

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MOLDOVA**

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616-089.168.1-009.7

**BELÎI NATALIA**

**DUREREA POSTOPERATORIE PERSISTENTĂ:  
FACTORI DE RISC ȘI PREVENIRE**

**321.19 – ANESTEZOLOGIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ**

**Teză de doctor în științe medicale**

**Conducător științific:**

**Serghei Șandru**

doctor în științe medicale,

conferențiar universitar

(321.19 – anesteziologie și terapie intensivă)

**Autor:**

**Natalia Belii**

**CHIȘINĂU, 2019**

© **Befi Natalia, 2019**

## CUPRINS

<b>ADNOTARE (română, engleză, rusă)</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTA ABREVIERILOR</b> .....	<b>8</b>
<b>INTRODUCERE</b> .....	<b>10</b>
<b>1. DUREREA POSTOPERATORIE: ACTUALITĂȚI, CONTROVERSE, PERSPECTIVE</b> .....	<b>16</b>
1.1. Introducere.....	16
1.2. Problema definirii durerii postoperatorii intense și celei persistente .....	17
1.3. Epidemiologia durerii postoperatorii intense și persistente .....	20
1.4. Fiziopatologia durerii postoperatorii persistente.....	22
1.4.1. Mecanisme periferice ale durerii postoperatorii persistente: reflexul de axon, inflamația neurogenă și hiperalgezia primară .....	22
1.4.2. Mecanisme centrale ale durerii postoperatorii persistente: hiperalgezia secundară, receptorul NMDA și neuroplasticitatea.....	25
1.5. Mecanisme de tranziție a durerii postoperatorii acute în persistentă.....	28
1.6. Factorii de risc pentru durerea postoperatorie intensă și cea persistentă.....	31
1.7. Consecințele precoce și tardive, de ordin medico-biologic și socio-economic, produse de durerea intensă și cea persistentă .....	36
1.8. Strategii preventive pentru durerea postoperatorie intensă și persistentă .....	37
1.9. Impactul durerii postoperatorii persistente asupra calității vieții pacienților .....	41
1.10. Concluzii la capitolul 1 .....	41
<b>2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE</b> .....	<b>43</b>
2.1. Caracteristica generală a studiului: grupul de cercetare, etapele și designul studiului ...	43
2.2. Instrumente de examinare și cercetare .....	50
2.3. Asistența anestezică .....	55
2.4. Descrierea materialului clinic .....	56
2.5. Parametri înregistrați și analiza statistică .....	58
2.6. Concluzii la capitolul 2.....	58
<b>3. PREVALENȚA ȘI FACTORII DE RISC PENTRU DUREREA POSTOPERATORIE INTENSĂ, CALITATEA MANAGEMENTULUI DURERII PERIOPERATORII</b> .....	<b>61</b>
3.1. Caracteristicile generale ale loturilor .....	61
3.2. Factorii de risc pentru durerea postoperatorie intensă .....	61
3.3. Prevalența durerii postoperatorii intense și calitatea analgeziei postoperatorii .....	79
3.4. Concluzii la capitolul 3.....	92

<b>4. PREVALENȚA, FACTORII DE RISC ȘI CALITATEA VIEȚII PACIENȚILOR CU DURERE POSTOPERATORIE PERSISTENTĂ.....</b>	<b>94</b>
4.1. Prevalența durerii postoperatorii persistente la 3 luni postoperator .....	94
4.2. Prevalența durerii postoperatorii persistente la 6 luni postoperator.....	97
4.3. Factorii de risc pentru durerea postoperatorie persistentă .....	103
4.4. Calitatea vieții pacienților cu durere postoperatorie persistentă la 3 și 6 luni distanță de intervenția chirurgicală.....	122
4.5. Concluzii la capitolul 4.....	129
<b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI .....</b>	<b>131</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>135</b>
<b>ANEXE .....</b>	<b>148</b>
<b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII .....</b>	<b>166</b>
<b>CV-ul AUTORULUI .....</b>	<b>167</b>

## ADNOTARE

**Belii Natalia**, „Durerea postoperatorie persistentă: factori de risc și prevenire”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2019. Teza este expusă pe 134 de pagini și include: introducere, 4 capitole, concluzii, bibliografie din 257 de surse, 12 anexe, 20 de figuri și 28 de tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 17 lucrări științifice, inclusiv 3 fără coautori.

**Cuvinte cheie:** factori de risc, durere postoperatorie intensă, durere postoperatorie persistentă, prevenire, calitatea vieții.

**Domeniul de studiu:** 321.19 – Anesteziologie și terapie intensivă.

**Scopul studiului:** Evaluarea prevalenței și identificarea factorilor de risc pentru durerea postoperatorie intensă și cea persistentă, cu elaborarea unui strategii de prevenire.

**Obiectivele studiului:** (1) Evaluarea prevalenței DPOI și DPOP în Republica Moldova; (2) Identificarea factorilor de risc pentru DPOI (12-36 ore după intervenție) dintr-o serie de parametri și condiții perioperatorii, presupuse a avea influența respectivă; (3) Identificarea factorilor de risc pentru DPOP la 3 și 6 luni după intervenția chirurgicală, dintr-o serie de parametri perioperatorii, presupuse a deține influența respectivă; (4) Evaluarea impactului DPOP la 3 și 6 luni după intervenția chirurgicală asupra calității vieții pacienților; (5) Formularea și argumentarea, în baza rezultatelor obținute, a strategiilor de optimizare a managementului durerii perioperatorii, precum și propunerea strategiilor preventive pentru cronicizarea DPO.

**Noutatea și originalitatea științifică.** S-a constatat, că factorii de risc principali pentru persistența DPO la 3 luni sunt catastrofizarea de natură magnificativă și durata intervenției chirurgicale  $\geq 60$  minute. Aceștia, împreună cu DPOI, conduc la cronicizarea DPO acute în 50,7% și 48,0% cazuri, la 3 și 6 luni, respectiv. Persistența DPO este de cel puțin 6 luni de zile și are un impact nefavorabil asupra calității vieții. Dintre mecanismele contributive la cronicizare s-au evidențiat durata mare a intervenției, cu potențial de leziune tisulară crescut, și statutul psihoemoțional alterat. A fost determinat un factor protectiv pentru tranziția DPO acută în cronică, ceea ce deschide oportunitatea prevenirii. A fost evaluat și obținut un indice al calității managementului DPO acute într-o instituție medicală.

**Problema științifică soluționată în teză.** A fost presupus, cercetat, validat sau retras calificativul de factor de risc pentru DPOI și DPOP pentru o listă de parametri perioperatorii. Au fost aplicate metode de analiză statistică similare cu studiile transnaționale din domeniu și care vor fi aplicate pe viitor în elaborarea protocoalelor de prevenire primară și secundară a cronicizării DPO.

**Semnificația teoretică.** A fost completată baza teoretică a cunoștințelor referitoare la mecanismele de cronicizare a DPO, a fost estimată prevalența ei. Au fost descrise și discutate circumstanțele, pârghiile de declanșare a factorilor de risc pentru DPOP, a capacității lor de gestiune și de prevenire. A fost elucidat impactul DPOP asupra calității vieții pacienților la distanță de 3 și 6 luni de la intervenția chirurgicală. În baza studiului a fost negat calificativul de factor de risc pentru DPOP pentru factori de risc raportați anterior sau în jurul cărora existau controverse.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Luarea în considerație în cadrul consultației de anestezie factorilor de risc cum sunt catastrofizarea de natură magnificativă și durata anesteziei  $\geq 60$  minute, cu aplicarea măsurilor preventive – anxioliza nefarmacologică, profilaxia durerii postchirurgicale neuropate, cromoterapie – permite evitarea cronicizării DPO și, implicit, evitarea deteriorării calității vieții la 6 luni postoperator și a pierderilor colaterale asociate acestei condiții clinice. Persoanele cu risc sporit de DPOP vor fi orientate spre profilaxie antihiperalgezică preoperator, cu prioritizarea tehnicilor neuraxiale și locoregionale de anestezie și analgezie.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea curativă, didactică și de cercetare a Institutului de Medicină Urgentă din Chișinău, USMF „Nicolae Testemițanu” (4 acte de implementare, anexele 9-12).

## Summary

**Beli Natalia**, "Persistent postoperative pain: risk factors and prevention", PhD thesis, Chisinau, 2019. The present thesis is written on 134 pages and includes: introduction, 4 chapters, conclusions, bibliography of 257 sources, 12 annexes, 20 figures and 28 tables. The results obtained are published in 17 scientific papers, including 3 without coauthors.

**Keywords:** risk factors, intense postoperative pain, persistent postoperative pain (PPOP), prevention, quality of life.

**Field of study:** 321.19 – Anesthesiology and intensive care.

**Aim of the study:** Prevalence estimation and identification of risk factors for intense and persistent postoperative pain and elaboration of prevention strategies.

**Study objectives:** (1) Assessment of prevalence of intense and persistent postoperative pain in Republic of Moldova; (2) Identification of risk factors for intense postoperative pain (12-36 hours after surgery) from a series of perioperative parameters and conditions, presumed to have such an influence; (3) Identification of risk factors for PPOP at 3 and 6 months after surgery, from a series of perioperative parameters, presumed to have that influence; (4) Evaluation of the impact of PPOP at 3 and 6 months after surgery on patient's quality of life; (5) Formulation and argumentation of the strategies for the optimization of the perioperative pain management, as well as the proposal of the preventive strategies for PPOP.

**Scientific novelty and originality.** It was found that the main risk factors for persistence of postoperative pain at 3 months postoperatively are catastrophizing of magnificative nature and duration of surgery  $\geq 60$  minutes. These, together with the intense postoperative pain, lead to PPOP in 50.7% and 48.0% of cases, at 3 and 6 months, respectively. The persistence of postoperative pain is at least 6 months and has a negative impact on quality of life. Among the mechanisms contributing to pain chronification were found the prolonged surgery duration with increased potential of tissue lesion and the altered psycho-emotional status. A protective factor has been determined for transition of acute postoperative pain to chronic, which opens the opportunity for prevention. It was evaluated an index of postoperative pain management quality.

**The scientific problem solved in the thesis.** The clinical study proposed, investigated and validated or withdrew the quality of risk factor for a wide list of perioperative parameters. There were applied methods of statistical analysis similar to transnational clinical studies in the field and which will be used in future at the elaboration of the primary and secondary prevention of PPOP protocols.

**The theoretical significance:** It has been completed theoretical basis of knowledge on PPOP chronification mechanisms and it was estimated its prevalence. It were described and discussed the circumstances, risk triggering mechanisms for PPOP, their management and prevention strategies. It was elucidated the impact of PPOP on patient quality of life at 3 and 6 months after surgery. Based on the study, the quality of risk factor for PPOP was denied for previously reported risk factors or around which there were controversies.

**The application value of the study results:** Taking into consideration during the anesthetic visit the risk factors such as catastrophizing of magnificative nature and duration of anesthesia  $\geq 60$  minutes, and applying preventive measures – non-pharmacological anxiolysis, neuropathic post-surgical pain prophylaxis, chromotherapy – allows avoidance of PPOP, and, implicitly, avoidance of deterioration of life quality at 6 months postoperatively and collateral losses associated with this clinical condition. Persons at increased risk for PPOP will be preoperatively targeted by antihyperalgesic prophylaxis, prioritizing neuraxial and locoregional techniques of anesthesia and analgesia.

**Implementation of the scientific results.** The results of the study were implemented in the curative, didactic and research activity of the Chisinau Institute of Emergency Medicine, *Nicolae Testemitanu* SUMPh (4 papers of implementation, annexes 9-12).

## Аннотация

**Белый Наталья**, «Персистентная послеоперационная боль: факторы риска и профилактика», докторская диссертация. Кишинэу, 2019. Диссертация изложена на 134 страницах и включает: введение, 4 главы, выводы, библиографию из 257 источников, 12 приложений, 20 рисунков и 28 таблицы. Полученные результаты опубликованы в 17 научных работах, включая 3 без соавторов.

**Ключевые слова:** факторы риска, интенсивная послеоперационная боль, персистентная послеоперационная боль, профилактика, качество жизни.

**Область исследования:** 321.19 – Анестезиология и интенсивная терапия.

**Цель исследования:** Определение распространённости и факторов риска для итенсивной и персистентной послеоперационной (ИПОБ и ППОБ) и разработка превентивных мер.

**Задачи исследования:** (1) Определение распространённости ИПОБ и ППОБ в Республике Молдова; (2) Идентификация факторов риска ИПОБ (12-36 часов после операции) из серии периоперационных параметров и состояний, предположительно имеющих такое влияние; (3) Идентификация факторов риска для ППОБ спустя 3 и 6 месяцев после операции, из серии периоперационных параметров, которые предположительно имеющих такое влияние; (4) Оценка масштаба воздействия ППОБ на качество жизни пациентов спустя 3 и 6 месяцев после операции; (5) Формулирование и аргументация стратегий оптимизации периоперационного лечения боли, а также предложение превентивных мер для предотвращения ППОБ.

**Научная новизна и актуальность исследования.** Было обнаружено, что основными факторами риска для ППОБ в течение 3 месяцев являются катастрофизация приувеличительного характера и продолжительность операции  $\geq 60$  минут. Вместе с ИПОБ, они приводят к хронификации послеоперационной боли в 50,7% и 48,0% случаев, в 3 и 6 месяцев после операции соответственно. Персистирование послеоперационной боли составляет не менее 6 месяцев и оказывает негативное влияние на качество жизни. Среди механизмов хронификации были выявлены: высокая продолжительность вмешательства с увеличением потенциала поражения тканей и нестабильным психоэмоциональным состоянием. Был определен защитный фактор для перехода острой послеоперационной боли в хроническую, что открывает возможность профилактики. Был определён индекс качества лечения острой послеоперационной боли в медицинском учреждении.

**Решенная научная проблема.** Было предположено, исследовано, подтверждено или опровержено способность являться фактором риска для ИПОБ и ППОБ для ряда периоперационных параметров. Были применены методы статистического анализа, аналогичные транснациональным исследованиям в данной области, которые будут использованы в дальнейшем при разработке протоколов первичной и вторичной профилактики ИПОБ и ППОБ.

**Теоретическая значимость.** Была пополнена теоретическая основа знаний о механизмах хронификации острой послеоперационной боли, оценена ее распространённость. Были описаны и обсуждены обстоятельства, рычаги, запускающие ППОБ, возможность их управления и предотвращения. Было выяснено влияние ППОБ на качество жизни пациентов через 3 и 6 месяцев после операции. На основе данного исследования, были опровержены ряд ранее доказанных или противоречивых факторов риска для ППОБ.

**Практическая значимость работы.** Во время анестезиологической консультации, принятие во внимание таких факторов риска, как катастрофизация приувеличительного характера и продолжительность анестезии  $\geq 60$  минут, с применением профилактических мер – нефармакологический анксиолиз, профилактика нейропатической постхирургической боли, хромотерапия – позволяет избежать ППОБ и, косвенно, избежать ухудшения качества жизни 6 месяцев после операции и траты связанные с этим клиническим состоянием. Для пациентов с повышенным риском для ППОБ будут предприняты меры по предоперационной антигиперальгезической профилактики, дав преимущество нейраксиальным и локорегиональным методам анестезии и аналгезии.

**Внедрение результатов работы.** Результаты исследования были внедрены в лечебной, преподавательской и исследовательской деятельности Кишиневского Института Скорой Медицинской Помощи, ГУМФ «Николае Тестемицану» (4 сертификата удостоверяющих внедрение, приложение 9-12).

## LISTA ABREVIERILOR

AINS	Antiinflamatorii nonsteroidiene
ASA	Societatea Americană a Anesteziștilor (engl. <i>American Society of Anesthesiologists</i> )
ATP	Adenozintrifosfat
BDNF	Factorul neurotrofic cerebral (engl. <i>brain derived neurotrophic factor</i> )
BK	Bradikinina
BMI	Index al masei corporale (engl. <i>body mass index</i> )
BPI	Scurt inventar al durerii (engl. <i>brief pain inventory</i> )
CIM	Clasificatorul Internațional al Maladiilor
CGRP	Peptidul legat de gena calcitoninei (engl. <i>calcitonin gene related peptide</i> )
COX	Ciclooxygenaza
DN4	Chestionar al durerii neuropate în 4 întrebări (fr. <i>Douleur neuropathique en 4 questions</i> )
Interview	
DNIC	Control difuz inhibitor al nocicepției (engl. <i>Diffuse Noxious Inhibitory Control</i> )
DPO	Durere postoperatorie
DPOI	Durere postoperatorie intensă
DPOP	Durere postoperatorie persistentă
ERAS	Recuperare postchirurgicală accelerată (engl. <i>enhanced recovery after surgery</i> )
GABA	Acid gama-aminobutiric
i.m	Intramuscular
IPOQ	Chestionar Internațional al Parametrilor de Rezultat al Durerii (engl. <i>International Pain Outcomes Questionnaire</i> )
i.v	Intravenos
LANSS	Scorul Leeds de Evaluare al Semnelor și Simptomelor Neuropate (engl. <i>Leeds Assessment Neuropathic Symptoms and Signs</i> )
LR	Raport de verosimilitate (engl. <i>likelihood ratio</i> )
LTP	Potențiere de lungă durată (engl. <i>long term potentiation</i> )
M±DS	Media ± Devierea Standard
Mg	Miligram
ml	Mililitru
Kg	Kilogram
NGF	Factori de creștere ai nervului (engl. <i>nerve growth factor</i> )
NMDA	N-metil-D-aspartat
NO	Oxid nitric



NPQ	Scor al durerii neuropate (engl. <i>neuropathique pain questionnaire</i> )
PCA	Analgezia controlată de pacient (engl. <i>patient controled analgesia</i> )
PCS	Scara de catastrofizare a durerii (engl. <i>pain catastrophizing scale</i> )
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
Glu	Glutamat
HIV	Virusul imunodeficienței umane (engl. <i>the human immunodeficiency virus</i> )
IASP	Asociația Internațională pentru Studiul Durerii (engl. <i>International Association for the Study of Pain</i> )
SVA	Scor vizual analogic
SVN	Scor vizual numeric
SVS	Scara verbală simplă
SF-36	Chestionar al calității vieții relaționat cu starea de sănătate (engl. <i>Short Form Survey Health Related Quality of Life</i> )
SGC	Celule gliale mici ( <i>small glial cells</i> )
SNC	Sistemul nervos central
RR	Riscul relativ
Se	Sensibilitate
Sp	Specificitate
TNF	Factorul de necroză tisulară (engl. <i>Tumor necrosis factor</i> )
TLR	Receptori <i>Toll-like</i> (engl. <i>Toll-like receptors</i> )
Trk	Receptorii kinazei relaționați cu tropomiozina (engl. <i>Tropomyosine related kinases receptors</i> )
TUR	Rezecție transuretrală (engl. <i>transuretral resection</i> )
VPP	Valoare predictivă pozitivă
VPN	Valoare predictivă negativă

## INTRODUCERE

### **Actualitatea și importanța problemei abordate**

Istoric, tratamentul durerii are același pivot cu cel al chirurgiei și anesteziei. Doar că, dacă în trecut, prin prisma dezvoltării medicinei la acel moment, imperativul vremii se axa pe supraviețuire, odată cu multiplele descoperiri oferite de ultimele două secole (inclusiv cloroformul și protoxidul de azot etc.), intervenția chirurgicală salvatoare de viață devine un standard, actul medical îmbunătățindu-se vertiginos. Cu toate acestea, în pofida avansării cunoștințelor despre patofiziologia durerii acute, a ofertei unei varietăți de noi molecule medicamentoase și de tehnici analgezice, unei proporții impunătoare de pacienți li se întâmplă experiența unei dureri postoperatorii (DPO) semnificative [1]. Declarată de către Asociația Americană de Durere drept „al cincilea semn vital” care necesită a fi evaluat la pacient, începând cu 2004, „accesul la tratamentul durerii”, a fost trecut în lista drepturilor fundamentale umane.

