



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO DE REVISÃO

Dor crônica persistente pós-operatória: o que sabemos sobre prevenção, fatores de risco e tratamento?☆



Durval Campos Kraychete^{a,b,c}, Rioko Kimiko Sakata^{d,*},
Leticia de Oliveira Carvalho Lannes^e, Igor Dórea Bandeira^{f,g} e Eduardo Jun Sadatsune^h

^a Departamento de Anestesiologia e Cirurgia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

^b Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor, São Paulo, SP, Brasil

^c Ambulatório de Dor, Complexo Universitário Prof. Edgar Santos, Salvador, BA, Brasil

^d Departamento de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

^e Anestesiologia, Complexo Universitário Hospital Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

^f Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

^g Liga Acadêmica para o Estudo da Dor, Salvador, BA, Brasil

^h Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 10 de novembro de 2014; aceito em 11 de dezembro de 2014

Disponível na Internet em 26 de novembro de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Dor crônica
pós-operatória;
Analgésia;
Prevenção;
Tratamento;
Fatores de risco

Resumo

Justificativa e objetivos: A dor crônica persistente pós-operatória (DCPO) constitui um grave problema de saúde, incapacitante, mina a qualidade de vida dos pacientes acometidos. Apesar de mais estudos e pesquisas terem sido desenvolvidos a respeito dos possíveis mecanismos da evolução da dor aguda para dor crônica pós-operatória, ainda não existem dados consistentes a respeito de seus fatores de risco e prevenção. Este artigo se propõe a trazer o que há no panorama da literatura atual disponível.

Conteúdo: Esta revisão descreve a definição, os fatores de risco e os mecanismos da DCPO, sua prevenção e seus tratamentos. Os principais medicamentos e técnicas são expostos de forma compreensiva.

Conclusão: A dor crônica persistente pós-operatória é uma entidade complexa e de etiologia ainda não esclarecida, que interfere intensamente na vida do sujeito. A dor neuropática decorrente do trauma cirúrgico ainda é a expressão mais comum dessa entidade. Técnicas que evitem a lesão de nervos estão recomendadas e devem ser usadas sempre que possível. Apesar dos esforços para entender e selecionar os pacientes de risco, o manuseio e a prevenção dessa síndrome continuam desafiantes e inapropriados.

© 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

☆ Instituição: Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil; Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: riokoks.dcir@epm.br (R.K. Sakata).

KEYWORDS

Postoperative chronic pain;
Analgesia;
Prevention;
Treatment;
Risk factors

Postoperative persistent chronic pain: what do we know about prevention, risk factors, and treatment

Abstract

Background and objectives: Postoperative persistent chronic pain (POCP) is a serious health problem, disabling, undermining the quality of life of affected patients. Although more studies and research have addressed the possible mechanisms of the evolution from acute pain to chronic postoperatively, there are still no consistent data about the risk factors and prevention. This article aims to bring what is in the panorama of the current literature available.

Content: This review describes the definition, risk factors, and mechanisms of POCP, its prevention and treatment. The main drugs and techniques are exposed comprehensively.

Conclusion: Postoperative persistent chronic pain is a complex and still unclear etiology entity, which interferes heavily in the life of the subject. Neuropathic pain resulting from surgical trauma is still the most common expression of this entity. Techniques to prevent nerve injury are recommended and should be used whenever possible. Despite efforts to understand and select risk patients, the management and prevention of this syndrome remain challenging and inappropriate.

© 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A dor crônica pós-operatória (DCPO) tem sido foco de diversas investigações nos últimos anos, contribuiu para solucionar questões ainda incertas sobre o tema, como os possíveis mecanismos de evolução da dor aguda para DCPO. No entanto, ainda há poucos dados consistentes na literatura, de modo que este artigo se propõe a traçar um panorama da bibliografia atual disponível. Em geral, as opções terapêuticas para a melhoria global da DCPO ainda não estão definidas, o que facilita a ocorrência de incapacidade e da interferência direta na qualidade de vida dos pacientes acometidos. A DCPO tem sido descrita para uma série de doenças de duração variada, caracterizada, principalmente, por uma falta de compreensão dos fatores que iniciaram ou mantiveram seu desenvolvimento. Sabe-se que tais fatores envolvidos nesse processo de cronificação podem ser biológicos, psicológicos e sociais.¹

Definição

A dor crônica persistente pós-operatória (DCPO) é aquela que se mantém por dois meses ou mais após o ato cirúrgico, quando se excluem quaisquer outras causas de dor, como câncer ou infecção crônica.²

