tarda a reencontrar-se, numa situação que a todos nos atinge, que nos perturba e nos atormenta. Crise de valores e de referências, a que não estamos alheios, consequente e consequência das alterações sócio económicas vivenciadas, de dificuldades acrescidas para todos os portugueses, em que a APED não será exceção!...

Dirijo-me, na qualidade de presidente de uma direção por vós eleita, que inicia o terço final do seu mandato, crendo que esta terá estado, porventura, aquém das vossas expectativas, desejos, ou necessidades, mas que apesar das várias vicissitudes e da ..., tem tentado combater a letargia, evitar o conformismo, antítese do dinamismo que gostaríamos que fosse sinónimo da nossa atividade. Sociedade que desejamos plural, plena e participativa, um espaço de abrangência para todos os que se dedicam ao estudo e ao tratamento da dor, entidade facilitadora na percussão dos objetivos que todos pugnamos, consagrados nos estatutos da APED. As vossas sugestões, as críticas, o envolvimento e o empenho de todos vós é fundamental, pois só assim será possível atingirmos as metas a que nos propusemos.

Este ano organizaremos duas atividades que terão, na nossa opinião, algum impacto mediático, traduzindo-se num despertar da opinião pública e dos media para o tema DOR. Refiro-me ao XXII aniversário da APED, vocacionado para a sociedade civil, que se comemorará em Lisboa, e ao IV congresso interdisciplinar de dor que decorrerá no Porto, nos dias 17, 18 e 19 de outubro, integrando neste evento as comemorações do Dia nacional de luta contra a dor.

Porque pretendemos um congresso participativo, provido de um programa científico válido, bem estruturado, dotado da maior consistência científica, atrativo, abrangendo e captando um vasto número de interessados das mais variadas áreas dedicadas ao tratamento da dor, convido-vos a apresentarem as vossas propostas e sugestões, enviando-as para o meu e-mail fcor@netmadeira.com, ou para o secretariado da APED tavaresa@med.up.pt.

A nossa atividade não se esgotará nestes dois momentos! Organizaremos, no decorrer deste ano, diversas eventos de dimensões variadas, com temas diversificados, destinados a diferentes públicos. Incentivaremos os grupos de trabalho existentes ou a formar, pugnaremos que a sociedade mantenha o seu dinamismo, que desejaríamos que fosse acrescido, envolvendo um número maior de sócios e todos os parceiros individuais ou coletivos com interesse ou dedicados à medicina da dor.

Manteremos uma gestão, de acordo com as vivências atuais, integrados num contexto de algumas restrições, sem descuidar jamais os objetivos da APED, uma sociedade científica de natureza não lucrativa, consagrados nos seus estatutos (promover o estudo, o ensino e a divulgação dos mecanismos fisiopatológicos, meios de prevenção, diagnóstico e terapêutica da dor).

Por estes motivos, manteremos a parceria para atribuição das bolsas de formação APED/JANSEN, e suportaremos integralmente as outras bolsas de formação atribuídas no ano anterior, que serão denominadas prémio APED/bolsas de formação em medicina da dor (duas de natureza clínica e uma destinada às ciências básicas).

Creemos que estas bolsas de formação na área da dor, destinadas a todos aqueles que exercem atividade clínica ou de investigação, serão um contributo modesto, mas é o atualmente possível nas atuais circunstâncias. O seu regulamento (cujos estágios serão realizados no estrangeiro), prazos, condições de candidatura e outras informações estarão disponíveis no nosso portal www.aped-dor.com, a partir do início de abril de 2013, sendo o anúncio dos laureados efetuado em junho, no decorrer do XXII aniversário da APED.

Procuraremos, de forma ativa, manter as parcerias já estabelecidas para atribuição dos prémios: Vou desenhar a minha dor, Revista dor, Jornalismo/dor, e procederemos, a exemplo dos anos anteriores, à sua entrega no Dia nacional de luta contra a dor.

A extinção da CNCDOR e a sua possível substituição por grupo(s) de trabalho no âmbito da DGS implica um acréscimo de responsabilidade da APED na sensibilização dos decisores e do poder político. A maior celeridade na publicação em Portaria da Tabela de Medicina da Dor, sucessivamente protelada e adiada, cujos trabalhos se iniciaram no longínquo ano de 2009, no âmbito da CNCDOR, e posteriormente desenvolvidos e concluídos na ACSS (Administração Central dos Sistemas de Saúde, IP), constitui um objetivo primordial e incontornável, pelo que continuaremos a desenvolver todos os esforços na sua almejada concretização.

Recordo-vos ainda que este ano, em outubro, terá lugar a eleição dos corpos sociais da APED, cujas propostas de alternativa serão um símbolo e um exemplo de maturidade de uma sociedade que pretende uma continuidade na evolução e não apenas uma evolução na continuidade.

Até breve

Editorial

Graça Mesquita

Ador é fundamental para a sobrevivência de um organismo, constituindo um sinal de alarme indispensável na detecção de lesões e patologias diversas.

A dor aguda é o tipo mais frequente de dor, sendo responsável por mais de dois terços das idas ao serviço de urgência¹. Apesar de todos os avanços nesta área, continua a verificar-se um controlo inadequado. A dor aguda não controlada causa desconforto e sofrimento, aumenta o risco de morbilidade, tempo de internamento e risco de cronicização². Toda a dor crónica, nalgum momento, foi uma dor aguda³.

Neste número, são apresentadas situações de dor aguda no contexto de doenças crónicas. São exemplos, a mucosite oral, um importante evento adverso da terapêutica antineoplásica e as crises vaso-oclusivas na drepanocitose.

Quando ultrapassada essa função de alerta, a dor, ao tornar-se crónica, perde em grande parte a sua importância fisiológica e torna-se fonte de morbilidade, perda de funcionalidade e qualidade de vida.

A dor crónica pós-cirúrgica apresenta uma prevalência elevada, variável com o tipo de cirurgia². As suas consequências são significativas, não só em termos de sofrimento individual e redução da qualidade de vida, mas também nos custos elevados dos cuidados de saúde². São várias as estratégias sugeridas como possibilidade

de um efeito preventivo, que incluem o uso de técnicas cirúrgicas que reduzam a lesão do nervo, o uso de anestesia/analgesia regional e a administração de fármacos anti-hiperálgicos. Todavia, não existem dados suficientes para sugerir protocolos com efetividade comprovada. É apresentado um artigo com uma reflexão crítica sobre os fatores de risco e estratégias preventivas de intervenção psicológica, para prevenir a dor crónica pós-cirúrgica.

Apesar de a evidência científica se basear em ensaios clínicos aleatorizados, estes não são a única fonte de informação. Os estudos observacionais permitem avaliar a efetividade dos vários tratamentos nos nossos doentes, os seus efeitos a longo prazo, levando a modificações de atitudes.

Neste número é descrito um estudo observacional, numa situação de dor crónica pós-cirúrgica, a dor fantasma, em doentes submetidos a amputação por doença vascular arterial.

Bibliografia

1. Cordell WH, Keene KK, Giles BK, Jones JB, Jones EH, Brizendine EJ. The high prevalence of pain in emergency medical care. *Am J Emerg Med.* 2002;20:165-9.
2. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth.* 2008;10:77-86
3. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother.* 2009;9:723-44.

Dor nas Crises Vaso-oclusivas – O Grande Problema da Drepanocitose

Sonia Gonçalves Leocádio e R. Gerivaz e M. Silva

Resumo

A dor causada pelas crises vaso-oclusivas é a razão mais comum de ida à urgência num doente com drepanocitose. A falta de experiência em lidar com estas crises e o medo associado ao uso dos opióides – dependência e efeitos adversos – faz com que os profissionais de saúde sejam muitas vezes a maior barreira para um controlo efetivo da dor. A dor causa sofrimento desnecessário e reduz significativamente a qualidade de vida. É importante reconhecer precocemente as crises, identificar e corrigir as suas causas, controlar a dor aguda de forma rápida e eficaz e prevenir episódios futuros.

Palavras-chave: Drepanocitose. Crises vaso-oclusivas. Dor aguda. Controlo da dor. Opióides.

Abstract

Pain caused by vaso-occlusive crisis is the primary reason that patients with sickle cell disease seek medical care in hospital emergency departments. Major barriers to effective management of pain are clinicians' limited knowledge of sickle cell disease and biases against opioid use – addiction and side effects. Inappropriate treatment leads to unnecessary suffering and potentially fatal complications. It is important to recognize a pain crisis early, to correct the inciting causes, to control acute pain promptly and effectively and prevent future vaso-occlusive crises. (Dor. 2013;21(1):5-8)

Corresponding author: Sonia Gonçalves Leocádio, smgg84@hotmail.com

Key words: Sickle cell disease. Vaso-occlusive crises. Acute pain. Pain control. Opioids.

Introdução

A dor causada pela oclusão microvascular é a principal razão de ida à urgência e de internamento em doentes com drepanocitose, sendo responsável por cerca de 95% das admissões hospitalares¹.

Cerca de 30% dos doentes tem poucos ou nenhuns episódios de dor, 50% tem episódios ocasionais e 20% tem crises semanais ou mensais requerendo observação médica¹. A frequência dos episódios de dor aumenta na segunda década de vida e diminui depois dos 40 anos por razões ainda desconhecidas. Mais de três episódios por ano estão associados a uma baixa esperança média de vida^{1,2}.

A natureza da doença é crónica mas a maioria das suas complicações são agudas devido às

crises de dor recorrentes – a sua característica¹. A abordagem do controlo da dor tem de incluir medidas para tratar a dor aguda, prevenir futuras crises vaso-oclusivas e gerir as sequelas que podem resultar de múltiplos e recorrentes enfartes.

O objetivo deste trabalho foi abordar o tratamento das crises vaso-oclusivas, apontar as suas principais causas e fazer um ponto de situação sobre o estado da arte no seu controlo, tendo como base artigos publicados e a experiência no nosso serviço.

Fisiopatologia

A anemia de células falciformes é uma doença hematológica hereditária e crónica sem cura até à data, exceto raros casos bem sucedidos de transplante de medula óssea.

A lesão molecular inerente a esta patologia reside numa mutação (GAG à GTP) no exão 1 do gene da β -globina que resulta na substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia polipeptídica da β -globina². Esta modificação dá origem à hemoglobina S (HbS), sendo responsável por alterações na forma dos

glóbulos vermelhos que adquirem a forma de foice (drepanócitos), tornando-se menos deformáveis. A obstrução do fluxo sanguíneo, decorrente dessa alteração na forma, resulta em hipoxemia local, recorrência do processo de falciformização, dano tecidual e dor³.

As complicações desta patologia são várias e podem afetar todos os órgãos e/ou tecidos do corpo. A vaso-oclusão é responsável por uma variedade de complicações clínicas: crises de dor, úlceras de perna, abortos espontâneos e insuficiência renal.

Fatores predisponentes¹

Fatores genéticos, celulares e ambientais são três causas que parecem estar relacionadas com a frequência e gravidade das crises de dor aguda. No entanto, na maioria das vezes, não se consegue identificar a causa subjacente².

Os fatores genéticos incluem o nível de hemoglobina fetal (HbF), a co-hereditariedade da talassemia (α ou β) e de outras variantes hemoglobínicas como a hemoglobina C (HbC). Quanto maior o nível de HbF mais ligeira será a patologia e menos frequentes serão as crises. A existência de co-hereditariedade de α ou β -talassemia ou de HbC também está associada a um menor número de crises. Os fatores celulares estão associados a uma diminuição da deformabilidade dos eritrócitos. Doentes com níveis de hemoglobina (Hb) relativamente elevados têm geralmente mais crises que aqueles com níveis baixos^{1,2}. Outras razões que podem precipitar estas crises são o *stress* (físico, traumático e emocional), alterações climáticas, exposição ao frio, desidratação, consumo de álcool, infeções, gravidez, fadiga e esforço físico.

Dor

Na drepanocitose a dor pode ser aguda ou crónica. A dor aguda em doentes drepanocíticos é causada por isquemia que resulta da oclusão microvascular pelos eritrócitos falciformes, devido à sua menor deformabilidade, levando o doente à urgência com necessidade de analgésicos endovenosos.

A dor é descrita como sendo latejante, tipo «facada» e intensa. Os locais mais afetados são a região torácica, pernas, joelhos, braços e abdómen, por ordem decrescente de frequência. A intensidade da dor é tipicamente superior a 6 na escala numérica (0 traduz ausência de dor e 10 corresponde à sua maior intensidade).

A dor que ocorre entre os episódios é geralmente menos intensa e pode ser controlada no domicílio com analgésicos orais, sendo muitas vezes referida como dor crónica assim como a dor associada às crises recorrentes, responsáveis pela destruição óssea, das articulações e órgãos³.

Episódios de dor frequentes levam ao desespero, depressão e à apatia, interferindo nas

atividades de vida diárias e diminuindo significativamente a qualidade de vida.

Para a avaliação da dor devem ser utilizadas escalas⁴. A escala numérica é importante para quantificar a intensidade da dor e é útil para ajustar as doses dos analgésicos; a escala de alívio de dor permite comparar o grau de alívio que foi atingido relativamente ao dia de entrada na urgência; a escala de distribuição espacial é importante para determinar a extensão envolvida e para distinguir a dor causada pelas crises vaso-oclusivas da causada por outras complicações.

Abordagem

Como já foi referido anteriormente, a dor causada pelas crises vaso-oclusivas é muitas vezes subtratada devido à preocupação relacionada com a dependência e a tolerância aos opióides, sedação excessiva e depressão respiratória. Os médicos evitam prescrever de forma apropriada sobrestimando o risco de dependência associada a estes fármacos³. No entanto, a dependência de opióides em drepanocíticos está descrita como sendo inferior a 3%⁴.

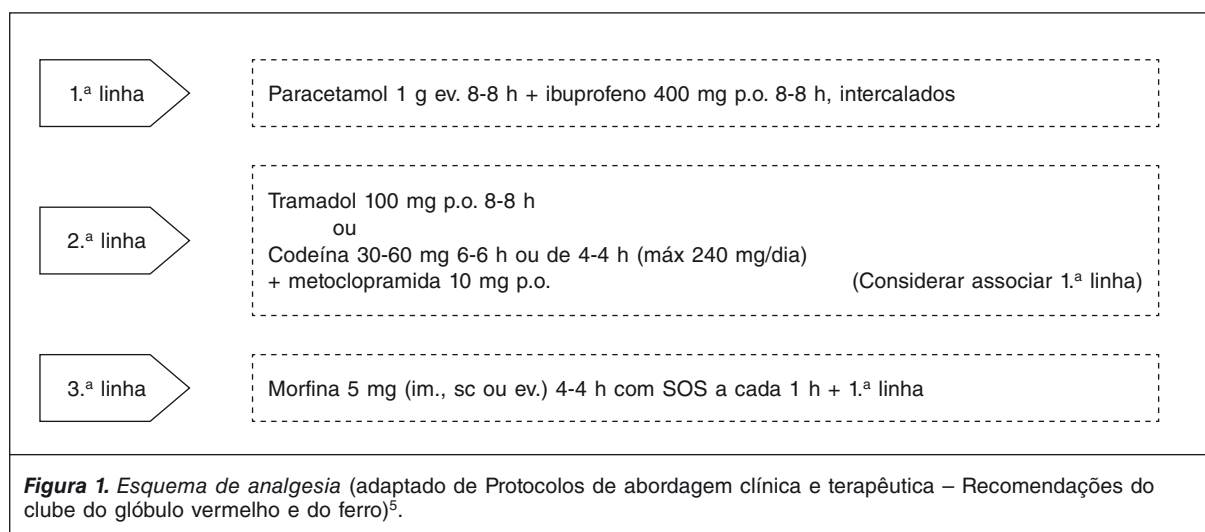
O controlo da dor deve seguir os três passos da «escada analgésica» recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A escolha do analgésico e da sua dose deve ser baseada na intensidade da dor de cada doente.

Episódios de dor aguda ligeira-moderada são geralmente tratados no domicílio usando uma combinação de medidas farmacológicas e não farmacológicas. A dor ligeira é tratada com analgésicos não opióides, e a intensa requer a sua associação.

Quando a dor não é controlável no domicílio, o doente recorre à urgência. Aí a analgesia deve ser administrada dentro de 15 min após a admissão, sendo tratada como emergência médica. O contacto com o hematologista deve ser precoce. A abordagem dos «8 A» é uma excelente mnemónica de abordagem na crise dolorosa na drepanocitose⁵ (Tabela 1).

Tabela 1. Abordagem da crise dolorosa na drepanocitose

Ar	Ambiente arejado + suplementação de O ₂ por SN ou máscara
Água	Hidratar p.o. e ev. (dextrose em soro)
Analgesia	Escalada analgésica personalizada
Aquecer	Evitar o frio e a consequente vasoconstrição periférica
Antipirético	Se existir febre
Antibiótico	Febre, suspeita de foco infeccioso como desencadeante
Alcalinizar	Se existir acidose (bicarbonato sódio)
Ácido fólico	Introduzir ou reintroduzir, verificar toma



O paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides (AINE) são os fármacos indicados para a dor ligeira-moderada (Fig. 1). O cetorolac é o AINE mais potente⁵.

Nos casos de dor moderada deve-se considerar a administração de opióides *minor*, como o tramadol e a codeína, aumentando a sua dose conforme necessário.

De referir os cuidados a ter aquando do uso da morfina: o controlo da dor, a saturação periférica de oxigénio (SpO₂) e a frequência respiratória deverão ser monitorizados de 2-2 h². Se surgir depressão respiratória grave, deve administrar-se naloxona (100-200 µg ev. repetido a cada 2 min, seguido de perfusão, se necessário, para prevenir a recorrência da hipoventilação).

Em relação à dor crónica, o fentanilo pode ser usado de forma transdérmica (ação com cerca de 48-72 h de duração), permitindo um efeito analgésico contínuo de forma não-invasiva.

Hidratação

Os doentes com drepanocitose têm menor capacidade de concentração urinária (hipostenúria) e são particularmente suscetíveis a diarreia e vômito. Um doente que não seja capaz de ingerir fluidos em quantidades adequadas deverá fazer hidratação ev. Deve iniciar-se um regime de hiper-hidratação com 150% das necessidades basais logo após admissão hospitalar: administrar 1,5 l/m²/dia (até 3 l/dia).

Hidroxiureia

A hidroxiureia aumenta a produção da HbF e reduz a gravidade da doença, nomeadamente a frequência das crises dolorosas, ao prevenir a formação de polímeros de HbS. É iniciada na dose de 500 mg/dia, e após 6-8 semanas é aumentada para 1.000 mg/dia. A dose de

manutenção é entre 1.000-2.000 mg/dia dependendo da toxicidade hematológica (monitorizar valores de hemograma todas as 6 semanas). O aumento do volume corpuscular médio (VGM) é um bom marcador do aumento dos níveis de HbF⁶. Alguns estudos demonstram um aumento da qualidade de vida (QoL) nos doentes que cumprem esta medicação – tema ainda controverso⁷.

No domicílio e após uma crise aguda, a maioria dos doentes precisa de opióides orais numa dose equivalente à que foi necessária para o controlo da dor enquanto esteve internado (Tabela 2).

Tabela 2. Abordagem da dor aguda nos adultos

- Rápida abordagem clínica
- Se dor intensa e/ou analgesia oral insuficiente são necessários opióides:
Morfina 0,1 mg/kg ev. ou sc. de 20-20 min até controlo da dor, e depois 0,05-0,1 mg/kg todas as 2-4 h ev. ou sc.
- Administrar analgésicos não opióides adjuvantes: paracetamol, ibuprofeno, diclofenac, cetorolac
- Prescrever laxantes e antieméticos, conforme necessário
- Monitorizar dor, sedação, sinais vitais, frequência respiratória e saturações de oxigénio de 30-30 min até controlo da dor e estabilização; a partir daí monitorizar de 2-2 h
- Administrar doses de resgate de analgesia 30-30 min se dor apesar da terapêutica: 50% da dose de manutenção
- Se frequência respiratória < 10 ciclos/min, administrar naloxona 100 µg ev. 2-2 min
- Reduzir analgesia 2-3 dias depois e substituir dose endovenosa por equivalente oral
- Alta do doente quando a dor está controlada

Adaptado de Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease⁸.

Conclusão

A crise dolorosa causada pela vaso-oclusão é a característica predominante da drepanocitose e a razão principal do internamento destes doentes pela necessidade de administração terapêutica endovenosa.

As normas de orientação publicadas diferem, de alguma forma, na recomendação das doses dos opióides. A *American Pain Society* (APS)⁹ sugere que a dose inicial de morfina seja 5-10 mg para adultos com igual ou mais de 50 kg com repetição de um quarto ou de metade da dose todos os 15-30 min até alívio sintomático. A *British Committee for Standards in Hematology* (BCSH)⁸ sugere que a dose de morfina seja 0,1 mg/kg com repetição da dose 20-20 min até controlo algico. No entanto e de uma forma geral, as normas de orientação recomendam que dor ligeira-moderada deva ser controlada com AINE ou paracetamol. Quando a dor persiste deve associar-se um opióide. Na dor moderada-intensa e/ou persistente deve aumentar-se a sua dose. A escolha do fármaco e a sua dose devem ter como base a intensidade da dor e a história pessoal do doente.