DPO acută „subtrată” reduce din scorurile de satisfacție ale pacienților inducând o stare de stres, tergiversează recuperarea postoperatorie [2], contribuie la apariția complicațiilor postoperatorii, prelungirea sejurului spitalicesc, cu prevalențe crescute ale morbidității și mortalității, dar și riscul de a dezvolta durere postoperatorie persistentă (DPOP) la distanță de intervenția chirurgicală [3].

Definită, inițial, de Macrae W. și Daves H. ca „*durerea care persistă mai mult de 2 luni postoperator*”, cu o variabilitate între 10-60% dintre pacienții operați, DPOP este constatată după cele mai diverse intervenții chirurgicale și detectată chiar și după 1 an de la intervenția chirurgicală, afectând grav calitatea vieții pacienților prin scăderea capacității muncii, tulburări de somn, disfuncții cognitive, depresie [4, 5] etc. Astfel, durerea cronică nu mai este percepută doar ca un simptom al unei maladii, ci ca o entitate nozologică separată, care necesită o abordare etiopatogenetică complexă [6].

Orice idee de prevenire a unui proces se bazează a priori pe înțelegerea cauzelor care îl provoacă. În tranziția spre cronicizare, durerea acută este cea care dă startul pentru o serie de mecanisme intermediare, care, sub influența anumitor factori de risc se precipită atât la nivel periferic, cât și central [7]. În circumstanțele suplinirii anumitor condiții, factorii de risc se pot materializa pe tot traseul perioperator și sunt categorizați după principiul cronologic în trei grupe: preoperator, intraoperator și postoperator. De asemenea, ei pot avea diverse origini: legați nemijlocit de pacient (genetici și epigenetici, psiho-sociali, etnoculturali, anamneză medicală), de însăși actul medical (tipul de intervenție

chirurgicală, asistența anestezică acordată, moleculele și tehnici analgezice utilizate), factori de mediu [4] etc. Însă, dintre toți, nici un factor care a fost cercetat în ultimele două decenii nu are magnitudine cel puțin echivalentă ca unul dintre ei – durerea pedispune la durere. De aici reiese și importanța evaluării, documentării, monitorizării continuei și managementul durerii perioperatorii. Evaluarea intensității, determinarea reacției la analgezic, departajarea tipului de durere (nociceptiv, neuropat, mixt) sunt importante și pentru că există diferențe diametral opuse în gestionarea lor farmacologică, durerea nefiind responsabilă la aceleași molecule medicamentoase [1].

Identificarea factorilor de risc perioperatori modificabili (statut psihoemoțional alterat, factori de mediu) pentru durerea postoperatorie intensă (DPOI) și DPOP ar permite stratificarea și abordarea preventivă, optimizată, a pacienților, ținând complex, atât farmacologic, cât și non-farmacologic multiplele verigi ale tranziției DPO acute în cronică. În cazul detectării unor factori de risc nemodificabili (apartenența de sex, vârsta etc.), pacienții ar putea fi informați despre eventualitatea dezvoltării unei DPOP și educați în gestionarea ei, iar în unele cazuri clinice se va analiza necesitatea reală a intervenției chirurgicale (de ex., intervențiile cosmetice).

Studiul clinic desfășurat oferă prima constatare și documentare științifică a existenței problemei DPOP pe o populație chirurgicală autohtonă. Recunoașterea existenței problemei DPOP este imperativă, pentru că aceasta oferă prima oportunitate spre soluționarea ei prin programe de educare în durere atât a pacienților, cât și a personalului medical, cu aplicarea strategiilor preventive. De-a lungul anilor, în ideea de a atrage atenția organismelor de resort asupra problemei date, IASP (*engl. International Association for the Study of Pain*) declară anii 2010-2011 drept ani ai luptei cu durerea acută, anul 2017 drept an al luptei cu durerea postoperatorie, culminând cu 2018 – an al excelenței educării în durere.

**Scopul studiului.** Evaluarea prevalenței și identificarea factorilor de risc pentru durerea postoperatorie intensă și cea persistentă, cu elaborarea unui strategii de prevenire.

**Obiectivele studiului:**

1. Evaluarea prevalenței durerii postoperatorii intense și persistente în Republica Moldova;
2. Identificarea factorilor de risc pentru durerea postoperatorie intensă (12-36 ore după intervenție) dintr-o serie de parametri și condiții perioperatorii, presupuse a avea influența respectivă;

3. Identificarea factorilor de risc pentru durerea postoperatorie persistentă la 3 și 6 luni după intervenția chirurgicală, dintr-o serie de parametri perioperatorii, presupuse a deține influența respectivă;
4. Evaluarea impactului durerii postoperatorii persistente la 3 și 6 luni după intervenția chirurgicală asupra calității vieții pacienților;
5. Formularea și argumentarea, în baza rezultatelor obținute, a strategiilor de optimizare a managementului durerii perioperatorii, precum și propunerea strategiilor preventive pentru cronicizarea durerii postoperatorii.

#### **Noutatea și originalitatea științifică**

S-a constatat, că factorii de risc principali pentru persistența DPO la 3 luni sunt catastrofizarea de natură magnificativă și durata intervenției chirurgicale  $\geq 60$  de minute. Aceștia, împreună cu DPOI, conduc la cronicizarea DPO acute în 50,7% și 48,0% cazuri la 3 și 6 luni, respectiv. Persistența DPO este, de cel puțin, 6 luni de zile și are un impact nefavorabil asupra calității vieții. Dintre mecanismele contributive la cronicizare s-au evidențiat durata  $\geq 60$  de minute a intervenției cu potențial de leziune tisulară crescut și statutul psihoemoțional alterat. A fost determinat un factor protectiv pentru tranziția DPO acută în cronică, ceea ce deschide oportunitatea prevenirii. Pentru prima dată a fost evaluat și obținut un indice al calității managementului DPO acute într-o instituție medicală.

#### **Problema științifică soluționată în teză**

A fost presupus, cercetat, validat sau retras calificativul de factor de risc pentru DPOI și DPOP pentru o listă de parametri perioperatori. Au fost aplicate metode de analiză statistică similare cu studiile transnaționale din domeniu și care vor fi aplicate pe viitor în elaborarea protocoalelor de prevenire primară și secundară a DPOP.

#### **Semnificația teoretică**

A fost completată baza teoretică a cunoștințelor referitoare la mecanismele de cronicizare a DPO, a fost estimată prevalența ei. Au fost descrise și discutate circumstanțele, mecanismele de declanșare a factorilor de risc pentru DPOP, a capacității lor de gestionare și de prevenire. A fost elucidat impactul DPOP asupra calității vieții pacienților la distanță de 3 și 6 luni de la intervenția chirurgicală. În baza studiului, a fost negat calificativul de factor de risc pentru DPOP pentru o serie de factori de risc, raportați anterior sau în jurul cărora existau controverse.

#### **Valoarea aplicativă a lucrării**

Luarea în considerație în cadrul consultației de anestezie factorilor de risc cum sunt catastrofizarea de natură magnificativă și durata anesteziei  $\geq 60$  minute, cu aplicarea măsurilor preventive – anxioliza nefarmacologică, profilaxia durerii postchirurgicale neuropate acute,

cromoterapie – reduc probabilitatea de cronicizare a DPO și, implicit, evitarea deteriorării calității vieții la 6 luni postoperator și a pierderilor colaterale asociate acestei condiții clinice. Persoanele cu risc sporit de DPOP vor fi orientate spre profilaxie antihiperalgezică preoperator, cu prioritizarea tehnicilor neuraxiale și locoregionale de anestezie și analgezie.

### **Implementarea rezultatelor științifice**

Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea curativă, didactică și de cercetare a Institutului de Medicină Urgentă din Chișinău, USMF „Nicolae Testemițanu” (4 acte de implementare, anexele 9-12).

### **Aprobarea rezultatelor științifice**

Rezultatele științifice obținute pe durata efectuării studiului dat au fost prezentate în cadrul forumurilor științifice naționale și internaționale:

1. Al 38-lea Congres al Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă (Sinaia, 2012), (Premiul III);
2. Conferința anuală a tinerilor specialiști Institutul de Medicină Urgentă „Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale”, (Chișinău, 2012), (Premiul I);
3. Congresul III Internațional al SARRM și al III-lea Forum Balcanic de Anestezie (Chișinău, 2012);
4. Al 40-lea Congres al Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă (Sinaia, 2014);
5. Ședința organizată de Societatea pentru Studiul și Combaterea Durerii din Moldova cu genericul: „Durerea postoperatorie persistentă: ultimele noutăți” (Chișinău, 2017);
6. Conferința anuală a tinerilor specialiști Institutul de Medicină Urgentă „Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale” (Chișinău, 2017) (Premiul I);
7. Conferința științifică anuală a USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2017);
8. Ediția a XII-a a Cursurilor Comitetului European de Educare în Anestezie (Chișinău, 2017).

Rezultatele tezei au fost discutate și aprobate în cadrul:

- Ședinței Catedrei de anesteziologie și reanimatologie nr.1 „V.Ghereg” al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 9 din 7 mai 2018);
- Ședinței Seminarului Științific de Profil 321, specialitatea 321.19 – Anesteziologie și terapie intensivă și 321.26 – Urgențe Medicale, al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 6 din 13 iunie 2018).

**Publicații la tema tezei.** Materialele tezei au fost reflectate în 17 publicații, dintre care 1 cu factor de impact ISI, 3 – în reviste internaționale recunoscute, 5 – în reviste naționale de categoria B, 2 – în reviste de categoria C, publicații în calitate de monoautor – 3.

**Sumarul compartimentelor tezei.** Teza este expusă pe 134 de pagini de text de bază, fiind constituită din introducere, 4 capitole, dintre care două reflectă analiza și sinteza rezultatelor, concluzii, recomandări practice și 12 anexe. Materialul iconografic include 20 de figuri, 28 de tabele. Lucrarea dată este fundamentată pe 257 de surse bibliografice.

**Cuvinte cheie:** factori de risc, durere postoperatorie intensă, durere postoperatorie persistentă, prevenire, calitatea vieții.

În compartimentul **Introducere** este argumentată actualitatea și necesitatea cercetării științifice prin prisma studiilor clinice din domeniu, punctându-se principalele controverse în ceea ce privește DPOI și DPOP. Sunt stipulate scopul și obiectivele tezei, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică, valoarea aplicativă a tezei și aprobarea rezultatelor.

**Capitolul 1 – „Durerea postoperatorie: actualități, controverse, perspective”** întrunește o revistă sistematizată a literaturii de specialitate, unde sunt expuse cronologic definițiile și analizată evoluția lor prin prisma avansării din ultimii ani a cercetărilor în domeniul durerii; de asemenea, sunt punctate controversele existente. Se aduce o analiză amplă a factorilor de risc pentru DPOI și DPOP deja confirmați pe diverse populații chirurgicale, dar și a celor aflați actualmente în dezbateri, cu clasificarea lor după criteriul cronologic al sejurului spitalicesc, posibilitatea de a fi țintiți prin metode farmacologice și non-farmacologice, legătura lor nemijlocită cu pacientul, serviciul medical prestat sau mediul înconjurător. Este descris traseul de mecanisme și verigile intermediare la nivelele primar și secundar ale principalelor ipoteze emise, prin care DPO acută face tranziția spre cronică. Sunt enumerate și analizate consecințele DPOI și DPOP prin prisma impactului asupra morbidității, mortalității și calității vieții pacienților. Sunt expuse, argumentate și evaluate principalele strategii de prevenire propuse la moment.

În **Capitolul 2 – „Material și metode de cercetare”** – este expus conceptul detaliat al metodologiei cercetării în cadrul prezentei lucrări: caracteristica generală a studiului, materialul clinic și parametrii principali, constituirea loturilor primare de studiu (populația chirurgicală, numărul de pacienți, criteriile de includere și excludere a pacienților în prezenta cercetare) și monitorizarea cronologică tardivă, precum și metodologia cercetării (examinarea clinică și chestionarea, analiza statistică). Sunt prezentate etapele cercetării, terminologia durerii utilizată în teză, argumentarea procesului de selectare a chestionarelor de screening pentru factorii de risc presupuși și principiile de analiză. Sunt descrise metodele de analiză statistică aplicate în cercetare. Sunt analizate și argumentate în detaliu punctele forte ale studiului și potențialii factori de bias.

În *Capitolul 3 – „Calitatea managementului durerii peroperatorii și factorii de risc pentru durerea postoperatorie intensă”* – sunt redate rezultatele studiului care a inclus 296 de pacienți referitor la prevalența DPOI în primele 12-36 ore pe diverse subcohorta chirurgicale, factorii perioperatorii de risc pentru DPOI, calitatea analgeziei postoperatorii. Acest compartiment conține expunerea analizei statistice a factorilor de risc pentru DPOI presupuși inițial, cu retragerea sau, din contra, confirmarea calificativului lor de factor de risc, cu trimiterea la studii clinice internaționale care au obținut rezultate similare sau discordante, toate fiind argumentate de o judecată clinică explicativă a rezultatului obținut. De asemenea, au fost prezentate rezultatele analizei statistice a impactului intensității DPO asupra perioadei postchirurgicale imediate, cu indicatori ai calității analgeziei postoperatorii și de satisfacție a pacienților. În baza prezentului studiu a fost elaborată o listă de factori de risc perioperatorii care se asociază cu risc crescut de DPOI și au fost propuse recomandări pentru ameliorarea strategiilor de profilaxie.

În *Capitolul 4 – „Prevalența, factorii de risc și calitatea vieții pacienților cu durere postoperatorie persistentă la 3 și 6 luni după intervenție”* – sunt reflectate rezultatele etapei de monitorizare secundare, în perioada postoperatorie tardivă, clivat în doi timpi. Rezultatele studiului clinic au documentat științific existența problemei DPOP cu oferirea datelor despre prevalența ei. Sunt descrise prevalențele comparative și evolutive pentru DPOP la 3 și 6 luni postoperator; cu analiza statistică, confirmarea sau infirmarea calificativului de factor de risc pentru fiecare parametru analizat, fiecare fiind cuplat cu argumente științifice recente. Pentru factorii de risc confirmați în prezentul studiu la 3 luni este urmărită și descrisă păstrarea sau pierderea calificativului de factor de risc la interval de 6 luni postoperator. De asemenea, în cadrul studiului, a fost detectat un factor de mediu protectiv pentru cronicizarea DPO acute, cu trasarea de noi oportunități și perspective pentru profilaxie. A fost analizat statistic și prezentat traseul evolutiv al calității vieții pacienților chirurgicali din preoperator până în perioada postoperatorie tardivă, cu analiza impactului DPOP asupra diversilor parametri ai calității vieții.

Concluziile studiului și translarea lor aplicativă sunt expuse în *„Concluzii și recomandări practice”*.

# 1. DUREREA POSTOPERATORIE: ACTUALITĂȚI, CONTROVERSE, PERSPECTIVE

## 1.1. Introducere

Istoriile chirurgiei, anesteziei și a tratamentului durerii sunt legate între ele și pot fi urmărite prin prisma multiplelor descoperiri oferite de ultimele două secole. Odată ce s-a confirmat capacitatea anesteziei inhalatorii (cloroform, eter, protoxidul de azot) de a ameliora suferința legată de nașterea unui copil sau intervenția chirurgicală, durerea a fost demitizată și scoasă din filosofia inevitabilului. În prezent, tratamentul durerii postoperatorii acute a fost recunoscut ca o parte vitală a practicii medicale moderne și, din 2004, „accesul la tratamentul durerii” a fost declarat a fi un drept uman fundamental. Cu toate acestea, în pofida avansării cunoștințelor despre patofiziologia durerii acute, a apariției unei varietăți de noi molecule medicamentoase și tehnici analgezice, unei proporții impunătoare de pacienți li se întâmplă experiența unei dureri postoperatorii semnificative [1].

Leziunea tisulară și stimularea noxică a țesuturilor în timpul intervenției chirurgicale induc trafic nociceptiv, inflamație, activare de celule imune și fenomene de neuroplasticitate. Aceste elemente, cu o variabilitate interindividuală importantă, determină percepția, expresia clinică și, în consecință, tiparul de evoluție a DPO [4, 8].

Persistența durerii postoperatorii după repararea definitivă a țesuturilor lezate are origine multifactorială. Anumiți factori de risc, legați de pacient (biologici, psihologici, sociali), de tipul de chirurgie, de mediul spitalicesc și de cel ambiant, de moleculele analgezice și calitatea analgeziei, pot favoriza sau chiar produce DPOI și/sau DPOP [4, 9].

La rândul ei, DPOP, întâlnită la 10-60% dintre pacienții operați, poate să se precipite în o serie de complicații (scăderea capacității de muncă și a calității vieții, tulburări de somn, disfuncții cognitive, sindrom de stres post-traumatic, depresie, tentativa de suicid etc.), urmate, inevitabil, de pierderi economice majore, atât pentru familia pacientului, cât și pentru stat [4]. Astfel, durerea cronică nu mai este percepută doar ca un simptom al unei maladii, ci ca o entitate nozologică separată în Clasificarea Internațională a Maladiilor (CIM-11), care necesită o abordare etiopatogenetică complexă [6, 10].

Analiza datelor existente la zi permite, deja, formarea unui concept de abordare a problemei DPOP, cu formularea primelor concluzii și recomandări, referitoare la identificarea pacienților cu risc, și la reducerea prevalenței DPOP [4].



## 1.2. Problema definirii durerii postoperatorii intense și celei persistente

DPOP severă afectează 2-10% din adulții care beneficiază de o intervenție chirurgicală [2]. Pentru mai multe maladii severe, tratamentul chirurgical, rămâne unica soluție și beneficiile evidente ale acestuia nu sunt puse la îndoială. Cu toate acestea, cercetătorii sunt în căutare de tehnici noi, îmbunătățite, de prevenire sau diminuare a durerii și/sau a disfuncției doliore severe a pacientului operat. În acest sens, definițiile existente ale durerii, capătă importanță – indicând noi direcții pentru studiile clinice.

Durerea este o reacție psihofiziologică complexă ce constă din 5 componente: senzația specifică neplăcută (percepția), reacția emoțională negativă (teamă, stres, furie), reacția motorie protectivă (îndepărtarea stimulului noxic), activarea sistemului nervos simpatic și a axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian, activarea componentului cognitiv (evaluarea durerii curente cu experiențele algice anterioare) [6].

Conform IASP durerea este definită ca „*senzație și experiență senzitivă și emoțională neplăcute asociate cu o leziune tisulară existentă sau potențială, sau, descrisă în astfel de termeni*”. Tradițional, durerea a fost clasificată după variate criterii: după scala temporală (acută / cronică), diagnostic (malignă / non-malignă), mecanism (nociceptivă / neuropată). Durerea acută a fost definită în mai multe moduri, însă, semantic, de fiecare data a însemnat răspunsul fiziologic la o leziune identificabilă. În mod normal, durerea acută are caracter autodelimitant și durează o perioadă anumită de timp, fiind de cele mai dese ori un răspuns la o leziune, maladie sau inflamație. Durerea acută are funcția biologică protectivă de a minimiza comportamentele relaționate cu diverse riscuri, astfel, creându-se condiții benefice pentru repaos și vindecarea țesuturilor [1, 11].