No período pós-operatório imediato, a ativação direta de nociceptores, a inflamação e a possível lesão de estruturas nervosas provocam, do ponto de vista clínico, dor em repouso ou incidental no local da cirurgia e em região próxima. Há dor evocada pelo toque da ferida cirúrgica, pelo movimento, pela respiração, tosse ou atividade gastrintestinal. Também, se ocorre efetivo dano nervoso, um componente neuropático pode se desenvolver imediatamente após a operação e persistir na ausência de estímulo periférico nociceptivo ou inflamatório. Desse modo,

definir dor neuropática é essencial para elaborar estratégias de prevenção e tratamento da dor crônica persistente. Em geral, existem sinais de lesão de nervo, especialmente após herniorrafias, mastectomias, toracotomias e osteotomias mandibulares.³ É importante entender que a DCPO é iniciada por um evento e mantida independentemente do que a causou. A dor crônica persistente após cirurgia tem sido o principal fator que interfere no retorno do indivíduo as atividades da vida diária e afeta, assim, sua capacidade e produtividade.¹

Incidência

Embora pouco documentada na literatura, a incidência de DCPO é muito variável e ocorre tanto após operações de grande complexidade quanto após cirurgias mais simples. Entre 5% e 80% dos pacientes evoluem para dor crônica após procedimentos cirúrgicos, principalmente naqueles que provocam lesões nervosas.⁴⁻⁶ A incidência após amputação de membro é de 30% a 81%; após toracotomia e hérnia inguinal, de 11,5% a 47%; após colecistectomia, de 3% a 56%;⁴ após operação de mama, de 10% a 50%;⁷ após vasectomia, de 15%;⁸ após cesárea, de 6% a 18% e após parto normal, de 4% a 10%.⁹

Essa grande variação na incidência pode estar associada às diversas definições usadas para DCPO nos diversos estudos.^{10,11} Neste estudo, consideramos a definição de Macrae, DCPO é aquela que ocorre após procedimento cirúrgico, com pelo menos dois meses de duração, e não está relacionada com a dor pré-existente ao problema e sem outras etiologias definidas.¹² Outras causas para tal variabilidade são a avaliação e interpretação dos tipos de síndromes dolorosas encontrados e os diversos desenhos de estudos.¹¹

Fatores de risco

Dentre os fatores que podem estar ligados à dor crônica persistente pós-operatória estão idade, aspectos socioculturais, obesidade, carga genética, histórico de cirurgias prévias, técnica cirúrgica empregada, isquemia muscular, lesão de nervos, tipo de analgesia e presença de dor pré-operatória.¹³⁻¹⁵ Presença de doenças dolorosas (síndrome do cólon irritável, migrânea, fibromialgia, doença de Raynaud, dentre outras) e aspectos psicológicos, como medo do procedimento, expectativa da dor e catastrofização da dor, também estão associados.¹²

Pacientes mais jovens que fizeram toracotomia apresentaram maior incidência e intensidade de dor do que pacientes idosos, porém a dor foi controlada mais facilmente.¹⁰ Ao contrário do que se acreditava, o sexo pode não ter tanta influência sobre o desenvolvimento da DCPO, com achados conflitantes na literatura.¹⁵ Pelo caráter genético, o polimorfismo funcional da catecolamina-O-metiltransferase (COMT) está relacionado com a alteração e exacerbação da sensibilidade à dor.³

Na toracotomia, incisões posterolaterais e subcostais contribuem para a ocorrência da DCPO,^{1,16} são mais dolorosas do que as medianas e o uso de afastadores de costelas aumentam ainda mais essa diferenciação, devido à redução da condução elétrica dos nervos intercostais adjacentes.³ Já na cirurgia abdominal, técnicas de acesso transversas e oblíquas causam menos dor e comprometimento da função pulmonar do que as abordagens de linha média, particularmente nas primeiras 24 horas, apesar de não existirem diferenças quanto a complicações peri e pós-operatórias e tempo de recuperação.¹⁷ A intensidade da dor pós-operatória imediata também pode aumentar a ocorrência da dor de membro ou da mama fantasma e da dor após colecistectomia.³

Um estudo que avaliou fatores relacionados com dor pós-operatória em pacientes doadores de fígado evidenciou que ansiedade e número de analgésicos usados estavam relacionados com a cronificação do processo doloroso.¹⁸ Vulnerabilidade psicossocial, depressão, estresse, duração da hospitalização e demora no tempo de retorno às atividades cotidianas são, evidentemente, importantes riscos de origem psíquica para dor crônica persistente pós-operatória.¹⁹

Mecanismos da dor crônica persistente pós-operatória

Os mecanismos da dor crônica pós-operatória são complexos e não totalmente compreendidos. Diferentes mecanismos são responsáveis por diferentes síndromes dolorosas, mesmo em um único tipo de cirurgia.¹¹

O estímulo cirúrgico e o trauma tissular que decorre da incisão provocam reação inflamatória pós-operatória que cessa somente com a cicatrização final, facilita, desse modo, o processo de neuroplasticidade e a consequente mudança na excitabilidade da membrana neuronal. Além disso, há uma possível redução dos mecanismos inibitórios centrais e aumento da eficácia sináptica excitatória.^{20,21}

