



8

## Prevenzione del dolore post-chirurgico cronico

### Introduzione

Al dolore cronico che si verifica dopo un'operazione chirurgica è stata riservata un'attenzione speciale fin dalla sua prima descrizione da parte di Macrae poco più di 20 anni fa [19]. Quasi 40 milioni di persone subiscono un intervento chirurgico ogni anno. Tra questi, un paziente su 10 svilupperà dolore post-operatorio cronico (CPSP) e un paziente su 100 soffrirà di CPSP grave che influenzerà negativamente la sua qualità di vita. Nel 35-57% dei pazienti che soffrono di CPSP, è presente una componente neuropatica [20] che aumenta la gravità del dolore e peggiora la qualità della vita [1]. In alcune nazioni sono stati attivati dei servizi denominati Transitional Pain Service, che seguono il paziente, prima, e dopo l'intervento chirurgico, sia durante il ricovero che una volta dimesso fino a 6 mesi, ndr) I rapporti stilati dai comunicati dai Transitional Pain Service supportano questi risultati [2].

Il passaggio dal dolore acuto a quello cronico è un processo complesso, che coinvolge molteplici meccanismi a diversi livelli [3]. Le attuali conoscenze suggeriscono dei meccanismi in relazione alla sensibilizzazione sia periferica (alla sede del trauma tissutale) sia centrale (spinale e sopraspinale) [4]. I farmaci sono stati studiati come strategie preventive, compresi quelli che agiscono sul processo eccitatorio spinale e / o presentano proprietà antinfiammatorie in grado di modulare il rilascio di mediatori pro-infiammatori da parte delle cellule gliali del sistema immunitario centrale e periferico [21]. Poiché l'intensità e la durata del dolore postoperatorio acuto sono state spesso riconosciute come uno dei principali fattori di rischio della CPSP, l'attenzione si è spesso concentrata sul controllo del dolore postoperatorio acuto come strategia preventiva [5].

1



## Prevenzione del dolore cronico dopo l'intervento chirurgico

La chirurgia costituisce una delle principali cause del dolore cronico e, poiché è spesso programmata e, quindi, prevedibile, ciò rende più facile applicare delle strategie preventive. Tuttavia, la maggior parte degli studi scientifici ha studiato l'uso di farmaci (o tecniche di anestesia regionale) solo nell'immediato periodo perioperatorio o poco prima l'intervento chirurgico. Da questi dati, emergono solo evidenze limitate che dimostrino che tali strategie perioperatorie (farmacologica, interventistiche, o anche psicologiche) siano capaci di ridurre in modo consistente il rischio di CPSP [6]. Un altro aspetto critico è la mancanza di una condotta clinica comune per trattare gruppi simili di Pazienti, la dove una pianificazione preventiva stratificata per comorbidità e fattori di rischio potrebbe aumentare il successo nel prevenire il dolore. Poiché la valutazione del rischio è - almeno in parte - possibile, è necessario effettuare prossimamente studi di questo tipo.

Meccanicisticamente, gli antagonisti del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) svolgono un ruolo fondamentale nei cambiamenti plastici centrali e nel potenziamento spinale / corticale contribuendo al dolore cronico. Modulano anche l'infiammazione. La chetamina endovenosa perioperatoria riduce il consumo di analgesici postoperatori e l'intensità del dolore. Fino ad ora, la ketamina perioperatoria è stata identificata come uno degli interventi con possibili benefici nella prevenzione, in particolare in caso di procedure altamente dolorose, ad es. chirurgia ortopedica [7] e in pazienti con dolore preoperatorio e assunzione di oppioidi [8,9]. È attualmente in corso un ampio studio randomizzato e controllato (chiamato "studio ROCKeT") per valutare l'utilizzo di ketamina [10]. Si sta attualmente studiando anche l'effetto preventivo del metadone, un oppioide con proprietà uniche tra cui l'antagonismo del recettore NMDA, la cui somministrazione intraoperatoria riduce il dolore postoperatorio fino a 30 giorni [11].