În mod interesant, termenii de „acută” și „cronică” nu se regăsesc în taxonomia IASP, deși, se utilizează pe larg atât în practica clinică, cât și în literatura de specialitate [12]. Absența unui consens indică, în primul rând, existența unor neclarități (Tabelul 1.1).

Tab. 1.1. Variante de definiții date durerii acute.

Sursa [referința]	Anul	Definiția
Kroner K. [13]	1992	„Durerea cu debut recent și durată limitată, relaționată, de obicei, cauzal și temporal cu o leziune sau maladie identificabilă”.
Eules T. [14]	1998	„Răspuns prevăzut, fiziologic normal, la un stimul noxic (chimic, termic, mecanic) asociat cu intervenția chirurgicală, traumatism sau maladie acută”.
Practice Guidelines [15]	2012	„Durerea constatată la un pacient chirurgical după o procedură. O astfel de durere poate fi rezultatul leziunii sau complicațiilor procedurale”.

Natura temporală a simptomatologiei dureroase este utilizată pentru a marca, cronologic, punctele departajante, situate între 2 și 6 luni postlezional, când, se consideră că durerea acută a cronicizat. Iar punctul temporal departajant rămâne, până în prezent, un subiect de dezbatere: când anume, durerea numită acută, resimțită ieri, poate fi catalogată ca și cronică sau persistentă în ziua imediat următoare? Cu referire la durerea acută, DPO reprezintă cascada inițială de modificări fiziopatologice, declanșate de leziunea tisulară și care, în mod normal, se rezolvă pe măsură ce plaga se vindecă. Cu rezerva că acest timp de vindecare poate fi destul de variabil, totuși, o anumită parte dintre pacienți rămân cu DPOP chiar și după vindecarea completă a plăgii postchirurgicale. Iar pe lângă fenomenele senzoriale neplăcute, persistența DPO implică și experiențe emoționale și mentale [16].

În ultimul timp, însă, se observă o tendință de a clasifica durerea în funcție de mecanismul apariției ei și a țesutului lezat în durere nociceptivă (leziunea tisulară care are loc pe un sistem somatosenzorial intact) și durere neuropată (lezarea/disfuncția sistemului nervos). Formal, IASP definește durerea neuropată ca „*Durerea cauzată de leziunea sau maladia sistemului nervos somatosenzorial*”, unde, vorbim despre leziune când aceasta poate fi pusă în evidență prin investigații, facem trimitere la o anumită maladie când aceasta este deja diagnosticată la pacient (HIV, diabet zaharat etc.), iar termenul de „somatosenzorial” se referă la informația despre corp *per se* și nu la exterior (de ex.: auz, văz etc.). Prin contrast cu durerea neuropată, durerea nociceptivă este definită drept „*Durerea rezultată în urma leziunii reale sau potențiale a țesutului non-neural și activării nociceptorilor*” [12]. Deși aceste definiții sunt acceptate pe larg, ele nu reprezintă criterii de diagnostic.

După criteriul intensității, durerea este categorizată în durere de intensitate mica ( $\leq 2/10$ ), moderată (între  $3/10$  și  $5/10$ ) și severă ( $\geq 6/10$ ). Când este vorba despre DPOP, o valoare  $\geq 5/10$  pe scorul vizual numeric îi oferă calificativul de intensă [17].

În 1999, Macrae W. și Daves H. definesc DPOP ca durerea care persistă mai mult de 2 luni postoperator [5]. Așa cum mult timp definiția existentă nu preciza momentul exact al începerii DPOP și nu se referea explicit anume la durerea cauzată de intervenția chirurgicală, s-au conturat trei variante de abordare, care au dat startul pentru o serie de cercetări în domeniu:

1. Durerea care nu a existat în preoperator, dar care apare în postoperator și nu se rezolvă întrun răstimp rezonabil după intervenția chirurgicală, unde DPOP nu va fi cauzată de complicațiile chirurgicale tardive, ci de probabile leziuni de nerv, nici o altă durere nefiind prezentă (ex.: cezariană, by-pass-ul coronarian, chirurgia toracică).
2. Durerea existentă în preoperator timp îndelungat și care a adus, în cele din urmă, pacientul pe masa de operație, continuând în postoperator, nefiind posibilă separarea clară dintre aceasta și

durerea postchirurgicală, fiind întreținută prin mecanisme de origine mixtă: exces de nocicepție, component neuropat acut, inflamație, activare imună (de ex.: hernia de disc, durerea lombară).

3. DPO se include în caracteristici normale, însă, a existat o altă durere cronică în preoperator, dar fără legătură cu intervenția chirurgicală (de ex.: artralgie, durerea după amputație), în acest caz pacientul confundând atât tipul, cât și momentul instalării durerii, acuzând intervenția chirurgicală, fiind întreținută de o inflamație de origine dublă – tisulară și neurogenă.

Totuși, de-a lungul timpului, cercetările în domeniul durerii postoperatorii s-au axat în mare parte pe primul concept.

Tab. 1.2. Variante de definiții, date durerii postoperatorii persistente.

Sursa [referința]:	Anul	Definiție, criterii:
Macrae W. și Davies H. [5]	1999	„Durerea care apare și persistă mai mult de 2 luni postoperator”.
Macrae W. [18]	2001	„DPOP trebuie să respecte o serie de criterii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• se dezvoltă după o intervenție chirurgicală;</li> <li>• durează cel puțin 2 luni;</li> <li>• excluderea altor cauze ale durerii, de ex.: continuitate oncologică (după intervenția pentru cancer) sau infecția cronică;</li> <li>• posibilitatea ca durerea să fie legată de o condiție pre-existentă trebuie cercetată și exclusă.”</li> </ul>
Werner M. [19]	2014	„DPOP trebuie să respecte o serie de criterii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• se dezvoltă sau crește în intensitate după intervenția chirurgicală;</li> <li>• durează cel puțin 3-6 luni și afectează semnificativ calitatea vieții;</li> <li>• este o continuare a DPO acute sau se dezvoltă după o perioadă asimptomatică;</li> <li>• este localizată în regiunea plăgii postoperatorii, proiectată în regiunea de inervare a nervilor din regiunea plăgii postoperatorii sau referită unui dermatom (postchirurgical, în adâncurile țesuturilor somatice sau viscerale);</li> <li>• excluderea altor cauze ale durerii, de ex.: infecția sau continuitate oncologică după chirurgia oncologică.”</li> </ul>

Ulterior, în 2011 Macrae expandează noțiunea de DPOP – pentru ca durerea cronică să fie definită postchirurgicală au fost propuse criterii specifice – durerea trebuie să fi apărut după o intervenție chirurgicală, să dureze cel puțin 2 luni în postoperator, alte cauze ale durerii fiind cercetate și eliminate, de asemenea, posibilitatea ca durerea să fie legată de o condiție pre-existentă trebuie exclusă [18]. În 2010, Kehlet H. [20] sugerează extinderea timpului de instalare a DPOP, iar peste 4 ani Werner M. (2014) [19] mai adaugă un important criteriu (Tabelul 1.2). Există o veritabilă „pată oarbă” în această zonă dat fiind faptul că intervenția chirurgicală poate doar exacerba o condiție patologică latentă preexistentă și trebuie analizată legătura reală dintre durerea cronică apărută

postoperator și intervenția chirurgicală propriu-zisă, evoluția naturală și independentă a durerii cronice rămânând mereu posibilă. Ceea ce este important, punctează Nikolajsen L. [21] (2017), este păstrarea termenului de „durere postoperatorie persistentă” care, este mult mai aproape de situația când durerea continuă după vindecarea normală a plăgii, în defavoarea termenului de „durere postoperatorie cronică” care, presupune cronicitatea, ceea ce nu este întotdeauna relevant.

Tab. 1.3. Caracteristici generale ale durerii acute și cronice.

	Durerea acută	Durerea cronică, persistentă
Caracteristici Generale	Semnal de alarmă: util, protector, contribuie la diagnostic	Durerea-maladie: inutilă, fără funcție sau obiectiv biologic
Mecanisme generatoare	Unifactorial	Multifactorial
Aspecte evolutive	Tranzitorie, recurentă, repetitivă	Permanentă, recurentă, repetitivă
Reacții vegetative	Reactivitate: tahicardie, polipnee, midriază	Deprindere și întreținere a cercului vicios
Răsunet psihologic	Anxietate	Depresie
Obiectiv terapeutic	Curativ clasic	Multidimensional (somato-psiho-social), adaptiv

### 1.3. Epidemiologia durerii postoperatorii intense și persistente

Încă din anii '80 ai secolului trecut, odată cu apariția primelor servicii ale durerii acute, au fost mai multe tentative internaționale și naționale de a îmbunătăți managementul DPO:

1. Ameliorarea evaluării prin declararea durerii drept „al cincilea semn vital” de către Asociația Americană de Durere;
2. Ameliorarea tratamentului durerii prin elaborarea de ghiduri și protocoale;
3. Prezentarea conceptului „Spital Fără Durere” în Republica Moldova (2011) [4, 22-24];
4. Promovarea deficiențelor depistate în managementul DPO:
  - 2010-2011 Ani ai luptei cu durerea acută (IASP);
  - 2017 An al luptei cu durerea postoperatorie (IASP);
  - 2018 An al excelenței educării în durere (IASP).

Tab. 1.4. Prevalența durerii postoperatorii acute moderate și severe.

Sursa [referința]	Anul	Prevalența DPO moderate și severe/ analgeziei insuficiente (%)
Papper et al. [26]	1952	33
Cronin et al. [27]	1973	42
Tammisto et al. [28]	1978	24
Cohen et al. [29]	1980	75
Donovan et al. [30]	1983	31
Owen et al. [31]	1990	37
Apfelbaum et al. [32]	2003	70
Sommer et al. [33]	2008	41
Maier et al. [34]	2010	29,6 – 55,0

Oricum, o proporție destul de mare dintre pacienți resimt până în prezent o DPO acută moderată sau severă (Tabelul 1.4), iar cauzele stărnirii procesului de ameliorare a managementului durerii sunt multidimensionale: neevaluarea durerii, lacune în educarea și training-ul personalului medical la locul de muncă, nealinierea la ghidurile și protocoalele existente, subutilizarea tehnicilor analgezice existente [25].

Oricât de neverosimilă nu ar părea existența DPOP, prevalența ei este extrem de înaltă și foarte variabilă. Prevalența DPOP variază în dependență de tipul intervenției chirurgicale și de studiul clinic care o raportează, însă, cert este un lucru – este des întâlnită. În general, prevalențe comparativ reduse sunt raportate de țările înalt dezvoltate cu un management perioperator modern și exigent. Estimarea prevalenței DPOP este o misiune dificilă, iar dificultățile întâmpinate sunt datorate variabilității mari în metodologia studiilor clinice, rezultatele obținute fiind destul de diferite pentru același tip de chirurgie. Tabelul 1.5 însumează prevalențele DPOP pentru cele mai răspândite intervenții chirurgicale date de cele mai diverse studii: randomizate, monocentrice și multicentrice; regionale sau internaționale; studii epidemiologice retrospective sau prospective. În dependență de studiu, drept durere severă a fost considerată o valoare a intensității  $\geq 5/10$  sau  $\geq 7/10$  (SVN).

Tab. 1.5. Prevalența durerii postoperatorii persistente (în general) și severe ( $\geq 5$  SVN) după cele mai răspândite intervenții.

Tipul de intervenție, referința	Anul	DPOP, %	DPOP severă, %
Amputație [35]	2006	30-60	5-10
By-pass aorto-coronarian [17]	2012	30-50	5-10
Cezariană [17]	2012	5-25	4
Chirurgia sânelui [36]	2003	20-50	5-10
Chirurgia toracică [37, 38]	2006, 2007	30-50	10
Chirurgia coloanei vertebrale [17]	2012	15-50	5-10
Chirurgie ortopedică [35]	2006	10-30	5-10
Colecistectomie [39]	2009	3-50	Neraportat
Hernia inghinală [40]	2008	10-30	2-4
Histerectomie [41, 42]	2009, 2007	5-30	Neraportat
Prostatectomie [43]	2009	15-30	Neraportat

Notă: SVN – scor vizual numeric.

Fluctuațiile în prevalențele raportate ale DPOP se datorează în parte și problemei lipsei unei definiții standardizate a acestei complicații postoperatorii. Însă, chiar și cu variabilitatea evidentă a datelor, se pot, totuși, formula tendințele existente în lume: prevalența globală a DPOP (de intensitate moderată și severă) după o intervenție chirurgicală este în medie de 30% [17].

#### 1.4. Fiziopatologia durerii postoperatorii persistente

Orice durere cronică a fost cândva acută. Prin urmare, toți pacienții care dezvoltă DPOP au trecut obligator prin experiența unei DPO acute. Mecanismele potențiale ale tranziției de la durerea acută la cea cronică, persistentă, există atât la nivel periferic (inflamația neurogenă, hiperalgezia primară, hiperalgezia opioid indusă), cât și central (sensitizarea centrală, neuroplasticitatea maladadaptivă, dezechilibrul modulării inhibitorie/excitatorie descendente, retopografiere cerebrală maladadaptivă).

1.4.1. Mecanisme periferice ale durerii postoperatorii persistente: reflexul de axon, inflamația neurogenă și hiperalgezia primară

Nociceptorii sunt terminațiuni nervoase libere care detectează factorul de leziune tisulară, potențială sau reală, și transmit semnalul codificat (eliberare în micromediul fibrei nervoase a substanțelor biologice active) măduvei spinării, apoi către trunchiul cerebral și structurile cerebrale. Nociceptorii pot fi de mai multe tipuri – în dependență de combinațiile de receptori biochimici elementari și canalele ionice existente în dublul strat lipidic al terminațiunii nervoase libere. Ionoforul reprezintă receptorul biochimic elementar care conține un por (canal ionic), care, după activare asigură fluxul interneuronal de ioni și, la atingerea unui anumit prag, va forma potențialul de acțiune cu declanșarea transmiterii impulsului nervos care nu este altceva decât o parte din informația nociceptivă primară, codificată după frecvență și intensitate (de ex., receptori vaniloizi). Receptorii biochimici elementari legați de o moleculă sau metabolit care servește drept mijloc de traducere a informației se numesc metabotropi (de ex., receptori pentru histamină, leucotriene, prostaglandină). Funcția lor este de a regla conductibilitatea receptorului-canal și de a genera un flux intra-neuronal de substanțe biologice active, care vor duce la declanșarea reflexului de axon. În același timp, substanțele biologice active vor reprezenta o informație nociceptivă codificată sub forma unui flux axonal centripet spre coarnele medulare dorsale. Odată activat, nociceptorul, declanșează reflexul de axon – fibra nervoasă eliberează din terminațiunile butonate ale dendritelor o serie de substanțe biologice active (factorul de creștere neuronal, peptidul proinflamator substanța P, peptidul legat de gena calcitoninei CGRP, neurokinina A din fibrele de tip C) care vor produce vasodilatație a microcirculației adiacente, vor declanșa reparația celulară, vor iniția tropismul celulelor imune – cu producerea unei inflamații sterile (inflamația neurogenă), urmată de proliferare și remodelare tisulară [4]. Substanțele biologice active enumerate sunt mesageri importanți ai sistemului nervos și participă la așa numitul proces de „neuroplasticitate”. De exemplu, în mod normal, fibrele A-β percep atingerea și propriocepția. După leziunea inflamatorie, acestea pot fi induse să sintetizeze receptori care, de obicei, există în nociceptorii polimodali ai fibrelor de tip C [44]. Un astfel de salt fenotipic, când

fibrelor A- $\beta$  capătă caracteristicile fibrelor de tip C produc activarea neuronilor spinali nociceptivi, care, la rândul lor, vor fi sensibilizați de inflamație. Anume acesta este mecanismul periferic care stă în spatele alodiniei (după IASP, durerea cauzată de un stimul care în mod normal nu cauzează durere, de ex., atingere ușoară a pielii).

Celulele lezate eliberează ioni de potasiu, ioni de hidrogen, factori de creștere ai nervului (NGF, engl. *nerve growth factor*), bradikinina (BK) și adenzinotriofosfat (ATP). În același timp, prin chemotaxism sunt atrase eozinofile, leucocite, macrofagi și mastocite care eliberează citokine proinflamatorii și NGF la locul leziunii [45]. Prezența citokinelor proinflamatorii, a factorului de necroză tumorală (TNF) și interleukinei 1- $\beta$  accelerează expresia factorului de creștere a nervului, afectând fibrele aferente alăturate. NGF mai poate fi produs și de celulele Schwann, keratinocite, fibroblaști. Luate împreună, aceste procese decurg simultan și produc așa numita „supă inflamatorie” care, mai conține și oxid nitric (NO), prostaglandine, serotonină și histamină [46]. În cazul stimulării noxice prin leziune chirurgicală, un rol important în procesul de inflamație neurogenă îi este atribuit NGF, care este o neurotrofină (clasa factorilor neurotrofici) responsabilă de creșterea neuronilor și regenerarea lor reparativă. Factorii neurotrofici se leagă de receptorii kinazei relaționați cu tropomiozina (Trk), iar subclasa A a acestor receptori au afinitate pentru NGF. Dat fiind faptul că marea majoritate a fibrelor A- $\delta$  și C exprimă receptori pentru TrkA, aceste fibre sunt sensibile la NGF care, au rolul de a activa, stimula și menține canalele de Na<sup>+</sup> în axonii nervilor lezați, prelungind astfel perioada de hipersensibilitate în jurul plăgii postoperatorii, dar are și un rol important în dezvoltarea durerii cronice în aria periincizională. Siniscalco D. și colegii (2011) [47] au descoperit că, odată cu vindecarea plăgii, cantitatea de NGF tinde să scadă, fapt înregistrat de celulele gliale ale ganglionului dorsal (engl. *dorsal root ganglia*) cu suplimentarea ulterioară a cantității de NGF în neuronii senzitivi. Leziunea nervului poate induce expresia și sinteza de NGF cu „înmugurirea” fibrelor nociceptive Trk-A-pozitive [46]. Mantyh și colegii (2011) [48] au conchis cum că “axul NGF-TrkA are un rol de bază în generarea și menținerea diferitor tipuri de durere acută și cronică în fazele lor precoce, imediată și pe termen lung.” Mai este raportată încă o neurotrofină care are un rol cheie în plasticitatea sinaptică dependentă de activitate (sinaptogeneză), relaționată cu mecanismele de învățare și memorare atât la nivel periferic, cât și central – BDNF (engl. *brain-derived neurotrophic factor*) – cu afinitatea pentru receptorul TrkB, iar semnalizarea nociceptoare BDNF-TrkB este foarte importantă în durerea inflamatorie, însă nu și pentru durerea neuropată [49].

Kininele sunt o familie de polipeptide produse în țesutul lezat sau în caz de inflamație și care contribuie la modularea durerii și hiperalgeziei după leziunea chirurgicală prin activarea uneia din cele 2 proteine G cuplate cu receptorii: kinina B1 și kinina B2. Din grupul polipeptidelor face parte și BK, fiind unul dintre cei mai studiați mediatori inflamatori, responsabil de exacerbarea semnalizării

noxiice, a reactivității vasculare și stimularea receptorilor B1 ca răspuns la leziune. Hamza N. și echipa sa au raportat încă în 2001 [50] sensibilizarea receptorilor B1 în primele 3 ore după chirurgia orală, iar citokinele proinflamatorii stimulează și expresia receptorilor B1. Este foarte posibil ca pacienții care se prezintă pentru intervenția chirurgicală cu un teren inflamator preoperator existent deja, să fie susceptibili de un răspuns inflamator postchirurgical B1 – mediat exagerat și sensitizare periferică. Și aceasta este doar prima verigă din lanțul evenimentelor din cadrul sensitizării centrale care, va culmina mai târziu cu DPOP.