A neuroplasticidade pode ser dividida em dois tipos interligados: a periférica e a central. A neuroplasticidade periférica ocorre a partir da liberação de mediadores

inflamatórios (citocinas, prostaglandinas, bradicinina, histamina, serotonina, íons H⁺) liberados por tecidos lesados ou células inflamatórias, com ativação de cascatas intracelulares que culminam na diminuição do limiar excitatório e podem causar a percepção de dor com um estímulo reduzido (alodinia) ou o aumento da resposta ao estímulo agressivo (hiperalgesia).³

Na neuroplasticidade central, de maneira semelhante há amplificação da eficácia sináptica para transmissão dolorosa.³ Um estímulo nociceptivo periférico pode causar ativação da via intracelular das cinases de proteínas no corno dorsal da medula espinhal e modificar a expressão dos canais iônicos e a densidade de receptores e neurotransmissores que facilitam a hiperexcitabilidade nervosa. Há aumento da atividade e da densidade dos receptores AMPA (ácido aminopropiônico) e NMDA (N-metil-D-aspartato), subsequente produção de óxido nítrico (NO), ativação de cinases de proteínas (PKA e PKC) e outros segundos mensageiros.^{20,22} O NO estimula a liberação de prostaglandina E2 e, como neumediador transcelular, sai da célula e amplifica a liberação pós-sináptica de aspartato, glutamato e SP e ativa ainda mais os receptores específicos. Assim, o aumento das sinapses glutamatérgicas no corno dorsal da medula, causado pelo estímulo doloroso inicial, reforça a transmissão de novos estímulos nociceptivos e recruta os estímulos não nociceptivos para a via da dor.²² Ao fim da cadeia de indução da sensibilização central, a responsividade dos neurônios se eleva e mesmos aqueles que normalmente têm uma sinapse ineficaz a estímulos inócuos passam a ativar a transmissão neuronal da dor.³

O mecanismo de propagação da dor pós-operatória após lesão direta do nervo periférico é muito variável. A injúria dos nervos importantes que se localizam no campo cirúrgico da maioria dos procedimentos é provavelmente um pré-requisito para o desenvolvimento da DCPO.³ Em um estudo em toracotomia com e sem proteção do nervo intercostal, na avaliação da dor pós-operatória após dois a sete dias, foi observado menor escore de dor em pacientes que tiveram o nervo intercostal protegido. Entretanto, esse achado não se manteve na avaliação de um mês após o procedimento cirúrgico.²³ Em outro artigo, os autores fizeram estudo eletrofisiológico em pacientes submetidos à toracotomia e avaliaram a lesão do nervo intercostal antes e três meses após o procedimento, não foi encontrada associação entre lesão do nervo intercostal e dor ou alteração de sensibilidade no fim do seguimento.²

Prevenção

A prevenção precoce e tardia da dor pós-cirúrgica é um importante desafio para os anestesiológicos e cirurgiões, uma vez que o tratamento da DCPO é difícil. Na tentativa de melhorar o controle do paciente no período perioperatório e prever a possível dor pós-operatória, mais estudos são desenvolvidos sobre esse tema a cada dia. É necessário educar a equipe médica para que medidas eficazes sejam tomadas e operações desnecessárias e inapropriadas sejam minimizadas.¹³

Estudos em humanos e em animais de experimentação indicam que algumas das alterações neuroplásticas (sensibilização medular) após o trauma podem ser

prevenidas por meio do tratamento agressivo da dor aguda. A hipótese de que a analgesia preventiva pode promover redução clínica significativa na intensidade ou na duração da dor pós-operatória continua, entretanto, sem resposta. Os dados de ensaios clínicos controlados não foram favoráveis, muito embora existam estudos com resultados positivos.

A analgesia multimodal com combinações de fármacos que tenham mecanismos de ação distintos e efeitos aditivos ou sinérgicos parece interferir de forma adequada na complexidade da transmissão dolorosa.¹ A associação de drogas, além de contemplar os diversos alvos inibitórios da fisiopatologia da dor, promove também reduções significativas em seus efeitos adversos pela diminuição das doses necessárias. No caso dos opioides, há uma queda entre 20% a 40% dos efeitos indesejados, sobretudo para náusea, vômitos e sedação.²⁴ Os esquemas terapêuticos multimodais têm se focado no uso de opioides, agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos, antagonistas da COX, gabapentina, pregabalina, esteroides, antagonistas NMDA e anestésicos locais.²⁵

A prevenção da DCPO deve ser feita não somente pelo anestesiológico, mas também pela equipe cirúrgica. Os pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos devem estar cientes do risco de desenvolvimento de DCPO, tendo em vista sua incidência alta. Cada operação eletiva deve ser avaliada cuidadosamente, analisar os benefícios e riscos. A equipe deve conhecer as diversas técnicas cirúrgicas às quais o paciente possa ser submetido, deve escolher, quando possível, a técnica que o expõe ao menor risco de desenvolver DCPO.