Perante um doente em crise aguda deve controlar-se rapidamente a dor, identificar a possível causa desencadeante, minimizar as complicações e prevenir crises futuras.

Aos doentes e familiares deverá ser referida a importância do cumprimento da medicação analgésica e a necessidade de o doente ter consigo os fármacos habituais, o que vai contribuir

para um melhor controlo da dor no domicílio; o objetivo é diminuir as idas à urgência e o número de internamentos.

Apesar de ser uma patologia crónica na sua natureza, a drepanocitose é caracterizada por várias complicações agudas sendo que a dor, quando mal controlada, é a principal responsável pela diminuição da qualidade de vida do doente¹⁰. Estão estudos a decorrer para demonstrar este facto uma vez que há dados ainda controversos¹¹.

Bibliografia

1. Ballas SK, et al. Beyond the definitions of the phenotypic complications of sickle cell disease: an update on management. *The Scientific World Journal*. 2012.
2. Hoffman Hematology. 6th ed.
3. Solomon LR. Treatment and prevention of pain due to vaso-occlusive crises in adults with sickle cell disease: an education void. *Blood*. 2008;111:997-1003.
4. Yale SH, et al. Approach to the vaso-occlusive crisis in adults with sickle cell disease. *American Family Physician*. 2000;61(5):1349-56.
5. Protocolos de abordagem clínica e terapêutica. Recomendações do clube do glóbulo vermelho e do ferro, 2011.
6. Da Silva L. The burden and quality of life of caregivers of sickle cell anemia patients taking hydroxyurea versus those not taking hydroxyurea. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(4):270-4.
7. Darbari DS, Panepinto JA. What is the evidence that hydroxyurea improves health-related quality of life in patients with sickle cell disease? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;290-1.
8. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2003;120:744-52.
9. Jacob E. *American Pain Society. Pain Manag Nurs*. 2001;2(4):121-31.
10. Anie KA, et al. Patient self-assessment of hospital pain, mood and health-related quality of life in adults with sickle cell disease. *BMJ Open*. 2012;2:e001274.
11. Panepinto JA. Health-related quality of life in patients with hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;284-9.

Dor Fantasma após Amputação dos Membros Inferiores: um Estudo Piloto

Luisa Sousa Valente¹, Salomé Pestana Cruz¹, Lurdes Gonçalves Castro¹ e Marta Alves²

Resumo

Introdução. A incidência de dor fantasma após amputação do membro inferior é de 80%. A sua frequência e intensidade tendem a diminuir ao longo do tempo, mas 5-10% dos doentes mantêm dor intensa, com impacto significativo na qualidade de vida. O objetivo deste estudo piloto foi avaliar a incidência da dor fantasma numa coorte histórica de doentes submetidos a amputação do membro inferior, associando-a às técnicas anestésicas e analgesia perioperatórias.

Métodos. Identificação dos casos (grupos de diagnósticos homogêneos, GDH) e revisão dos processos clínicos para obtenção de dados demográficos e clínicos. Foi aplicado um questionário telefónico para avaliação da dor fantasma.

Resultados. Nos 34 doentes, a incidência de dor fantasma foi de 76,5% e a prevalência à data da aplicação do questionário foi de 70,6%, com 15,4% de dor intensa. Ao longo do tempo, verificou-se uma redução progressiva da intensidade da dor em 53,8%, agravamento em 3,8%, e 7,7% dos doentes deixou de ter dor. A técnica anestésica e analgesia não influenciaram a incidência de dor fantasma, mas todos os doentes sem dor fantasma fizeram tramadol no pós-operatório. A incidência de dor fantasma foi superior nos doentes com cirurgia prévia no membro amputado.

Conclusão. Este estudo mostrou uma taxa de incidência e padrão de evolução da dor fantasma semelhante à literatura. Os resultados obtidos apontam para a necessidade da existência de protocolos perioperatórios, do seguimento ambulatorial destes doentes e de estudos de efetividade que complementem os ensaios clínicos existentes.

Palavras-chave: Dor fantasma. Amputação de membros inferiores. Perioperatório.

Abstract

Introduction: The incidence of phantom pain after amputation of the lower limb is 80%. The frequency and intensity of this condition tend to decrease over time, but 5-10% of patients maintain severe pain, with significant impact on quality of life. The aim of this pilot study was to evaluate the incidence of phantom pain in a historical cohort of patients undergoing lower limb amputation, and correlate it to the anesthetic and perioperative analgesia.

Methods: Identification of cases (GDH) and review of the clinical records to obtain demographic and clinical data. Application of a telephone survey to assess the phantom pain.

Results: In 34 patients, the incidence of phantom pain was 76.5% and the prevalence at the time of the questionnaire was 70.6%, with severe pain in 15.4%. Over time, there was a progressive reduction in pain intensity in 53.8% of the patients, an increase in 3.8%, and disappearance in 7.7%. The anesthesia and analgesia did not influence the incidence of phantom pain, but all patients without phantom pain underwent postoperative analgesia with tramadol. The incidence of phantom pain was higher in patients with previous surgery on the amputated limb.

Conclusion: This study showed an incidence rate and pattern of evolution of phantom pain similar to the literature. The results point to the need for perioperative protocols, outpatient follow-up and effectiveness studies that complement the existing clinical trials. (Dor. 2013;21(1):9-15)

Corresponding author: Luisa Sousa Valente, valente_luisa@hotmail.com

Key words: Phantom pain. Lower limb amputation. Perioperative.

¹Serviço de Anestesiologia

Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.

²Gabinete de Análise Epidemiológica e Estatística

Centro de Investigação

Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.

E-mail: valente_luisa@hotmail.com

Introdução

Após amputação dos membros inferiores cerca de 80% dos doentes desenvolvem dor fantasma, definida como sensação dolorosa percebida no membro amputado¹. É descrita como câibra, ardor, formigueiro ou dor em facada, e tem impacto significativo nas atividades diárias e na qualidade de vida dos doentes¹. Frequentemente coexiste com sensação fantasma (qualquer sensação não-dolorosa no membro ausente) e com dor localizada no coto de amputação¹⁹.

Pode ter início imediatamente após a amputação ou anos mais tarde. Em 72% dos doentes manifesta-se na primeira semana após amputação, e a sua incidência aos 6 meses e aos 2 anos é de 65 e 59%, respetivamente^{1,15}. A dor é tipicamente intermitente e raramente constante⁴. A frequência e intensidade da dor tendem a diminuir ao longo do tempo, mas 5-10% dos doentes mantêm dor intensa^{19,22}.

Os fatores de risco para o aparecimento de dor fantasma incluem dor intensa pré-amputação, estímulos dolorosos excessivos no intraoperatório, tratamento inadequado da dor aguda pós-operatória^{23,26}, dor residual no coto da amputação²³ e fatores psicológicos e afetivos (*stress*, ansiedade, depressão^{5,8}, catastrofização da dor²⁴). O género feminino e a etiologia da amputação foram apontados como fatores de risco em alguns estudos, mas outros não confirmaram esses resultados^{4,9,10,13,23}. Os fatores preditivos para dor fantasma crónica (6 meses, 1 e 2 anos) são a intensidade da dor fantasma aguda e a intensidade da dor pré-amputação¹¹, sendo que a influência da duração da dor pré-amputação apresenta resultados contraditórios em diferentes estudos^{11,15,18}.

A maioria dos tratamentos existentes são ineficazes e pouco dirigidos aos complexos mecanismos da dor fantasma, que incluem fatores centrais, periféricos e psicológicos⁹. A analgesia preventiva, nomeadamente por bloqueio epidural e perineural, administração de opióides, cetamina, clonidina e gabapentina no período perioperatório, mostrou reduzir a incidência de dor fantasma em múltiplos estudos^{3,4,14,16}, mas não mostrou qualquer benefício em outras séries^{7,12,17,18,20,21,25}.

O objetivo deste estudo foi avaliar a incidência e características da dor fantasma em doentes submetidos a amputação do membro inferior, associando-a às técnicas anestésicas e analgésicas aplicadas no período perioperatório.

Métodos

Estudo piloto numa coorte histórica dos doentes submetidos a amputação do membro inferior no serviço de cirurgia vascular de um centro hospitalar terciário de referência da área metropolitana de Lisboa, durante o ano de 2011.

A identificação dos casos foi feita pelo sistema informático de codificação (GDH), selecionando-se todos os doentes com amputação pelo

joelho ou a nível proximal ao joelho devido a doença vascular periférica. Em março de 2012 procedeu-se à revisão dos processos clínicos de modo a excluir aqueles que foram transferidos para a unidade de cuidados intensivos no pós-operatório imediato e aqueles que faleceram antes da data do estudo.

Os doentes selecionados foram descritos quanto à idade, género, grau da classificação ASA da American Society of Anesthesiologists, comorbilidades, antecedentes cirúrgicos vasculares dos membros inferiores, técnica anestésica, analgesia, intensidade da dor à chegada à unidade de dor vascular (UDV) e dor máxima durante a permanência na mesma (com base nos registos da UDV). A classificação da intensidade de dor na UDV foi feita através da escala numérica de dor com valor mínimo de 0 (ausência de dor) e valor máximo 10 (dor máxima), considerando-se dor ligeira entre 1-3, dor moderada de 4-7, e dor intensa entre 8-10.

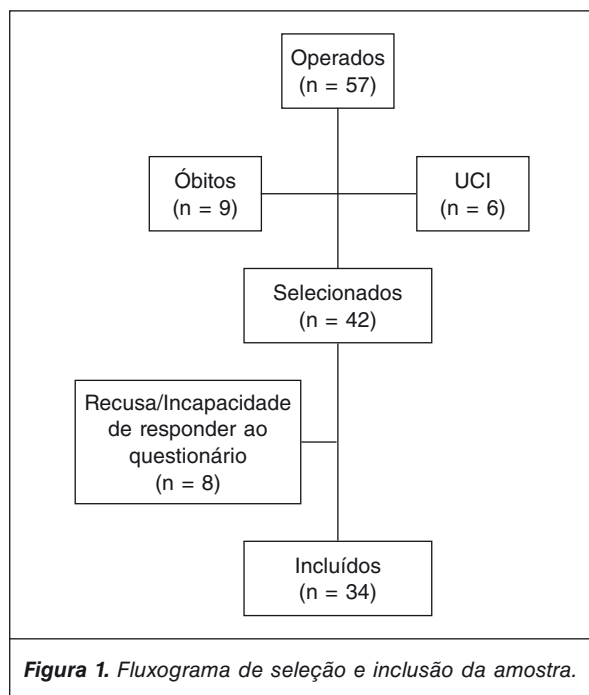
Aplicou-se um questionário telefónico fechado em março de 2012 sobre a presença de dor fantasma, dor no coto da amputação e sensação de membro fantasma, data de início da dor fantasma, padrão de evolução (aumentou/igual/diminuiu/desapareceu), intensidade inicial e atual da dor fantasma (escala numérica de dor), frequência e presença de dor prévia à amputação. Foram excluídos os doentes que não responderam ao inquérito telefónico por recusa ou incapacidade.

A análise estatística incluiu a comparação das variáveis contínuas de distribuição normal com o teste t de Student e das variáveis categóricas com o teste χ^2 ou teste exato de Fisher, conforme adequado. Foi considerado o limiar de decisão de significância estatística de p de 0,05 (*one-sided*). Foi realizada análise multivariável por regressão logística (método *backward*) para explorar modelos explicativos do aparecimento de dor fantasma; as variáveis incluídas nos modelos testados foram selecionadas pela análise univariável. Os doentes excluídos do estudo não foram sujeitos a análise.

Resultados

Dos 57 amputados pelo joelho ou a nível proximal do membro inferior no serviço de cirurgia vascular durante o ano de 2011, foram excluídos 23 doentes (Fig. 1) devido a transferência para a unidade de cuidados intensivos no pós-operatório (6 doentes), morte (9 doentes) e recusa/incapacidade em responder ao questionário telefónico (8 doentes).

Na amostra efetiva de 34 doentes, 26 eram do género masculino. A média das idades na altura da cirurgia foi de 66 anos. O tempo médio decorrido entre a amputação e a aplicação do questionário telefónico foi de 246 dias (39-393 dias) e não houve diferença significativa entre o grupo de doentes com e sem dor



fantasma (teste de Mann-Whitney). Os dados clínicos dos participantes encontram-se descritos na tabela 1. Não se verificaram relações significativas entre os dados analisados e a incidência de dor fantasma, exceto para a presença de antecedentes de doença neurológica (acidente vascular cerebral).

Dor fantasma

A incidência de dor fantasma foi de 76,5% (26/34) e a prevalência à data da aplicação do questionário telefónico foi de 70,6% (24/34). A incidência de sensação de membro fantasma foi de 13,3% (4/30) e de dor no coto de amputação foi de 30,4% (7/23). Todos os doentes com dor no coto apresentaram dor fantasma. Apenas um dos quatro doentes com sensação de membro fantasma referiu concomitantemente dor fantasma (e também dor no coto). Cinco doentes (14,7%) não referiram dor ou sensações não dolorosas no membro amputado.

O aparecimento de dor fantasma ocorreu nas primeiras 24 h após amputação em 46,2% dos doentes, e nos primeiros 30 dias em 73%. Em 7,7% dos doentes a dor teve início entre 6 meses a 1 ano após a amputação. A mediana da intensidade inicial da dor foi 6 (mínimo 2 e máximo 10). A dor desapareceu em 7,7% dos doentes (2/26), diminuiu ao longo do tempo em 53,8% (14/26), manteve-se constante em 23% (6/26) e agravou em 3,8% (1/26), sendo que três doentes não responderam a esta questão. No momento do questionário telefónico a mediana da intensidade de dor fantasma foi 4 (mínimo 0 e máximo 9), sendo que quatro doentes referiram dor intensa (8-10). A frequência média foi

de 2,5 episódios dolorosos por semana e dois doentes afirmaram ter dor diariamente.

A presença de dor prévia à amputação foi verificada em 23 doentes (71,9%). A taxa de incidência de dor fantasma foi de 78,3% nestes doentes e de 66,7% dos doentes sem dor pré-operatória ($p = 0,654$). A maioria dos doentes tinha antecedentes de cirurgia vascular no membro amputado (76,5%) e destes, 84,6% desenvolveram dor fantasma ($p = 0,066$) (Tabela 1). A incidência de dor fantasma foi superior nos doentes com história de acidente vascular cerebral (patologia neurológica, $p = 0,031$). A aplicação do modelo de predição de dor fantasma avaliado por análise multivariada com regressão logística revelou que a possibilidade de ocorrência de dor fantasma é superior nos doentes com acidente vascular cerebral prévio (*odds ratio* [OR]: 8,247; intervalo de confiança [IC] 95%: 1,221-55,691; $p = 0,030$).

Técnicas anestésicas e analgésicas

Não se encontrou diferenças significativas na incidência de dor fantasma com a técnica anestésica utilizada (Tabela 2) (teste χ^2 ; $p = 0,33$). A maioria dos doentes (64,7%) foi submetida a anestesia geral balanceada, onze doentes (32,4%) a anestesia do neuroeixo e um doente foi amputado sob bloqueio de nervos periféricos.

A maioria dos doentes recebeu analgesia por via endovenosa: 85,2% tramadol (55,9% em *bolus* e 29,4% em perfusão contínua), 17,7% opióides fortes (5,9% em perfusão contínua e 11,8% por *patient-controlled analgesia*) e 5,9% cetamina (dose única no intraoperatório). Apenas 5,9% dos doentes foram submetidos a analgesia epidural com anestésico local e opióide forte desde o período intraoperatório até às 48 h de pós-operatório. A infiltração perineural e da ferida operatória com anestésico local foi realizada em 2,9 e 11,8% dos doentes, respetivamente. Todos os doentes receberam analgésicos *minor*, nomeadamente paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides. Em 41,2% dos doentes foi necessário administrar analgesia de resgate (opióide forte em 23,5%, tramadol em 2,9% e analgésicos *minor* em 17,6%).

A incidência de dor fantasma foi de 72,4% nos doentes que fizeram analgesia com tramadol (78,9% para tramadol em *bolus* e 60% para tramadol em perfusão contínua) e de 100% nos doentes que fizeram opióides fortes, cetamina e analgesia epidural. Todos os doentes sem dor fantasma foram submetidos a analgesia com tramadol (50% *bolus* e 50% perfusão) e analgésicos *minor*, sendo que dois tiveram necessidade de analgesia de resgate com *bolus* único de morfina. O único doente submetido a infiltração perineural não apresentou dor fantasma. A tabela 3 relaciona a analgesia prescrita com a percentagem de doentes com dor moderada-

Tabela 1. Relação entre os dados demográficos e clínicos e a incidência de dor fantasma				
	Amostra total (n = 34)	Doentes com dor fantasma (n = 26)	Doentes sem dor fantasma (n = 8)	p
Género				1,0*
Feminino	8 (23,5%)	6 (75%)	2 (25%)	
Masculino	26 (76,5%)	20 (76,9%)	6 (23,1%)	
Idade (média/DP)	66 (11)	65,2 (12,16)	69,4 (6)	0,359†
ASA				1,0*
2	2 (5,9%)	2 (100%)	0 (0%)	
3	32 (94,1%)	24 (75%)	8 (25%)	
Patologia cardíaca				1,0*
Sim	28 (82,4%)	21 (75%)	7 (25%)	
Não	6 (17,65)	5 (83,3%)	1 (16,7%)	
Patologia respiratória				1,0*
Sim	3 (8,8%)	3 (100%)	0 (0%)	
Não	31 (91,2%)	23 (74,2%)	8 (25,8%)	
Patologia renal				0,355*
Sim	8 (23,5%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	
Não	26 (76,5%)	21 (80,8%)	5 (19,2%)	
Patologia neurológica				0,031*
Sim	10 (29,4%)	5 (50%)	5 (50%)	
Não	24 (70,6%)	21 (87,5%)	3 (12,5%)	
Patologia endoc/metab				0,116*
Sim	21 (61,8%)	14 (66,7%)	7 (33,3%)	
Não	13 (38,2%)	12 (92,3%)	1 (7,7%)	
Outras patologias				1,0*
Sim	11 (32,4%)	9 (81,8%)	2 (18,2%)	
Não	23 (67,65)	17 (73,9%)	6 (26,1%)	
Cirurgia vascular prévia				0,066*
Sim	26 (76,5%)	22 (84,6%)	4 (15,4%)	
Não	8 (23,5%)	4 (50%)	4 (50%)	
Dor prévia à cirurgia				0,654*
Sim	23 (71,9%)	18 (78,3%)	5 (21,7%)	
Não	9 (28,1%)	6 (66,7%)	3 (33,3%)	

DP: desvio padrão.
*Teste exato de Fisher (two-sided).
†Teste t de Student.

-intensa durante o internamento na UDV e com a incidência de dor fantasma. Não se encontrou diferença significativa entre a intensidade de dor durante o internamento na UDV e a incidência de dor fantasma ($p = 0,44$), assim como entre a modalidade analgésica e a incidência de dor fantasma.

Níveis de dor no pós-operatório imediato

Na admissão na UDV (pós-operatório imediato), 73,5% dos doentes apresentaram-se sem dor mas 11,8% referiram dor intensa. Nestes dois grupos, a incidência de dor fantasma foi 72 e 75%, respetivamente.

Tabela 2. Incidência de dor fantasma consoante a técnica anestésica			
	Técnica anestésica n (%)	Doentes com dor fantasma (n = 26)	Doentes sem dor fantasma (n = 8)
Anestesia geral	22 (64,7%)	17 (77,3%)	5 (22,7%)
Bloqueio subaracnoideu	9 (26,5%)	7 (77,8%)	2 (22,2%)
Bloqueio sequencial	2 (5,9)	2 (100%)	0 (0%)
Bloqueio de nervos periféricos	1 (2,9%)	0 (0%)	1 (100%)

Tabela 3. Incidência de dor moderada-intensa durante internamento na UDV (escala numérica de dor ≥ 4) e incidência de dor fantasma nos doentes submetidos aos diversos protocolos analgésicos

	Analgésia n (%)	Dor moderada-intensa na UDV (%)	Dor fantasma	Sem dor fantasma
Analgésico <i>minor</i>	34 (100%)	13 (38,2%)	26 (76,5%)	8 (23,5%)
Tramadol	29 (85,2%)	10 (34,4%)	21 (72,4%)	8 (27,6%)
Opióide forte	8 (23,5%)	5 (62,5%)	8 (100%)	0
Ketamina	2 (5,9%)	1 (50%)	2 (100%)	0
Epidural	2 (5,9%)	0	2 (100%)	0
Infiltração ferida operatória	4 (11,8%)	3 (75%)	2 (50%)	2 (50%)
Infiltração perineural	1 (2,9%)	0	0	1 (100%)

Durante o internamento na UDV, 26,5% dos doentes mantiveram-se sem dor, sendo a incidência de dor ligeira de 35,3%, de dor moderada de 20,6% e de dor intensa de 17,6%. A incidência de dor fantasma foi semelhante nos vários níveis algóicos (75% nos doentes com dor ligeira, 85,7% na dor moderada e 83,3% na dor intensa), sendo menor (66,7%) nos doentes que não tiveram dor nas primeiras 48 h de pós-operatório, mas sem significância estatística.