Sensitizarea periferică se traduce clinic prin scăderea pragului de sensibilitate, latență redusă a răspunsului la stimulare, descărcări în continuu după o stimulare prelungită sau descărcări spontane. Procesului de sensitizare primară i se alătură și terminațiunile nervoase simpatice cu eliberare de prostanoizi și norepinefrină (Figura 1) [7].

Leziunea postchirurgicală acută provoacă durere severă și hiperalgezie care, de obicei, se rezolvă treptat odată cu vindecarea plăgii postoperatorii. Răspunsul inflamator acut poate dura o perioadă variabilă de timp (în dependență de pacient sau de tipul plăgii): de la 24 ore până la 2 săptămâni.

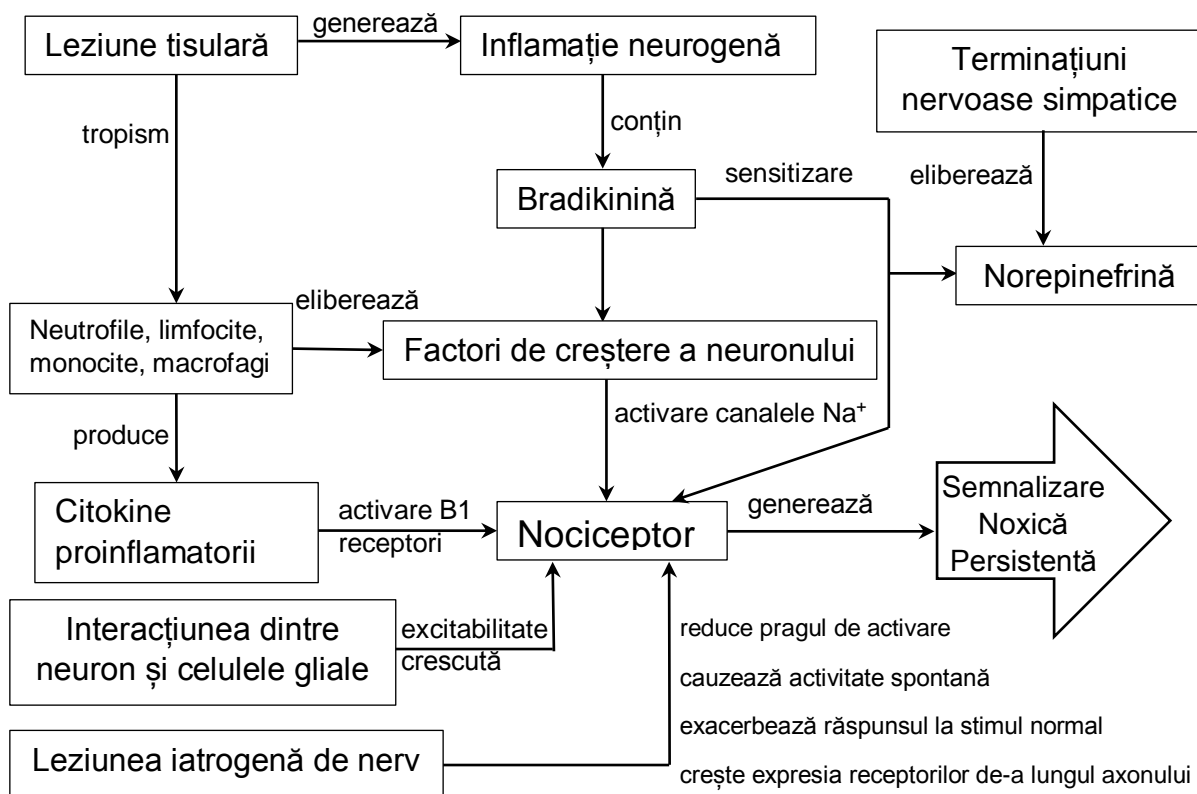


Fig. 1. Mecanisme potențiale pentru dezvoltarea DPOP la periferie (după Chapman R. și Vierck Ch., cu modificări proprii) [7].



Receptorul NMDA este unul de interes deosebit. Atunci când canalul lui este blocat cu ioni de magneziu, este inactiv. După aplicarea unui stimul intens și repetat, depolarizarea neuronului este urmată de deschiderea canalului ionic al receptorului NMDA, ce asigură intrarea masivă a calciului în celulă [4]. Concentrația înaltă de calciu intracelular activează cu predilecție NO-sintetaza – generatorul intracelular de NO, și ciclooxygenaza de tip 2 (COX-2), care servește drept bază pentru sintetizarea centrală de prostaglandine. Ulterior, prostaglandinele și NO difuzează în elementele presinaptice și celulele gliale amplificând eliberarea presinaptică de Glu cu crearea buclei de retrocontrol pozitiv, contribuind la întărirea hiperexcitabilității centrale [7].

1.4.2. Mecanisme centrale ale durerii postoperatorii persistente: hiperalgezia secundară, receptorul NMDA, neuroplasticitatea

Corpul celular al nociceptorului este localizat în ganglionul rădăcinii dorsale sau ganglionul trigeminal, iar celulele gliale mici (SGCs, engl. *small glial cells*) îl înconjoară oferind funcție de suport neuronilor (nutritiv și metabolic) fiind conectate cu aceștia prin joncțiuni de conexiune. În cazul leziunii de nerv, aici migrează și macrofagele din vecinătate. În lipsa leziunii nervoase sau semnalizării noxice, procesul inflamator poate stimula procesul de cuplare a joncțiunilor intercelulare. Interacțiunea dintre celulele gliale mici și neuroni, care se derulează în timpul semnalizării noxice, stimulează excitabilitatea neuronală și traficul nociceptiv, cu extinderea masivă și, ca rezultat, apariția percepției dureroase în afara dermatomului afectat. Induse nociceptiv, aceste interacțiuni dintre celulele gliale și neuroni pot persista și par să contribuie la tranziția de la durerea acută spre cronică, prin mecanisme deocamdată necunoscute. Așadar, potențialul de acțiune transformat în impulsuri nervoase este condus prin fibra aferentă primară spre cornul medular dorsal care va sensibiliza retrograd toate fibrele nervoase (și implicit toate câmpurile receptoare), care contactează cu neuronul de convergență. Drept consecință, pragul de sensibilitate ale acestor câmpuri receptoare va scade (esența fenomenelor de senzitivizare și de hiperalgezie secundară) [4].

La următorul nivel, neuronul de convergență, după procesarea segmentară a informației (poarta de control medular), va transmite informația nociceptivă mai departe, sub formă de potențiale de acțiune și flux axonal de substanțe biologice active [4]. Sistemul nervos central (SNC) nu doar recepționează și transmite semnalele noxice din periferie spre cortex, ci implică și modularea ascendentă și descendentă prin facilitarea sau inhibiția transmisiei prin diverse mecanisme [7] (Figura 2).

Facilitarea transmiterii centrale a semnalului noxic și codarea eronată a semnalului care în mod normal este non-noxic constituie baza sensibilizării centrale. Leziunea chirurgicală activează nociceptorii fibrelor de tip C și A-δ cu eliberare de glutamat (neurotransmițător excitator principal al SNC) care își răspândește acțiunea pe 2 clase de receptori: ionofori ligand-dependenți (iGlu) și

metabotropi cuplați cu proteina-G (mGlu). Pentru modificările de lungă durată a excitabilității sinaptice sunt responsabili următorii receptori iGlu: acidul N-metil-D-aspartat (NMDA), acidul  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic și acidul kainic [51]. Conexiunea sinaptică dintre aferențele nociceptive și neuronii medulari este întreținută de semnalizarea noxică repetitivă din periferie care clinic se traduce prin hiperalgezie. Această stimulare repetitivă și de intensitate constantă cauzează activarea neuronilor cornului dorsal al măduvei spinării cu creșterea progresivă a magnitudinii și duratei fenomenelor senzoriale resimțite, cu generarea de hiperexcitabilitate și creșterea ariilor receptive ale acestor neuroni, cu intensificarea progresivă a durerii, fenomen cunoscut sub termenul de „wind-up” (engl. *de amplificare*) sau sumare temporală lentă, cercetat și descris pe modelul fibrelor de tip C încă în 1965 de către Mendel L. și Wall P. [52]. Fenomenul de sumare temporală lentă a durerii nu reprezintă altceva decât o intensificare a durerii prin activarea neuronală spinală și corticală, relaționată senzitiv cu receptorul NMDA.

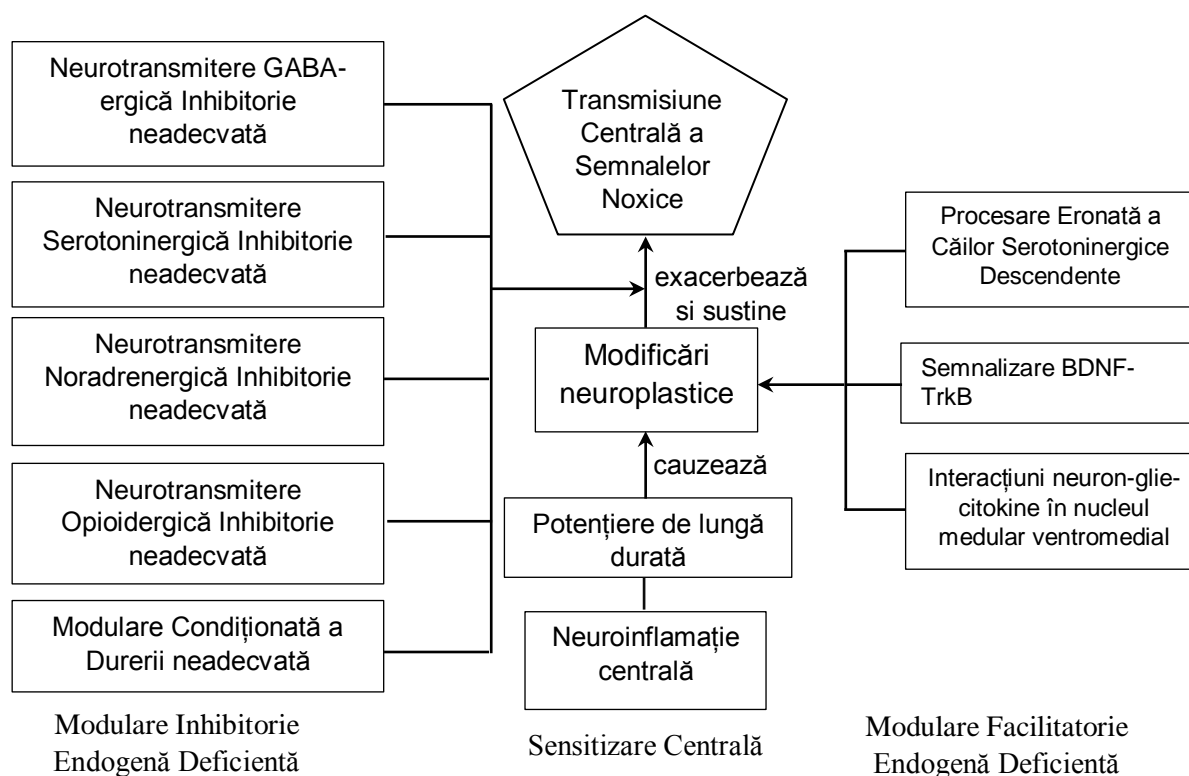


Fig. 1.2. Mecanisme potențiale pentru dezvoltarea DPOP la nivelul măduvei spinării (după Chapman R. și Vierck Ch.) [7].

Stimularea sincronă a doi neuroni produce intensificarea transmiterii semnalului interneuronal cu consolidarea conexiunii sinaptice, fortificarea ei fiind direct proporțională și variind în dependență de eliberarea sau recaptarea neurotransmițătorului. Acest mecanism de consolidare al sinapsei glutamatergice este cunoscut sub denumirea de „potențiere de lungă durată” (LTP, engl. *long-term potentiation*) și reprezintă o formă a plasticității neuronale și un important mecanism al

memorizării și învățării foarte bine studiat, descris pentru prima dată în hipocamp. Mai multe studii confirmă cum că LTP ar fi mecanismul celular ce stă la baza sensibilizării centrale și cea mai probabilă cauză a DPOI [53]. Stimularea noxică repetitivă induce crearea de LTP, astfel se explică diversele forme de hiperalgezie postlezională înregistrate la pacienți. Pfau D. și echipa sa raportează în 2011 [54] un lot de pacienți detectat cu crearea de LTP și cu timp anormal de îndelungat al recuperării, sugerând că anume formarea și consolidarea acestor legături sinaptice în cadrul potențierii de lungă durată ar putea reprezenta un factor decisiv în mecanismul de cronicizare al durerii acute. Teoria convențională susține că, în timp, în mod normal, procesul de LTP ar trebui să intre în declin, rezultatul fiind rezolvarea spontană a condiției algice. Tot în 2011 Ruscheweyh R. și colegii [53] emit ipoteza cum că LTP este menținut de o procesare antinociceptivă endogenă insuficientă.

După producerea leziunii tisulare, măduva osoasă va elibera în circulația sanguină o serie întreagă de celule imune care, prin chemotaxism, își vor direcționa efortul spre plagă, nu și spre SNC, protejat de bariera hematoencefalică, unde, funcția de supraveghere imună este asigurată de microglie [55].

SNC conține 3 tipuri principale de celule gliale: microglie, astrocite și oligodendrocite. Odată activată, microglia poate migra, secreta substanțe proinflamatorii, proliferă, fără a reveni la starea inițială de repaos [56] și, se presupune că ar putea contribui la tranziția de la durerea acută spre cronică, prin perpetuarea sensibilizării centrale. Astrocitele reprezintă celule gliale în formă de stea care învelesc sinapsele, formând între ele rețele extensive. Pe lângă multitudinea de alte funcții, astrocitele secretă sau absorb neurotransmițători, mențin bariera hematoencefalică, asigură suportul metabolic neuronal. În cadrul răspunsului inflamator, astrocitele pot interacționa cu mastocitele, contribuind la sensibilizarea centrală [57]. Microglia și astrocitele întrețin inflamația imună în procesul de cronicizare a durerii acute. Studii consacrate interacțiunii dintre sistemele nervos și imun conchid cum că sensibilizarea centrală nu depinde doar de plasticitatea intersinaptică glutamatergică dintre neuronii aferenți primar și secundar, ci, în mod clar, implică și celulele gliale, și celulele imune cu mediatorii lor (citokine proinflamatorii, chemokine, prostaglandine, histamină, NO, factori de creștere), contribuind la facilitarea transmiterii nociceptive excitatorii în neuronii cornului dorsal al măduvei spinării [57, 58]. Chemokinele sunt un subgrup de citokine cu moleculă mică, care atrag și ghidează monocitele migrate: unele au funcții în menținerea homeostazei, altele au rol de sensibilizare în interacțiunile neuroimune [59]. De ex., chemokina CCL2 induce sensibilizare centrală prin stimularea activității receptorilor NMDA. NO și calciul acționează la nivelul transcripției genetice prin modificarea expresiei genelor cu expresie imediată (c-FOS, c-JUN și COX2) și genelor cu expresie tardivă ca, de ex., cele care codifică prodinorfina, receptorul substanței P (receptorul NK1), neurotrofinele (de ex., BDNF) și receptorii neurotrofinelor (de ex., receptorul TrkB, care

interacționează cu BDNF). În cazul lezării structurilor neurale, celulele afectate eliberează molecule asociate-pericolului sau așa numitele „alarmine” care, în consecință, vor activa receptorii TLR (engl., *Toll-like receptors*) [7]. Aceștia sunt receptori ai sistemului imun cu capacitatea de a percepe prezența leziunii nervoase și a răspunde prin producerea de semnale pe care le pot percepe neuronii și numeroase celule imune. Subtipul 4 al TLR activează celulele gliale prin cascada de semnalizare proinflamatorie [56]. Nicotra L. și echipa sa [56] au sugerat recent (2012) că stimularea TLR4 poate servi ca marker ce indică activarea microgliei, un potențial mecanism al sensibilizării centrale și al tranziției durerii din acută în cronică.

La ora actuală se constată că leziunea sau stimularea noxică a țesuturilor periferice are drept consecință modificări moleculare de durată în neuronii sistemului nervos central și periferic. Aceeași constatare este valabilă și pentru cazul stimulilor non-noxici, dacă aceștia sunt repetitivi și prelungiți [4].

### **1.5. Mecanisme de tranziție a durerii postoperatorii acute în persistentă**

Reieșind din fiziopatologia cronicizării durerii, mecanismul DPOP se poate derula la nivele neuraxiale diverse, de unde apar și diferențele dintre teoriile de cronicizare existente și care, la moment, se află în cercetare.

*Prima ipoteză* susține cum că DPOP își are originea dintr-o semnalizare nociceptivă persistentă din periferie și este întreținută de modificări fiziopatologice periferice (traseul C). (Figura 1.3). Leziunea periferică de nerv și/sau inflamația pot genera salve de impulsuri repetitive aferente, care, la rândul lor, inițiază modificări plastice în neuronii glutamatergici din cornul dorsal al măduvei spinării, inclusiv potențierea de lungă durată, ce duce la cronicizarea durerii. Periferia poate avea tablou fiziopatologic divers: inflamație nerezolvată, inclusiv preexistentă, leziune de nerv, disfuncția neurotrofinelor (responsabile de supraviețuirea neuronului), disfuncția kininelor (pot induce local vasodilatație și contracția mușchilor netezi), contribuția celulelor gliale la inflamația neurogenă și sensibilizare. Exemple: leziunea de nerv, formarea cicatricii compresive, iritarea fibrelor nociceptive, capsulita adezivă, formarea de cicatrici cheloide dureroase. Conform acestei ipoteze, DPOP depinde de driver-ul periferic și, odată cu dispariția lui – se rezolvă și durerea cronică [7].

*A doua ipoteză* presupune că DPOP este rezultatul neuroplasticității centrale maladaptive ca răspuns la o semnalizare nociceptivă periferică excesivă sau o leziune de nerv, care, creează tipare de salve nociceptive anormale persistente. Acest concept diferă de precedentul prin faptul că pune accent pe modificările maladaptive neuroplastice (centrale) care, pot continua să existe și în lipsa impulsurilor nociceptive din periferie. Așadar, inflamația și procesele legate de vindecare se pot rezolva în timp, lăsând în cornul spinal dorsal sau chiar la nivele mai superioare, procese disfuncționale de modulare care produc și exacerbează transmisiunea impulsului nociceptiv.

Adițional la procesul de potențiere de lungă durată (LTP) și consolidare sinaptică, neuroplasticitatea maladativă este întreținută și de procesul neuroinflamator central cu implicarea celulelor gliale ce rezultă în DPOP (traseul AB). Odată cu vindecarea plăgii postoperatorii, calea patologică A poate dispărea (Figura 1.3), traseul B devenind unica forță motrice a DPOP. Conform acestui concept, controlul modificărilor neuroplastice maladative ar putea preveni sau atenua DPOP [7].