A dissecação cuidadosa do campo cirúrgico e técnicas menos invasivas podem ser estratégias na prevenção da dor, evitando lesões de nervos e minimizando o processo inflamatório local.²⁶ Para toracotomias, a preferência deve ser dada à abordagem anterolateral e técnicas menos invasivas.³ Nas cirurgias abdominais, estudos concluíram que o emprego de eletrocauterização pode requerer menor uso de analgésicos no pós-operatório, e que o uso de diatermia iniciado em períodos menores que as primeiras 24 h após o procedimento cirúrgico reduziu significativamente a dor.¹⁶ No exemplo específico das herniorrafias inguinais, procedimento com alto índice de DCPO, o cirurgião deve evitar: 1) divisão indiscriminada do tecido celular subcutâneo; 2) remoção das fibras do músculo cremastérico; 3) dissecação excessiva do nervo ileoinguinal; 4) agredir as estruturas neurais (estirar, contundir, cortar, triturar, cauterizar, suturar); 5) apertar excessivamente o anel inguinal; 6) suturar a margem do músculo oblíquo interno.¹⁵

Uma escala de probabilidade de risco de desenvolver DCPO que cita alguns preditores, como idade, sexo, dor pré-operatória, tipo de cirurgia, tamanho da incisão, nível de ansiedade, entre outros, foi desenvolvida e validada em pacientes de nível hospitalar e ambulatorial, teve uma boa correlação com o desenvolvimento de dor pós-operatória aguda.²⁷ Visto que a presença de dor aguda pós-operatória está associada com risco de evolução para dor crônica, a identificação de possíveis pacientes de risco possibilita que cada vez mais medidas preventivas possam ser tomadas durante todo o período perioperatório na tentativa de bloquear o desenvolvimento de DCPO.

Uma prevenção eficaz da DCPO deve seguir uma lista de objetivos:

- Analgesia perioperatória
- Procedimento cirúrgico com menos trauma
- Evitar lesão de nervos
- Evitar compressão de estruturas
- Melhorar o retorno venoso
- Controlar a *diabetes mellitus*
- Mobilização precoce

Abordagens anestésicas para a prevenção da dor crônica persistente pós-operatória

Farmacológicas

Antidepressivos

O uso de antidepressivos para tratamento da dor crônica pós-operatória, em especial nos quadros de dor neuropática, já está bem estabelecido na literatura.²⁸ No entanto, a heterogeneidade desse grupo de drogas e dos estudos feitos não permite conclusões sobre seu papel na profilaxia da DCPO, apesar de resultados positivos já terem surgido de seu uso perioperatório.²⁹ O principal argumento para seu uso consiste na redução da sensibilização central proporcionada pelo mecanismo de ação desses fármacos. Seu uso rotineiro não é indicável, pois ainda não há evidências de benefícios que superem os possíveis eventos adversos, como aumento do sangramento perioperatório e síndrome serotoninérgica, entre outros.³⁰⁻³²

Gabapentina

O mecanismo de ação da gabapentina se dá pela redução da hiperexcitabilidade dos neurônios do corno dorsal da medula espinal induzida pela lesão aguda, responsável pela sensibilização central. Isso ocorre através da ligação pós-sináptica da gabapentina à subunidade $\alpha 2$ - δ de canais de cálcio dependentes de voltagem nos neurônios do corno dorsal da medula espinal, o que diminui a entrada de cálcio nas terminações nervosas e reduz a liberação de neurotransmissores excitatórios.³³ Além disso, a gabapentina pode agir em receptores NMDA, canais de sódio, vias monoaminérgicas e no sistema opióide.³⁴⁻³⁷

Como resultado de um trabalho com analgesia multimodal que incluiu gabapentina e anestésico local por diversas vias em pacientes submetidos à mastectomia, houve menor consumo de analgésicos, melhor controle da dor aguda e redução da dor persistente em torno de 30% nesse grupo, quando comparado com o controle.³⁸ Em um segundo estudo randomizado de pacientes submetidos à tireoidectomia, o uso prévio de gabapentina reduziu a incidência de dor neuropática até seis meses após o procedimento.³⁹

Em uma revisão, os autores concluíram que pacientes que receberam gabapentina (300 a 1800 mg/dia) em dose única, 24 horas antes da operação, ou os que a mantiveram por até 10 dias de pós-operatório, necessitaram de menor dose de opioide e tiveram escores de dor pós-operatória mais baixos. O consumo de opioide no período pós-operatório no grupo gabapentina dose única foi menor em 14 dos 17 estudos avaliados. No grupo de tratamento pré e pós-operatório, o consumo de opioide foi menor em sete estudos. A avaliação tardia da dor foi feita em quatro estudos (após 30 dias em dois e após três meses em dois) e houve diferença somente em um deles. Os autores concluíram que para se conseguir

melhoria do quadro algico a dose única de 1.200 mg de gabapentina no pré-operatório parece ser suficiente. O uso de doses maiores e por períodos mais prolongados aumentou a incidência de efeitos colaterais relacionados, como sedação, tontura, náusea e vômito.⁴⁰