I gabapentinoidi somministrati durante il periodo perioperatorio, inclusi pregabalin e gabapentin, hanno un lieve effetto sul dolore postoperatorio, ma riducono il fabbisogno di oppioidi. I gabapentinoidi non sembrano prevenire lo sviluppo di CPSP [12], ma potrebbero influenzare l'incidenza di CPSP con componente neuropatica [12].

La lidocaina per via endovenosa può essere utilizzata, cioè come alternativa all'analgesia epidurale, per ridurre il dolore postoperatorio e migliorare il recupero, ma gli effetti sul dolore acuto sono limitati [13]. Una recente meta-analisi supporta l'uso dell'infusione di lidocaina perioperatoria per ridurre lo sviluppo di CPSP a 3 mesi dopo l'intervento, in particolare dopo un intervento chirurgico per carcinoma mammario [14]. Per quanto riguarda le altre vie di somministrazione di anestetici locali, l'anestesia epidurale può ridurre la CPSP dopo la toracotomia e le tecniche regionali dopo l'intervento chirurgico al cancro al seno; l'infiltrazione continua della ferita può anche ridurre la CPSP dopo il taglio cesareo e la raccolta di innesti ossei da cresta iliaca [15, 22]. Finora sono stati pubblicati pochissimi studi su clonidina, dexmedetomidina, nefopam o altri farmaci anti-iperalgesci.

Infine, è stato discusso il beneficio dei farmaci antidepressivi per la prevenzione di dolore acuto e CPSP [16]. Recenti pubblicazioni suggeriscono che la duloxetina perioperatoria potrebbe migliorare la qualità del recupero e ridurre lo sviluppo di CPSP in pazienti che presentano una già sensitizzazione centrale nel pre-operatorio [17].

Ciò che è principalmente indefinito è la dose e la durata del trattamento richiesto per quasi tutte le opzioni di trattamento. Dovrebbe essere preso in considerazione un equilibrio tra efficacia e sicurezza dei trattamenti, e dovrebbe essere effettuata una analisi del rischio come di consueto. Tutti i farmaci discussi qui sono off-label per uso perioperatorio. Pertanto, i pazienti devono essere informati e dare il consenso.

I farmaci e le tecniche di analgesia regionale non sono le uniche scelte per prevenire la cronicizzazione. In effetti, è molto importante rendersi conto che la cronicizzazione del dolore è un processo biopsicosociale che richiede un approccio multidisciplinare. Per il



dolore cronico postoperatorio, è necessario, in futuro, dimostrare l'esatto contributo di ciascun aspetto e le strategie di intervento biopsicosociale necessarie per prevenirli.

## Conclusione

La prevenzione del dolore, sia il dolore acuto grave che lo sviluppo di CPSP, rappresentano ancora un'area di necessità clinica insoddisfatta. Alcuni importanti motivi di fallimento delle strategie preventive sono già noti, come la mancanza di personalizzazione del trattamento [7,17] e la durata di applicazione del trattamento preventivo [17]. Inoltre, l'assunzione cronica di oppioidi nel postoperatorio, che possono talvolta contribuire alla persistenza del dolore merita ulteriori considerazioni. I risultati di cui sopra mettono in discussione la relazione tra controllo del dolore acuto e sviluppo di CPSP. Supportano inoltre la necessità di stratificazione del paziente e sostengono un attento follow-up di determinati pazienti a favore del ruolo dei Pain Transitional Service [18].

Un passo importante è stato compiuto dall'inclusione del dolore cronico, indipendentemente dalla sua origine, nella classificazione internazionale delle malattie (ICD-11) [1]. Si spera che ciò aumenterà la visibilità del CPSP e promuoverà la ricerca e lo sviluppo di strategie preventive.