Discussão

Neste estudo piloto, a taxa de incidência de dor fantasma e o seu padrão de evolução foram semelhantes ao relatado na literatura^{1,15,19}. Verificámos uma incidência de desaparecimento da dor fantasma de apenas 7,7%, e 23,5% dos doentes mantiveram dor moderada-intensa. A avaliação das implicações da dor fantasma na qualidade de vida dos doentes ultrapassou o âmbito deste estudo, mas há evidência dos efeitos negativos desta patologia a nível das atividades de vida diária, com relatos na literatura de compromisso do estilo de vida em média durante 1 semana por mês em 50% dos doentes, duração da dor superior a 15 h diárias em 25% dos doentes, aumento da taxa de desemprego e declínio das suas funções laborais^{1,8,19}. A maioria dos tratamentos existentes apresenta níveis de eficácia dececionantes¹, e muitos doentes evitam procurar ajuda médica por relutância em admitir dor numa parte do corpo que já não existe e medo de serem avaliados como tendo distúrbios psiquiátricos⁹. As informações prestadas aos doentes no pré-operatório e na altura da alta devem necessariamente incluir o risco de aparecimento de dor fantasma e indicações para o seu seguimento e tratamento no pós-operatório.

A dor pré-operatória e a dor intensa no pós-operatório imediato foram descritas como fatores de risco para dor fantasma^{23,26}, mas não foi possível confirmá-lo neste estudo. Têm sido

estudadas diversas intervenções para minimizar esse risco através de analgesia preventiva e da reabilitação precoce, mas com resultados muito díspares²⁶. Neste estudo, as amputações deveram-se a patologia vascular grave e muitos doentes tinham sido submetidos previamente a diversas tentativas de revascularização cirúrgica. A intensidade da dor pré-operatória não foi quantificada (por não haver registos clínicos e pelo viés de memória) mas é provável que os doentes com intervenções cirúrgicas prévias ao membro inferior amputado e com múltiplos internamentos hospitalares apresentassem dor pré-operatória de maior intensidade. De facto, verificámos que enquanto 84,6% dos doentes com antecedentes de cirurgia vascular no membro amputado desenvolveram dor fantasma, apenas 50% dos doentes sem intervenções vasculares prévias tiveram dor fantasma. Apesar de não termos demonstrado significância estatística desta associação, a evidência encontrada ($p = 0,066$) sugere que tal se possa dever à pequena dimensão deste estudo piloto.

Na instituição onde decorreu o estudo, a analgesia no período pré-operatório apresenta limitações semelhantes às descritas por Karanikolas, et al.¹⁶. A maioria dos doentes com dor não controlada com os regimes analgésicos convencionais são referenciados à UDV, mas o caráter de urgência da maioria das amputações dificulta a otimização da analgesia pré-operatória. Para além disso, as técnicas analgésicas referidas na literatura como sendo superiores no controlo de dor vascular nem sempre são aplicáveis, já que muitos doentes se encontram sob antiagregação plaquetária ou anticoagulação que contraindica a colocação de catéter epidural, e alguns doentes recusam a analgesia com fármacos opióides fortes. Neste estudo não foi possível demonstrar que algum regime anestésico ou analgésico seja superior na prevenção de dor fantasma, e não encontramos associação entre o controlo de dor durante as primeiras 48 h de pós-operatório e a incidência de dor fantasma.

Estudos com maior dimensão que o nosso sugerem a ação preventiva do controlo da dor no pós-operatório imediato^{3,4,14,16} enquanto outros não o demonstraram^{7,12,17,18,20,21,25}.

Todos os doentes sem dor fantasma foram submetidos a analgesia com tramadol associado a analgésicos *minor*. A eficácia do tramadol no tratamento da dor fantasma tem evidência de nível A, e a sua ação sobre os recetores opióides e recetores monoaminérgicos centrais apresenta vantagens no modelo etiológico da dor fantasma^{2,6}. Porém, neste estudo o tramadol foi o fármaco mais utilizado (85,2%) e associou-se a uma incidência de dor fantasma de 72,4%. Estes resultados evidenciam a necessidade de estudos de efetividade de grandes dimensões que complementem os ensaios clínicos.

Limitações

A principal limitação deste estudo foi a pequena dimensão da amostra que impossibilitou tirar conclusões estatisticamente significativas. A restrição temporal ao ano anterior pretendeu minimizar viés de memória durante a resposta ao inquérito telefónico. Cerca de 15,8% dos doentes amputados foram excluídos do estudo por morte prévia à data do estudo; assim, em estudos futuros será importante a aplicação mais precoce do inquérito telefónico de modo a reduzir estas perdas. A exclusão de doentes transferidos no pós-operatório imediato para outras unidades que não a UDV teve como objetivo garantir a uniformidade dos registos e da abordagem da dor. A resposta ao questionário telefónico de vários doentes foi impossibilitada ou comprometida por défices cognitivos demenciais ou sequelares de acidentes vasculares cerebrais. Estes doentes, assim como aqueles que se recusaram a responder ao questionário, não deverão ser ignorados em futuras avaliações. A análise estatística foi também prejudicada pela diversidade de técnicas anestésicas e analgésicas utilizadas.

Verificou-se alguma dificuldade dos doentes em descrever e quantificar as sensações dolorosas e não-dolorosas no membro fantasma. Este poderá ser um importante viés, assim como o risco de subestimar a incidência de dor fantasma por telefonemas realizados a doentes recentemente amputados, que poderão vir a desenvolver dor fantasma meses mais tarde. Este último viés poderá perder importância pelo facto de que o tempo mínimo entre a cirurgia e o telefonema ter sido 39 dias, o que abrange o pico de incidência de dor fantasma^{1,15} (neste estudo, apenas 11,7% dos doentes referiram início da dor após os 30 dias de pós-operatório).

Conclusão

Este estudo piloto demonstrou a importância da recolha de dados para auditoria da incidência de uma entidade tão frequente e subdiagnosticada

como a dor fantasma após amputação dos membros inferiores. O modelo de inquérito telefónico permite fazer um rastreio da presença de dor fantasma, mas as características inerentes a esta população exigem que este seja feito com uma periodicidade inferior à deste estudo, nomeadamente aos 6 meses de pós-operatório. O questionário telefónico tem a desvantagem de dificultar a avaliação de aspetos importantes desta patologia, como a qualidade de vida dos doentes e a eventual presença de défices cognitivos ou distúrbios depressivos.

Independentemente do objetivo da recolha de dados para auditoria, é essencial implementar um acompanhamento destes doentes no perioperatório e em ambulatório, com rastreio precoce da presença de dor fantasma e encaminhamento para unidades de dor crónica. Este estudo motivou a criação dum protocolo na instituição onde decorreu, para os doentes submetidos a amputação, que inclui a analgesia perioperatória, o diagnóstico de dor fantasma e a referência para a unidade de dor crónica.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Gabinete de Análise Epidemiológica e Estatística, Centro de Investigação do Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E., pelo apoio na análise estatística e revisão preliminar do artigo.

Bibliografia

- Alviar MJ, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; CD006380.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, et al., and Societies European Federation of Neurological. EFNS Guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010; 17:1113-e88.
- Bach S, Noreng MF, Tjellden NU. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain*. 1988;33:297-301.
- Borghesi B, D'Addabbo M, White PF, et al. The use of prolonged peripheral neural blockade after lower extremity amputation: the effect on symptoms associated with phantom limb syndrome. *Anesth Analg*. 2010;111:1308-15.
- Bosmans JC, Geertzen JH, Post WJ, Van der Schans CP, Dijkstra PU. Factors associated with phantom limb pain: a 31/2-year prospective study. *Clin Rehabil*. 2010;24:444-53.
- Hollingshead J, Duehmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006.
- Elizaga AM, Smith DG, Sharar SR, Edwards WT, Hansen ST Jr. Continuous regional analgesia by intraneural block: effect on post-operative opioid requirements and phantom limb pain following amputation. *J Rehabil Res Dev*. 1994;31:179-87.
- Ephraim PL, Wegener ST, MacKenzie EJ, Dillingham TR, Pezzin LE. Phantom pain, residual limb pain, and back pain in amputees: results of a national survey. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005; 86:1910-9.
- Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol*. 2002;1:182-9.
- Halbert J, Crotty M, Cameron ID. Evidence for the optimal management of acute and chronic phantom pain: a systematic review. *Clin J Pain*. 2002;18:84-92.
- Hanley MA, Jensen MP, Smith DG, Ehde DM, Edwards WT, Robinson LR. Pre-amputation pain and acute pain predict chronic pain after lower extremity amputation. *J Pain*. 2007;8:102-9.
- Hayes C, Armstrong-Brown A, Burstal R. Perioperative intravenous ketamine infusion for the prevention of persistent post-amputation pain: a randomized, controlled trial. *Anaesth Intensive Care*. 2004; 32:330-8.

13. Hill A. Phantom limb pain: a review of the literature on attributes and potential mechanisms. *J Pain Symptom Manage.* 1999;17:125-42.
14. Jahangiri M, Jayatunga AP, Bradley JW, Dark CH. Prevention of phantom pain after major lower limb amputation by epidural infusion of diamorphine, clonidine and bupivacaine. *Ann R Coll Surg Engl.* 1994;76:324-6.
15. Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain.* 1985;21:267-78.
16. Karanikolas M, Aretha D, Tsolakis I, et al. Optimized perioperative analgesia reduces chronic phantom limb pain intensity, prevalence, and frequency: a prospective, randomized, clinical trial. *Anesthesiology.* 2011;114:1144-54.
17. Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S, Vimtrup AS, Keller J, Jensen TS. A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain. *Anesthesiology.* 2006;105:1008-15.
18. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Kroner K, Christensen JH, Jensen TD. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain.* 1997;72:393-405.
19. Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. *Br J Anaesth.* 2001;87:107-16.
20. Pinzur MS, Garla PG, Pluth T, Vrbos L. Continuous postoperative infusion of a regional anesthetic after an amputation of the lower extremity. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78:1501-5.
21. Reuben SS, Ekman EF, Charron D. Evaluating the analgesic efficacy of administering celecoxib as a component of multimodal analgesia for outpatient anterior cruciate ligament reconstruction surgery. *Anesth Analg.* 2007;105:222-7.
22. Schley MT, Wilms P, Toepfner S, et al. Painful and nonpainful phantom and stump sensations in acute traumatic amputees. *J Trauma.* 2008;65:858-64.
23. Subedi B, Grossberg GT. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. *Pain Res Treat.* 2011;2011:864605.
24. Vase L, Egsgaard LL, Nikolajsen L, et al. Pain catastrophizing and cortical responses in amputees with varying levels of phantom limb pain: a high-density EEG Brain-Mapping Study. *Exp Brain Res.* 2012;218:407-17.
25. Wilson JA, Nimmo AF, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA. A randomised double blind trial of the effect of pre-emptive epidural ketamine on persistent pain after lower limb amputation. *Pain.* 2008;135:108-18.
26. Ypsilantis E, Tang TY. Pre-emptive analgesia for chronic limb pain after amputation for peripheral vascular disease: a systematic review. *Ann Vasc Surg.* 2010;24:1139-46.

Dor Aguda por Mucosite Oral em Doentes Oncológicos

Fábio Morgado Gomes¹, Lígia Costa² e Maria de Lurdes Batarda³

Resumo

A mucosite oral (MO) é um importante evento adverso dos tratamentos oncológicos. O seu mecanismo é complexo e assenta numa interação entre lesão inflamatória local, flora microbiana oral e imunossupressão medular. A ocorrência de MO depende de fatores de risco individuais e de fatores relacionados com o tipo de tratamento. Assim, a incidência pode variar, desde 40% em doentes sob quimioterapia com doses *standard*, até virtualmente 100% daqueles sob radioterapia da cabeça e pescoço ou quimioterapia de alta dose. A MO causa dor aguda que pode ser tão intensa, que interfere em atividades básicas do dia a dia, como falar, beber e comer. Para além disso, na MO ocorre lesão desta barreira natural, aumentando o risco de sobreinfecção local e de sépsis. Deste modo, pode reduzir a qualidade de vida, afetando a adesão às terapêuticas oncológicas, com risco de incumprimento do plano terapêutico previsto e elevados custos de saúde. Na MO existem inúmeras estratégias de intervenção, contudo poucas provaram eficácia na sua prevenção ou tratamento, pelo que a sua abordagem assenta em cuidados de suporte da dor aguda.

Palavras-chave: Mucosite oral. Doentes oncológicos. Dor aguda. Normas de conduta.

Abstract

Oral mucositis (OM) is an important side effect of cancer treatments. Its mechanism is complex and relies on an interaction between a local inflammatory process, microbial oral flora, and immunosuppression. The occurrence of OM depends on patient- and treatment-related risk factors. Thus, the incidence may range from 40% in patients under standard chemotherapy, up to virtually 100% of those under radiotherapy for head and neck cancer or high-dose chemotherapy. Oral mucositis causes an acute pain that can be so intense that it interferes with basic daily activities, such as speaking, eating, and drinking. Moreover, in OM there is a break in this natural barrier and the risk of local infection and sepsis increases. Therefore, this may cause a reduction in the quality of life, thus affecting the compliance to cancer therapies with risk of failure of the therapeutic plan and with high financial costs. There are numerous intervention strategies in OM, but little has proven effective in its prevention or treatment, and therefore its approach is based on supportive care for acute pain.

(Dor. 2013;21(1):16-22)

Corresponding author: Fábio Morgado Gomes, fabio.r.mg@gmail.com

Key words: Oral mucositis. Cancer patients. Acute pain. Guidelines.

Introdução

A MO consiste na inflamação da mucosa da cavidade oral e da orofaringe, com frequente ulceração¹.

O termo mucosite é o mais adequado para descrever este tipo de lesão quando causada por tratamentos oncológicos. O termo estomatite,

muitas vezes utilizado como sinónimo, é genérico para inúmeras outras etiologias (traumática, infecciosa, autoimune, défice vitamínico...).

Os tratamentos oncológicos, tais como a quimioterapia (QT) e a radioterapia (RT), têm como alvo as células tumorais em divisão. Contudo, com frequência, ocorrem danos colaterais em tecidos normais com elevadas taxas de divisão celular. Tal verifica-se ao nível do epitélio oral, cuja remodelação de toda a camada celular ocorre a cada 7-14 dias.

Fisiopatologia

Muito do conhecimento atual sobre o mecanismo fisiopatológico da MO deve-se a S.T. Sonis,

¹Médico interno de Oncologia Médica

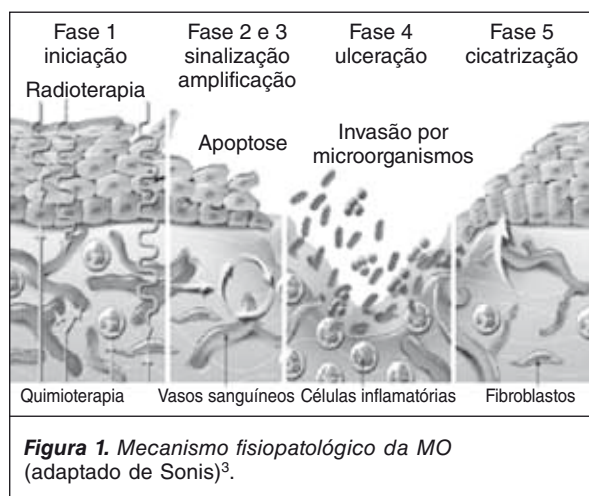
²Assistente graduada de Oncologia Médica

³Responsável da área de Oncologia Médica

Serviço de Hemato-Oncologia

Centro Hospitalar de Lisboa Central

E-mail: fabio.r.mg@gmail.com



médico dentista, professor e investigador na *Harvard School of Dental Medicine* em Boston.

Inicialmente pensava-se que os eventos se limitavam à mucosa, mas estudos em animais demonstraram a existência de lesão precedente ao nível da submucosa². Assim são aceites cinco fases neste mecanismo: iniciação, sinalização, amplificação, ulceração e cicatrização^{2,3} (Fig. 1):

- A iniciação tem lugar no momento da administração dos tratamentos oncológicos. Nesta fase ocorre lesão do ADN celular e libertação de radicais livres de oxigénio que lesam as células da mucosa e submucosa.
- As fases de sinalização e amplificação resultam da ativação de genes em resposta às agressões celulares, com sobre-expressão de fatores transcripcionais nucleares (NF- κ B). Tal, leva à produção de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral α [TNF- α], interleucina-1 [IL-1]...) com uma crescente cascata inflamatória e aumento da permeabilidade vascular. Neste ambiente a apoptose ocorre a um ritmo acelerado. Estudos recentes sugerem que a ciclooxigenase-2 (COX-2) parece ter um importante contributo neste processo⁴.
- A fase de ulceração é a fase clinicamente mais relevante. Resulta da rarefação celular epitelial, não só pela destruição das células como pela diminuição do seu índice de multiplicação e da diferenciação de novas células.

Nesta fase, pode ocorrer a quebra desta barreira imune inata, num epitélio com uma extensa flora microbiana, gerando adicional estímulo inflamatório.

É neste ponto que surge um problema adicional. Tal como o epitélio oral é afetado pelo seu índice de multiplicação celular, a nível medular acontece algo semelhante. Contudo, a citotoxicidade medular resulta em imunossupressão. Assim, a imunidade local ao nível do epitélio oral, já por si

Tabela 1. Fatores de risco individuais

> 65 e < 20 anos	Sexo feminino
Má higiene oral	Doença periodontal
Xerostomia	Flora microbiana oral
Tabagismo	Herpes <i>simplex</i> positivo
Consumo álcool	Prótese mal adaptada
Desidratação	Alimentos ácidos
Desnutrição	Alimentos quentes
Corticoterapia	Imunossupressão (VIH)
Incapacidade de metabolizar citotóxicos	
Tumores da cavidade oral	
Tumores hematológicos	
Episódios prévios de MO	

danificado, vê-se mais diminuída, com aumento do risco de sobreinfecção e sépsis. Um estudo sobre o conteúdo salivar nestes doentes demonstrou uma marcada redução da quantidade de imunoglobulina A (IgA)⁵. De notar, que o maior impacto da imunossupressão medular ocorre no período de nadir (período pós-QT em que se atingem os valores mínimos de contagem hematológica).

- A cicatrização ocorre com a recuperação da proliferação celular, acompanhada pela recuperação dos níveis de glóbulos brancos, restabelecimento da flora microbiana local e resolução das queixas álgicas.

Fatores de risco

A frequência e gravidade da MO são influenciadas por dois grupos de fatores de risco^{6,7}. Aqueles relacionados com o doente (Tabela 1) e aqueles relacionados com o tipo de tratamento.

Um dos fatores de risco individuais mais importantes é a presença de doença periodontal crónica, que pode afetar cerca de 75% da população adulta^{6,8}.

A idade parece estar associada a um maior risco de incidência de MO, enquanto o sexo feminino parece estar associado a um risco de maior gravidade das lesões⁹⁻¹¹. Contudo, os estudos são com frequência contraditórios, eventualmente devido a limitações metodológicas⁶. Nesse sentido a tabela 1 sumariza os fatores de risco individuais comumente aceites^{6,7,12}.

A incapacidade de metabolizar certos agentes citotóxicos pode causar toxicidades graves, que podem mesmo ser fatais. A deficiência da dihidropirimidina desidrogenase (DPD) pode ser total (raro) ou parcial. Esta enzima é a primeira do ciclo de catabolismo do 5-flúor-uracilo (5-FU) e é responsável por 80% da sua inativação. A

Tabela 2. Sistemas de classificação da MO		
	WHO	NCI
I	Ferida ± eritema	Assintomático ou com sintomas ligeiros; não é indicada intervenção
II	Eritema, ulcerações; consegue ingerir sólidos	Dor moderada; não interfere com a ingestão oral; é indicada uma dieta modificada
III	Ulcerações, eritema extenso; não consegue ingerir sólidos	Dor grave; interferindo com a ingestão oral
IV	NPO, requerendo alimentação entérica/parentérica	Consequências com risco de vida; é indicada uma intervenção urgente

deficiência parcial afeta 2-8% da população (com predomínio no sexo feminino) e existem dezenas de mutações conhecidas, daí que os testes genéticos, além de dispendiosos, sejam pouco utilizados^{13,14}.

Relativamente aos fatores de risco associados ao tipo de tratamento: com o uso de RT sobre a orofaringe (tumores da cabeça e pescoço), ocorre MO grave em cerca de 85% dos doentes, mas o aparecimento de qualquer grau de MO é virtualmente universal¹⁵. A gravidade irá depender do volume de tecidos irradiados, do fracionamento de dose e da dose cumulativa (> 20 Gy)¹⁵. A RT leva ao posterior desenvolvimento de xerostomia, que, por sua vez, agrava a mucosite¹⁶.

Com o uso de QT sistêmica em doses *standard*, a MO grave é rara, com uma incidência inferior a 5%^{17,18}. Contudo, cerca de 40% desenvolve MO^{17,18} de qualquer grau. Tal incidência depende dos agentes utilizados, dose e via de administração.

Na QT de alta dose no contexto de transplante de medula óssea, a MO de qualquer grau é universal, e 75% dos doentes têm MO grave^{18,19}.

Entre os agentes de QT, aqueles que mais se associam a MO são^{20,21,22}: 5-FU, capecitabina,

metotrexato, etoposido, doxorubicina, bleomicina, irinotecano, citarabina, paclitaxel, docetaxel, etc.