Pregabalina

Com mecanismo de ação que se assemelha à gabapentina, mas com efeito farmacocinético superior,⁴¹ é uma droga eficaz e reconhecida no tratamento de diversas síndromes dolorosas. Tem notável capacidade de melhorar a potência analgésica de opioides e reduzir a depressão respiratória, além de não ter efeitos deletérios relativos à mucosa gastrointestinal e função renal, assim como ser mais fácil de dosar.⁴²

Cetamina

A ação da cetamina é complexa, uma vez que sua molécula interage com vários tipos de receptores presentes em diversos locais de ligação, como receptores gabaérgicos, opioides, monoaminérgicos, colinérgicos, glutamatérgicos e canais iônicos de cálcio, sódio e potássio.⁴³ Sua principal atividade analgésica acontece por meio do antagonismo pelo receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), pois o mesmo apresenta importante papel no processamento do estímulo algico por prolongar e amplificar as respostas nociceptivas.⁴⁴

A cetamina inativa os receptores NMDA por meio de um bloqueio não competitivo, ao se ligar ao local fenciclidínico dentro do canal do receptor, recobrir parcialmente o local de fixação do magnésio e alterar o tempo de abertura do canal. A afinidade da cetamina S(+) por esse local de ligação é três a quatro vezes maior do que o de seu isômero R(-) e por isso seu poder analgésico e anestésico quando isolada é duas vezes superior à mistura racêmica, justificado pela hipótese de que o bloqueio do receptor NMDA seja o principal mecanismo de ação desse fármaco.⁴⁴

As propriedades analgésicas da cetamina também se manifestam por outros mecanismos secundários: ativação do sistema inibitório descendente monoaminérgico, que está envolvido na modulação de processos nociceptivos e geralmente é ativado por opioides sistêmicos; ativação de outros sistemas de receptores, como opioides e colinérgicos; bloqueio dos canais de sódio, em ação semelhante à dos anestésicos locais.⁴⁵

A cetamina pode ser usada na prevenção da dor crônica persistente com bons resultados, por meio de seu uso em esquemas de analgesia multimodais e balanceados. Em um estudo de pacientes que se submeteram a ressecção de cólon, o emprego desse agente por via venosa no intraoperatório, associado a anestesia peridural, reduziu significativamente os níveis de dor por até seis meses após o procedimento.⁴⁵

Clonidina

A clonidina produz analgesia por meio de ação seletiva pós-sináptica em receptores α_2 -agonistas do corno dorsal da medula espinal, mimetiza a ação da noradrenalina. Interação também com vias colinérgicas, visto que a administração subaracnoidea de clonidina aumenta a concentração de acetilcolina em carneiros e em humanos. Há inibição da adenilciclase e de canais de cálcio voltagem dependentes

e aumento do tempo de abertura de canais de potássio. Isso provoca a supressão da liberação de neurotransmissores excitatórios e, conseqüentemente, da excitação neuronal em áreas do sistema nervoso central relacionadas à percepção da dor.⁴⁶

Um experimento com pacientes submetidos à cirurgia de cólon demonstrou que o emprego de clonidina por via subaracnoidea na dose de 300 μ g reduziu a incidência de dor crônica após seis e 12 meses de pós-operatório quando comparada com o emprego isolado de bupivacaína pela mesma via.⁴⁷ Deve-se ter atenção a efeitos de sedação, hipotensão, bradicardia e prolongamento do bloqueio nervoso que podem acompanhar o uso desse medicamento.⁴⁸

Outros fármacos

Mais estudos são necessários para que surjam novos fármacos com efeitos analgésicos preventivos e para que sejam determinadas doses e duração apropriada de tratamento necessário para reduzir a sensibilização central e periférica. Diversos fármacos têm sido estudados, como a minociclina, que modula a glia e inibe a apoptose das células do gânglio da raiz dorsal;⁴⁹ antagonistas de receptores excitatórios nas células da glia; bloqueadores de canais de sódio ($Na_v1.7$, $Na_v1.8$, $Na_v1.3$); agentes que facilitem a abertura de canais de potássio, hiperpolarizam a membrana; inibidores de canais de cálcio; capsaicina em alta concentração; agonista de receptores canabioides; entre outras possibilidades.⁵⁰