## Bibliografia

1. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, et al. (2019) The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain* 160: 45-52.
2. Tiippana E, Hamunen K, Heiskanen T, Nieminen T, Kalso E, et al. (2016) New approach for treatment of prolonged postoperative pain: APS Out-Patient Clinic. *Scand J Pain* 12: 19-24.
3. Glare P, Aubrey KR, Myles PS (2019) Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet* 393: 1537-1546.
4. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA (2017) Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep* 2: e588.
5. Gilron I, Vandenkerkhof E, Katz J, Kehlet H, Carley M (2017) Evaluating the Association Between Acute and Chronic Pain After Surgery: Impact of Pain Measurement Methods. *Clin J Pain* 33: 588-594.
6. Steyaert A, Lavand'homme P (2018) Prevention and Treatment of Chronic Postsurgical Pain: A Narrative Review. *Drugs* 78: 339-354.
7. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S (2014) A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 58: 1199-1213.
8. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, et al. (2010) Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology* 113:



639-646.

9. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Nikolajsen L, Dahl JB, Mathiesen O (2019) Intraoperative S-ketamine for the reduction of opioid consumption and pain one year after spine surgery: A randomized clinical trial of opioid-dependent patients. *Eur J Pain* 23: 455-460.
10. Schug SA, Peyton P (2017) Does perioperative ketamine have a role in the prevention of chronic postsurgical pain: the ROCKet trial. *Br J Pain* 11: 166-168.
11. Murphy GS, Szokol JW (2019) Intraoperative Methadone in Surgical Patients: A Review of Clinical Investigations. *Anesthesiology* 131: 678-692.
12. Martinez V, Pichard X, Fletcher D (2017) Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic postoperative pain: systematic review with a meta-analysis of randomized trials. *Pain* 158: 775-783.
13. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, et al. (2015) Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*: CD009642.
14. Bailey M, Corcoran T, Schug S, Toner A (2018) Perioperative lidocaine infusions for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Pain* 159: 1696-1704.
15. Weinstein EJ, Levene JL, Cohen MS, Andrae DA, Chao JY, et al. (2018) Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 6: CD007105.
16. Wong K, Phelan R, Kalso E, Galvin I, Goldstein D, et al. (2014) Antidepressant drugs for prevention of acute and chronic postsurgical pain: early evidence and recommended future directions. *Anesthesiology* 121: 591-608.
17. Koh IJ, Kim MS, Sohn S, Song KY, Choi NY, et al. (2019) Duloxetine Reduces Pain and Improves Quality of Recovery Following Total Knee Arthroplasty in Centrally Sensitized Patients: A Prospective, Randomized Controlled Study. *J Bone Joint Surg Am* 101: 64-73.
18. Katz J, Weinrib A, Fashler SR, Katznelson R, Shah BR, et al. (2015) The Toronto General Hospital Transitional Pain Service: development and implementation of a multidisciplinary program to prevent chronic postsurgical pain. *J Pain Res* 8: 695-702.
19. Crombie IK, Davies HT, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain*. 1998;76(1-2):167-71
20. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain*. 2013 Jan;154(1):95-102.
21. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 24;(7):CD008307.
22. Hussain N, Shastri U, McCartney CJL, Gilron I, Fillingim RB, Clarke H, Katz J, Juni P, Laupacis A, Wijeyesundera D, Abdallah FW. Should thoracic paravertebral blocks be used to prevent chronic postsurgical pain after breast cancer surgery? A systematic analysis of evidence in light of IMMPACT recommendations. *Pain*. 2018 Oct;159(10):1955-1971.

### **Autori**

Esther Pogatzki-Zahn, MD, PhD Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine University Hospital Muenster Muenster, Germany  
Patricia Lavandhomme MD, PhD, Department of Anesthesiology and Postoperative Pain Service Cliniques Universitaires St Luc Université Catholique de Louvain Brussels, Belgium

### **Revisori**

Stephan A. Schug, MD Emeritus Professor University of Western Australia Perth, Western Australia, Australia  
Ian Gilron, MD, MSc, FRCPC Professor Anesthesiology & Perioperative Medicine Queen's University Kingston, Ontario, Canada





*Traduzione*

Lorenza Saini

Italian Association for the Study of Pain

Fabrizio La Mura, MD

Anesthesiologist, Pain Specialist

UOSVD Surgical Day Service - PTA Trani – ASL BAT