*A treia ipoteză* pretinde cum că DPOP se dezvoltă din cauza compromiterii sau pierderii modulării inhibitorii a semnalului noxic în căile medulo-spinale (traseul DE, influența inhibitorie în punctul E pare să fie diminuată). La moment, sunt generate două curente de date: unul ce descrie modularea legată de stres, cu implicarea opioizilor endogeni, altul – pune accent pe așa numitul model „durerea inhibă durerea”. Încă nu este clar dacă aceste două sisteme sunt mecanisme inhibitorii diferite sau, doar aspecte diverse ale unuia și aceluiași proces. Mecanismele care stau la baza dereglării modulării endogene rămân, deocamdată, un mister, dar este confirmat faptul că opioizii exogeni provoacă hiperalgezie [60]. Mai multe cercetări susțin că aceasta are loc dat fiind faptul că opioizii exogeni sunt apropiați structural cu  $\beta$ -endorfinele cauză din care, s-ar produce o confuzie în bucla de feed-back negativ al axei hipotalamo-pituitară și încă undeva [61], rolul opioizilor endogeni rămânând încă controversat. În 2011 Chu L. și colaboratorii [62] au demonstrat că hiperalgezia opioid indusă după hipoalgezia cu remifentanil nu este influențată de administrarea naloxonei (antagonist opioid). Oricum, se pare că evidența psihică și fizică a unei sensibilități dureroase crescute nu ne poate ajuta să facem distincție între mecanismele unei inhibiții deprimată sau facilitări exagerate (sensitizare).

*A patra ipoteză* susține că DPOP este produsul sistemului difuz inhibitor al nocicepției (DNIC) sau modulării descendente facilitatorii. Cercetări recente revelează că în anumite condiții modularea sistemului noxic din măduva rostrală ventrală se poate converti din inhibitorie în facilitatorie. Acest proces include căile patologice serotoninergice și adrenergice, care, în mod normal, joacă un rol important în modularea inhibitorie tonică sau, mai poate fi și rezultatul reversării neurotransmițătorilor inhibitori ai SNC GABA/glicină din inhibiție în facilitare excesivă (sensitizare). Tranziția de la modularea inhibitorie spre cea facilitatorie poate avea loc și în direcție inversă, după o leziune de nerv sau, ca răspuns la inflamație. În Figura 1.3 traseul FG reprezintă modularea facilitatorie, un revers al căii patologice DE. Prin urmare, așa o tranziție în modularea bidirecțională implică pe de o parte pierderea inhibiției tonice a semnalului noxic (a treia abordare), pe de altă parte – facilitarea semnalului noxic (a patra abordare). Așadar, acesta ar putea fi un posibil mecanism de conversie a DPO acute în DPOP, mai ales atunci când este prezentă leziunea de nerv. Pentru această abordare, mecanismul fundamental este modularea facilitatorie exagerată.

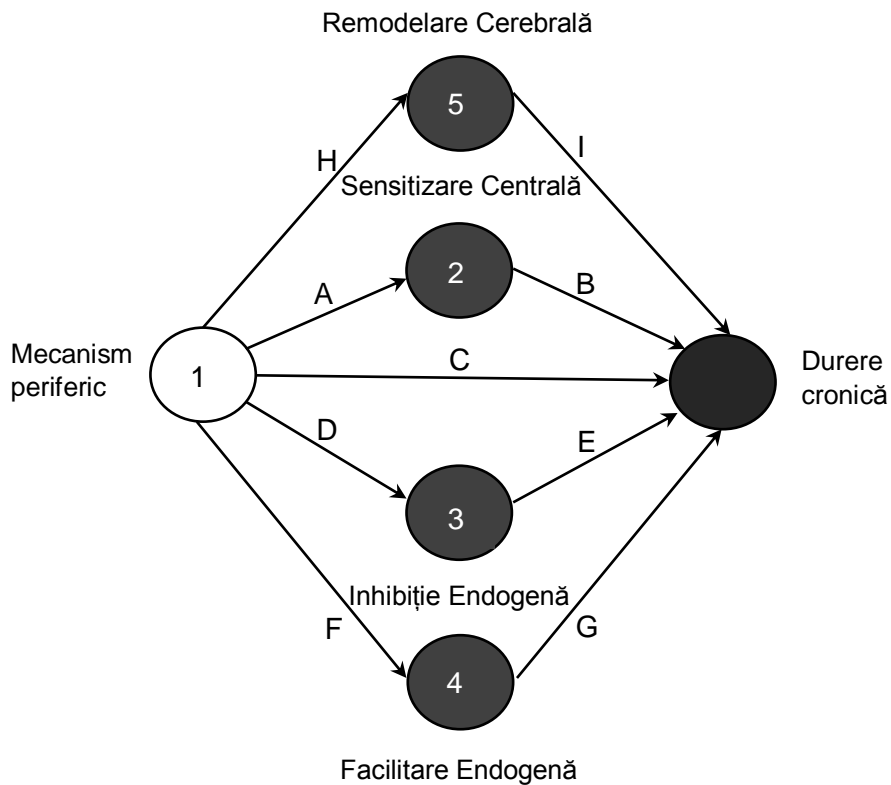


Fig. 1.3. Ipoteze ale tranziției durerii postoperatorii acute în durere postoperatorie persistentă (după Chapman R. și Vierck Ch.) [7].

A cincea ipoteză, a remodelării cerebrale, pretinde cum că durerea acută devine cronică dat fiind faptul modificărilor în funcționarea cerebrală, inclusiv în volumul structural și conectivitatea funcțională (traseul HI). Numeroase sindroame ale durerii cronice prezintă astfel de modificări [63]. Prin prisma investigațiilor imagistice (de ex., RMN) durerea cronică este asociată cu tipare alterate de procesare cerebrală a semnalului nociv, pierderea din volumul substanței cenușii, apariția conexiunilor anormale în substanța albă [64]. Aceste abnormalități apărute în țesuturile cerebrale indică faptul că modificările structurale și funcționale maladaptive cerebrale apar ca răspuns la un stimul fie periferic, fie central de nivel mai inferior, astfel încât, în timp, creierul devine organizat optim pentru a genera și susține experiența durerii. Modificările cerebrale persistă mult după dispariția stimulului nociv declanșator, lăsând pacientul cu un creier remodelat în a genera la nesfârșit durere sau, se pot rezolva în timp, revenindu-se la o stare de normalitate. Un exemplu clinic pentru acest concept ar fi durerea fantomă. Oricum, această ipoteză este constrânsă de următoarele: (1). încă nu s-a dedus un tipar specific al activării cerebrale în caz de durere; (2). remodelări cerebrale asemănătoare apar și în alte condiții cronice, de ex., depresia; (3). modificările cerebrale s-au dovedit de multe ori a fi reversibile, la înlăturarea stimulului nociv periferic țesutul cerebral revenind la normalitate.

În plan clinic, cele 5 mecanisme enumerate pot coexista în diverse combinații, iar timpul necesar pentru derularea și instalarea modificărilor descrise variază între 2 luni și 1 an [7]. Odată înțeleș și confirmat, mecanismul patofiziologic al durerii cronice va deschide posibilități de prevenire.

### **1.6. Factorii de risc pentru durerea postoperatorie intensă și cea persistentă**

În mod ideal, dacă se intenționează a preveni un proces, este crucial de a înțelege mai întâi de toate cauzele care îl provoacă. Procesele de sensibilizare primară și secundară descrise au loc după toate intervențiile chirurgicale, dar, nu toți pacienții dezvoltă DPOP. Prezintă interes de ce unele persoane dezvoltă DPOI și DPOP, în timp ce altele, care au fost supuse aceleași intervenții chirurgicale și tehnici anestezice nu dezvoltă? Cauzele sunt complexe și în mod evident legate de leziune, de schimbarea funcției, dar, în direcționarea evoluției fenomenelor participă și o serie de factori de risc, care necesită a fi presupuși și cercetați, iar identificarea lor activă este o direcție contemporană de studiu a durerii perioperatorii.

Factorii de risc pentru DPOI și DPOP se pot materializa perioperator, de aceea, după principiul cronologic ei pot fi clasificați în trei grupe: preoperator, intraoperator și postoperator. De asemenea, ei pot avea diverse origini: legați de pacient (genetici, psiho-sociali, etnoculturali, anamneză medicală), de însăși actul medical (tipul de intervenție chirurgicală, asistența anestezică acordată, moleculele și tehnici analgezice utilizate), factori de mediu [4, 6] etc (Tabelul 1.6).

#### *Factorii preoperatori*

În perioada preoperatorie există factori predictivi indirecti ai DPOP, aceștia corelând cu DPOI, care, la rândul ei este un factor de risc demonstrat pentru DPOP, și factori de risc direcți pentru DPOP.

Deși genetica durerii se consideră o ramură relativ tânără a domeniului, deja de mult timp atenția cercetătorilor a fost orientată spre factorii genetici care, se pare că ar putea influența percepția dureroasă [66], cât și răspunsul la analgezice [66, 67] însă, până în prezent nu există vreo lucrare care ar raporta careva gene umane ce ar predispuce la tranziția durerii acute în cronică. Sunt doar câteva lucrări care au identificat polimorfismul genelor umane asociat cu durere cronică, de exemplu, 5-HIILPR (gena care codifică transportatorul serotoninei) se asociază semnificativ cu migrena [68], sindromul colonului iritabil [69] și fibromialgia [70]. Totuși, în ultimul timp, atenția cercetătorilor s-a reorientat spre factorii epigenetici și anume: cum diverse aspecte ale mediului înconjurător pot schimba comportamentul genelor, influențând decodificarea lor de către celule.

Indiferent de tipul intervenției chirurgicale, existența unei dureri preoperatorii de o anumită intensitate și durată, este un factor de risc favorizant pentru DPOI [43], fapt demonstrat de mai multe studii: punerea unei proteze [35], artroscopie [35], intervențiile pe coloana vertebrală [35],

laparoscopie [71, 72], chirurgia toracică [37], chirurgia sânelui [38], amputație [72], herniotomie [73], histerectomie [41, 42].

Tab. 1.6. Factori de risc pentru durerea postoperatorie persistentă.

---

Factorii preoperatorii:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Absența susținerii sociale [80]</li><li>• Adultul tânăr [17]</li><li>• Anxietate preoperatoriu [77]</li><li>• Așteptările (nerealizate) ale pacientului [17]</li><li>• Consum preoperator de analgezice (opioide/ non-opioide) [37, 38, 41, 74, 76]</li><li>• Durere moderată sau severă, cu durată <math>\geq 1</math> lună [36-40, 66, 74]</li><li>• Genul feminin [40]</li><li>• Ineficiența sistemului CIDN (controlul inhibitor descendent al nocicepției) [7]</li><li>• Intervenții chirurgicale în antecedente [43]</li><li>• Intervenție chirurgicală repetată [38, 41, 77, 77]</li><li>• Personalitate hipervigilentă [75, 80-83]</li><li>• Predispoziție genetică [65]</li></ul>
Factorii intraoperatorii:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Abord chirurgical cu risc de leziune nervoasă [2]</li><li>• Anestezie generală [33]</li><li>• Doze intraanestezice mari de opioizi [17]</li><li>• Durata intervenției <math>\geq 2</math> ore [84]</li><li>• Incizie mare (<math>\geq 10</math> cm) [33, 72]</li><li>• Ischemie tisulară [2]</li><li>• Teren inflammat [7]</li></ul>
Factorii postoperatorii (faza imediată/ de vindecare a plăgii):
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anxietate [38, 79]</li><li>• Caracterul neuropat al durerii postoperatorii acute [1, 37]</li><li>• Depresie [38, 79]</li><li>• Durere postoperatorie acută (moderată sau severă) prost controlată [2, 40, 66, 73, 85]</li><li>• Personalitate hipervigilentă [2]</li></ul>
Factorii postoperatorii (faza tardivă):
<ul style="list-style-type: none"><li>• Chimioterapie neurotoxică [2]</li><li>• Factori bio-psiho-sociali [85, 86]</li><li>• Hiperalgezie pericatricială [87]</li><li>• Radioterapie în zona intervenției [2]</li><li>• Reintervenție [74, 77]</li></ul>

---

În mod similar, existența durerii în preoperator este un factor favorizant și pentru cronicizarea durerii acute postoperatorii [36-38, 40, 66, 74], fapt care este valabil chiar și pentru intervențiile chirurgicale ambulatorii [39]. Consumul preoperator de analgezice indică existența durerii la etapa preoperatorie și este cu siguranță un factor predictiv pentru DPOP [38] demonstrat pentru mai multe tipuri de intervenție chirurgicală: herniotomie [40], histerectomie [41, 42], chirurgia sânelui [38], chirurgia toracică [37], chirurgia genunchiului [75]. Iar consumul preoperator de analgezice opioide ar putea duce la modificarea farmacodinamicii acestora în postoperator [76]. Pe modelul



histerectomiei după cezariană [41], a cezarienelor multiple [77], a intervențiilor repetate pe glanda mamară [38], coloana vertebrală [71] a fost raportat că repetarea intervenției chirurgicale pe același loc este factor agravant pentru DPOP. Gerbershagen H. și alții [43] (2009) au raportat că memorizarea experienței unei DPO severe ar putea fi la fel un element favorizant pentru dezvoltarea DPOP.

Sunt studii care raportează genul feminin ca factor agravant atât pentru DPOI [71], cât și pentru DPOP [40], explicând prin dovezi genetice, farmacocinetice, farmacodinamice, prin particularitatea de răspuns bio-psiho-social al femeii. Alți autori au pus la îndoială apartenența la sexul feminin drept factor de risc pentru cronicizarea durerii [66], de aceea, acest factor de risc rămâne a fi controversat.

Vârsta tânără (<55 ani) este considerată a fi un factor de risc pentru DPOI, dar care aparține anumitor tipuri specifice de chirurgie: toracică și digestivă. Din contra, în intervențiile ortopedice s-a observat că anume vârsta înaintată s-ar asocia mai frecvent cu DPOI [79].

Adesea neglijat, terenul bio-psiho-social pe care are loc leziunea chirurgicală pare a fi extrem de important, pentru că, creează tandemuri care se precipită în scoruri înalte ale anxietății, DPOI și, în timp, durere cronică. Astfel, a fost confirmat catastrofismul preoperatoriu ca factor agravant pentru DPOI pentru cezariană [81], chirurgia glandei mamare [82], protezare [75]. Tripp D. și echipa sa (2003) [83] au constatat manifestarea catastrofismului ca fiind mai marcată la tineri, deci, iată că, vârsta tânără ca factor agravant pentru DPOI și DPOP reapare iarăși, de data aceasta prin prisma așteptărilor pacientului. Mai mult, s-a observat o corelare strânsă dintre catastrofismul preoperator și cel postoperatoriu [81]. Jensen M. și al. [86] (2002) și Hanley M. și echipa sa [85] (2004), au evaluat interferența dintre tiparul bio-psiho-social și predictibilitatea durerii cronice și a depresiei în studii prospective ce au durat între 6 luni [86] și 2 ani [85], prima evaluare a pacienților având loc la 1 lună după amputația membrului inferior. În studiile lor clinice, din contra, s-a ajuns la concluzia că catastrofizarea la 1 lună distanță de intervenția chirurgicală se asociază cu scoruri comparativ mai joase ale durerii la distanță mare de intervenția chirurgicală. Explicația autorilor ar fi legată de tendința pacienților de a catastrofiza în perioada postoperatorie precoce, aceasta mobilizând resursele suportului social din jur (rude, serviciile sociale), care, în consecință, se implică mai activ în procesul de recuperare și al reacției adaptive psihologice postamputare. Întrun studiu mai recent (2008) al lui Forsythe M. și colegilor [80] pe modelul artroplastiei totale de genunchi, cu o monitorizare la diverse etape temporale pe parcursul a 2 ani postintervențional, s-a observat o corelare semnificativă dintre catastrofizarea de natură ruminativă preoperatorie și DPOP evaluată cu chestionarul MPQ (engl. *McGill Pain Questionnaire*). Rămâne de văzut dacă, această corelare dintre catastrofizarea preoperatorie și DPOP este cauzală sau asociativă. Pe modelul amputației s-a confirmat pesimismul și absența susținerii sociale ca indicatori direcți pentru cronicizarea durerii [85]. Din contra,

amplarea suportului social s-a asociat cu scoruri joase ale DPOP la 2 ani după intervenția chirurgicală [85]. Prezența anxietății a fost confirmată ca factor de risc pentru DPOI pe modelul chirurgiei abdominale [72], chirurgia mamară [88], dar și pentru cronicizarea durerii postoperatorii [77] pe modelul cezarienei. Peters M. și echipa sa [81] (2007) a decelat teama de intervenția chirurgicală și durerea asociată ei ca factor de risc pentru DPOP.

Dintre toți factorii preoperatori enumerați și care au legătură cu pacientul, nici unul nu echivalează ca magnitudine predictivă cu unul din ei – durerea predispozează la durere.

#### *Factorii intraoperatori*

Dintre factorii de risc pentru DPOI și DPOP legați nemijlocit de intervenția chirurgicală sunt raportate: intervenția chirurgicală majoră (după criteriul DPO anticipate) [33], incizia medie și largă ( $\geq 10$  cm) [72], durata intervenției chirurgicale [84], complicațiile postoperatorii și necesitatea unei reprice chirurgicale [74]. Însuși abordul chirurgical cu leziune de nerv nu duce la DPOP decât în 10% dintre cazuri [17]. Dar, durerea neuropată acută exprimată clinic se asociază adesea cu DPOP. Pe de altă parte, unele tipuri de intervenții chirurgicale (de ex., toracotomia) se asociază cu prevalențe relativ mai mari ale DPOP comparativ cu altele [1, 11].

Mai multe studii susțin cum că tehnica de anestezie nu este un element determinant al cronicizării DPOP [37, 39]. Sommer M. și echipa sa [33] (2008) constată, totuși, că anestezia generală ar fi un factor de intensificare a DPO acute, deci, indirect și al celei persistente. Obata H. și colegii [89] (1999) au comparat efectele tehnicii preemptive de administrare a perfuziei epidurale de 72 ore cu un anesthetic local (mepivacaină) preincizional versus după finalizarea intervenției chirurgicale în cazul a 70 pacienți programați pentru toracotomie. Monitorizarea de la 3 și 6 luni postoperator a înregistrat reduceri semnificative ale durerii cronice posttoracotomie în grupul de pacienți care au beneficiat de analgezie epidurală preincizional. Aceste rezultate însă, nu au fost confirmate de alte studii cum ar fi studiul lui Ochroch E. [90] (2002) și Senturk M. [87] (2002). Ochroch E. și echipa sa [89] (2002) au randomizat 175 de pacienți pentru a beneficia de analgezie epidurală toracică cu bupivacaină și fentanil preincizional sau imediat după finalizarea intervenției chirurgicale, fără a găsi diferențe între prevalențele DPOP pe loturi la 48 săptămâni postintervențional. În mod similar, Senturk M. și colegii [87] (2002) au randomizat 69 pacienți programați pentru una dintre cele trei grupe: anestezie epidurală toracică preoperatorie cu bupivacaină și morfină, urmată de analgezie epidurală PCA (engl. *Patient Controlled Analgesia*, analgezia controlată de pacient); al doilea grup cu analgezie epidurală PCA cu bupivacaină și morfină; al treilea grup cu analgezie intravenoasă PCA cu morfină. În contrast cu rezultatele obținute de Obata H. și echipa sa [89] (1999), nu s-au depistat diferențe semnificative între prevalențele și intensitatea DPOP la 6 luni posttoracotomie între ambele

loturi cu analgezie epidurală, însă, ambele loturi menționate au avut intensități și prevalențe mult mai reduse ale DPOP comparativ cu lotul cu analgezie intravenoasă PCA cu morfină.