Na atualidade constata-se um uso crescente de terapias moleculares dirigidas, tais como cetuximab, erlotinib, sunitinib, everolimus, entre outras^{23,24}. Mesmo estas demonstraram causar mucosite, embora de menor gravidade do que com a QT convencional^{23,24}.

Apresentação clínica e classificação

A apresentação da MO inicia-se com um eritema assintomático. Este pode progredir com o aparecimento de uma placa solitária esbranquiçada, descamativa e ligeiramente dolorosa até atingir extensas lesões contíguas, edemaciadas associadas a dor intensa (Fig. 2).

Existem vários sistemas de classificação da gravidade da MO, nenhum dos quais considerado *standard*²². Contudo, os mais utilizados na prática clínica (Tabela 2) são o da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Instituto Nacional de Cancro (NCI) dos Estados Unidos da América (EUA)²².

A classificação baseia-se em aspetos clínicos e definem-se como MO grave os graus III e IV²² (Fig. 3).

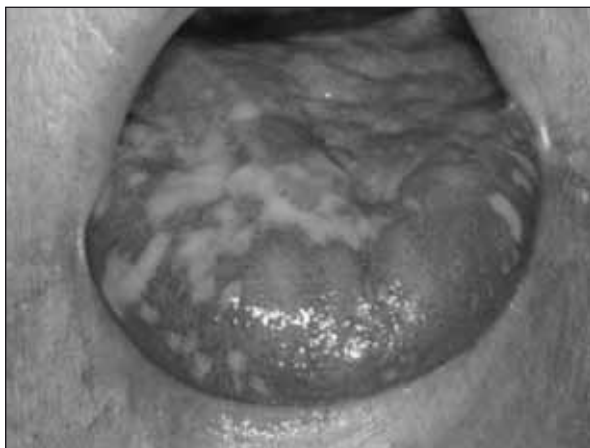


Figura 2. Apresentação de MO.



Figura 3. Apresentação de MO grave.

Redução de dose	Total de adiamentos (semana)					
	0	1	2	3	4	5
0%	1,00	0,92	0,86	0,80	0,75	0,70
10%	0,90	0,83	0,77	0,68	0,64	0,60
20%	0,80	0,74	0,68	0,64	0,60	0,56
30%	0,70	0,65	0,60	0,56	0,53	0,49
40%	0,60	0,55	0,51	0,48	0,45	0,42
50%	0,50	0,46	0,43	0,40	0,37	0,35

A dor aguda da MO é do tipo queimadura e está comumente associada a disgeusia (alteração do paladar) e/ou xerostomia (boca seca)⁹. A sua intensidade relaciona-se com a gravidade da MO^{25,26}, contudo a sua percepção é muito subjetiva e parece variar mediante a idade, sexo e etnia. Nesse sentido é essencial avaliar adequada e sistematicamente os níveis de dor.

De um modo geral, a mucosite pós-QT é aguda, com pico de incidência no sétimo dia e resolve espontaneamente 2 semanas após a administração do tratamento¹⁸. Na RT, a MO tende a ser mais grave e com maior cronicidade. Em geral, surge na segunda semana de tratamento, com agravamento progressivo, e persiste 2-3 semanas após o seu término^{27,28}. Dependendo da intensidade do tratamento, pode até persistir para além de 1 mês^{27,28}.

O diagnóstico diferencial é essencial, dada a imunossupressão, podendo coexistir patologias, como a candidíase oral, estomatite herpética e estomatite aftosa. É de notar que na MO a reativação do vírus herpes *simplex* tipo 1 é um importante fator de agravamento clínico, com maior gravidade das lesões.

Impacto e consequências

A MO pode ter consequências dramáticas para o doente, sendo com frequência referida como um dos efeitos acessórios mais debilitantes^{9,22,27}.

A dor é o principal problema e pode limitar as mais básicas atividades do dia a dia, como beber, comer e mesmo falar⁹. A limitação pode ser tão grave que implique alimentação parentérica ou entubação temporária para alimentação e hidratação. De facto, 70% dos doentes com MO grave requerem entubação para alimentação^{9,28,29}. A situação é especialmente grave em doentes submetidos a QT e RT por tumores da cabeça e pescoço.

Por vezes a mucosite complica-se com hemorragia local ou infeções locais que se podem agravar com septicemia². O risco de sobreinfeção local durante a MO duplica^{30,31}, rondando mesmo os 90% em casos de mucosite grave³²,

e o risco de sépsis quadruplica^{30,31}. A candidíase oral é responsável por dois terços dos casos de sobreinfeção, seguida pelo vírus herpes *simplex*, e apenas em casos raros e graves a etiologia é bacteriana^{33,34}. Caso ocorra sépsis durante o período neutropénico, em cerca de metade dos doentes é fatal⁹.

Assim se compreende que, se a MO for grave, prolongada ou frequente, esta agrave o prognóstico do doente^{22,35,36}.

A MO diminui a qualidade de vida do doente e a sua adesão às terapêuticas oncológicas^{37,38}. Também é um fator limitante quer na escolha do agente de QT, quer nas doses a utilizar, causando ainda adiamento de ciclos^{22,35,36}.

Com todas estas alterações ao plano terapêutico pode ocorrer uma importante redução da intensidade de dose, reduzindo, pois, a eficácia do tratamento. Este é um conceito que determina o ponto a partir do qual as alterações ao plano terapêutico têm implicação na sobrevida do doente. Em 1995, Bonadonna, et al. definiram que esse ponto é inferior a 85% da intensidade de dose³⁹ (Tabela 3).

Por último, a MO e as suas consequências têm um elevado impacto financeiro^{32,40}.

Estratégias de intervenção

Ao longo dos anos sucederam-se avanços científicos na compreensão do mecanismo da MO. Tal criou oportunidades para o desenvolvimento de novos fármacos.

Com o acumular de estudos publicados, muitas vezes contraditórios, surgiu a necessidade de desenvolver normas de conduta, baseadas na evidência (*guidelines*). Foi neste contexto que surgiu a *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) que em colaboração com a *International Society of Oral Oncology* (ISOO), reuniram um painel de especialistas a fim de avaliarem os estudos existentes. Em 2004 foram publicadas as primeiras normas de conduta. Desde então, o painel reúne-se periodicamente e publica novas normas quando entende necessário, sendo a última publicação de 2007.

As normas de conduta europeias são em grande parte suportadas pelos trabalhos deste grupo. Nesse sentido, surgiram as *clinical practice guidelines* da *European Society for Medical Oncology* (ESMO). Estas são publicadas anualmente, datando a última publicação de 2011.

Da leitura destas duas últimas revisões de normas de condutas, conclui-se que são sobreponíveis e que poucas novidades de relevo têm surgido nos últimos anos.

Os graus de recomendações (A-D) e os níveis de evidência (I-V) utilizados baseiam-se nos critérios da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)⁴¹.

As principais estratégias de abordagem na MO são: medidas gerais de higiene e saúde oral; medidas de prevenção e de tratamento;

Tabela 4. Fármacos de palição tópica	
Princípio ativo	Nomes comerciais
Lidocaína	Lidonostrum® - gel oral Xilonibsa® - spray oral
Benzocaína	Dentispray® - spray oral
Benzidamina	Flogoral® e Tantum Verde® - colutório, pastilha
Triamcinolona	Aftach® - pastilha
Diclofenac	Diclodent® - colutório
Hidróxido A1 e Mg	Maalox® - pastilha
Sucralfato	Ulcermin® - suspensão oral
Outros produtos disponíveis	
Biotene® - pasta, gel, colutório	
Gelclair® - colutório	
Caphosol® - colutório	

e medidas de suporte das queixas associadas à MO^{42,43}.

Medidas de higiene e de saúde oral

Estas medidas devem ser aplicadas antes, durante e após os tratamentos.

Estas devem ser baseadas em protocolos multidisciplinares que se recomendam ser estabelecidos (III, B) para a avaliação e vigilância da cavidade oral com eliminação de fatores de risco.

Recomenda-se o ensino para a manutenção de uma boa higiene oral (III, B), com uma adequada escovagem dos dentes, prótese oral e dorso da língua, com dentífricos ricos em bicarbonato de sódio. Se a dor impedir a escovagem, optar pelo uso de uma esponja oral. Também se deve bochechar com frequência (4-6/dia), com água ou elixires, sem álcool ou água oxigenada. O fio dentífrico deve ser usado (1/dia), exceto se trombocitopenia inferior a 40.000/mm³ ou neutropenia inferior a 1.500/mm³.

O uso de clorhexidina (antimicrobiano existente em dentífricos e elixires) não provou benefício e não é recomendado (II, B).

São sugeridas outras medidas como: uma boa hidratação e dieta rica em proteínas; a lubrificação dos lábios; o uso de pastilhas elásticas (sem açúcar) para estimular a secreção salivar; o uso de próteses dentárias por curtos períodos e evitar o consumo de álcool, tabaco, alimentos quentes, ácidos e picantes.

Medidas preventivas

Estas são a abordagem ideal, a aplicar aquando da administração de tratamentos.

Na RT da cabeça e pescoço, recomenda-se o uso de técnicas 3D, pois reduzem a lesão oral

(II, B). Também está recomendado o uso do anti-inflamatório benzidamina (I, A) (Flogoral®, Tantum Verde®). Não se recomenda o uso de antimicrobianos, como a clorhexidina (II, B) ou o uso de sucralfato (II, B).

Aquando da QT em doses *standard* recomenda-se: a crioterapia oral (que consiste no uso de cubos de gelo ou alimentos gelados durante 30 min) em casos específicos como no uso de *bolus* de 5-FU (II, A) (atualmente já pouco utilizado sob a forma de *bolus*). Também se recomenda o uso de fatores de crescimento mieloide (fator estimulador de crescimento de granulócitos [G-CSF]), mas apenas num regime específico de QT para cancro de mama (taxano+adriamicina+ciclofosfamida [TAC]). Contudo, não se recomenda o uso de antibacterianos ou antivirais, mesmo em doentes com serologia VIH ou herpes *simplex* positiva.

Em caso de QT de alta dose em transplante de medula óssea, recomenda-se: o uso de pali-fermina (fator de crescimento de queratinócitos) (I, A); a terapia laser de baixo grau (II, A), que contudo é pouco utilizada pois implica formação e equipamento próprio; e a crioterapia oral também se recomenda aquando do uso de melfalan (II, A). Porém, não se recomenda o uso de pentoxifilina tópica (II, B) ou de fator estimulador de crescimento de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) solução oral (II, C).

Medidas terapêuticas

Uma vez instalada a MO, não está provado que qualquer intervenção traga benefício na sua eficaz resolução. Pelo que para esse objetivo não se recomenda o uso de sucralfato (II, A) na MO por RT ou o uso de clorhexidina oral (II, A) na MO por QT. Por outro lado, dever-se-ão tratar as complicações infecciosas com antimicrobianos dirigidos.

Medidas de suporte (paliativas)

Estas são o cerne da abordagem da MO, embora a sua evidência seja limitada. Contudo, podem ser benéficas para a qualidade de vida do doente.

Se dor ligeira-moderada, geralmente em mucosite de grau I e II, são aconselhadas as medidas tópicas. Existem inúmeras opções disponíveis (Tabela 4).

Alguns autores manifestam receios relativamente ao uso de lidocaína e benzocaína, pois estas diminuem a sensibilidade oral com risco de queimaduras e agravamento da MO⁴⁴. Não se recomenda o uso de corticoides pelo risco de infeção. Não existem estudos comparando a triamcinolona e o diclofenac. E os resultados do uso de antiácidos e do sucralfato são contraditórios. Porém, este último está recomendado no tratamento da proctite pós-RT pélvica.

Em suma, apenas a benzidamina e alguns outros produtos, como o Gelclair®, o Caphosol®

e o Biotene[®], demonstraram alguma evidência na MO^{45,46}. Estes últimos não têm risco de toxicidade, pelo que se sugere o seu uso⁴³.

O Gelclair[®] consiste num gel bioaderente que forma uma «capa protetora» sobre as zonas lesadas, aliviando a dor e reduzindo a inflamação. É constituído por ácido hialorónico, ácido glicirretínico e um polímero mucoadesivo (PVP). O Caphosol[®] é uma solução polieletrólítica rica em cálcio e fosfato, componentes chave da saliva que promovem a lubrificação, a neutralização do pH e a cicatrização dos tecidos lesados.

Por fim, na maioria dos hospitais, estão disponíveis e são utilizadas as conhecidas *magic mouth washes* (soluções de bochechos) produzidas pelas farmácias hospitalares. Existem inúmeras combinações, mas não só não está comprovada a sua eficácia, como entre as várias formulações nenhuma é comprovadamente superior, parecendo equivalentes aos elixires salinos ou de bicarbonato de sódio^{44,47,48}. Nos EUA, a solução mais utilizada consiste em lidocaína, difenidramina (anti-histamínico) e hidróxido de alumínio e magnésio. No nosso centro hospitalar, temos disponíveis soluções com lidocaína, nistatina e bicarbonato de sódio.

Assim, a escolha entre todas estas medidas fica ao critério da preferência e experiência do clínico, bem como da capacidade financeira do doente.

Relativamente aos casos de dor intensa, comuns na mucosite grave (graus III/IV), para além das medidas já referidas torna-se necessário a analgesia sistémica.

As opções à disposição são anti-inflamatórios, paracetamol e o uso de opióides. Muitos destes doentes já se encontram sob estas medidas, podendo apenas ser necessário o ajuste temporário da dose ou via de administração.

O uso de fentanil transmucoso é bem tolerado nos doentes com MO, bem como mantém o seu perfil de absorção⁴⁹.

Os sistemas transdérmicos também demonstraram ser eficazes na MO⁵⁰.

O uso de morfina tópica foi comparado com as soluções de bochechos mais comumente utilizadas e demonstrou superioridade na redução da intensidade e duração da dor⁵¹. O uso de gotas orais baseia-se no facto de estar comprovado que os tecidos inflamados expressam receptores opióides^{52,53}.

Recentemente surgiram novas evidências que suportam o uso de doxepina (antidepressivo tricíclico) em solução oral no controlo algico da MO.

Conclusões

A MO acarreta um importante impacto na qualidade de vida dos doentes oncológicos, afetando atividades básicas da sua vida diária. Além disso, a MO pode causar alterações no plano terapêutico previsto, com consequente aumento dos encargos financeiros.

Por agora não dispomos de medidas terapêuticas comprovadas, pelo que a abordagem assenta em medidas de suporte da dor.

Com a atual evolução terapêutica na área da oncologia e o desenvolvimento de terapias alvo, surgem novas oportunidades de abordagem, desde o desenvolvimento de sistemas preditivos do risco de MO, até ao desenvolvimento de substâncias mais eficazes na sua prevenção e resolução. Nesse sentido, esperemos que o futuro traga novidades revolucionárias.

Bibliografia

1. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol.* 2010;46(6):452.
2. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:277.
3. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol.* 2004;2(1):21-32.
4. Sonis ST, O'Donnell KE, Popat R, et al. The relationship between mucosal cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and experimental radiation-induced mucositis. *Oral Oncol.* 2004;40:170.
5. Avivi I, Avraham S, Koren-Michowitz M, et al. Oral integrity and salivary profile in myeloma patients undergoing high-dose therapy followed by autologous SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43:801.
6. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol.* 2003;39:91.
7. Dodd MJ, Miaskowski C, Shiba GH, et al. Risk factors for CT-induced oral mucositis: dental appliances, oral hygiene, previous oral lesion, and a history of smoking. *Cancer Invest.* 1999;17:278.
8. Rosenberg SW. Oral care of chemotherapy patients. *Dent Clin North Am.* 1990;34:239-50.
9. Brown CG, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. *Semin Onco Nurs.* 2004;20(1):16-21.
10. Schwab M, Zanger UM, Marx C, et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:2131-8.
11. Vokurka S, Bystrická E, Koza V, et al. Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females. *Support Care Cancer.* 2006;14:974-6.
12. Driezen S. Description and incidence of oral complications. *NCI Monogr.* 1990;9:11.
13. Morrison GB, Bastian A, De la Rosa T, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: a pharmacogenetic defect causing severe adverse reactions to 5-fluorouracil based chemotherapy. *Oncol Nurs Forum.* 1997;24:83.
14. Ezzeldin H, Diasio R. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, a pharmacogenetic syndrome associated with potentially life-threatening toxicity following 5-fluorouracil administration. *Clin Colorectal Cancer.* 2004;4(3):181-9.
15. Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, et al. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. *Cancer Nurs.* 2003;26:222.
16. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, et al. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma: risk factors and clinical consequences. *Cancer.* 2006;106:329.
17. Sonis ST. Oral complications of cancer therapy. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology.* 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1993. p. 2385.
18. Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology (Huntingt).* 2003;17:1767-79.
19. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, et al. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer.* 1993;72:1612.
20. Peterson DE, Schubert MM. Oral toxicity. In: *The Chemotherapy Source Book*, 3rd, Perry MC (Ed), Williams and Wilkins, Baltimore 2001.
21. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2001;51(5):290-315.
22. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer.* 2004;100 Suppl 9:1995-2025.
23. Boers-Doets CB, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of

- rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma: a structured literature review. *Oncologist*. 2012;17:135.
24. Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol*. 2011; 47:441.
 25. Fall-Dickson JM, Mock V, Berk RA, et al. Stomatitis-related pain in women with breast cancer undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. *Cancer Nurs*. 2008;31:452.
 26. Schubert MM, Williams BE, Lloid ME, et al. Clinical scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. Development of an oral mucositis index. *Cancer*. 1992;69:2469.
 27. Rose-Ped AM, Bellm LA, Epstein JB, et al. Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective. *Cancer Nurs*. 2002;25:461.
 28. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy. *Radiother Oncol*. 2003;66:253.
 29. Murphy BA, Beaumont JL, Isitt J, et al. Mucositis-related morbidity and resource utilization in head and neck cancer patients receiving radiation therapy with or without chemotherapy. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38:522.
 30. McCann S, Schwenkglenks M, Bacon P, et al. The prospective oral mucositis audit: relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43:141.
 31. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, et al. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer*. 2007;15:491.
 32. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003;98:1531-9.
 33. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for treatment of oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;18:CD001972.
 34. Glenny AM, Fernández MLM, Pavitt S, et al. Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;21:CD006706.
 35. A National Institutes of Health Consensus Development Panel. Consensus statement: oral complications of cancer therapies. *NCI Monogr*. 1989;9:3.
 36. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy. *Cancer*. 2008;113:2704.
 37. Cheng KK, Leung SF, Liang RH, et al. Severe oral mucositis associated with cancer therapy: impact on oral functional status and quality of life. *Support Care Cancer*. 2009;18(11):1477.
 38. Eilers J. When the mouth tells us more than it says-the impact of mucositis on quality of life. *Oncology Supportive Care Quarterly*. 2004.
 39. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*. 1995;332:901-6.
 40. Nonzee NJ, Dandade NA, Markossian T, et al. Evaluating the supportive care costs of severe radiochemotherapy-induced mucositis and pharyngitis. *Cancer*. 2008;113:1446-52.
 41. Somerfield M, Padberg J, Pfister D, et al. ASCO clinical practice guidelines. *Classic Pap Curr Comments*. 2000;4:881-6.
 42. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007;109:820-31.
 43. Peterson DE. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 6:vi78-84.
 44. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100 Suppl 9:2026-46.
 45. Flook C, et al. Gelclair® vsbenzylamine in a randomised controlled study in patients with oral mucositis due to radical radiotherapy. *Supportive Care in Cancer*. 2005;13(6):443-4 [abstract 15-098].
 46. McKenzie et al. A randomized, open-label trial comparing Gelclair® with institutional standard magic mouthwash for the treatment of pain associated with radiation or chemotherapy induced mucositis-final study results. *Supportive Care in Cancer*. 2006;14(6):641 [abstract 16-116].
 47. Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;90:39-47.
 48. Wah-Chih T. Magic mouthwash. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter*. 2007;23(230703):1-5.
 49. Darwish M, Kirby M, Robertson P, et al. Absorption of fentanyl from fentanyl buccal tablet in cancer patients with or without oral mucositis. *Clin Drug Invest*. 2007;27:605.
 50. Kim JG, Sohn SK, Kim DH, et al. Effectiveness of transdermal fentanyl patch for treatment of acute pain due to oral mucositis in patients receiving stem cell transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37:4488.
 51. Cerchiatti LC, Navigante AH, Bonomi MR, et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Cancer*. 2002; 95:2230.
 52. Stein C. Control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med*. 1995;332(25):1685-90.
 53. Joris JL, Dubner R, Hargreaves KM. Opioid analgesia at peripheral sites: a target for opioids released during stress and inflammation. *Anesth Analgesia*. 1987;66(12):1277-81.

Dor Persistente Pós-cirúrgica: Reflexão Crítica Acerca de Fatores de Risco e Estratégias Preventivas de Intervenção Psicológica

Patrícia R. Pinto e Armando Almeida

Resumo

O desenvolvimento de dor persistente pós-cirúrgica (DPPC) constitui um efeito adverso que, apesar de indesejado, é comum, e que tem sido documentado após diversos procedimentos cirúrgicos. Dado o impacto negativo da DPPC na qualidade de vida dos pacientes e nos custos dos serviços de saúde, a implementação de intervenções concebidas para a prevenção da DPPC é fundamental. Torna-se, assim, da maior pertinência humana, social e científica, a realização de estudos que se foquem na identificação dos fatores de risco associados ao desenvolvimento de DPPC.