Outra área para pesquisa clínica objetiva o desenvolvimento de protocolos que identifiquem a variação entre os indivíduos da resposta à dor para um mesmo estímulo cirúrgico. O estudo genético deve aumentar a capacidade dos clínicos de diferenciar os pacientes que respondem com dor leve ou intensa a um mesmo estímulo nociceptivo. A farmacogenética poderá também ajudar a identificar o polimorfismo genético de receptores para fármacos que possam influenciar na necessidade ou resposta a determinados analgésicos.⁵¹

Anestesia regional

Os anestésicos locais sempre foram usados na anestesia regional e analgesia. Ao bloquear os canais de sódio na membrana do nervo, esses agentes interrompem a condução do estímulo nociceptivo do local da lesão para o sistema nervoso central e impedem o início de sua cascata de sensibilização.⁵²

Infiltração local

A infiltração local de pele e tecido celular subcutâneo antes da incisão é um método simples, seguro, de fácil aplicação, com poucos efeitos adversos e baixo risco de toxicidade. Suas propriedades de inibição do processo inflamatório local, juntamente com o bloqueio de fibras nociceptivas propriamente dito, contribuem para a redução da sensibilização neuronal.^{53,54} Apesar de alguns autores terem evidenciado que a administração de anestésico local antes da incisão reduz o consumo e aumenta o tempo para requisição de analgésicos, outros não encontraram diferenças entre os que fizeram a infiltração no fim da cirurgia.⁵⁵

Uma revisão sobre hernerriaffa inguinal demonstrou reduções significativas na escala de dor do pós-operatório

imediate e consumo de analgesia complementar até 50% menores nos pacientes submetidos a infiltração de anestésicos locais.⁵⁶ Na histerectomia, o uso de bupivacaína na ferida operatória permitiu menor consumo de analgésicos por até três dias após o procedimento, apesar de não terem sido encontradas diferenças entre as quantificações de dor na escala visual.⁵⁷

Também não está claro se esse método evita a dor crônica, pois a maioria dos trabalhos somente avalia a dor no período de 24 a 48 horas. Uma revisão sobre herniorrafia inguinal demonstrou reduções significativas na escala de dor do pós-operatório imediato e consumo de analgesia complementar até 50% menor nos pacientes submetidos a infiltração de anestésicos locais.⁵⁶ Na histerectomia, o uso de bupivacaína na ferida operatória permitiu menor consumo de analgésicos por até três dias após o procedimento, apesar de não terem sido encontradas diferenças entre as quantificações de dor na escala visual.⁵⁷

A infusão de anestésico local intra-articular (para artroplastia e outras cirurgias de joelho) pode reduzir a dor, o sangramento pós-operatório, o consumo de opioide e permitir uma reabilitação mais confortável.⁵⁸ Além disso, na retirada de enxerto da crista ilíaca, essa técnica pode evitar a incidência de dor crônica no osso ilíaco em seguimento de quatro anos.⁵⁹ É importante lembrar que a infusão de anestésico local em pequenas articulações, como as mãos, pode causar condrotoxicidade e infecção.⁶⁰

Bloqueio de nervos periféricos

O emprego de bloqueio de nervo periférico está associado a melhor recuperação e menor taxa de readmissão hospitalar do paciente quando comparado com a anestesia geral.⁶¹ A infusão contínua de anestésicos locais provoca melhor analgesia, reduz o consumo de opioide e os efeitos adversos (náusea, vômito, sedação e prurido). A habilidade técnica e a infraestrutura necessária para o manuseio de cateteres, contudo, ainda são fatores que dificultam a aplicabilidade desse método. Apesar de não existir evidência para prevenção da dor crônica, o bloqueio de nervo periférico contínuo proporciona melhor controle da dor pós-operatória do que a analgesia sistêmica,⁶¹ reduz o tempo de internação com melhoria da recuperação e qualidade do sono.⁶²⁻⁶⁴

Bloqueio de neuroeixo

Os bloqueios de neuroeixo podem inibir a resposta ao trauma, impedir a transmissão do estímulo nociceptivo periférico ao sistema nervoso central e, assim, reduzir a remodelação neuronal e a possibilidade de desenvolvimento de DCPO. Apresentam também outros benefícios, como redução de mortalidade, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, complicações respiratórias e outras morbidades.⁶⁵

A incidência de dor crônica persistente seis meses após toracotomia pode ser reduzida em torno de 34% com o uso de analgesia peridural torácica com anestésico local no início da cirurgia e sua manutenção pós-operatória.⁶⁶ Em operações ortopédicas, o bloqueio peridural pode minimizar o risco de desenvolver síndrome complexa regional no pós-operatório, enquanto alguns autores sugerem que possa reduzir também a incidência de dor fantasma em amputações.⁴ Apesar de teoricamente favoráveis, os

achados da literatura atual para o uso de bloqueio caudal e intratecal na prevenção da DCPO são inconsistentes.⁵⁵