Tehnica de anestezie generală presupune administrarea de opioide și fenomenul de hiperalgezie care poate fi indus de această grupă de analgezice. Odată descoperită, hiperalgezia opioid indusă a reprezentat mai mult de 10 ani elementul central în explicarea cronicizării DPO și a fost pus în evidență de celebra experiența preclinică a lui Célérier E. și a echipei sale [91] (2000) care a constatat în următoarele: inițial a fost apreciat pragul de durere, după care s-a administrat analgezic opioid (fentanil). După administrarea opioidului, pragul la durere creștea semnificativ, atingând un efect plafon – creșterea dozei de opioid nu mai avea efectul inițial asupra pragului pentru durere, însă, s-a observat că durata efectului analgezic era proporțională cu doza de opioid administrată. Prezintă interes ceea ce s-a observat în zilele imediat următoare și anume, scăderea dramatică a pragului pentru durere și această reducere avea o magnitudine cu atât mai mare cu cât doza de fentanil a fost mai înaltă. Fenomene similare se derulează intraoperator la pacienții care beneficiază de analgezice opioide în timpul anesteziei. Motiv din care, dozele mari de opioide sunt discutate ca a fi un factor agravant pentru DPOI și dezvoltarea DPOP. De aceea, se încurajează tacticile de reducere a consumului perioperator de opioizi prin combinarea, când este posibil, a anesteziei locoregionale (anestezia epidurală, blocurile de plex sau nervi, infiltrarea plăgii cu anestezic local) cu cea generală sau prin asocierea de preparate antineuropatice, bloc de plan abdominal transvers, care s-au dovedit a fi eficiente în acest sens: gabapentina, pregabalina, anxioliticele, antidepresantele triciclice [17, 92].

La baza fenomenului de hiperalgezie opioid indusă se află particularitatea de interacțiune a moleculei analgezicului opioid cu receptorii săi ( $\mu$ ), dar și receptorii pentru glutamat, în special NMDA. Astfel, prin cuplarea cu receptorii opioizi se inhibă nocicepția cu obținerea unui efect analgezic intens, dar, de scurtă durată. În anumite condiții (leziune de nerv, inflamație, intervenție chirurgicală), cu contribuția anumitor factori de risc, se activează și calea mediată de receptorul NMDA. Odată activat, receptorul NMDA practic nu mai poate fi blocat și se obține un efect paradoxal hiperalgezic de durată. Așadar, durerea percepută poate fi rezultatul superpoziției efectului analgezic cu cel hiperalgezic, cel din urmă având o durată mai mare, favorizează fenomenul de persistență a durerii. Anume pe acest mecanism au fost bazate ipotezele mai multor studii care au avut drept scop detectarea preparatului și dozei cu efect preventiv antihiperalgezic (ketamina, protoxidul de azot, nefopam) [17, 60, 61].

#### *Factorii postoperatori*

DPOI resimțită în postoperator este predictivă pentru cronicizarea ei în perioada postchirurgicală tardivă [2, 40, 66, 73, 80]. Caracterul neuropat al DPO resimțite de către pacient este un factor de risc pentru DPOP, care, la rândul ei va tinde să își păstreze

caracteristicile neuropate [1, 37]. DPOI prost controlată este o cauză directă a întâzierii recuperării pacientului, o sursă suplimentară de stres și anxietate, o cauză în plus pentru depresie, frică și insomnie – toate acestea agravând durerea și probabilitatea cronicizării ei [38, 79].

Se pare că nici unul dintre factorii enumerați luat în parte nu are rol dominant în determinarea cronicizării DPO acute.

### **1.7. Consecințe precoce și tardive, de ordin medico-biologic și socio-economic, produse de durerea intensă și cea persistentă**

DPO acută tratată neadecvat are consecințe fizice și psihologice, care măresc morbiditatea și mortalitatea postoperatorie, durata de spitalizare și costurile asociate acesteia, cu reducerea durabilă a calității vieții [93, 94]. Managementul neadecvat al DPO acute induce o stare de stres, având influență nefastă asupra sistemelor imun și endocrin [95], care, la rândul lor tergiversează vindecarea plăgii [97], împiedică recuperarea postoperatorie [2] poate duce la complicații postoperatorii severe imediate pulmonare (hipoventilare, capacitate vitală scăzută, pneumonie), cardiace (ischemie miocardică, infarct miocardic, tromboza venoasă profundă), gastrointestinale (motilitate redusă, ileus, greață, vomă), renale (retenție urinară și creșterea tonusului sfincterian, oligurie) și psihologice (insomnie, anxietate, demoralizare, depresie) cu prelungirea sejurului spitalicesc, cu scăderea gradului de satisfacție a pacienților, cu prevalențe crescute ale morbidității și mortalității, dar și riscul de a dezvolta DPOP la distanță de intervenția chirurgicală [3]. De asemenea, DPO acută este una din cauzele cele mai frecvente de amânare a externării în chirurgia ambulatorie [97]. Adițional, consecințele DPO acute prost controlate, implică și efectele adverse și toxicitatea anestezicelor și/sau analgezicelor utilizate pentru cuparea durerii, cu predilecție în cazul când apare necesitatea administrării lor de durată și în doze relativ înalte. Chiar dacă, datorită eficacității lor, analgezicele opioide reprezintă o parte vitală a managementului DPO, administrarea lor poate fi limitată de multiplele lor efecte adverse: depresia respiratorie [98], greața, voma [99], prurit [100], disfuncții ale tranzitului gastrointestinal [101].

DPOP interferează cu activitățile zilnice ale pacientului [102], somnul, starea de spirit, pofta de viață a pacientului [103] și diverse domenii ale calității vieții: funcționalitate fizică, vitalitate, stare generală de sănătate [104]. Între 30-100% dintre pacienții cu DPOP vor dezvolta depresie [105]. Astfel, consecințele DPOP sunt de ordin funcțional (incapacitatea de a avea o activitate zilnică normală, dereglări de somn), psihologice (subapreciere, furie, anxietate, depresie), sociale (afectarea relațiilor cu familia și prietenii, afectarea vieții sexuale, izolarea socială) și economice (incapacitate de muncă, buletine prelungite de boală, dizabilitate, pierderi economice) [106].

Pe lângă experiența unei suferințe personale resimțită de către pacient și povara socială asociată situației date, problema DPO acute și DPOP mai implică și pierderi economice legate de

costuri suplimentare acoperite de sistemul de asigurări medicale pe de o parte, și în același timp, incapacitatea de muncă cu buletine prelungite de boală, acoperite de sistemul de asigurări sociale [93]. Prin prisma costurilor legate de serviciile medicale și de pierderea capacității de muncă, pierderile asociate DPOP sunt destul de mari, depășindu-le pe cele necesare pentru bolile cardiovasculare, cancer și diabet [107].

### **1.8. Strategii preventive pentru durerea postoperatorie intensă și persistentă**

Multitudinea de neurotransmițători enumerați, implicați în experiența durerii, și a căilor patofiziologice descrise în procesul de tranziție de la durerea acută spre cronică explică de ce, până la ora actuală, nu se poate propune o intervenție farmacologică unică și definitivă, capabilă de a preveni sau trata DPOP. Însă, are sens încercarea de a ținti farmacologic anumite grupuri de mecanisme cu scopul de a preîntâmpina sensitizarea centrală.

#### *Administrarea medicamentelor antihiperalgezice*

În ultimii ani a crescut interesul pentru gabapentinoizi din cauza efectelor analgezic, antihiperalgezic, antialodinic pe care îl au în cazul durerii neuropate, dar și a celui anxiolitic. Gabapentina este un analog structural al acidului gama-aminobutiric (GABA) cu afinitate pentru subunitatea  $\alpha 2\delta$  a canalului de calciu voltaj-dependent. În cazul proceselor inflamatorii sau a durerii neuropate, acest tip de canale este supra-exprimit de către fibra nervoasă, fiind implicat direct în dezvoltarea și menținerea hiperalgeziei. Tipul descris de canale se regăsește în regiunea presinaptică a neuronilor din straturile medulare superficiale, iar țintirea și blocarea lor cu gabapentină reduce din cantitatea eliberată de neuromediatori. Pregabalina, similară ca structură gabapentinei, a fost și ea, implementată primar ca anticonvulsivant, și gândită ca analog lipofil GABA cu poziția 3 substituită, în ideea de a-i facilita difuzia prin bariera hemato-encefalică [92, 108]. Capacitatea pregabalinei de a reduce sensitizarea centrală (reducerea ariei punctate de hiperalgezie și alodinie mecanică la atingere) a fost cercetată și demonstrată pe un grup de voluntari, fiind modelată experimental cu stimul electric [108]. Eficacitatea administrării perioperatorii a PG pentru prevenirea tranziției DPO acute spre cronică rămâne încă un subiect de dezbateri. Oricum, datele obținute de studiile clinice sunt controversate: o revistă sistematizată a literaturii bazată pe 11 studii clinice randomizate confirmă reducerea prevalenței DPOP asociată cu administrarea perioperatorie de gabapentina [109] (2012), pe când alte trei publicații recente contrazic capacitatea de a reduce prevalențele DPOP de către gabapentină [110] (2013) și pregabalina [111, 112] (2015, 2017). O revistă autohtonă a literaturii de specialitate urmărește rezultatele discordante referitor la capacitatea pregabalinei, administrate perioperator, de a influența calitatea analgeziei postoperatorii, rata de cronicizarea durerii, precum și reducerea consumului postanesteziec de analgezice opioide. Astfel, pregabalina este eficientă în

reducerea intensității durerii postoperatorii, a consumului de analgezice opioide și a ratei de cronicizare a durerii postoperatorii în cazul prezenței componentului neuropat acut și dacă este utilizată în doze și durate lungi, inclusiv, preoperatoriu. Totuși, aceste rezultate sunt susținute de studii cu un scor Delfi redus [92].

Prin capacitatea lor de a bloca transmiterea fluxului aferent de impulsuri nervoase, anestezicele locale, administrate peridural sau perineural, manifestă un efect antihiperalgic. S-au efectuat mai multe studii clinice cu administrarea intravenoasă a lidocainei în perioperator cu scopul de a cerceta și analiza ipoteticul ei efect antihiperalgic. În 2008 Martin F. [113] și echipa sa raportează rezultate negative ale unui studiu clinic ce a vizat evaluarea efectului lidocainei administrate intravenos asupra hiperalgiei postoperatorii în chirurgia ortopedică. Grigoraș A. și colegii [114] (2012) au evaluat efectul preventiv al administrării intravenoase de lidocaină (doza bolus 1,5mg/kg, ulterior perfuzie 1,5 mg/kg/oră intraoperator, inclusiv prima oră în postoperator) pe modelul chirurgiei oncologice a glandei mamare (n=36), cu monitorizare tardivă la 3 luni în postoperator: doar 2/17 pacienți din grupul care au beneficiat de lidocaină versus 9/19 pacienți din grupul placebo au raportat DPOP; 0/17 din grupul lidocainei versus 9/19 din grupul placebo au raportat durere la mișcare, cu arii de hiperalgie semnificativ mai mari în grupul placebo.

O serie de meta-analize [115, 116] au urmărit și validat efectul analgezic produs de ketamină, explicând cum că ar avea o durată mult mai extinsă decât acțiunea pur farmacologică, dat fiind faptul că ar persista mai mult de 5 perioade de înjumătățire a fazei de eliminare. Anume efectul de persistență a analgeziei a fost motivul administrării ketaminei cu scop preventiv, de diminuare a sensibilizării sistemului nervos. Efectul ketaminei administrate intravenos în doze mici (<1mg/kg) este prelungit (>4 zile de la injectare) și constă în reducerea vădită a ariei de hiperalgie pericatricială și a necesarului postoperator de analgezic opioid [117], previne dezvoltarea DPOP [118]. Doza minimă eficientă a ketaminei este mică, pentru că doar 1 μg/kg/min permite atingerea unei concentrații minime eficiente de 20 ng/ml [119]. Nu putem însă neglija efectele adverse ale ketaminei. Administrarea ei în postoperatoriu, la pacientul trezit, provoacă un caz de halucinație la fiecare 20-30 pacienți, ceea ce este cu 8-13 ori mai frecvent decât în cazul administrării ei în perioada intraoperatorie. Probabil, administrarea intravenoasă a ketaminei ar trebui rezervată pentru cazurile intervențiilor chirurgicale mari, laborioase, care necesită doze mari de opioide. Dintre 11 preparate medicamentoase (ketamina, gabapentina, pregabalina, corticosteroizii, ibuprofen, mexiletina, amantadina, lidocaina, parecoxib, oxid nitric, venlafaxina) evaluate în cadrul revistei sistematizate a literaturii Cochrane [110], doar ketamina administrată intravenos a fost catalogată cu efect modest asupra prevenirii DPOP. Este de menționat faptul că studiile cu rezultat pozitiv pentru ketamină au avut loturi relativ mici (<100), iar aceasta ar putea fi indus o supraestimare a rezultatelor.

O posibilă cauză a controverselor și divergențelor dintre studii ar putea fi heterogenitatea studiilor analizate în cadrul aceleiași meta-analize, timpi diferiți de monitorizare în postoperatorul tardiv al prezenței sau absenței DPOP; diferențele dintre instrumentele cu care s-a evaluat prezența, intensitatea și caracteristicile DPOP; co-administrarea în unele studii a 2 molecule cu efect presupus antihiperalgezie, de unde și echivocul interpretării efectelor asupra reducerii DPOP. Dintre multitudinea de medicamente studiate, unele și-au confirmat impactul pozitiv asupra DPO acute și a reducerii necesarului de opioizi în perioada postoperatorie imediată (de ex., pregabalina, nefopamul), însă, capacitatea lor de a preveni instalarea DPOP rămâne încă un subiect de dezbateri [92].

#### *Favorizarea tehnicilor locoregionale*

Prin capacitatea lor de a întrerupe transmiterea semnalului nociv, tehnicile de anestezie locoregională, cu multitudinea căilor lor de administrare, ne oferă o platformă vastă de management al sindromului algic. La momentul actual, una dintre cele mai promițătoare strategii pentru reducerea DPOP pare a fi utilizarea, când este posibil, a tehnicilor locoregionale. O recentă revista Cochrane a literaturii (23 studii clinice randomizate) a demonstrat că anestezia epidurală și blocul paravertebral sunt eficiente în prevenirea DPOP după chirurgia mamară oncologică și toracotomie în cazul unuia din 4-5 pacienți operați. Datele obținute au favorizat tehnica de infiltrare a plăgii cu anestezic local după hernioplastii, prelevări din crista iliacă și vasectomie [120].

Kooji F. și colegii [121] (2016) au prezentat o revistă a literaturii unde au ajuns la concluzia că anestezia epidurală nu mai este considerată „standardul de aur” după intervențiile chirurgicale de rutină. Controversele despre influența anesteziei epidurale asupra prognosticului postoperator al pacientului au fost readuse în discuție: 1 meta-analiză raportând reducerea [122] și alte 2 creșterea [123, 124] morbidității și mortalității postoperatorii. Mai multe studii au atenționat că risul de complicații neurologice severe (hematom neuraxial, abces epidural) asociate cu anestezia epidurală a fost mult subestimat [125]. Mai mult, riscul de eșec al tehnicii rămâne încă înalt, între 32-50%. Pentru a fi considerată eficientă, tehnica epidurală trebuie să faciliteze mobilizarea postoperatorie precoce („walking epidural”) în cadrul protocolului ERAS și să funcționeze pe toată durata tratamentului (48-72 ore), necesitând supraveghere continuă de către personalul medical care deține competența de ajustare a tehnicii [121].

Până la ora actuală au fost descrise și efectuate tehnici care ne permit blocarea nervilor din aproape oricare parte a corpului uman: fie prin tehnica unei singure injectări, cu analgezie de scurtă durată, fie prin tehnica de plasare a cateterului în preajma nervilor, cu o acoperire analgezică de durată. Cea din urmă tehnică, ne oferă reducerea necesarului de analgezice opioide

și scade rata efectelor adverse asociate cu ele: greața și voma postoperatorie, sedarea. Deși apariția tehnicii ecoghidate a îmbunătățit calitatea blocurilor perineurale, rata de eșec continuă să rămână înaltă, de circa 20% [126] și ele sunt subutilizate, nefiind administrate pacienților în cazul analgeziei postoperatorii de rutină.

În ultimii ani s-a dat prioritate unei serii de tehnici alternative ale anesteziei locoregionale, mai simple, mini-invazive, capabile să cupeze sindromul algic postoperator ca monoterapie sau în diverse combinații, ca parte a analgeziei multimodale. Din acest grup fac parte: infiltrarea plăgii postoperatorii, administrarea preperitoneală/intraperitoneală, blocul abdominal transvers, analgezia local infiltrativă – toate ca unică injectare sau continuă cu plasarea de catetere [127, 128].

#### *Importanța calității analgeziei postoperatorii*

Conceptul de analgezie multimodală a DPO a fost introdus de Kehlet H. și Dahl J. în 1993 [129]. Studiile despre calitatea managementului durerii au început cu mult înainte de declararea „accesului la tratamentul durerii” ca unul din drepturile fundamentale ale omului [130]. Odată cu apariția structurilor internaționale pentru studiul și combaterea durerii, calitatea cupării sindromului algic a fost evaluată și relatată în diverse studii [131, 132]. Cele mai frecvent raportate nereguli au fost legate de informația pe care o primește pacientul, neevaluarea durerii, subutilizarea opioizilor și a tehnicilor de analgezie locoregională și lipsa organizării managementului durerii [127, 131, 133]. În 2012 autorii conceptului de analgezie multimodală au prezentat un raport al evaluării calității analgeziei în 12 departamente chirurgicale ale instituției din care fac parte. S-a constatat că opioizii au fost indicați ca analgezic de primă linie în primele 3 zile postoperator în 75% cazuri, iar dozele de analgezice non-opioide asociate erau neadevate. Toate acestea se indicau fără a evalua intensitatea DPO [134]. Pentru pacient, ideea DPO este o preocupare majoră și o sursă de stres, mai ales că poate influența recuperarea și morbiditatea în perioada postoperatorie imediată [131] prin diverse complicații: pneumonie, tromboză venoasă profundă, durere cronică și depresie [3, 96]. Mai mult, DPO este a treia cauză de întârziere a externării în chirurgia de ambulator [97].

În pofida faptului că în ultimii ani s-a atras atenția asupra problemei durerii prin educarea personalului medical în ceea ce privește evaluarea durerii, prin elaborarea de protocoale standardizate de management al DPO [135], au fost aduse dovezi despre beneficiile conceptului „Spital Fără Durere” (engl. *Pain Free Hospital*) [4, 22-24], sunt raportate, în continuare, nereguli și prevalențe comparativ înalte ale DPO intense [133, 136] – toate derulându-se în paralel cu apariția de noi molecule analgezice și diverse invenții medicale destinate cupării sindromului algic. De aceea, prin evaluarea calității managementului DPOI, în lucrarea de față, ne propunem, pe lângă



alte sarcini, să creștem vigilența față de problema durerii, să evaluăm limitările managementului curent al DPO și să definim obstacolele ce stau în calea îmbunătățirii lui.

Implementarea strategiilor enumerate este dificilă în cazul în care nu este susținută și întărită pozitiv prin pași concreți, de anumite politici în sănătate. De exemplu, în 2002 [137] lista Europeană a drepturilor pacienților mai adaugă și „dreptul de a evita suferința și durerea inutile”. Mai mult, în 2010 Italia promulgă legea nr.38 despre obligația medicilor specialiști de a asigura accesul la tratamentul durerii cu înregistrarea „monitorizării și evoluției durerii pe parcursul spitalizării, a tehnicilor analgezice, a medicației analgezice utilizate și dozelor, precum și rezultatele obținute” [138].