O objetivo do presente trabalho consiste em abordar criticamente algumas das variáveis que os estudos científicos têm apontado como constituindo fatores de risco para o desenvolvimento de DPPC, dando especial ênfase aos dois estudos sobre DPPC realizados no contexto português, sob a responsabilidade da nossa equipa. Nesta reflexão crítica, esses fatores de risco preditivos foram divididos em três grupos, de acordo com a sua natureza (sócio-demográfica, clínica e psicológica) e de acordo com a sua maior ou menor exequibilidade em serem alvo de estratégias de intervenção preventiva, passíveis de implementação em meio hospitalar, no contexto de internamento cirúrgico. Assim, os fatores de risco abordados são: fatores sócio-demográficos como a idade e o sexo/género; fatores clínicos como a dor pré-cirúrgica, a dor devida a outras causas, a dor aguda pós-cirúrgica, o tipo de abordagem cirúrgica e o índice de massa corporal; e, finalmente, fatores psicológicos como a ansiedade, a depressão, a catastrofização da dor e as representações/percepções de doença.

No que concerne à intervenção psicológica para prevenção de DPPC, o primeiro passo deve ser uma avaliação psicológica apropriada, a implementar antes da realização da cirurgia, através da qual os pacientes com maior probabilidade de desenvolvimento de DPPC possam ser identificados preventivamente e, em seguida, serem alvo de técnicas de intervenção psicológica específicas. As intervenções devem ter como base uma abordagem individual, adaptada em função de cada paciente e em função dos dados específicos recolhidos durante a avaliação pré-cirúrgica individualizada.

Em conclusão, e embora sejam necessários mais estudos nesta área das intervenções psicológicas focadas na prevenção da DPPC, os nossos e outros estudos sugerem inequivocamente que a identificação de pacientes que apresentem fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de DPPC e a subsequente intervenção junto dos mesmos, no sentido de gerir e/ou modificar esses fatores, constitui uma estratégia importante para prevenir o desenvolvimento de DPPC.

Palavras-chave: Dor persistente pós-cirúrgica. Factores de risco. Factores sócio-demográficos. Factores clínicos. Factores psicológicos. Intervenção psicológica preventiva.

Abstract

The development of persistent post-surgical pain (PPSP) is an undesirable but common adverse outcome after surgery, which has been documented after various surgical procedures. Given the negative impact of PPSP on patients' quality of life and healthcare costs, the implementation of interventions designed to prevent PPSP is fundamental. Studies focused on the identification of risk factors associated with the development of PPSP are thus of utmost human, social, and scientific relevance.

The aim of this work is to critically address some of the variables highlighted by previous studies as risk factors for the development of PPSP, with special emphasis on two PPSP studies conducted within the Portuguese context, under the responsibility of our team. In this critical reflection, these predictive risk factors were grouped into three types of factors, according to their nature (sociodemographic, clinical, and psychological). They are also evaluated according to their amenableness to change via preventive psychological interventions that are likely to be implemented in a hospital setting, within the context of surgery. Therefore, the risk factors presented here are: sociodemographic factors such as age and sex/gender, clinical factors such as pre-surgical pain, pain due to other causes, acute pain after surgery, the type of surgical approach and body mass index, and finally, psychological factors such as anxiety, depression, pain catastrophizing, and illness representations/perceptions.

Concerning psychological interventions for the prevention of PPSP, the first step should be an appropriate pre-surgical assessment, whereby the patients at risk for PPSP could be preventively identified and then be targeted early on with specific psychological intervention techniques. Interventions should be implemented on the basis of a patient-tailored approach in function of individual-based data gathered during the pre-surgical assessment.

In conclusion, although further research is needed on psychological interventions focused on the prevention of PPSP, findings from our and other studies suggest that identifying patients at risk for the development of PPSP and intervening among them with appropriate psychological techniques is an important strategy for preventing the development of PPSP. (Dor. 2013;21(1):23-36)

Corresponding author: Armando Almeida, aalmeida@ecsau.de.uminho.pt

Key words: Persistent post-surgical pain. Predictive risk factors. Socio-demographic factors. Clinical factors. Psychological factors. Preventive psychological interventions.

Cirurgia e dor persistente pós-cirúrgica

A ocorrência de dor aguda após uma cirurgia constitui um problema comum, antecipado e esperado^{1,2}, sendo uma resposta fisiológica previsível perante o estímulo nociceptivo associado à cirurgia³. De acordo com a associação internacional para o Estudo da dor (IASP), a dor aguda é «uma dor de início recente e de provável duração limitada, havendo normalmente uma identificação temporal e/ou causal»⁴.

Embora a dor aguda seja um resultado antecipado e esperado após uma cirurgia^{1,2}, o desenvolvimento de dor persistente pós-cirúrgica (DPPC) ou crônica já constitui um efeito adverso que, apesar de indesejado, é comum^{5,6}. A realização de cirurgias constitui a segunda causa de dor crônica, com 22,5% dos pacientes atendidos em clínicas de dor no Reino Unido, a relacionarem o seu problema de dor com o procedimento cirúrgico⁷.

A DPPC é aquela com uma duração de pelo menos dois meses e que se desenvolve após a realização de uma cirurgia, como consequência direta do procedimento cirúrgico, estando excluídas, como causa dessa dor, a recorrência da doença que originou a cirurgia, ou a continuação de um síndrome de dor previamente existente⁷⁻⁹. Entretanto, esta distinção nem sempre

é assim tão óbvia, sendo que por vezes há dificuldade em compreender se a dor constitui um novo problema, se corresponde à não resolução da dor pré-cirúrgica e se se relaciona efetivamente com a cirurgia realizada⁸⁻¹⁰. Um exemplo muito evidente desta potencial dificuldade ocorre no domínio das cirurgias ortopédicas, área na qual se reconhece que devido à elevada proporção de dor pré-cirúrgica, a avaliação dos casos de DPPC se torna difícil de avaliar^{11,12}.

O desenvolvimento de dor crônica pós-cirúrgica tem sido documentado após diversos procedimentos cirúrgicos como toracotomia, mastectomia, amputação de membro, hernioplastia inguinal, colecistectomia, cirurgia cardíaca, cirurgia abdominal, nefrectomia, histerectomia, cesariana, artroplastia de anca, artroplastia de joelho, cirurgia à coluna e também cirurgia dental, entre outros procedimentos. A prevalência da DPPC varia com o tipo de cirurgia, sendo que a sua frequência também varia no âmbito do mesmo procedimento cirúrgico^{5,6,13,14}. Por exemplo, a prevalência de DPPC para a amputação varia entre 50-85%, para a toracotomia entre 5-65%, para a mastectomia entre 20-50%, para a cirurgia cardíaca entre 30-55%, para a histerectomia entre 5-30% e para a reparação de hérnia inguinal varia entre 5-35%¹⁵. Estas diferenças podem ser atribuídas a vários fatores como disparidades ao

nível dos *designs* dos estudos, diferentes metodologias empregues, técnicas cirúrgicas distintas, diversidade em termos das amostras selecionadas e ao nível das próprias definições específicas de DPPC^{6,14,16-18}.

Fatores de risco preditores de dor persistente pós-cirúrgica: a ênfase na prevenção

Dado o impacto negativo da dor persistente ou crónica na qualidade de vida dos pacientes e nos custos dos serviços de saúde¹⁴, diversos autores têm sublinhado a necessidade de se implementarem intervenções concebidas para a prevenção da DPPC, considerando esta área como um contexto propício ao desenvolvimento de ações de prevenção. Torna-se, assim, da maior pertinência humana, social e científica, a realização de estudos que se foquem na identificação dos fatores de risco associados ao desenvolvimento de DPPC^{15,19}. De uma forma geral, estes têm sido sistematicamente agrupados em três tipos de fatores^{5,6,20,21}: pré-cirúrgicos (ex: existência de dor pré-cirúrgica, fatores psicológicos, demográficos, genéticos), intracirúrgicos (ex: lesão de nervos, repetição de cirurgias, tipo de anestesia) e pós-cirúrgicos (ex: dor aguda pós-cirúrgica, fatores psicológicos, tipo de analgesia, quimioterapia ou radioterapia adjuvante). Apesar desta sistematização, há uma certa heterogeneidade de resultados, quer em termos da prevalência encontrada de DPPC, quer no que concerne aos fatores de risco identificados, devendo-se isto a discrepâncias entre os mesmos. Estas são de três tipos: ao nível da própria definição de dor persistente pós-cirúrgica, que poderá ser mais ou menos ampla e mais ou menos abrangente; ao nível do *design* da investigação, que poderá ser de tipo retrospectivo ou prospetivo e ter períodos de *follow-up* mais ou menos extensos; e ao nível das variáveis avaliadas e das medidas de avaliação utilizadas^{6,14-18,22}. A falta de uniformização destes procedimentos impede a realização de comparações entre os estudos e o estabelecimento de conclusões definitivas. A este propósito, na revisão de Heinrich-Rocker, et al.¹⁶, os autores salientam a necessidade de mais estudos prospetivos com períodos de *follow-up* de pelo menos três meses, com bons *designs* de investigação, metodologias e medidas de avaliação apropriadas e homogêneas entre os estudos, e com poder suficiente em termos de amostra. Numa excelente revisão da literatura²³ sobre fatores de risco associados ao desenvolvimento de DPPC após mastectomia, os autores revelam, por exemplo, que em 21 estudos que avaliam o funcionamento psicossocial dos sujeitos, são usados 17 instrumentos de avaliação diferentes, enfatizando assim a diversidade de instrumentos de avaliação como uma das grandes limitações no estabelecimento de conclusões gerais acerca das variáveis associadas ao desenvolvimento de DPPC. No

maior estudo de DPPC realizado até à data na população em geral (Noruega)¹¹, 40,4% (826 em 2.043 sujeitos) dos sujeitos reportou dor na zona cirúrgica (cirurgia efetuada há mais de três meses). As conclusões do estudo revelaram, porém, que apesar da elevada prevalência, havia grandes discrepâncias no relato de dor, dependendo este da forma como as questões eram colocadas e do contexto em que eram efetuadas.

De seguida abordaremos, em formato de revisão da literatura, algumas das variáveis que os estudos científicos têm apontado como constituindo fatores de risco para o desenvolvimento de DPPC, dando especial ênfase aos dois estudos sobre DPPC realizados no contexto português, sob a responsabilidade da nossa equipa e que, pelo que sabemos, são os únicos estudos prospetivos focados em DPPC realizados em Portugal até à data^{24,25}. A mais valia destes dois estudos consistiu no facto de termos procedido a uma avaliação compreensiva e simultânea dos fatores pré, intra e pós-cirúrgicos, abordando conjuntamente variáveis demográficas, clínicas e psicológicas. A identificação de pacientes que apresentam fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de DPPC e a subsequente intervenção junto dos mesmos, no sentido de gerir e/ou modificar esses fatores, é uma recomendação importante na prevenção da DPPC²⁶. Optámos, assim, por dividir estes fatores preditivos em três grupos, de acordo com a sua natureza (sócio-demográfica, clínica e psicológica) e de acordo com a sua maior ou menor suscetibilidade em serem alvo de estratégias de intervenção preventiva. É importante salientar que o objetivo desta revisão é identificar fatores de risco que constituam alvos de intervenção passíveis de contemplação em meio hospitalar, no contexto de internamento e prestação de cuidados clínicos associados à cirurgia, pois o objetivo aqui é operacionalizar intervenções ao alcance de serem realizadas no contexto cirúrgico. Assim, centrámos-nos em fatores preditores pré-cirúrgicos ou relativos ao período agudo pós-cirúrgica.

Fatores sócio-demográficos – deterministas, não modificáveis

Idade

A idade é um fator que exerce influência no desenvolvimento de DPPC, com pacientes mais novos a apresentarem maior probabilidade de apresentarem DPPC. Esta tendência verificou-se em diferentes tipos de cirurgias, tais como: reparação de hérnia inguinal²⁷⁻³⁶, mastectomia³⁷⁻⁴⁵, cirurgia cardíaca⁴⁶, cirurgia gastrointestinal⁴⁷ e também no nosso estudo com mulheres submetidas a histerectomia²⁴.

O aumento da idade seria, portanto, um fator protetor para o desenvolvimento de DPPC, podendo este facto estar relacionado com a redução da função nociceptiva periférica^{48,49}. Contudo, em determinadas cirurgias, nomeadamente

em mastectomias e histerectomias, outros fatores podem contribuir para uma maior probabilidade de desenvolvimento de DPPC em pacientes mais novos, nomeadamente o medo de amputar a mama ou perder o útero numa idade jovem e o seu potencial impacto sobre a fertilidade, a sexualidade, a imagem corporal e a autoestima⁵⁰⁻⁵⁵.

Sexo/género

No que concerne à presença de DPPC, alguns estudos apontam para o facto das mulheres reportarem mais DPPC em cirurgias como artroplastia de joelho e anca⁵⁶⁻⁵⁹, toracotomia^{60,61}, cirurgia cervical⁶², cirurgia gastrointestinal⁴⁷ e hernioplastia inguinal⁶³⁻⁶⁵.

Outras variáveis sócio-demográficas

A idade e o sexo/género são as variáveis demográficas mais estudadas e também aquelas que têm revelado influência no desenvolvimento da DPPC. Há, contudo, outras variáveis sócio-demográficas de potencial interesse, mas que não têm sido alvo de muitos estudos. Por exemplo, Nienhuij, et al.³⁰ mostraram que o estatuto profissional contribuía para o desenvolvimento de DPPC após cirurgia de reparação de hérnia inguinal. Também o nível educacional revelou uma associação significativa com a presença de DPPC em estudos realizados em cirurgia de amputação de membro⁶⁶, mastectomia⁴⁰ e artroplastia de anca⁶⁷. Contudo, há uma escassez de evidência sólida em torno deste tipo de variáveis sócio-demográficas como o estatuto profissional, a escolaridade, o estado civil e a zona habitacional, entre outros. É possível que isto se deva ao facto destas variáveis não chegarem sequer a ser testadas nos modelos de predição multivariados, por falta de evidência inicial nas análises estatísticas univariadas e, portanto, podemos arriscar hipotetizar que, de uma forma geral, não parecem constituir variáveis muito relevantes no desenvolvimento de DPPC. Nos dois estudos desenvolvidos pela nossa equipa em mulheres submetidas a histerectomia²⁴ e em pacientes submetidos a artroplastia de anca e joelho²⁵, uma lista considerável de variáveis sócio-demográficas foi testada em modelos estatísticos univariados e, como não revelou efeitos significativos, não foi considerada nos modelos preditivos multivariados finais. Efetivamente, e em linha com resultados prévios da literatura, a idade foi a variável demográfica que se distinguiu no estudo de histerectomia, sendo que no estudo de artroplastia nenhum fator sócio-demográfico se distinguiu. De realçar que no supracitado estudo de Johanssen, et al.¹¹, nem o sexo nem a idade se revelaram preditores. O facto deste estudo considerar milhares de pessoas submetidas a todo o tipo de procedimento cirúrgico pode ter conduzido a estes resultados, tendência também verificada no estudo de Peters, et al.⁶⁸, também focado em procedimentos

cirúrgicos variados. Estes resultados indicam que talvez estas variáveis se evidenciem mais em certos tipos específicos de cirurgias.

Implicações para a intervenção

Em termos de estratégias de prevenção e intervenção, a idade e o sexo/género constituem fatores que não são suscetíveis de nenhum tipo de modificação. Cumprem, portanto, um propósito meramente informativo, indicando que os pacientes mais novos que se vão submeter a cirurgia deverão ser alvo de atenção especial por parte dos profissionais de saúde e que as mulheres também devem ser alvo de cuidados preventivos especiais.

Fatores clínicos – suscetíveis de gestão pré-cirúrgica

Os fatores que se seguem constituem variáveis clínicas, intrínsecas à experiência dos pacientes, e que poderão ser alvos de intervenção.

Dor pré-cirúrgica – presença e/ou intensidade

Os estudos que evidenciaram a influência desta variável no desenvolvimento de DPPC foram realizados em cirurgia de amputação⁶⁹⁻⁷², hernioplastia inguinal^{28-32,33-36,73-74}, cesariana⁷⁵⁻⁷⁷, artroplastia de joelho⁷⁸⁻⁸¹, prostatectomia⁸², mastectomia^{22,83,84}, e histerectomia⁸⁵.

No que concerne à influência da dor pré-cirúrgica no desenvolvimento de DPPC, podemos distinguir dois aspetos específicos. O primeiro é o facto de diversos estudos indicarem que quem tem dor associada à condição subjacente à realização da cirurgia, apresentar maior probabilidade de desenvolver DPPC, em relação a quem não tem dor pré-cirúrgica^{36,77,82,84,85}. O segundo é que no seio daqueles que apresentam dor pré-cirúrgica, são aqueles com dor de intensidade mais elevada que apresentam uma probabilidade maior de reportar DPPC^{33,71-75,80,81}. Os nossos dois estudos focam distintamente estas duas situações. No estudo das mulheres submetidas a histerectomia²⁴, pretendemos testar a presença ou ausência de dor pré-cirúrgica como potencial fator de risco de DPPC. Nesse estudo, 60% das mulheres apresentava dor associada à causa cirúrgica, enquanto 40% não. Contudo, esta variável não mostrou constituir um fator de risco significativo. Já no grupo das artroplastias²⁵, todos os pacientes exibiam dor prévia, logo a questão de ter ou não ter dor não podia ser testada. A ênfase passou então a estar na intensidade dessa dor, sendo que aqueles pacientes que tinham dor pré-cirúrgica mais intensa eram aqueles que 4-6 meses depois apresentavam uma maior tendência para reportarem DPPC.

Dor devida a outras causas (que não a condição subjacente à realização da cirurgia)

A presença de dor prévia à realização da cirurgia, mas relacionada com outras causas que

não o diagnóstico subjacente à cirurgia, tem sido apontada como um fator preditor de desenvolvimento de DPPC em cirurgias de reparação de hérnia inguinal^{28,86-87}, cesariana^{75-77,88}, mastectomia⁴⁴, artroplastia de anca e joelho^{89,90}, e histerectomias^{85,91}, sendo que no nosso estudo com mulheres submetidas a histerectomia²⁴ esta associação também foi demonstrada.

Em resumo, reportar dor antes da cirurgia, relacionada ou não com a causa subjacente à realização da cirurgia, é um fator de risco para DPPC. Esta influência é facilmente compreendida à luz do que se sabe atualmente sobre a fisiologia da dor. A presença prolongada de dor exacerba o sistema nociceptivo através de mecanismos de sensibilização periférica e central dos nociceptores e dos neurónios do sistema nervoso central, respetivamente⁹². É possível, portanto, que alterações plásticas no sistema nociceptivo e no sistema de controlo da dor supraespinal⁹³⁻⁹⁵ possam contribuir para esta associação entre a presença de dor prévia e o desenvolvimento posterior de DPPC.

Implicações para a intervenção

Para os pacientes que irão ser submetidos a uma cirurgia e apresentem dor pré-cirúrgica ou dor devida a outras causas, é necessário providenciar um cuidado especial em termos de intervenções psicológicas pré-cirúrgicas. Estas devem focar técnicas de gestão da dor (distração, visualização, relaxamento) e a promoção de estratégias de enfrentamento/*coping* eficaz com a dor⁹⁶⁻⁹⁹.

Dor aguda pós-cirúrgica

Este tem sido um dos fatores de risco mais frequentemente identificado pela literatura, sempre mencionado nos artigos de revisão^{5,6,8,9,17,20,21} e apontado em diversos tipos de cirurgia. Porém, ainda não se conseguiu compreender até que ponto é que a DPPC corresponde a uma mera continuação da dor aguda cirúrgica, que não é devidamente tratada ou resolvida, ou se constitui efetivamente uma entidade nova¹⁰⁰. O facto é que os fatores de risco associados à ocorrência e intensidade da dor aguda pós-cirúrgica não são necessariamente os mesmos que surgem associados à DPPC, particularmente no que concerne aos fatores psicológicos^{6,10-14}. Inclusive, nos nossos estudos com amostras portuguesas, os fatores de risco preditores de dor aguda severa e de desenvolvimento de DPPC também diferiram, quer nos estudos de histerectomia^{24,101}, quer nos estudos de artroplastia de anca e joelho^{25,102}.

Independentemente destas considerações, a tendência será no sentido de que quanto mais intensa a dor aguda pós-cirúrgica, maior a probabilidade de DPPC. Esta relação evidenciou-se em cirurgias de reparação de hérnia inguinal^{30,103-105}, amputação de membro⁷⁰, toracotomia^{59,106-108}, mastectomia^{22,41,42,109,110}, cesariana^{73-75,111}, artroplastia

de anca⁸⁷, colecistectomia¹¹² e mesmo em estudos nos quais foi abordada uma multiplicidade de procedimentos cirúrgicos⁶⁷. Nos nossos estudos, duas situações distintas ocorreram: no estudo com pacientes submetidas a histerectomia²⁴, foi a frequência da dor pós-cirúrgica (contínua *versus* intermitente ou momentânea) que evidenciou uma associação significativa com o desenvolvimento de DPPC; por sua vez, no estudo com pacientes submetidos a artroplastia de anca e joelho²⁵, já foi a intensidade de dor aguda pós-cirúrgica que evidenciou uma relação com a DPPC. Contudo, em ambos os estudos estas duas variáveis perderam a sua significância preditora após serem corrigidas estatisticamente pelo efeito preditor da ansiedade pós-cirúrgica, nos modelos finais de predição multivariados.