Conclusão

A dor crônica persistente pós-operatória é uma entidade complexa de etiologia ainda não completamente esclarecida que interfere na qualidade de vida do sujeito. A dor neuropática decorrente do trauma cirúrgico ainda é a expressão mais comum dessa entidade. Para sua profilaxia, uma adequada analgesia perioperatória se faz essencial e técnicas que evitem a lesão do nervo estão recomendadas e devem ser usadas quando possível. Apesar do esforço dos investigadores de entender e selecionar os pacientes de risco, o manuseio e a prevenção dessa síndrome continuam inapropriados.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Joshi GP, Ogunnaike BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol Clin North America*. 2005;23:21-36.
- Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011;377:2215-25.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367:1618-25.
- Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology*. 2000;93:1123-33.
- Keller SM, Carp NZ, Levy MN, Rosen SM. Chronic post thoracotomy pain. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1994;35 6 Suppl 1:161-4.
- Callesen T, Bech K, Kehlet H. Prospective study of chronic pain after groin hernia repair. *Br J Surg*. 1999;86:1528-31.
- Fecho K, Miller NR, Merritt SA, Klauber-Demore N, Hultman CS, Blau WS. Acute and persistent postoperative pain after breast surgery. *Pain Med*. 2009;10:708-15.
- Leslie TA, Illing RO, Cranston DW, Guillebaud J. The incidence of chronic scrotal pain after vasectomy: a prospective audit. *BJU Int*. 2007;100(6):1330-3.
- Vermelis JM, Wassen MM, Fiddelers AA, Nijhuis JG, Marcus MA. Prevalence and predictors of chronic pain after labor and delivery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:295-9.
- Gerbershagen HJ, Ozgür 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.
- Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth*. 2008;101:77-86.
- Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth*. 2001;87:88-98.
- Sakakura N, Usami N, Taniguchi T, et al. Assessment of long-term postoperative pain in open thoracotomy patients: pain reduction by the edge closure technique. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:1064-70.
- Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, et al. Predictors of acute postoperative pain after elective surgery. *Clin J Pain*. 2010;26:87-94.
- Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2009;111:657-77.