### **1.9. Impactul durerii postoperatorii persistente asupra calității vieții pacienților**

O mare parte din studiile efectuate pe subiectul DPOP au avut în vizor analiza impactului durerii cronice asupra vieții și activităților cotidiene a pacienților în postoperatoriul tardiv [102-105,139]. Extrem de puține studii au analizat așa aspecte ca disfuncția sexuală, imposibilitatea de angajare în câmpul muncii sau consecințele socioeconomice [84, 106].

DPOP interferează cu activitățile zilnice ale pacientului [102], somnul, starea de spirit, pofta de viață a pacientului [103] și diverse domenii ale calității vieții: funcționalitate fizică, vitalitate, stare generală de sănătate [104]. Proporția de pacienți cu DPOP care vor dezvolta depresie variază între 30 și 100% [105]. Așadar, DPOP afectează nu doar rutina zilnică, somnul, autoaprecierea, ci și viața socială a pacientului, fiind adesea asociată cu incapacitate de muncă, buletine prelungite de boală, dizabilitate și pierderi economice [106].

În mod cert, durerea cronică, nefiind vorba doar despre DPOP, restricționează activitatea zilnică a pacienților afectând calitatea vieții.

### **1.10. Concluzii la capitolul 1**

În răstimp de mai mult de 20 de ani, cât au trecut de la prima menționare a problemei dezvoltării condiției de durere cronică postchirurgicală, care persistă luni sau chiar ani după intervenția chirurgicală, nu sunt dovezi exhaustive pentru indicația unei tehnici sau medicații care ar preveni sau trata această entitate clinică complexă. Medicația antihiperalgezică a demonstrat un rol modest în prevenirea DPOP. Tehnicile de anestezie locoregională necesită promovare activă, pentru că, reduc consumul de opioizi. Dat fiind faptul raportării prevalențelor relativ mari ale DPOP, este necesar de a introduce informația despre eventualii factori de risc pentru dezvoltarea DPOP în rutina de examinare preoperatorie a pacientului, cu întreprinderea unor măsuri preventive, mai ales dacă pacientul se află în grupul de risc.

Detectarea unor factori de risc preoperatori modificabili (de ex., anxietatea, catastrofizarea, unii factori de mediu) ar permite optimizarea țintită a managementului preoperator al pacientului cu posibilitatea îmbunătățirii rezultatelor postoperatorii pe termen lung. În cazul detectării unor factori de risc nemodificabili (de ex., apartenența de sex, vârstă, etnie etc.) pacienții ar putea fi informați, preîntâmpinați și educați în gestionarea unei eventuale dureri cronice sau, atunci când situația clinică ne permite, să ia o decizie în vederea necesității reale a intervenției chirurgicale (de ex., intervențiile chirurgicale cosmetice).

## 2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

### 2.1. Caracteristica generală a studiului: grupul de cercetare, etapele și designul studiului

Studiul de tip prospectiv, observațional, de cohortă, în două etape, conceput să elucideze factorii de risc asociați, prevalența și caracteristicile DPOP în Moldova, s-a desfășurat în perioada martie 2011 – octombrie 2012 la Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg” (baza clinică de anestezie și terapie intensivă a Institutului de Medicină Urgentă din Chișinău) și a înrolat 296 de pacienți. Etapele temporale ale studiului au fost: înrolarea și evaluarea primară a pacienților și s-a desfășurat între martie 2011 și aprilie 2012, iar în perioada iunie 2011 și octombrie 2012 s-au derulat evaluările la distanță de 3 și 6 luni postintervențional, respectiv.

Datele colectate au fost: parametrii antropometrici, anamneza medicală, tipul intervenției chirurgicale, date despre anestezie, analgezie și parametri de rezultat legați de pacient în perioada postoperatorie tardivă. Pacienții au completat în mod independent chestionarele propuse, restul datelor au fost completate de către investigator conform fișei medicale și evaluării postoperatorii.

Parametrii primari ai studiului au constituit identificarea factorilor de risc pentru DPOI și DPOP legați de pacient, actul medical sau mediul înconjurător.

Parametrii secundari ai studiului au fost determinarea prevalențelor DPOP la 3 și 6 luni distanță de la intervenția chirurgicală. Pacienților le-a fost solicitat un număr de telefon, adresa exactă de la domiciliu și adresa de mail pentru a fi contactați la etapele de monitorizare tardivă a studiului.

#### *Calcularea numărului necesar de pacienți*

Studiu clinic de prognostic. În baza formulei 2.1 s-a calculat eșantionul reprezentativ:

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2 \quad (2.1)$$

unde:

d – distanța – (d=0,05)

(1 -  $\alpha$ ) – nivelul de încredere – că valoarea estimată este în cadrul distanței

proporției cercetate, pentru 95,0% de semnificația rezultatelor obținute  $Z\alpha=1,96$

P – conform datelor bibliografice [17, 35, 36, 38-40, 42, 67, 74] cota DPOP constituie în mediu 25,0%.

(P=0,25).

Bazându-ne pe datele statistice ale activității Institutului de Medicină Urgentă din Chișinău din ultimii 10 ani, cu rezerva unei rate de refuzuri de a participa, am presupus posibilitatea înrolării în studiu a cel puțin 200 pacienți timp de 1 an.

Completând datele în formula 2.1 am obținut următorul rezultat:

$$n = 0,25 \times 0,75 (1,96/0,05)^2 = 288 \text{ de respondenți,}$$

iar în cercetare au fost incluși 296 pacienți, cu respectarea criteriilor de includere și de excludere.

Cercetarea a fost realizată în câteva etape.

#### *Considerații etice*

Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării (CEC) al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (înregistrat cu nr. 2 din 09.12.2010. Președinte al CEC – Prof. Mihai Gavrițiu). Toți pacienții înrolați au semnat acordul informat de participare în studiu.

#### *Participanții*

Au fost evaluați pentru eligibilitate 608 pacienți; dintre care 312 au fost excluși: preoperator (Zi -1) 182 pacienți excluși; după înrolare, în postoperator (Zi 1), excluși 130 pacienți.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- pacient adult ( $\geq 18$  ani), fără durere cronică preexistentă;
- semnarea acordului scris de înrolare în studiu;
- ASA I-II;
- abilitatea pacienților de a înțelege și răspunde la întrebările din chestionar;
- chirurgia abdominală și a aparatului locomotor;
- pacientul nu a suportat o reintervenție pe același organ în timpul curente spitalizări;
- prezența minimă de 6 ore în unitatea chirurgicală (după transferarea din sala de trezire):  $24 \pm 12$  ore postoperator.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- dorința exprimată de pacient de a ieși din studiu;
- necompletarea chestionarului remis;
- internare neplanificată în unitatea de terapie intensivă;
- prezența vizitatorilor în salon în timpul programat pentru chestionare;
- lipsa pacientului în salon în timpul programat pentru chestionare.

În dependență de intensitatea anticipată a durerii postoperatorii, toate intervențiile chirurgicale sunt clasificate în 3 grupe: minore, intermediare și majore [33].

Tab. 2.1. Clasificarea intervențiilor chirurgicale în dependență de intensitatea anticipată a durerii postoperatorii [33].

Intensitatea anticipată a durerii	Localizare anatomică	Exemple
Intervenție minoră	Cap și gât	Tiroidectomie, timpanoplastie, inspecție sinus nazal, craniotomie, chirurgia oftalmologică, chirurgia urechii medii etc.
	Membrul superior	Suturi, toaleta chirurgicală a plăgii etc.
	Torace, non-cardiac	Intervenții vasculare, toaleta chirurgicală a plăgii etc.
	Abdomen inferior/pelvis	Chiuretaj, intervenții pe cervix, intervenții urologice endoscopice, TURP etc.
	Membrul inferior	Plastia cutanată, intervenții vasculare periferice, toaleta chirurgicală a plăgii etc.
	Coloana vertebrală	Neuromodulare urologică, intervenții de plastie cutanată etc.
Intervenții intermediare	Cap și gât	Chirurgia oromaxilofacială, chirurgia laringelui etc.
	Membrul superior	Chirurgia ortopedică a mâinii propriu zise și a brațului.
	Torace, non-cardiac	Chirurgia mamară plastică și oncologică.
	Abdomenul superior	Chirurgia duodenului, colecistectomia, nefrectomia, fundoplicare etc.
	Abdomen inferior/pelvis	Histerectomie abdominală, chirurgia vulvei, ovarelor, anexelor și a vaginului; chirurgie colorectală și anală, chirurgia vasculară abdominală, prostatectomie transvezicală radicală etc.
	Membrul inferior	Chirurgia ortopedică a piciorului propriu zis, plantei, genunchiului, halucelui; amputația, chirurgia vasculară periferică etc.
	Coloana vertebrală	Decompresia măduvei spinării cu hemilaminectomie, discectomia etc.
	> 1 localizare	Chirurgia plastică mamară + chirurgia abdominală, braț/mâna propriu zisă și haluce (fracturi) etc.
Intervenții majore	Membrul superior	Endoprotezarea articulației humerale, chirurgia claviculei etc.
	Torace, non-cardiac	Lobectomie.
	Abdomen superior și inferior	Hepatectomie, pancreatectomie, rezecția pancreatoduodenală, combinații ale intervențiilor pe colon, chirurgia aortei, chirurgia ginecologică extensivă, intervenția concomitentă pe colon și sistemul genitourinar etc.
	Membrul inferior	Artroplastie totală de șold etc.
	Coloana vertebrală	Spondilodeză, rezecția tumorii etc.

Ulterior, fiecare dintre tipurile de intervenții chirurgicale sunt categorizate după localizarea anatomică (Tabelul 2.1).

Dintre pacienții excluși în ziua premergătoare intervenției chirurgicale ( $Z_i - 1$ ): 45 au refuzat direct participarea în studiul clinic, cu 127 de pacienți au apărut deficiențe de comunicare (hipoacuzie/surditate, nu știau a scrie sau a citi în limbile în care erau propuse chestionarele), 3 pacienți au motivat retragerea acordului dat verbal de a participa în studiu pe motiv că ar fi prea dificil pentru ei, 4 pacienți au fost excluși din motive tehnice (lipsa ochelarilor), 2 s-au declarat extenuați, 1 pacient a fost înfometat. În total, în preoperator ( $Z_i - 1$ ) au semnat acordul de a participa în studiu 426 de pacienți. În perioada postoperatorie au fost excluși încă 130 de pacienți: 19 au avut nevoie de internare (neplanificată) în perioada postoperatorie în unitatea de Terapie Intensivă, 38 de pacienți și-au retras acordul de a continua participarea în studiu acuzând DPOI, 5 pacienți dormeau, 13 au declarat că nu mai sunt interesați în studiu, 19 pacienți nu au fost de găsit în salonul secției de profil, 30 de pacienți au avut vizitatori, iar 6 se simțeau prost la momentul când au fost abordați. Voința pacientului a fost prioritară și respectată, dar, prezintă interes soarta celor 38 de pacienți care au ales să părăsească studiul pe motiv că acuzau DPOI, mai ales pentru că DPOI este un factor de risc demonstrat pentru cronicizarea durerii postchirurgicale [2, 19, 40, 73, 74, 85].

Seturi de date complete a pacienților înrolați în  $Z_i 1$  postoperator – 296. Evaluare incompletă în cursul etapei monitorizării primare în primele  $24 \pm 12$  ore postoperator – 4 pacienți. Seturi de date complete, analizate – 292, etapă la care pacienții au fost împărțiți în două loturi după criteriul prezenței sau absenței DPOI.

Dintre cei 296 de pacienți înrolați în postoperator, la 3 luni distanță de intervenția chirurgicală au fost pierduți din monitorizare 221 pacienți din varii motive: nu au fost de găsit la telefon (218 pacienți), au remis prin poștă chestionarele necompletate (3 pacienți). În final, la etapa de 3 luni postoperator – evaluați 75 pacienți. La această etapă pacienții au fost împărțiți în două loturi după criteriul prezenței sau absenței DPOP.

La 6 luni a fost repetată tentativa de a contacta telefonic lotul integral – 296 pacienți înrolați inițial. Monitorizare inefficientă din motive similare cu cele de la 3 luni pentru 246 pacienți. La 6 luni distanță de intervenția chirurgicală au fost evaluați 50 pacienți. La această etapă pacienții au fost împărțiți în două loturi după criteriul prezenței sau absenței DPOP.

Diagrama de flux CONSORT a pacienților înrolați este prezentată în Figurile 2.1 și 2.2. După obținerea acordului informat de participare (Anexa 1), în fișa de studiu au fost

completate datele personale și clinice ale pacientului (Anexa 4), anamneza prin prisma managementului durerii, inclusiv s-a inspectat prezența sau absența unor factori de risc preoperatorii presupuși pentru DPOI și DPOP (Tabelul 2.2, Anexa 2). Aceștia au fost: prezența depresiei, a durerii preoperatorii  $\geq 5$  SVN, anxietatea, insomnia, oboseala cronică, intervenția chirurgicală pe același loc, pacientul pesimist, teama de durere, absența suportului psihosocial, amânarea intervenției, utilizarea de analgezice preoperator, vârsta  $< 55$  ani, cel puțin 2 intervenții chirurgicale în antecedente. În ziua premergătoare intervenției chirurgicale pacienții au completat chestionarul PCS (engl. *Pain Catastrophizing Scale*, Anexa 3). Au fost evaluați și înregistrați parametrii intraoperatorii: tipul de anestezie (totală intravenoasă, locoregională sau neuraxială), durata intervenției, hipnotice utilizate intraanestezic (tiopental, ketamina), doze înalte de opioid intraanestezic (fentanil  $\geq 1000$   $\mu\text{g}$ ), intervenția realizată în orele nopții (23:00 – 06:00), incizia mare ( $\geq 10$  cm), trezirea prelungită din anestezie ( $\geq 60$  min) (Anexa 2).

Metodele de evaluare a durerii sunt multiple și variate: unele bazate pe heteroevaluare comportamentală, aplicate în cazuri specifice (adultul noncomunicabil – pacient necooperant, demență, vârstnic; copilul mic, copilul preverbal, nou-născutul etc.), altele – pe autoevaluare calitativă și cantitativă. A fost demonstrat că evaluarea de către un observator are o serie de neajunsuri: subestimarea intensității dureroase (în special, cele severe), supraestimarea durerii de intensitate moderată, supraestimarea eficienței analgezicelor [140]. Atunci când condițiile de evaluare o permit, autoevaluarea trebuie să fie metoda de elecție [141].

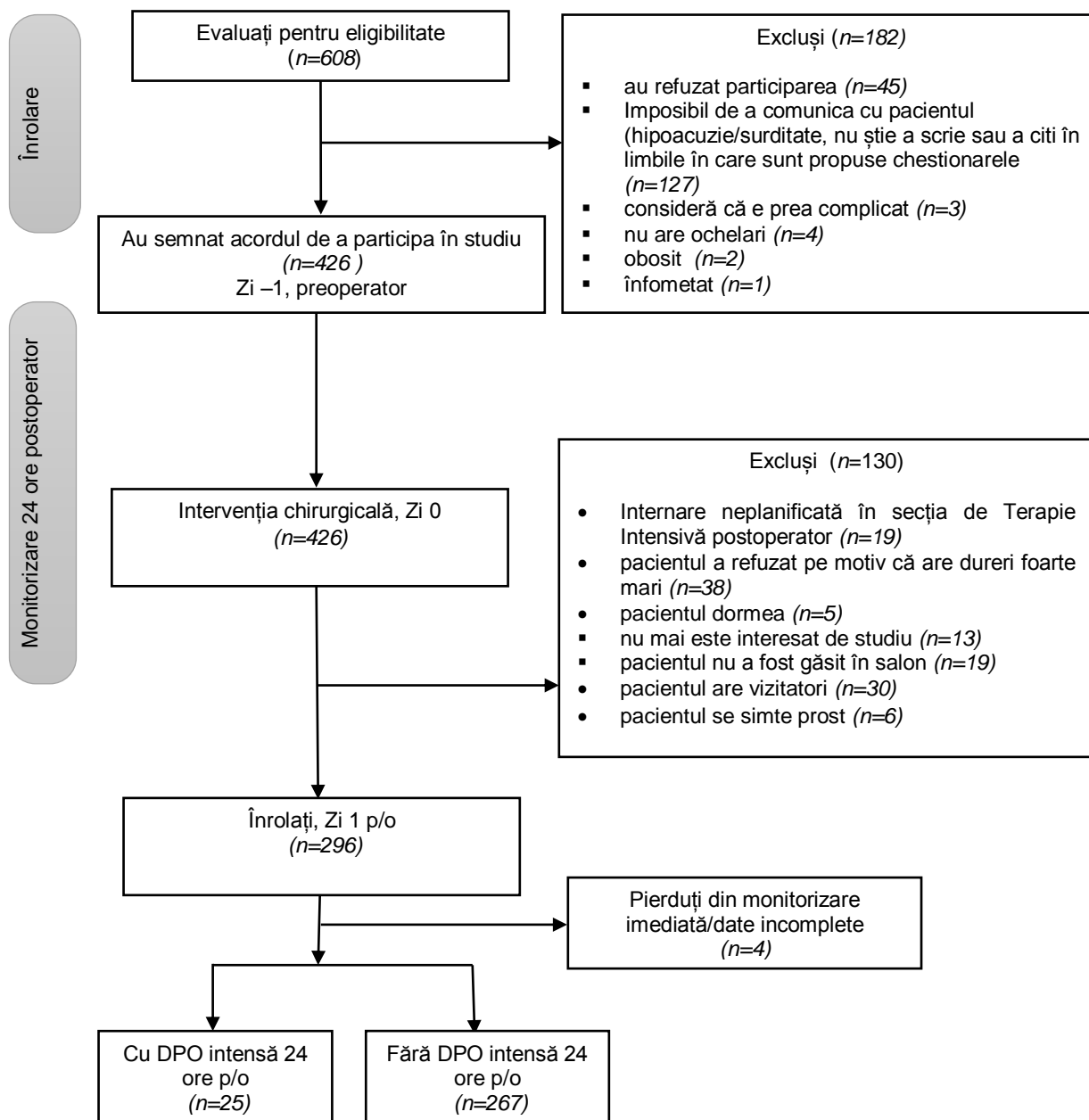


Fig. 2.1. Diagrama de flux CONSORT a pacienților studiați: schema refuzurilor și înrolarea.