Implicações para a intervenção

Diversos estudos apontam a dor aguda pós-cirúrgica como um importante preditor de DPPC, pelo que o seu tratamento adequado é mandatório¹¹³. O estudo independente dos preditores da intensidade de dor aguda pós-cirúrgica reveste-se assim de extrema importância, tendo igualmente sido alvo de estudo por parte da nossa equipa^{101,102}. Assim, ao investir em estratégias de prevenção focadas na dor aguda pós-cirúrgica, estamos simultaneamente a intervir de uma forma preventiva no desenvolvimento de DPPC.

Paralelamente ao que foi mencionado para a intervenção junto de pacientes com dor pré-cirúrgica ou dor devida a outras causas, é assim igualmente importante providenciar um cuidado especial em termos de intervenções focadas na dor aguda pós-cirúrgica. Estas devem também focar a gestão da dor e a promoção de estratégias de enfrentamento/*coping* eficaz com a dor⁹⁶⁻⁹⁹. É importante sublinhar que a intervenção em torno destes três fatores (dor pré-cirúrgica, dor devida a outras causas e dor aguda pós-cirúrgica) deve seguir a premissa de que o controlo da dor aguda pós-cirúrgica começa no período pré-cirúrgico¹⁰⁰ e, consequentemente, a intervenção focada no controlo da dor em contexto cirúrgico deve ser elaborada no âmbito dum processo de continuidade que deverá começar no período pré-cirúrgico e estender-se ao período agudo pós-cirúrgico. Por outro lado, a intervenção psicológica pré-cirúrgica focada naquelas variáveis psicológicas que os estudos demonstram como constituindo fatores de risco para a experiência de níveis severos de dor aguda pós-cirúrgica^{49,101,102,114}, constitui também uma opção crucial neste processo.

Tipo de abordagem cirúrgica

A ocorrência de lesão de nervos durante a realização de uma cirurgia (fator intraoperatório) é considerado um fator de risco^{5,6,20,21} para a ocorrência de DPPC, pelo que determinadas cirurgias e técnicas cirúrgicas acarretam maior

risco de DPPC. Estudos prévios têm também demonstrado que as cirurgias onde há maior incidência de DPPC são as cirurgias *major*, como a toracotomia, a mastectomia e a amputação de um membro^{5,6}. No nosso estudo de predição de DPPC após histerectomia²⁴, constatamos que a prevalência de dor ronda os 50%, quatro meses após a cirurgia (DPPC definida como qualquer queixa de dor associada à cirurgia, superior a «0» numa escala de «0» a «10», mesmo que não exerça interferência significativa na vida dos sujeitos) e também verificámos que a técnica ou abordagem cirúrgica empregue influenciava a presença de DPPC, sendo que a histerectomia abdominal acarretava maiores riscos em comparação com a abordagem vaginal ou laparoscópica²⁴. No que concerne as artroplastias, constatamos também que a artroplastia primária de joelho apresenta maiores riscos de DPPC que a artroplastia primária da anca²⁵.

Implicações para a intervenção

No que diz respeito às medidas preventivas, a ênfase tem sido colocada na promoção do uso de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas que diminuam a probabilidade de ocorrência de lesão de nervos e que reduzam a resposta inflamatória associada¹¹⁵.

Paralelamente, uma vasta área da literatura tem-se centrado no estudo da administração de formas específicas de analgesia (ex: analgesia multimodal) que poderiam prevenir a ocorrência dos mecanismos de hiperalgesia primária e secundária subjacentes à sensibilização periférica e central relacionada com o desenvolvimento de DPPC^{113-116,117}. Neste artigo optámos por deixar este terreno por explorar pois, em termos de estratégias de prevenção, o objetivo deste é incidir na componente psicológica e, consequentemente, nas intervenções preventivas com ênfase nas variáveis psicológicas.

Índice de massa corporal (IMC)

Em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca⁴⁶, um IMC ≥ 25 mostrou ser um fator de risco de DPPC. Um IMC elevado também mostrou ser preditor de DPPC noutras cirurgias, tais como hernioplastia inguinal^{31,32}, mastectomia³⁷⁻³⁹ e artroplastia total da anca¹¹⁸. Nos nossos estudos, centrados em amostras portuguesas, este fator não mostrou ser determinante.

Implicações para a intervenção

Relativamente a este ponto, parece importante uma intervenção pré-cirúrgica junto dos pacientes que almeje a redução do peso, explicando a importância de reduzirem o peso para evitar os efeitos adversos da cirurgia. Este compromisso reveste-se de particular importância antes de determinado tipo de cirurgias, como cirurgias ortopédicas e cirurgias cardíacas.

Fatores psicológicos – suscetíveis de gestão e modificação

Hinrichs-Rocker, et al.¹⁶ elaboraram uma revisão sistemática da literatura que é referência obrigatória nesta área, pois além de apontar diretrizes e orientações para futuros estudos, tendo em conta as limitações dos estudos atuais, centra-se exclusivamente nos preditores e correlatos psicossociais para o desenvolvimento de DPPC. Dos 50 estudos analisados, quatro variáveis emergiram como constituindo os correlatos mais prováveis para a DPPC: a depressão, a vulnerabilidade psicológica, o *stress* e o retorno tardio à atividade laboral. Um primeiro aspeto pouco claro é a própria definição de vulnerabilidade psicológica, que varia entre os estudos e constitui um conceito pouco objetivo e demasiado abrangente. Adicionalmente, os únicos estudos que utilizam este construto são todos relativos a um único tipo de procedimento cirúrgico, que é a colecistectomia, e todos datam de antes do ano 2000¹¹⁹⁻¹²¹. Quanto à variável *stress*, também a sua definição não é muito concisa e apenas dois estudos que o avaliam no período pré-cirúrgico são considerados^{122,123}. A revisão não aponta a ansiedade como constituindo uma variável associada à DPPC, mas cremos que os conceitos de vulnerabilidade psicológica e *stress* deverão, de alguma forma, incluir a ansiedade. Outros autores fazem uso do conceito de *stress*, mas avaliando-o, por exemplo, através do questionário SF-36¹²⁴. Mais recentemente, também no estudo de Johansen, et al.¹¹, o *stress* psicológico («*psychological distress*») é considerado como estando associado quer à presença de DPPC quer à sua intensidade. Neste estudo, a medição do construto foi feita de uma forma grosseira, sem recurso a medidas standardizadas e resultando numa medida compósita baseada na sinalização de sintomas de ansiedade e depressão, ou seja, o conceito de *stress* psicológico acaba por corresponder exatamente a um somatório dos níveis de ansiedade e depressão. Paralelamente, convém realçar que, apesar da qualidade deste estudo em termos de tamanho da amostra, o seu *design* é transversal e não longitudinal prospetivo. Logo, a avaliação destas variáveis psicológicas foi feita unicamente depois da cirurgia e não antes da cirurgia, contrastando com os objetivos dos estudos de DPPC. Estes, se procuram a identificação de fatores de risco preditores de DPPC, para poderem investir na prevenção atempada, devem focar os seus esforços na deteção de fatores de risco avaliados antes da cirurgia. Mesmo porque parece evidente que num determinado momento fixo de avaliação, quem reporta dor, ou neste caso DPPC, reporte também mais níveis de ansiedade e depressão, e portanto esta associação parece-nos muito óbvia e quase intuitiva, não permitindo o estabelecimento de algum tipo de causalidade direta ou de tipo preditiva.

McGreevy, et al.²⁶ referem a interação de três mecanismos neuroplásticos fundamentais no desenvolvimento de DPPC: sensibilização periférica, sensibilização central e modulação descendente. Os fatores psicológicos poderiam, assim, exacerbar ou inibir a experiência de dor precisamente através destas vias e circuitos modulatórios descendentes⁹⁸. Deste modo, as terapias cognitivo-comportamentais, o *biofeedback*, o desenvolvimento e aperfeiçoamento de competências de *coping*, e as técnicas de distração, entre outras, podem exercer o seu impacto terapêutico precisamente ao nível dos mecanismos supraespinhais envolvidos nesta dimensão da modulação descendente²⁶. Os mesmos autores sublinham que enquanto as estratégias de intervenção baseadas nos fatores cirúrgicos, anestésicos e analgésicos têm sido alvo de alguns estudos prospetivos de avaliação da sua eficácia na prevenção da DPPC^{117,125-127}, estudos focados em estratégias de intervenção psicológica, quer antes e quer depois da cirurgia, são escassos, pelo que a investigação sobre prevenção de DPPC se deve centrar neste tema.

A este propósito, apoiámos integralmente as palavras de Katz e Seltzer (p. 737)¹⁷ que exprimem muito bem o nosso ponto de vista acerca da importância das estratégias preventivas que defendemos neste artigo. Os autores defendem que enquanto a eficácia dos programas de intervenção psicológica para outros problemas de dor crónica já está bem estabelecida, no âmbito da dor persistente pós-cirúrgica os esforços têm ficado para trás. Reconhecem ainda que o desenvolvimento de um regime de tratamento multimodal é essencial, que a modificação dos fatores de risco cirúrgicos conhecidos e a administração de fármacos protetores eficazes também é crucial, mas que a implementação de programas psicológicos peri-operatórios, de gestão de dor e direcionados para a prevenção da DPPC, também é fundamental. Concluem, afirmando que falta ainda percorrer um longo caminho para se poder prever eficazmente quem é que vai recuperar com sucesso da cirurgia e quem é que vai desenvolver DPPC.

Neste sentido, abordaremos de seguida alguns fatores psicológicos potencialmente associados ao desenvolvimento de DPPC e apontaremos algumas estratégias de intervenção que focam essas variáveis, no âmbito da prática clínica baseada na evidência e na prevenção da DPPC.

Diferentes fatores psicológicos têm sido focados pelos diferentes estudos. Abordaremos aqui aqueles que mais evidência têm reunido ao longo dos estudos prévios sobre DPPC e também aqueles que emergiram nos nossos estudos com amostras da população portuguesa.

Ansiedade pré e pós-cirúrgica

A ansiedade pré-cirúrgica tem sido considerada como fator potencialmente preditor de

DPPC. Esse papel foi confirmado nos seguintes tipos de cirurgias: prostatectomia^{128,129}, cirurgia da coluna¹³⁰, artroplastia do joelho^{78,131}, artroplastia da anca¹³² e mastectomia^{22,133}. Nos nossos dois estudos^{24,25}, mesmo após controlar outras variáveis, demográficas, clínicas e psicológicas, esta variável também demonstrou ser um bom preditor. A mais valia de ambos os nossos estudos é que avaliámos também o valor preditivo potencial da ansiedade, mas quando avaliada no período de 48 horas após a cirurgia. E de facto os níveis de ansiedade pós-cirúrgica revelaram-se indicadores de DPPC nas cirurgias abordadas: histerectomia, artroplastia de anca e de joelho; mesmo após controlar a frequência e intensidade da dor aguda pós-cirúrgica, o que sublinha o valor altamente preditivo desta variável. Nunca nenhum estudo se tinha antes centrado no potencial valor preditivo da ansiedade pós-cirúrgica, sendo portanto os nossos estudos pioneiros no que concerne a essa análise. Podemos, assim, assumir que não é apenas antes da cirurgia que os níveis de ansiedade influenciam o desenvolvimento de DPPC, mas também depois da cirurgia. Apesar de ambas as nossas amostras evidenciarem uma diminuição significativa dos níveis de ansiedade após a cirurgia, esta variável continua a exercer influência no desenvolvimento posterior de DPPC.

Um aspeto importante a realçar é que os questionários usados para avaliar esta medida diferem de estudo para estudo. Nos nossos estudos usamos a HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*; Zigmond & Snaith, 1994)¹³⁴, também usada noutros estudos de dor cirúrgica^{129,135,136} e recomendada como uma medida de avaliação apropriada para avaliação de ansiedade no contexto de dor cirúrgica^{16,114}. No entanto, a STAI (*Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory*) tem sido também largamente utilizada^{78,79}, tal como o SF-36¹²⁴, este último principalmente em amostras ortopédicas. Na nossa opinião, a HADS parece ser mais apropriada ao contexto cirúrgico, uma vez que é especificamente concebida para populações hospitalares não-psiquiátricas.

Implicações para a intervenção

Para lidar com a ansiedade pré-cirúrgica, as intervenções terapêuticas cognitivo-comportamentais breves (como técnicas de relaxamento breve, de visualização e auto-afirmações positivas de *coping*) têm sido amplamente utilizadas^{98,99}. Uma característica fundamental dos tratamentos para a ansiedade pré-cirúrgica é a utilização de estratégias para reduzir a ativação fisiológica e diminuir a tensão muscular, como o treino de relaxamento^{96,137}. O uso do relaxamento permite regular a ansiedade através da redução da atividade nervosa simpática, que tem o potencial de reduzir os componentes sensoriais e afetivos da dor⁹⁶. Além disso, o relaxamento também atua nos centros superiores de perceção

da dor, que modulam a dor através das vias de controlo descendente, conforme postulado pela teoria do portão de controlo da dor¹³⁸. Adicionalmente, o relaxamento, ao reduzir a tensão muscular e psicológica, conduz a uma redução da estimulação simpática do hipotálamo¹³⁹, influenciando a ativação da secreção de opióides endógenos no sistema nervoso central. Estas influências endócrinas podem moderar o processamento da ansiedade e da dor no sistema nervoso central. Sendo uma modalidade de alívio da ansiedade não-invasiva, o relaxamento pode ser usado pelos pacientes de uma forma independente e autónoma, após treino adequado⁹⁹.

O ato de re-assegurar (*reassurance*) e o fornecimento de informação (estratégias educativas) também têm sido amplamente utilizadas neste âmbito^{98,140,141} e devem continuar a ser implementadas. A primeira permite aumentar a capacidade do paciente para lidar com as incertezas associadas à realização da cirurgia e, assim, reduzir o impacto negativo associado à própria experiência cirúrgica^{142,143}. O fornecimento de informação deve, por sua vez, centrar-se na transmissão de informação sensorial e processual, a fim de reduzir as cognições e expectativas disfuncionais ansiogénicas que afetam a perceção da dor¹⁴⁴. No entanto, essas intervenções devem ser implementadas tendo em conta o estilo pessoal de *coping* de cada paciente, uma vez que estudos prévios^{141,145} verificaram que nem todos os pacientes apresentam uma redução dos níveis de ansiedade após este tipo específico de intervenção. Pelo contrário, alguns pacientes ficam mais ansiosos quando cientes de tais detalhes. Isto realça, mais uma vez, a importância das intervenções serem adaptadas e ajustadas em função do perfil psicológico dos pacientes (*baseline*), que deverá ser avaliado e traçado no período pré-cirúrgico, já que alguns pacientes podem não precisar de nenhum tipo de intervenção.

Dadas as conclusões supracitadas acerca do papel preditivo da ansiedade pós-cirúrgica, parece assim evidente que as intervenções psicológicas que visam a avaliação e a intervenção na ansiedade não se devem confinar ao período pré-cirúrgico, mas devem estender-se igualmente ao período pós-cirúrgico, durante o internamento. Tendo em conta que a ansiedade pré-cirúrgica é um preditor muito significativo da ansiedade pós-cirúrgica, conforme confirmado em estudos prévios¹⁴⁶⁻¹⁴⁹, mas também no nosso estudo sobre ansiedade e dor aguda pós-cirúrgica após artroplastias de anca e joelho¹⁰², a própria intervenção implementada no período pré-cirúrgico visando a ansiedade, beneficiaria também a ansiedade pós-cirúrgica. Adicionalmente, as intervenções implementadas no período agudo pós-cirúrgico para diminuir os níveis de ansiedade podem também ter um efeito benéfico na intensidade da dor aguda pós-cirúrgica, principalmente naqueles pacientes em que

a perceção de dor é amplificada pelos níveis de ansiedade¹⁵⁰. Assim, as intervenções cognitivo-comportamentais dirigidas à ansiedade pré-cirúrgica descritas acima, também precisam ser implementadas após a cirurgia.

Depressão

A depressão revelou um papel preditor de DPPC nos seguintes tipos de cirurgia: artroplastia de joelho^{78,79,90,131,151} e de anca^{90,118,132}, e mastectomia^{22,109,133}. Também a supracitada revisão sistemática de Hinrichs-Rocker, et al.¹⁶ apontou a depressão, pelo menos nas suas formas mais severas, como um correlato associado ao desenvolvimento de DPPC. Nos nossos dois estudos^{24,25} com amostras portuguesas, a depressão não se revelou preditora de DPPC, situação que também se verificou já noutros estudos^{68,106,128,129,152}. Talvez o facto das nossas amostras terem evidenciado níveis baixos de depressão tenha contribuído para a ausência desta evidência. Outro ponto importante são as medidas de avaliação utilizadas. Curiosamente, a HADS não foi utilizada em nenhum dos estudos onde a depressão se associou à DPPC, tendo sido utilizados outros questionários como o CES-D (*Center for Epidemiologic Studies-Depression*)^{22,151}, o PHQ-9 (*Patient Health Questionnaire-9*)¹⁵² ou o BDI (*Beck Depression Inventory*)^{78,79}, entre outros. Este facto leva-nos a considerar alguns aspetos importantes que se prendem com a escolha da medida mais adequada para avaliar depressão em contexto cirúrgico. Assim, dado que na revisão sistemática de Hinrichs-Rocker, et al.¹⁶ é mencionado o papel preditivo de níveis severos de depressão, algo que as nossas amostras não revelaram, e tendo em conta que usamos a HADS, especificamente concebida para populações não-psiquiátricas hospitalares, ao contrário dos questionários usados nos estudos que encontraram a depressão como fator de risco para DPPC, levantamos a hipótese de haver aqui algum efeito dependente da medida utilizada e que deveria ser testado em estudos futuros.

Implicações para a intervenção

No contexto breve de internamento hospitalar pré-cirúrgico as intervenções terapêuticas cognitivo-comportamentais ou cognitivas¹⁵³, normalmente indicadas para o tratamento das depressões, não parecem exequíveis, dado os constrangimentos de tempo associados ao internamento em contexto cirúrgico. Assim, a única solução que nos parece plausível seria que, pelo menos naqueles casos de depressão moderada a severa, se ponderasse muito bem a possibilidade de tratamento prévio da depressão e adiamento da cirurgia, uma vez que não é possível intervir terapêuticamente em quadros de depressão da maneira que referimos para a gestão dos níveis de ansiedade.

Catastrofização da dor

A catastrofização da dor envolve a exacerbação do valor da ameaça da dor e generalização do seu impacto negativo, bem como de sentimentos de desamparo e pessimismo em relação à capacidade para lidar com essa dor^{154,155}. Esta variável demonstrou exercer uma influência significativa no desenvolvimento de DPPC em cirurgias como artroplastia de joelho^{151,152,156,157}, amputação⁷², mastectomia¹³³ e também no nosso estudo focado em histerectomias²⁴. A associação da catastrofização com a DPPC salienta a importância dos fatores cognitivos na experiência de dor. A sua falta de associação com a DPPC após outros procedimentos cirúrgicos deve-se ao facto de em muitos estudos não ter sido efetivamente avaliada. No entanto, cremos que seja uma variável a considerar em contexto cirúrgico, não só pela evidência demonstrada nos estudos supramencionados, mas também por ser uma das variáveis mais frequentemente associada à dor em diversos contextos, que incluem igualmente dor aguda pós-cirúrgica^{101,158,159}, dor crónica não cirúrgica e dor avaliada em contextos experimentais^{154,155}. De destacar que, ao contrário das medidas utilizadas na avaliação da ansiedade e da depressão, as medidas usadas para avaliar a catastrofização têm sido basicamente duas: a subescala de catastrofização do CSQ-R (*Coping Strategies Questionnaire-Revised*)¹⁶⁰^{24,25,101,102,151} e a PCS (*Pain Catastrophizing Scale*)¹⁶¹¹⁵⁵⁻¹⁵⁷.