16. Inaba T, Okinaga K, Fukushima R, et al. Prospective randomized study of two laparotomy incisions for gastrectomy: midline incision versus transverse incision. *Gastric Cancer*. 2004;7:167-71.
17. Brown SR, Goodfellow PB. Transverse versus midline incisions for abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD005199.
18. Lee SH, Lim KC, Jeon MK, et al. Postoperative pain and influencing factors among living liver donors. *Transplant Proc*. 2012;44:363-5.
19. Niraj G, Rowbotham DJ. Persistent postoperative pain: where are we now? *Br J Anaesth*. 2011;107:25-9.
20. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10:895-926.
21. Dahl JB, Møiniche S. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull*. 2004;71:13-27.
22. Burke S, Shorten GD. When pain after surgery doesn't go away. *Biochem Soc Trans*. 2009;37 Pt 1:318-22.
23. Yan S, Wu N, Xiong HC, et al. Effect of bilateral intercostal nerve protection on post-thoracotomy pain relief: a prospective single-blinded randomized study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008;88:597-601.
24. Hakeem A, Shanmugam V. Inguinodynia following Lichtenstein tension-free hernia repair: a review. *World J Gastroenterol*. 2011;17:1791-6.
25. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother*. 2009;9:723-44.
26. Sadatsune EJ, Leal PC, Clivatti J, Sakata RK. Dor crônica pós-operatória: fisiopatologia, fatores de risco e prevenção. *Rev Dor*. 2011;12:58-63.
27. Janssen KJ, Kalkman CJ, Grobbee DE, Bonsel GJ, Moons KG, Vergouwe Y. The risk of severe postoperative pain: modification and validation of a clinical prediction rule. *Anesth Analg*. 2008;107:1330-9.
28. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010;150:573-81.
29. Wong K, Phelan R, Kalso E, et al. Antidepressant drugs for prevention of acute and chronic postsurgical pain: early evidence and recommended future directions. *Anesthesiology*. 2014;121:591-608.
30. Auerbach AD, Vittinghoff E, Maselli J, Pekow PS, Young JQ, Lindenauer PK. Perioperative use of selective serotonin reuptake inhibitors and risks for adverse outcomes of surgery. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1075-81.
31. Seitz DP, Bell CM, Gill SS, et al. Risk of perioperative blood transfusions and postoperative complications associated with serotonergic antidepressants in older adults undergoing hip fracture surgery. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33:790-8.
32. Weinrieb RM, Auriacombe M, Lynch KG, Lewis JD. Selective serotonin re-uptake inhibitors and the risk of bleeding. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4:337-44.
33. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6:108-13.
34. Gidal BE. New and emerging treatment options for neuropathic pain. *Am J Manag Care*. 2006;12 9 Suppl:5269-78.
35. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, et al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res*. 1998;29:233-49.
36. Dahl JB, Mathiesen O, Møiniche S. "Protective premedication": an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:1130-6.
37. Sills GJ. Not another gabapentin mechanism! *Epilepsy Curr*. 2005;5:75-7.
38. Fassoulaki A, Triga A, Melemani A, Sarantopoulos C. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth Analg*. 2005;101:1427-32.
39. Brogly N, Wattier JM, Andrieu G, et al. Gabapentin attenuates late but not early postoperative pain after thyroidectomy with superficial cervical plexus block. *Anesth Analg*. 2008;107:1720-5.
40. Clivatti J, Sakata RK, Issy AM. Review of the use of gabapentin in the control of postoperative pain. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009;59:87-98.
41. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 6:13-8.
42. Rowbotham DJ. Gabapentin: a new drug for postoperative pain? *Br J Anaesth*. 2006;96:152-5.
43. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth*. 1996;77:441-4.
44. Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;(182):313-33.
45. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. "Balanced analgesia" in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain*. 2001;92:373-80.
46. Detweiler DJ, Eisenach JC, Tong C, Jackson C. A cholinergic interaction in alpha 2 adrenoceptor-mediated antinociception in sheep. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;265:536-42.
47. Bonnet F, Buisson VB, Francois Y, Catoire P, Saada M. Effects of oral and subarachnoid clonidine on spinal anesthesia with bupivacaine. *Reg Anesth*. 1990;15:211-4.
48. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology*. 1996;85:655-74.
49. Watkins LR, Maier SF. Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2:973-85.
50. Reuben SS. Preventing the development of complex regional pain syndrome after surgery. *Anesthesiology*. 2004;101:1215-24.
51. Chidambaram V, Ngamprasertwong P, Vinks AA, Sathasivam S. Pharmacogenetics and anesthetic drugs. *Curr Clin Pharmacol*. 2012;7:78-101.
52. Yanagidate F, Strichartz GR. Local anesthetics. *Handb Exp Pharmacol*. 2007;(177):95-127.
53. Sinclair R, Eriksson AS, Gretzer C, Cassuto J, Thomsen P. Inhibitory effects of amide local anaesthetics on stimulus-induced human leukocyte metabolic activation LTB4 release and IL-1 secretion in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993;37:159-65.
54. Goldstein IM, Lind S, Hoffstein S, Weissmann G. Influence of local anesthetics upon human polymorphonuclear leukocyte function in vitro. Reduction of lysosomal enzyme release and superoxide anion production. *J Exp Med*. 1977;146:483-94.
55. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology*. 2002;96:725-41.
56. Møiniche S, Mikkelsen S, Wetterslev J, Dahl JB. A qualitative systematic review of incisional local anaesthesia for postoperative pain relief after abdominal operations. *Br J Anaesth*. 1998;81:377-83.
57. Hannibal K, Galatius H, Hansen A, Obel E, Ejlersen E. Preoperative wound infiltration with bupivacaine reduces early and late opioid requirement after hysterectomy. *Anesth Analg*. 1996;83:376-81.
58. Lombardi AV Jr, Berend KR, Mallory TH, Dodds KL, Adams JB. Soft tissue and intra-articular injection of bupivacaine, epinephrine, and morphine has a beneficial effect after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(428):125-30.
59. Singh K, Phillips FM, Kuo E, Campbell M. A prospective, randomized, double-blind study of the efficacy of postoperative continuous local anesthetic infusion at the iliac crest bone graft site after posterior spinal arthrodesis: a minimum of 4-year follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32:2790-6.

60. Ballieul RJ, Jacobs TF, Herregods S, Van Sint Jan P, Wyler B, Vereecke H, et al. The peri-operative use of intra-articular local anesthetics: a review. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2009;60:101–8.
61. Shum CF, Lo NN, Yeo SJ, Yang KY, Chong HC, Yeo SN. Continuous femoral nerve block in total knee arthroplasty: immediate and two-year outcomes. *J Arthroplasty.* 2009;24:204–9.
62. Klein SM. Beyond the hospital: continuous peripheral nerve blocks at home. *Anesthesiology.* 2002;96:1283–5.
63. Klein SM, Pietrobon R, Nielsen KC, Warner DS, Greengrass RA, Steele SM. Peripheral nerve blockade with long-acting local anesthetics: a survey of the Society for Ambulatory Anesthesia. *Anesth Analg.* 2002;94:71–6.
64. Klein SM, Evans H, Nielsen KC, Tucker MS, Warner DS, Steele SM. Peripheral nerve block techniques for ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 2005;101:1663–76.
65. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ.* 2000;321(7275):1493.
66. Obata H, Saito S, Fujita N, Fuse Y, Ishizaki K, Goto F. Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long-term post-thoracotomy pain. *Can J Anaesth.* 1999;46:1127–32.