Implicações para a intervenção

Estas intervenções, implementadas antes da cirurgia, no âmbito da terapia cognitivo-comportamental, devem incidir nas estratégias de reestruturação cognitiva e no treino de competências de *coping* com a dor. Em traços gerais, devem visar o desafio e a modificação das cognições/pensamentos negativos disfuncionais associados à catastrofização da dor, substituindo-as por estratégias de *coping* com a dor que passem a ser baseadas em auto-afirmações mais positivas, realistas e funcionais⁹⁷⁻⁹⁹. Essas intervenções poderiam ser facilmente implementadas no período de 24 horas antes da cirurgia. No entanto, o seu sucesso pode ser limitado nos pacientes em que a catastrofização da dor faz parte de uma disposição mais ampla e estável da personalidade, na qual a visão pessimista da própria experiência e da realidade constitui um traço de personalidade mais estável. Para esses pacientes, mudar as cognições negativas, como a catastrofização da dor, pode exigir intervenções mais longas, que nem sempre poderão ser exequíveis no âmbito do contexto hospitalar de internamento cirúrgico. Por exemplo, em pacientes submetidos a artroplastia total de joelho¹⁶², aqueles que apresentaram altos níveis de catastrofização da dor foram recrutados para uma intervenção pré-cirúrgica. Assim, 18 pacientes

foram submetidos a treino de competências de *coping* (no âmbito dum enquadramento teórico cognitivo-comportamental), enquanto que 45 pacientes receberam os cuidados clínicos normais, não sendo alvo de nenhuma intervenção psicológica. O objetivo dos autores era reduzir a probabilidade dos pacientes reportarem níveis elevados de dor pós-cirúrgica, através da diminuição dos níveis experimentados de um fator cognitivo chave: a catastrofização da dor. Os resultados sustentaram a eficácia da intervenção, com os pacientes alvo da intervenção a reportarem níveis significativamente mais baixos de dor e incapacidade associada à dor no dois meses de *follow-up*, em comparação com o grupo que não recebeu intervenção (mas que também tinha níveis elevados de catastrofização pré-cirúrgica) e também com o grupo com baixos níveis pré-cirúrgicos de catastrofização da dor. Assim, sinalizar e intervir num «preditor psicológico chave» associado a maus resultados no âmbito da dor cirúrgica provou ter efeitos positivos sobre esses mesmos resultados. O único fator que poderia eventualmente tornar esta intervenção mais difícil de implementar no contexto hospitalar português, que se prende com a questão da necessidade de desenhar intervenções breves compatíveis com esse contexto, é que este programa de intervenção foi implementado ao longo de oito sessões. No entanto, os resultados relativos à eficácia da intervenção foram inequívocos, o que acaba por ter consequências muito positivas, na medida em que acarreta diminuição dos custos a médio e longo-prazo, que se repercutem a todos os níveis, desde custos humanos a custos económicos.

Representações/perceções de doença

Outro importante conjunto de fatores cognitivos são as representações ou perceções que os pacientes têm acerca da saúde e da doença. O modelo de auto-regulação de Leventhal (CS-SRM: *Common sense-self regulation model*)^{163,164} demonstra que ao longo do tempo, e particularmente em face de uma doença, as pessoas tendem a desenvolver representações esquemáticas dessa doença, quer cognitivas quer emocionais¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Estas representações ou perceções explicam uma variação significativa de resultados (ex: incapacidade funcional, recuperação física, adesão terapêutica, estado emocional) numa grande variedade de condições médicas, influenciando a resposta a diferentes tratamentos^{166-168,169}. No entanto, até à data, nenhum estudo se centrou na relação entre estas representações de doença e a DPPC. Os estudos anteriores, que usaram esta perspetiva teórica em contexto cirúrgico, focaram-se nas associações entre as representações de doença e a atividade funcional, o ajustamento pós-cirúrgico ou a recuperação cirúrgica, e não

na sua relação com a dor^{170,171}. Assim, dada a importância destas variáveis e a inexistência de estudos que tentassem testar a sua eventual associação com a dor cirúrgica e com o desenvolvimento de DPPC, tentámos pela primeira vez testar o seu potencial papel preditivo nos nossos estudos de histerectomia a artroplastia de anca e joelho. A avaliação desta variável, representações da doença cirúrgica subjacente à realização da cirurgia, foi implementada através duma versão reduzida do questionário de percepção da doença (IPQ – *Illness Perception Questionnaire*¹⁷²). Este avalia as diferentes componentes ou dimensões que constituem essas representações ou percepções de doença. O questionário apresenta sete sub-escalas, correspondentes a componentes distintas que distinguem as representações ou percepções relativamente à duração da doença (ex: «Acho que a minha doença vai durar para o resto da minha vida»); duração cíclica da doença (ex: «A minha doença passa por fases em que melhora ou piora»); consequências da doença (ex: «A minha doença tem grandes consequências para a minha vida»); percepção de controlo pessoal (ex: «As minhas ações não terão qualquer efeito no resultado da minha doença»); percepção de controlo associado aos tratamentos (ex: «O tratamento pode controlar a minha doença»); coerência da doença (ex: «Não compreendo a minha doença») e representação emocional da doença (ex: «Fico deprimido quando penso sobre a minha doença»).

Em ambos os nossos estudos^{24,25}, esta última sub-escala (a representação emocional da doença subjacente à realização da cirurgia) que avalia a resposta afetiva gerada quer pela doença uterina (nas histerectomias), quer pela osteoartrose (nas artroplastias), mostrou exercer uma influência significativa no desenvolvimento posterior de DPPC em ambas as amostras. Isto significa que a resposta emocional específica gerada pela doença cirúrgica nos pacientes, como sentir-se deprimido, perturbado ou zangado perante a doença, parece influenciar o desenvolvimento de DPPC. Esta escala difere das escalas que avaliam ansiedade e depressão (ex: HADS), pois não constitui um indicador do estado emocional geral do paciente, providenciando antes uma avaliação das respostas emocionais geradas especificamente pela doença, neste caso pela doença cirúrgica, independentemente do seu grau de severidade objetiva. Aliás, num estudo em pacientes com osteoartrose¹⁷³, aqueles que apresentavam uma representação emocional mais negativa da mesma eram aqueles que experienciavam mais limitações nas atividades diárias, independentemente das evidências radiográficas.

Nos caso das artroplastias de anca e joelho, também a sub-escala relativa à percepção da cronicidade (duração da doença) da osteoartrose mostrou exercer influência no desenvolvimento

de DPPC nesses pacientes. Estas percepções individuais relativas à duração da doença avaliam a forma como os pacientes percebem o curso e a duração da doença ao longo do tempo, ou seja, se esta é aguda e de curto-prazo ou se é crónica e de longo-prazo. A evidência tem demonstrado que a percepção de cronicidade associada a condições médicas está relacionada com níveis mais elevados de limitações funcionais, em doenças distintas^{166,170-174,175}. Mais especificamente, em pacientes com osteoartrose, a crença na sua duração crónica foi associada a um maior risco de limitações funcionais do que o esperado a partir dos exames radiológicos¹⁷³. No que diz respeito à realização de artroplastias, Orbell, et al.¹⁷¹ investigaram o papel preditivo das representações da doença na atividade funcional dos pacientes após a cirurgia, mas não nos resultados associados à DPPC. De facto, a percepção de que uma doença será de longa duração tem implicações importantes na maneira como os pacientes efetivamente sentem que podem controlá-la ou geri-la¹⁷⁶. É assim compreensível que muitos pacientes percecionem a osteoartrose como uma componente normal do envelhecimento¹⁷⁷ e, conseqüentemente, sejam mais propensos a não atuar proativamente no controlo da sua dor e na própria recuperação cirúrgica, assumindo uma atitude passiva que poderá em última análise contribuir para o posterior desenvolvimento de DPPC.

Implicações para a intervenção

Os resultados dos nossos estudos com pacientes submetidas a histerectomia²⁴ e artroplastias de anca e joelho²⁵ sugerem, assim, que as intervenções baseadas na compreensão e na modificação das representações de doença dos pacientes podem apoiá-los em lidar mais adequadamente com a cirurgia, contribuindo para a prevenção do desenvolvimento de DPPC. Efetivamente, estudos prévios confirmaram que o desafio destas representações de doença disfuncionais demonstrou ser eficaz na redução da incapacidade e na melhoria do funcionamento dos indivíduos em contexto de doença^{166,178}. Como esses fatores são suscetíveis de mudança, e baseados em crenças individuais, o uso de técnicas de reestruturação cognitiva, no âmbito duma abordagem cognitivo-comportamental, em que se promove a substituição das crenças disfuncionais relativas à doença cirúrgica por outras mais adaptativas, parece constituir uma forma de intervenção adequada e compatível com a duração do internamento pré-cirúrgico. Assim, seria importante avaliar as representações que os indivíduos têm acerca da doença subjacente à cirurgia, no período pré-cirúrgico¹⁷⁹, e em função dos resultados individuais demonstrados implementar-se eventualmente este tipo de técnicas. Estas intervenções são úteis tanto no

período pré-cirúrgico como no pós-cirúrgico, uma vez que a experiência cirúrgica e a representação cognitiva associada à cirurgia e à dor cirúrgica pode mudar em diferentes momentos desse processo. Por exemplo, Petrie & Weinman¹⁶⁶ têm implementado com sucesso estas intervenções cognitivo-comportamentais muito breves que envolvem a identificação das representações de doença mal-adaptativas e a sua substituição por cognições adaptativas em relação à doença (ex: sobre a duração da doença, as suas consequências e as próprias respostas emocionais desencadeadas pela doença). Esta intervenção específica, visando a reestruturação das cognições relativas à doença cirúrgica, visaria assim a reformulação das percepções de doença e a indução de uma visão mais positiva das expectativas em relação à dor, à doença e à recuperação cirúrgica.

Outras variáveis com potencial valor preditivo

Outras variáveis potencialmente importantes poderiam também ser alvo de intervenção, como por exemplo as expectativas de auto-eficácia, o suporte social e o otimismo. No entanto, e apesar de reconhecermos o valor de se intervir junto das mesmas, a presente revisão pretendeu focar-se naquelas variáveis que os nossos estudos, com amostras de pacientes portugueses, evidenciaram como sendo as mais relevantes no desenvolvimento de DPPC (ansiedade pré e pós-cirúrgica, catastrofização da dor e representações de doença) mas sem, contudo, esquecer variáveis que também foram apontadas por outros estudos (ex: depressão).

Notas finais acerca da intervenção psicológica na prevenção da DPPC

Em termos de estratégias de prevenção e intervenção, os fatores psicológicos aqui abordados constituem fatores que são suscetíveis de modificação através de técnicas de intervenção específicas. Neste contexto, o primeiro passo seria uma avaliação psicológica prévia dos pacientes, antes da realização da cirurgia. Uma espécie de avaliação de despiste. As conclusões dos estudos científicos sobre o tema já conseguem apoiar este tipo de intervenção. Aqueles que apresentassem valores elevados nas medidas psicológicas supracitadas deveriam ser alvo de intervenção apropriada que visasse precisamente essas características psicológicas. Este procedimento implicaria a aplicação de questionários específicos devidamente validados para a população em causa, neste caso a população portuguesa. E idealmente a validação dos mesmos deveria ser feita isoladamente para cada tipo de cirurgia. Estes questionários oferecem pontos de corte que podem depois ser usados para distinguir e definir os casos de acordo com a sua severidade: leve, moderada, elevada.

Conclusão final

Embora sejam necessários mais estudos nesta área das intervenções psicológicas focadas na prevenção da dor persistente pós-cirúrgica (DPPC), as conclusões dos nossos e de outros estudos sugerem inequivocamente que identificar e gerir potenciais pensamentos (cognições/crenças) e emoções disfuncionais antes da cirurgia, pode ser uma estratégia importante para prevenir o desenvolvimento de DPPC. O primeiro passo neste processo deve ser uma avaliação psicológica adequada, a implementar antes da realização da cirurgia, através da qual os pacientes com maior probabilidade e maior risco de desenvolvimento de DPPC possam ser identificados preventivamente e, em seguida, serem alvo de intervenção adequada. As intervenções devem ter como base uma abordagem individual, adaptada em função de cada paciente e em função dos dados específicos recolhidos durante a avaliação pré-cirúrgica individualizada.

Bibliografia

1. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *AnesthAnalg*. 2003;97:534-40.
2. Strassels SA, McNicol E, Suleman R. Postoperative pain management: A practical review, part 1. *Am J Health-Syst Pharm*. 2005;62:1904-62.
3. Carr DB, Goudas LC. *AcutePain.Lancet*. 1999;353:2051-8.
4. Caseiro JM. Dor aguda não cirúrgica: reflexões. *Dor*. 2008;16(1):7-11.
5. Perkins F, Kehlet H. Chronic Pain as an Outcome of Surgery - A Review of Predictive Factors. *Anesthesiology*. 2000;93:1123-33.
6. Kehlet H, Jensen TS, Woolf C. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367:1618-25.
7. Crombie IK, Davies HTO, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain*. 1998;76:167-71.
8. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2001;87:88-9.
9. Macrae WA, Davies HTO. Chronic postsurgical pain. In: Crombie IK, Linton S, Croft P, Von Knorff M, LeResche L, editors. *Epidemiology of pain*. Seattle: IASP Press. 1999;125-42.
10. Katz J. One man's risk factor is another man's outcome: Difference in risk factor profiles for chronic postsurgical pain maintenance vs transition. *Pain*. 2012;153(3):505-6.
11. Johansen A, Romundstad L, Nielsen CS, Schirmer H, Stubhaug A. Persistent postsurgical pain in a general population: Prevalence and predictors in the Tromsø study. *Pain*. 2012;153:1390-6.
12. Theunissen M, Peters ML, Bruce J, Gramke HF, Marcus MA. Preoperative Anxiety and Catastrophizing: A Systematic Review and Meta-analysis of the Association With Chronic Postsurgical Pain Published Clin J Pain Ahead-of-Print - Last Updated. January 21. 2013.
13. Aasvang E, Kehlet H. Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth*. 2005;95(1):69-76.
14. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth*. 2008;101:77.
15. Niraj G, Rowbotham DJ. Persistent postoperative pain: where are we now? *British Journal of Anaesthesia*. 2011;107(1):25-9.
16. Hinrichs-Rocker A, Schulz K, Järvinen I, Lefering R, Simanski C, Neugebauer EA. Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) – a systematic review. *Eur J Pain*. 2009;13:719-30.
17. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: Risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother*. 2009;9:723-44.
18. Searle RD, Simpson KH. Chronic post-surgical pain. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 10(1):12-14.
19. Dworkin RH, McDermott MP, Raja SN. Preventing chronic postsurgical pain: how much of a difference makes a difference? *Anesthesiology*. 2010;112(3):516-8.
20. Kehlet H, Rathmell JP. Persistent Postsurgical Pain - The Path Forward through Better Design of Clinical Studies. *Anesthesiology*. 2010;112:514-5.

21. Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM. Acute Pain Management: Scientific Evidence. ANZCA, FPM, Melbourne. 2010.
22. Miaskowski C, Cooper B, Paul SM, et al. Identification of Patient Subgroups and Risk Factors for Persistent Breast Pain Following Breast Cancer Surgery. *J Pain*. 2012;13(12):1172-87.
23. Andersen KG, Kehlet H. Persistent pain after breast cancer treatment: A critical review of risk factors and strategies for prevention. *J Pain*. 2011;12:725-46.
24. Pinto PR, McIntyre T, Nogueira-Silva C, Almeida A, Araujo-Soares V. Risk Factors for Persistent Post-surgical Pain in Women undergoing Hysterectomy due to Benign Causes: a Prospective predictive Study. *J Pain*. 2012;13(11):1045-57.
25. Pinto PR, McIntyre T, Ferrero R, Almeida A, Araujo-Soares V. Risk Factors for Moderate and Severe Persistent Post-surgical Pain in patients undergoing Total Knee and Hip Arthroplasty: a Prospective Predictive Study. Submitted.
26. McGreevy K, Bottros MM, Raja SN. Preventing chronic pain following acute pain: Risk factors, preventive strategies, and their efficacy. *Eur J Pain Supplements*. 2011;5(S2):365-76.
27. Callesen T, Bech K, Nielsen R, et al. Pain after groin hernia repair. *Br J Surg*. 1998;85(10):1412-4.
28. Wright D, Paterson C, Scott N, Hair A, O'Dwyer PJ. Five-year follow-up of patients undergoing laparoscopic or open groin hernia repair: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2002;235(3):333-7.
29. Bay-Nielsen M, Nilsson E, Nordin P, Kehlet H. Chronic pain after open mesh and sutured repair of indirect inguinal hernia in young males. *Br J Surg*. 2004;91(10):1372-6.
30. Nienhuijs SW, Boelens O, Strobbe LJ. Pain after anterior mesh hernia repair. *J Am CollSurg*. 2005;200(6):885-9.
31. Ferzli GS, Edwards ED, Khoury GE. Chronic Pain after inguinal herniorrhaphy. *J Am CollSurg*. 2007;205:333-41.
32. Poobalan AS, Bruce J, King PM, et al. Chronic pain and quality of life following open inguinal hernia repair. *Br J Surg*. 2001;88:1122-6.
33. Fränneby U, Sandblom G, Nordin P, Nyrén O, Gunnarsson U. Risk factors for long-term pain after hernia surgery. *Ann Surg*. 2006;244(2):212-9.
34. Massaron S, Bona S, Fumagalli U, Battafarano F, Elmore U, Rosati R. Analysis of post-surgical pain after inguinal hernia repair: a prospective study of 1,440 operations. *Hernia*. 2007;11(6):517-25.
35. Matthews RD, Anthony T, Kim LT, et al. Factors associated with postoperative complications and hernia recurrence for patients undergoing inguinal hernia repair: a report from the VA Cooperative Hernia Study Group. *Am J Surg*. 2007;194(5):611-7.
36. Kalliomäki ML, Meyerson J, Gunnarsson U, Gordh T, Sandblom G. Long-term pain after inguinal hernia repair in a population-based cohort; risk factors and interference with daily activities. *Eur J Pain*. 2008;12(2):214-25.
37. Smith WC, Bourne D, Squair J, Phillips DO, Chambers WA. A retrospective cohort study of post mastectomy pain syndrome. *Pain*. 1999;83:91-5.
38. Caffo O, Amichetti M, Ferro A, Lucenti A, Valduga F, Galligioni E. Pain and quality of life after surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;80:39-48.
39. Macdonald L, Bruce J, Scott NW, Smith WC, Chambers WA. Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome. *Br J Cancer*. 2005;92:225-30.
40. Peuckmann V, Ekholm O, Rasmussen NK, et al. Chronic pain and other sequelae in long-term breast cancer survivors: Nationwide survey in Denmark. *Eur J Pain*. 2009;13:478-85.
41. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, et al. Risk Factors for Chronic Pain Following Breast Cancer Surgery: A Prospective Study. *J Pain*. 2006;7:626-34.
42. Steegers MA, Wolters B, Evers AW, Strobbe L, Wilder-Smith OH. Effect of axillary lymph node dissection on prevalence and intensity of chronic and phantom pain after breast cancer surgery. *J Pain*. 2008;9:813-22.
43. Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH. The post-mastectomy pain syndrome: An epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. *Br J Cancer*. 2008;99:604-10.
44. Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA*. 2009;302:1985-92.
45. Alves Nogueira Fabro E, Bergmann A, do Amaral ESB, et al. Post-mastectomy pain syndrome: Incidence and risks. *Breast*. 2012;3:321-5.
46. Bruce J, Drury N, Poobalan AS, Jeffrey RR, Smitha WCS, Chambers W. The prevalence of chronic chest and leg pain following cardiac surgery: a historical cohort study. *Pain*. 2003;104:265-73.
47. Bruce J, Krukowski ZH. Quality of life and chronic pain four years after gastrointestinal surgery. *Diseases of the colon & rectum*. 2006;49(9):1362-70.
48. Perry F, Parker RK, White PF, Clifford PA. Role of psychological factors in postoperative pain control and recovery with patient-controlled analgesia. *Clin J Pain*. 1994;10:57-63.
49. Thomas T, Robinson C, Champion D, McKell M, Pell M. Prediction and assessment of the severity of post-operative pain and satisfaction with management. *Pain*. 1998;75:177-85.
50. Ayoubia JM, Fanchinb R, Monroziesia X, Imbertc P, Remea JM, Ponc JC. Respective consequences of abdominal, vaginal, and laparoscopic hysterectomies on women's sexuality. *Eur J ObstetGynecol-Reprod Biol*. 2003;111(2):179-82.
51. Dragisic KG, Milad, MP. Sexual functioning and patient expectations of sexual functioning after hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:1416-8.
52. Ewalds-Kvist SBM, Hirvonen T, Kvist M, Lertola K, Niemela P. Depression, anxiety, hostility and hysterectomy. *J PsychosomObstetGynaecol*. 2005;26:193-04.
53. Farquhar CM, Harvey SA, Sadler L, Stewart AW. A prospective study of 3 years of outcomes after hysterectomy with and without oophorectomy. *Am J ObstetGynecol*. 2006;194:711-7.
54. Flory N, Bissonnette F, Binika YM. Psychosocial effects of hysterectomy: Literature review. *J Psychosom Res*. 2005;59:117-29.
55. Schwartz SA, Williams DE. Psychological aspects of gynecologic surgery. *CME J GynecolOncol*. 2002;7:268-79.
56. McGuigan FX, Hozack WJ, Moriarty L, Eng K, Rothman, RH. Predicting quality-of-life outcomes following total joint arthroplasty: limitations of the SF-36 Health Status Questionnaire. *The Journal of arthroplasty*. 1995;10(6):742-7.
57. Valdes AM, Doherty SA, Zhang W, Muir KR, Maciewicz RA, Doherty M. Inverse relationship between preoperative radiographic severity and postoperative pain in patients with osteoarthritis who have undergone total joint arthroplasty. In *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2012;41(4):568-75.
58. Rosseland LA, Solheim N, Stubhaug A. Pain and disability 1 year after knee arthroscopic procedures. *ActaAnaesthesiolScand*. 2008;52:332-7.
59. Singh JA, Gabriel S, Lewallen D. The impact of gender, age, and preoperative pain severity on pain after TKA. *ClinOrthopRelat Res*. 2008;466(11):2717-23.
60. Gotoda Y, Kambara N, Sakai T, Kishi Y, Kodama K, Koyama T. The morbidity, time course and predictive factors for persistent post-thoracotomy pain. *Eur J Pain*. 2001;5(1):89-96.
61. Ochroch EA, Gottschalk A, Augostides J, et al. Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology*. 2002;97:1234-44.
62. Peolsson A, Hedlund R, Vavruch L, Öberg B. Predictive factors for the outcome of anterior cervical decompression and fusion. *Eur Spine J*. 2003;12(3):274-80.
63. Bay-Nielsen M, Perkins FM, Kehlet H. Pain and functional impairment 1 year after inguinal herniorrhaphy: a nationwide questionnaire study. *Ann Surg*. 2001;233:1-7.
64. Mori T, Souda S, Nezu R, et al. Results of performing mesh plug repair for groin hernias. *Surg Today*. 2001;31:129-32.
65. Sondenaa K, Nesvik I, Breivik K, et al. Long-term follow-up of 1059 consecutive primary and recurrent inguinal hernias in a teaching hospital. *Eur J Surg*. 2001;167:125-9.
66. Castillo RC, MacKenzie EJ, Wegener ST, Bosse, MJ. Prevalence of chronic pain seven years following limb threatening lower extremity trauma. *Pain*. 2006;124(3):321-9.
67. MacWilliam CH, Yood MU, Verner J, McCarthy BD, Ward RE. Patient-related risk factors that predict poor outcome after total hip replacement. *Health services research*. 1996;31(5):623-38.
68. Peters ML, Sommer M, Rijke JM, et al. Somatic and psychologic predictors of long-term unfavourable outcome after surgical intervention. *Ann Surg*. 2007;245:487-94.
69. Nikolajsen L, Ilkjær S, Krøner K, Christensen JH, Jensen TS. The influence of pre-amputation pain on post-amputation stump and phantom pain. *Pain*. 1997;72(3):393-405.
70. Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. *Br J Anaesth*. 2001;87:107-16.
71. Hanley MA, Jensen MP, Smith DG, Ehde DM, Edwards WT, Robinson LR. Pre-amputation pain and acute pain predict chronic pain after lower extremity amputation. *J Pain*. 2007;8:102-9.
72. Richardson C, Glenn S, Horgan M, Nurmikko T. A prospective study of factors associated with the presence of phantom limb pain six months after major lower limb amputation in patients with peripheral vascular disease. *J Pain*. 2007;8(10):793-01.
73. Liem MS, Van Duyn EB, Van Der GY, et al. Recurrences after conventional anterior and laparoscopic inguinal hernia repair: a randomized comparison. *Ann Surg*. 2003;237:136-41.
74. Aasvang EK, Gmaehle E, Hansen JB, et al. Predictive risk factors for persistent postherniotomy pain. *Anesthesiology*. 2010;112(4):957-69.

75. Nikolajsen L, Brandsborg B, Lucht U, Jensen TS, Kehlet H. Chronic pain following total hip arthroplasty: a nationwide questionnaire study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;19(1):4-9.
76. Sng BL, Sia ATH, Quek K, et al. Incidence and risk factors for chronic pain after caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesiol Intensive Care*. 2009;37:748-52.
77. Kainu JP, Sarvela J, Tiippana E, Halmesmaki E, Korttila KT. Persistent pain after caesarean section and vaginal birth: a cohort study. *Int J ObstetAnesth*. 2010;19(1):4-9.
78. Brander VA, Stulberg SD, Adams AD, et al. Predicting total knee replacement pain – a prospective, observational study. *ClinOrthopRelat Res*. 2003;416:27-6.
79. Brander VA, Gondek S, Martin E, Stulberg SD. Pain and Depression Influence Outcome 5 Years after Knee Replacement Surgery. *ClinOrthopRelat Res*. 2007;464:21-6.
80. Lingard EA, Katz JN, Wright EA, Sledge CB, Kinemax Outcomes Group. Predicting the Outcome of Total Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86:2179-86.
81. Lundblad H, Krecibergs A, Jansson KA. Prediction of persistent pain after total knee replacement for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg [Br]*. 2008;90-B:166-71.
82. Gerbershagen H, Özgür E, Dagtekin O, et al. Preoperative pain as a risk factor for chronic post-surgical pain – Six month follow-up after radical prostatectomy. *Eur J Pain*. 2009;13:1054-61.
83. Kudel I, Edwards RR, Kozachik S, et al. Predictors and consequences of multiple persistent postmastectomy pains. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34:619-27.
84. Sheridan D, Foo I, O'Shea H, et al. Long-Term Follow-Up of Pain and Emotional Characteristics of Women After Surgery for Breast Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2012;44(4):608-14.
85. Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen CT, Kehlet H, Jensen TS. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology*. 2007;106(5):1003-12.
86. Courtney CA, Duffy K, Serpell MG, O'Dwyer PJ. Outcome of patients with severe chronic pain following repair of groin hernia. *Br J Surg*. 2002;89(10):1310-4.
87. Aasvang EK, Bay-Nielsen M, Kehlet H. Pain and functional impairment 6 years after inguinal herniorrhaphy. *Hernia*. 2006;10(4):316-21.
88. Lavand'homme P. Chronic pain after vaginal and cesarean delivery: a reality questioning our daily practice of obstetric anesthesia. *Int J ObstetAnesth*. 2010;19:1-2.
89. Nikolajsen L, Brandsborg B, Lucht U, Jensen TS, Kehlet H. Chronic pain following total hip arthroplasty: a nationwide questionnaire study. *ActaAnaesthesiolScand*. 2006;50(4):495-500.
90. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain*. 2011;152:566-72.
91. Brandsborg B, Dueholm M, Nikolajsen L, Kehlet H, Jensen T. A prospective study of risk factors for pain persisting 4 months after hysterectomy. *Clin J Pain*. 2009;25:263-8.
92. Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain*. 2009;10:895-926.
93. Gonçalves L, Silva R, Pinto-Ribeiro F, et al. Neuropathic pain is associated with depressive behaviour and induces neuroplasticity in the amygdala of the rat. *Exp Neurol*. 2008;213:48-56.
94. Pinto-Ribeiro F, Ansah OB, Almeida A, Pertovaara A. Influence of arthritis on descending modulation of nociception from the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Brain Res*. 2008;1197:63-75.
95. Neugebauer V, Galhardo V, Maione S, Mackey SC. Forebrain pain mechanisms. *Brain Res Rev*. 2010;60:226-42.
96. Good M, Stanton-Hicks M, Grass JA, et al. Relief of postoperative pain with jaw relaxation, music and their combination. *Pain*. 1999;81:163-72.
97. Eccleston C. Role of psychology in pain management. *Br J Anaesth*. 2001;87:144-52.
98. Bruehl S, Chung OY. Psychological Interventions for Acute Pain. In: Hadjistavropoulos T, Craig KD, editors. *Pain: Psychological Perspectives*. Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates. 2004;245-69.
99. Roykulcharoen V, Good M. Systematic relaxation to relieve postoperative pain. *J AdvNurs*. 2004;48:140-8.
100. Scholz J, Yaksh TL. Preclinical research on persistent postsurgical pain: what we don't know, but should start studying. *Anesthesiology*. 2010;112(3):511-3.
101. Pinto P, McIntyre T, Almeida A, Araújo-Soares V. The mediating role of pain catastrophizing in the relationship between presurgical anxiety and acute postsurgical pain after hysterectomy. *Pain*. 2012;153:218-26.
102. Pinto PR, McIntyre T, Ferrero R, Almeida A, Araújo-Soares V. Predictors of acute post-surgical pain and anxiety following primary total hip and knee arthroplasty. *J Pain*, in press.
103. Callesen T, Bech K, Kehlet H. Prospective study of chronic pain after groin hernia repair. *Br J Surg*. 1999;86:1528-31.
104. Lau H, Patil NG, Yuen WK, et al. Prevalence and severity of chronic groin pain after endoscopic totally extraperitoneal inguinal hernioplasty. *SurgEndosc*. 2003;17:1620-3.
105. Heikkinen T, Bringman S, Ohtonen P, et al. Five-year outcome of laparoscopic and Lichtenstein hernioplasties. *SurgEndosc*. 2004;18:518-22.
106. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *The Clinical journal of pain*. 1996;12(1):50-5.
107. Pluijms WA, Steegers MA, Verhagen AF, Scheffer GJ, Wilder-Smith OH. Chronic post-thoracotomy pain: a retrospective study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(7):804-8.
108. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, et al. Prediction of chronic postoperative pain: preoperative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*. 2008;138(1):22-8.
109. Tasmuth T, von Smitten K, Kalso E. Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. *Br J Cancer*. 1996;74:2024-31.
110. Tasmuth T, Kataja M, Blomqvist C, Smitten KV, Kalso E. Treatment-related factors predisposing to chronic pain in patients with breast cancer a multivariate approach. *Actaoncologica*. 1997;36(6):625-30.
111. Eisenach JC, Pan PH, Smiley R, Lavand'homme P, Landau R, Houle TT. Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. *Pain*. 2008;140:87-94.
112. Bisgaard T, Rosenberg J, & Kehlet H. From acute to chronic pain after laparoscopic cholecystectomy. A prospective follow-up analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:1358-64.
113. De Kock M. Expanding our horizons: Transition of acute postoperative pain to persistent pain and establishment of chronic postsurgical pain services. *Anesthesiology*. 2009;111(3):461-3.
114. Ip HYV, Abrishami A, Peng PWH, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2009;111:657-77.
115. Un Burke S, Shorten GD. When pain after surgery doesn't go away... *Biochemical Society Transactions*. 2009;37(part 1):318-22.
116. Fassoulaki A, Triga A, Melemenis A, Sarantopoulos C. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *AnesthAnalg*. 2005;101:1427-32.
117. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *ANESTHESIOLOGY*. 2005;103:813-20.
118. Singh JA, Lewallen D. Predictors of pain and use of pain medications following primary Total Hip Arthroplasty (THA): 5,707 THAs at 2-years and 3,289 THAs at 5-years. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2010;11:90-8.
119. Thorvaldsen P, Sorensen EB. Psychological vulnerability as a predictor for short term outcome in lumbar spine surgery. A prospective study (Part II). *Acta Neurochir (Wien)*. 1990;102:58-61.
120. Jorgensen T, Teglbjerg JS, Wille-Jorgensen P, Bille T, Thorvaldsen P. Persisting pain after cholecystectomy. A prospective investigation. *Scand J Gastroenterol*. 1991;26:124-8.
121. Borly L, Bak Andersen I, Bardram L, et al. Preoperative prediction model of outcome after cholecystectomy for symptomatic gallstones. *Scand J Gastroenterol*. 1999;11:1144-52.
122. Geiss A, Rohleder N, Kirschbaum C, et al. Predicting the failure of disc surgery by a hypofunctional HPA axis: evidence from a prospective study on patients undergoing disc surgery. *Pain*. 2005;114:104-17.
123. Peolsson A, Vavruch L, Oberg B. Predictive factors for arm pain, neck pain, neck specific disability and health after anterior cervical decompression and fusion. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148:167-73.
124. Lingard EA, Riddle DL. Impact of Psychological Distress on Pain and Function Following Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg*. 2007;89:1161-9.
125. Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:170-80.
126. Buvanendran A, Kroin JS, Valle CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ. Perioperative Oral Pregabalin Reduces Chronic Pain After Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *AnesthAnalg*. 2010;110:199-207.
127. Kehlet H, Reinhard B, Gmahle E, Gmahle B, Schwarz J, Aasvang E. Lightweight mesh and noninvasive fixation: an effective concept for prevention of chronic pain with laparoscopic hernia repair (TAPP). *SurgEndosc*. 2010;24:2958-64.
128. Haythornthwaite JA, Raja SN, Fisher B, Frank SM, Brendler CB, Shir Y. Pain and quality of life following radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 1998;160:1761-4.
129. Gerbershagen HJ, Dagtekin O, Rothe T, et al. Risk factors for acute and chronic postoperative pain in patients with benign and malignant renal disease after nephrectomy. *Eur J Pain*. 2009;13:853-60.

130. Graver V, Ljunggren AE, Malt UF, et al. Can psychological traits predict the outcome of lumbar disc surgery when anamnestic and physiological risk factors are controlled for? Results of a prospective cohort study. *J Psychosom Res.* 1995;39:465-76.
131. Singh JA, Lewallen DG. Medical and psychological comorbidity predicts poor pain outcomes after total knee arthroplasty. *Rheumatology* doi:10.1093/rheumatology/kes402 First published online: January 15, 2013.
132. Rolfson O, Dahlberg LE, Nilsson JA, Malchau H, Garellick G. Variables determining outcome in total hip replacement surgery. *J Bone Joint Surg [Br].* 2009;91-B:157-61.
133. Schreiber K, Martel MO, Shnol H, et al. Pain Phenotypes in American Breast Cancer Survivors Following Mastectomy: Analysis of Clinical, Demographic, Psychosocial, and Psychophysical Correlates. *American Society of Anesthesiologists.* 2012.
134. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-70.
135. Faller H, Kirschner S, König A. Psychological distress predicts functional outcomes at three and twelve months after total knee arthroplasty [Letter to the editor]. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003;25:372-3.
136. Riediger W, Doering S, Krismser M. Depression and somatisation influence the outcome of total hip replacement. *IntOrthop.* 2010;34(1):13-18.
137. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain.* 2004;111:77-83.
138. Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational and central control determinants of pain: A new conceptual model. In: Kenshalo D, editors. *The skin senses.* Springfield, IL: Charles C. Thomas. 1968;423-43.
139. Benson. H. The relaxation response. In D. Goleman & J. Gurin (Eds.), *Mind body medicine. How to use your mind for better health.* New York: Consumers Reports Book. 1975;125-49.
140. Sjoling M, Nordahl G, Olofsson N, Asplund K. The impact of preoperative information on state anxiety, postoperative pain and satisfaction with pain management. *Patient Education and Counseling.* 2003;51:169-76.
141. Stoddard JA, White KS, Covino NA, Strauss L. Impact of a Brief Intervention on Patient Anxiety Prior to Day Surgery. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings.* 2005;12(2):99-110.
142. Johnston M, Vogeles C. Benefits of psychological preparation for surgery: a meta-analysis. *Ann Behav Med.* 1993;15(4):245-56.
143. Doering S, Katzberger F, Rumpold G, et al. Videotape Preparation of Patients Before Hip Replacement Surgery Reduces Stress. *Psychosomatic Med.* 2000;62:365-77.
144. Powell R, Johnston M. Hospitalisation in adults. In S. Ayers, A. Baum, C. McManus, S. Newman, K. Wallston, J. Weinman & R. West (Eds). *Cambridge Handbook of Psychology, Health & Medicine.* 2nd Edition. Cambridge: Cambridge University Press. 2007
145. Gillies MA, Baldwin FJ. Do patient information booklets increase perioperative anxiety? *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18(9):620-2.
146. Carr ECJ, Thomas VN, Wilson-Barnet J. Patient experiences of anxiety, depression and acute pain after surgery: a longitudinal perspective. *International Journal of Nursing Studies.* 2005 42:521-30.
147. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, et al. Risk factors for postoperative anxiety in adults. *Anaesthesia.* 2001;56:720-8.
148. De Groot K, Boeke S, Berge H, Duivenvoorden H, Bonkea B, Passchier J. The influence of psychological variables on postoperative anxiety and physical complaints in patients undergoing lumbar surgery. *Pain.* 1997;69:19-25.
149. Munafò MR, Stevenson J. Anxiety and surgical recovery. Reinterpreting the literature. *Journal of Psychosomatic Research.* 2001;51:589-96.
150. Symreng I, Fishman S. Anxiety and pain. *Pain: Clinical Updates.* 2004;XII(7):1-6.
151. Edwards RR, Goble L, Kwan A, et al. Catastrophizing, Pain, and Social Adjustment in Scleroderma: Relationships With Educational Level. *Clin J Pain.* 2008;22(7):639-46.
152. Sullivan M, Tanzer M, Reardon G, Amirault D, Dunbar M, Stanish W. The role of presurgical expectancies in predicting pain and function one year following total knee arthroplasty. *Pain.* 2011;152:2287-93.
153. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. *Cognitive therapy of depression.* The Guilford Press. 1987
154. Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR. Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Rev Neurother.* 2009;9:745-58.
155. Sullivan MJL, Thorn B, Haythornthwaite JA, et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin J Pain.* 2001;17:52-64.
156. Forsythe ME, Dunbar MJ, Hennigar AW, Sullivan MJ, Gross M. Prospective relation between catastrophizing and residual pain following knee arthroplasty; two-year follow-up. *Pain Res Manage.* 2008;13:335-41.
157. Riddle DL, Wade JB, Jiranek WA, Kong X. Preoperative pain catastrophizing predicts pain outcome after knee arthroplasty. *ClinOrthopRelat Res.* 2010;468:798-806.
158. Pavlin DJ, Sullivan MJL, Freund PR, Roesen K. Catastrophizing: A Risk Factor For Postsurgical Pain. *Clin J Pain.* 2005;21:83-90.
159. Papaioannou M, Skapinakis P, Damigos D, Mavreas V, Broumas G, Palgimesi A. The Role of Catastrophizing in the Prediction of Postoperative Pain. *Pain Med.* 2009;10:1452-9.
160. Riley JL, Robinson ME. CSQ: five factors or fiction? *Clin J Pain.* 1997;13:156-62.
161. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: development and validation. *Psychol Assess.* 1995;7:524-32.
162. Riddle DL, Keefe FJ, Nay WT, McKee D, Attarian DE, Jenssen MP. Pain coping skills training for patients with elevated pain catastrophizing who are scheduled for knee arthroplasty: a quasi-experimental study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2011;92:859-65.
163. Leventhal H, Nerenz DR, Steele DJ. Illness representations and coping with health threats. In: Baum A, Taylor SE, Singer JE, editors. *Handbook of Psychology and Health, Volume IV: Social Psychological Aspects of Health.* Hillsdale, NJ: Erlbaum. 1984;219-52.
164. Leventhal H, Diefenbach M. The active side of illness cognition. In: Skelton JA, Croyle RT, editors. *Mental Representation in Health and Illness.* New York: Springer Verlag. 1991;247-72.
165. Leventhal H, Benyamini Y, Brownlee S, et al. Illness representations: theoretical foundations. In: Petrie KJ, Weinman J, editors. *Perceptions of health and illness: Current research and applications.* Amsterdam: Harwood Academic. 1997;19-45.
166. Petrie KJ, Weinman J. Why illness perceptions matter. *Clinical Medicine.* 2006;6:536-9.
167. Hermele S, Olivo EL, Namerow P, Oz MC. Illness representations and psychological distress in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Psychology, Health & Medicine.* 2007;12:580-91.
168. Hagger MS, Orbell S. A meta-analytic review of the common-sense model of illness representations. *Psychol Health.* 2003;18:141-84.
169. Moss-Morris R, Humphrey K, Johnson MH, Petrie KJ. Patients' Perceptions of Their Pain Condition Across a Multidisciplinary Pain Management Program: Do They Change and if So Does It Matter? *Clin J Pain.* 2007;23:558-64.
170. Llewellyn CD, McGurk M, Weinman J. Illness and treatment beliefs in head and neck cancer: Is Leventhal's common sense model a useful framework for determining changes in outcomes over time? *J Psychosom Res.* 2007;63:17-26.
171. Orbell S, Johnston M, Rowley D, Espley A, Davey P. Cognitive representations of illness and functional and affective adjustment following surgery for osteoarthritis. *SocSci Me.* 1998;47:93-102.
172. Sniehotta FF, Gorski C, Araujo-Soares V. Adoption of community-based cardiac rehabilitation programs and physical activity following phase III cardiac rehabilitation in Scotland: A prospective and predictive study. *Psychol Health.* 2000;25:839-54.
173. Botha-Scheepers S, Riyazi N, Kroon HM, et al. Activity limitations in the lower extremities in patients with osteoarthritis: the modifying effects of illness perceptions and mental health. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;14:1104-10.
174. Frosthalm L, Oernboel E, Christensen KS, et al. Do illness perceptions predict health outcomes in primary care patients? A 2-year follow-up study. *J Psychosomatic Res.* 2007;62:129-38.
175. Rozema H, Völlink T, Lechner L. The role of illness representations in coping and health of patients treated for breast cancer. *Psycho-Oncology.* 2009;18(8):849-57.
176. Vaughan R, Morrison L, Miller E. The illness representations of multiple sclerosis and their relations to outcome. *Br J Health Psychol.* 2003;8:287-301.
177. Hudak PL, Jocalyn PC, Gillian AH, et al. "You're Perfect for the Procedure! Why Don't You Want It?" Elderly Arthritis Patients' Unwillingness to Consider Total Joint Arthroplasty Surgery: A Qualitative Study. *Med Decis Making.* 2002;22:272-8.
178. Chan J, Ong J, Avalos G, et al. Illness representations in patients with hand injury. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* 2009;62:927-32.
179. Juergens MC, Seekatz B, Moosdorf RG, Petrie KJ, Rief W. Illness beliefs before cardiac surgery predict disability, quality of life, and depression 3 months later. *J Psychosom Res.* 2010;68:553-60.