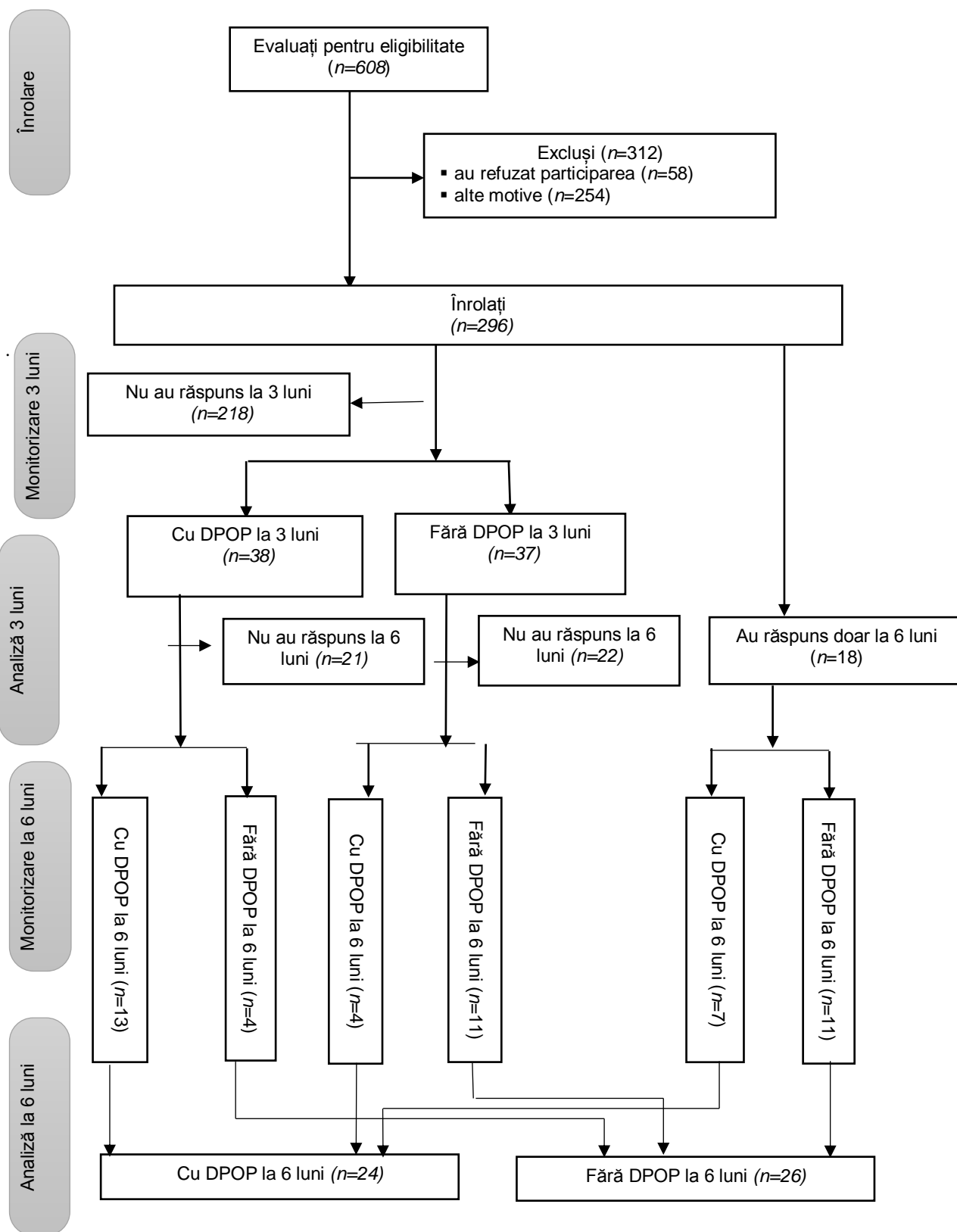


Fig. 2.2. Diagrama de flux CONSORT a pacienților studiați: înrolare, monitorizare la 3 și 6 luni postoperator.

## 2.2. Instrumente de examinare și cercetare

Pentru cuantificarea intensității durerii există mai multe metode de autoevaluare: scale unidimensionale și multidimensionale. Metodele unidimensionale evaluează o singură dimensiune a durerii și datele se obțin prin autoevaluarea pacientului asupra intensității durerii percepute: scara verbală simplă (SVS), scorul vizual analogic (SVA) (VAS, engl. *Visual Analogue Scale*), scala vizuală numerică (SVN) etc. Instrumentele unidimensionale sunt utile pentru evaluarea durerii acute, de ex.: durerea postoperatorie. Metodele multidimensionale reprezintă instrumente complexe și se recomandă pentru evaluarea durerii persistente sau celei complexe: chestionarul BPI (l. engl. *brief pain inventory* – chestionarul concis al durerii), chestionarul DN4 (fr. *Douleur Neuropathique en 4 Questions*).

În studiul nostru ca instrument de evaluare a intensității durerii a fost utilizat scorul vizual numeric. SVN permite evaluarea durerii prin acordarea unei note sau unui anumit procent intensității dureroase. Pacienții au fost rugați să acorde o notă durerii cuprinsă între 0 și 10 (sau 100) unde 0 este absența durerii, iar 10 (sau 100) ar reprezenta cea mai insuportabilă durere pe care aceștia ar putea-o resimți. Ca și în cazul SVA, SVN oferă un mare număr de răspunsuri posibile. Avantaje SVN: simplu, ușor de înțeles pentru personalul medical și pacient, este metoda preferată de către personalul medical [142], reproductibil, adaptat pacientului cu dereglări vizuale și motorii, rata de eșec comparativ mica (2-7% [143]), oferă posibilitatea de a compara intensitatea indicată a durerii cu cea obținută prin alte tehnici de măsurare. Dezavantaje SVN: diferite persoane își pot imagina diferite extreme ale durerii resimțite. De obicei, terapeutic se intervine când:  $SVA \geq 30\text{mm}$ ,  $SVN \geq 3$  sau  $SVS \geq 2$ . Metodele unidimensionale de evaluare, deși reflectă doar intensitatea durerii, sunt cel mai des utilizate.

Atât DPO, cât și DPOP au fost evaluate cu SVN inclus în chestionarele utilizate în studiu (chestionarele IPOQ și BPI) (Anexele 7 și 6).

În primele 24 ore postoperator (condiția de bază fiind aceea ca pacientul să se fi aflat în secția de profil cel puțin 6 ore după intervenția chirurgicală) pacienții și-au autoevaluat cu ajutorul scorului vizual numeric (SVN) durerea resimțită (DPO la revenirea din anestezie, DPO intensă  $\geq 5$  SVN) și au completat chestionare evaluative ale durerii, validate internațional: scara de catastrofizare PCS (Anexa 3), chestionarul pentru diagnosticarea durerii neuropate *DN4Interview* (fr. *Douleur Neuropathique en 4 Questions*, Anexa 5); tot la această etapă s-au cercetat ipotetici factori postoperatori care ar putea fi implicați în cronicizarea DPO: prezența anxietății, voma, greața, pareza intestinală  $\geq 48$  ore,

prezența iluminării naturale sau nocturne, somnolența sau insomnia postoperatorii, febra  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (Anexele 2, 4). Ulterior, cu permisiunea lor, pacienții au fost contactați și interogați telefonic la 3 și 6 luni postoperator când au constatat prezența sau lipsa durerii și au reevaluat-o (SVN), după care au primit chestionarele (BPI, DN4 Interview, SF-36), le-au completat și le-au expediat înapoi prin intermediul poștei fără a suporta careva cheltuieți. Momentele temporale de înregistrare a parametrilor sunt reprezentate în design-ul studiului (Figura 2.3).

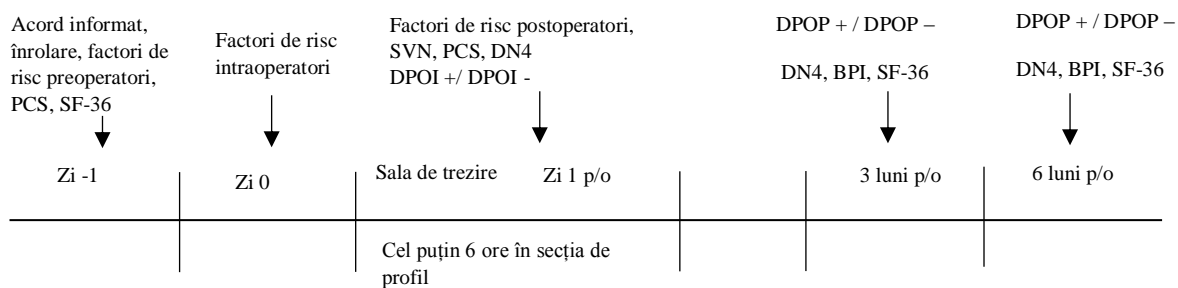


Fig. 2.3. Design-ul studiului.

Experiența durerii a fost „obiectivizată” prin examinarea clinică la patul pacientului și a fost dependentă în mare măsură de dorința pacientului de a colabora în studiu, cât și chestionarele durerii, instrumentarii validate internațional, dar care, iarăși depind în totalitate de pacient.

Pentru a detecta „gândirea catastrofică” relaționată cu durerea am utilizat chestionarul PCS ca instrument de studiu, tradus în 20 de limbi (inclusiv română și rusă), utilizat în cele mai diverse studii din domeniu, inclus în protocoalele de evaluare a Clinicilor de Durere din toată lumea.

Pacienții au completat corespunzător cei 13 itemi ai chestionarului PCS, fiecare fiind cotate între 0 (niciodată) și 4 (tot timpul), scorul total variind între 0 și 52 (Anexa 3). Astfel, au fost analizate trei dimensiuni ale catastrofizării: ruminarea („Nu mă pot abține să nu mă gândesc despre faptul cât de mult doare”), magnificarea („Îmi fac griji că s-ar putea întâmpla ceva grav”) și neajutorarea („Este îngrozitor și am senzația că aceasta mă depășește”); cu obținerea a altor 3 subscoruri prin sumarea itemilor specifici fiecărei stări emoționale: magnificare (itemii 6, 7, 13), ruminare (itemii 8-11) și neajutorare (itemii 1-5, 12).

Conform manualului de utilizare a chestionarului PCS, cu detaliul că studiul dat a vizat o populație anume, s-a determinat valoarea de departajare a scorului PCS pentru catastrofizare în baza curbelor ROC. Sensibilitatea și specificitatea sunt evaluatori statistici ai performanței testului de clasificare binară. Sensibilitatea caracterizează

performanța testului diagnostic bazat pe clasificarea corectă a valorilor pozitive printre totalul de valori pozitive în timpul testării acestora. Pe de altă parte, specificitatea evaluează proporția valorilor negative care au fost identificate corect. Pentru oricare test există un compromis între aceste 2 evaluări. Acest compromis poate fi reprezentat grafic prin curba ROC. Aria de sub curbă (aria ROC) al modelului estimează abilitatea acestuia de a discrimina între pacienții care catastrofizează sau nu catastrofizează. Spațiul ROC este definit de rata fals pozitivă și rata veridic pozitivă ca axe  $x$  și  $y$ , respectiv. Aria ROC variază de la 0,5 (întâmplător) și 1,0 (predicție perfectă). Metoda predictivă optimă va fi detectată ca cea care indică punctul din colțul din stânga sus al graficului sau coordonata (0,1) a spațiului ROC, reprezentând 100% specificitate (nici un rezultat fals pozitiv) și 100% sensibilitate (nici un rezultat fals negativ) [144]. Astfel, un scor PCS $\geq$ 27 s-a catalogat a denota o personalitate hipervigilentă. Conform manualului de utilizare al scorului PCS, magnificarea, ruminarea și neajutorarea au fost declarate la valori de  $\geq$ 5,  $\geq$ 11,  $\geq$ 13 puncte, respectiv. Lista parametrilor și condițiilor perioperatorii, la care s-a testat calitatea de factor de risc pentru DPOI și DPOP este prezentată în Tabelul 2.2.

Tab. 2.2. Factorii de risc perioperatorii presupuși.

Preoperator	Intraoperator	Postoperator
Depresie	Anestezie generală	Anxietate
Durere preoperatorie intensă ( $\geq$ 5 SVN)	Intervenție urgentă	Vomă
Anxietate	Anestezie locoregională	Greață
Insomnie	Anestezie neuraxială	Pareză intestinală $\geq$ 48 ore
Oboseală cronică	Durata intervenției $\geq$ 60 min	Durere intensă la trezire
Operat pe același loc	Durata anesteziei	Durere postoperatorie intensă
Pacient pesimist	Tiopental intraoperator	Iluminare naturală
Teama de durere	Ketamină intraoperator	Iluminare nocturnă
Vârsta $<$ 55 de ani	Fentanil $\geq$ 1000 $\mu$ g intraop.	Somnolență
Suport psihosocial absent	Intervenție noaptea	Insomnie
Studiile: medii/superioare	Trezire din anestezie $\geq$ 60 min	Febră $\geq$ 38°C
Tensiune psihologică în familie	Incizie $\geq$ 10 cm	Component neuropat acut al durerii postoperatorii
Intervenție amânată		
Analgezice preoperatoriu		
Apartenența de sex		
Antecedente $\geq$ 2 intervenții		
Hipertensiune arterială		
Risc sporit de complicații trombotice		
Personalitate hipervigilentă		
Etilism		
Tabagism		

Statistic, consistența internă a chestionarului PCS este bună, demonstrând un coeficient Cronbach Alpha 0,87.

Pentru a diagnostica rapid și exact durerea neuropată de cea non-neuropată am utilizat chestionarul DN4 care constă din 4 itemi – 2 întrebări ce includ 7 descriptori senzoriali și 2 testări senzoriale la patul pacientului (3 semne și simptome) – obținându-se în total 10 caracteristici. *DN4Interview* (Anexa 5) este forma adaptată pentru autoevaluare a chestionarului de diagnosticare a durerii neuropate DN4 și constă din 7 descriptori senzoriali (bifați prin „da” (prezența) sau „nu” (absența)) presupunând o autoevaluare a senzațiilor dureroase de către pacient. Este recomandată de experții în domeniu pentru desfășurarea studiilor clinice care necesită evaluarea la distanță cronologică și geografică, de ex.: în format de interview telefonic sau a fi completate și remise prin intermediul poștei. Un scor *DN4Interview*  $\geq 3$  indică o durere cu caracter neuropat [145]. Completarea chestionarului DN4 durează în medie 1 min  $\pm$  15 secunde, ceea ce încurajează pacientul demonstrând rate mai înalte de înrolare în studiile clinice. Acest detaliu devine extrem de important dacă îl privim prin prisma faptului că pacientul va avea de completat o serie de chestionare la cea de a doua etapă a studiului, subdivizată, cronologic, în doi timpi de motorizare – la 3 și 6 luni postoperator.

Tradus și validat lingvistic pentru studii internaționale (inclusiv română și rusă) [146], chestionarul *DN4Interview* este considerat un instrument sigur de screening al durerii neuropate, demonstrând o sensibilitate, specificitate și valoare predictivă pozitivă înalte.

Cu ajutorul chestionarului BPI (engl. *Brief Pain Inventory (short form)*), Scurt Inventar al Durerii (forma scurtă)) am evaluat intensitatea durerii cronice (dimensiunea senzorială) și interferența acesteia cu activitățile zilnice (dimensiunea reactivă) la 3 și 6 luni postoperator. Chestionarul urmărește parametri precum intensitatea durerii, impactul asupra funcționalității cotidiene, localizarea, medicația utilizată pentru ameliorarea durerii și gradul de cupare a acesteia în ultimele 24 ore sau 7 zile. Chestionarul BPI ne poate ghida în clasificarea tipului durerii și constituie un instrument prețios în reevaluarea și ajustarea schemei terapeutice (Anexa 6).

În cadrul studiului nostru pacienții și-au autoevaluat starea generală de sănătate și calitatea vieții prin intermediul Chestionarului SF-36 (engl. *Short Form Health Survey - 36*). Acest chestionar constă din 36 de itemi și 8 subscale care agregă itemii: vitalitate, funcționalitate fizică, durere somatică, percepția stării generale de sănătate, impactul asupra funcționalității fizice, impactul asupra funcționalității emoționale, impactul asupra

funcționalității sociale, sănătate mentală (Anexa 8). În același timp, SF-36 poate fi reasamblat în 2 concepte generice (sănătate fizică și mentală) care agregă subscalele enumerate. Dând dovadă de o sensibilitate înaltă, fiind clar și scurt, simplu de completat, SF-36 permite evaluarea percepției asupra propriei sănătăți a pacientului cronic în general, inclusiv a pacientului cu durere cronică în particular. Completarea chestionarului SF-36 durează până la 10 minute. Totodată, mai multe studii au raportat o consistență internă bună (Cronbah Alpha: 0,92 pentru starea fizică și 0,91 pentru starea mentală) a chestionarului SF-36 [147] și sensibilități adecvate [148].

Conform instrucțiunilor de analiză, fiecare scală a SF-36 a fost transformată direct întrun scor de la 0 la 100, iar cu cât este scorul mai mic, cu atât mai pronunțat este gradul de dizabilitate [149]. SF-36 evaluează calitatea vieții, iar acesta este un parametru cu totul și cu totul individual. Nu sunt date normative ale valoriiilor de departajare (cut-off values), dar, oricum, 0 indică cea mai rea calitate posibilă a vieții, iar 100 este echivalentul celei mai bune calități a vieții. Așa cum calitatea vieții este ceva personal, în timpul colectării datelor ne-am bazat și pe percepția individuală a pacienților înrolați în studiu, pe faptul dacă scorul înregistrat de ei coincide cu ceea ce simt ei și ce înseamnă acest lucru pentru fiecare dintre ei. Pentru că, după cum am realizat pe parcurs, pacienții cu același scor pot resimți în mod ușor diferit calitatea vieții lor. În această ordine de idei, valoarea de departajare selectată de specialiștii consacrați în domeniu de a fost de 75.

Parametrii de eficiență și calitate a analgeziei au fost evaluați în baza chestionarului IPOQ (engl. *International Pain Outcomes Questionnaire*) elaborat în special pentru acest sens de către grupul de experți a platformei „Pain Out” (Anexa 7) [150]. Chestionarul IPOQ este o adaptare a Chestionarului Parametrilor de Rezultat legat de pacient al Societății Americane de Durere [151]. Coeficientul Cronbah Alpha al chestionarului este înalt – 0,86. Acesta conține 13 întrebări referitoare la durerea pe care a resimțit-o pacientul în perioada postoperatorie: intensitatea durerii cu SVN (minimă, maximă), cât de frecvent (% timp în postoperator), durerea la mișcare (inspir adânc, tuse, coborât din pat etc.), impactul asupra stării de spirit și emoțiilor, eficiența tratamentelor împotriva durerii administrate, gradul de satisfacție al pacientului, evaluarea calității managementului DPO prin prisma efectelor adverse ale analgezicelor (Anexa 7). Chestionarul a fost tradus și validat în mai multe limbi (inclusiv română și rusă) [152].

Adițional la alte variabile ale durerii, chestionarele descrise mai sus ne permit elaborarea unui management al durerii individualizat.

Pentru a reduce factorul de bias al studiului, pacienții au fost rugați să completeze chestionarele în mod independent, fără asistența intervievatorului, al membrilor familiei sau personalului medical. Totodată, dacă pacientul a avut careva întrebări sau neclarități legate de itemii chestionarului sau a întâmpinat dificultăți tehnice în completare (de ex., lipsa ochelarilor etc.), intervievatorul a citit întrebările sau a bifat pe foaie răspunsul emis verbal de către pacient.

Pentru evaluarea rezultatelor au fost selectate instrumente de cercetare validate internațional, oferite spre completare în limbile materne (română, rusă), cu sensibilitate și specificitate optime pentru identificarea rezultatelor în studiul propriu. Toate chestionarele au fost utilizate conform manualului lor de utilizare.

*Terminologie utilizată în studiu (conform IASP):*

*Hiperestezie* – hipersensibilitate la stimul (termică, mecanică);

*Alodinie* – durerea evocată de un stimul care nu este dureros în mod normal (ex.: atingere ușoară a pielii cu o pensulă sau pană);

*Hiperalgezie* – intensitate crescută a durerii la un stimul noxic normal sau ușor peste prag;

*Hiperpatie* – stimulul noxic moderat se precipită în agravarea progresivă și în creștere a simptomatologiei dureroase.

### **2.3. Asistența anestezică**

Pacienții, diagnosticați cu colecistită calculoasă cronică, au beneficiat de colecistectomie laparoscopică în mod programat (2 cazuri de conversie la colecistectomia laparotomică). Tehnica anestezică utilizată la pacienții studiați a fost cea generală: totală intravenoasă sau pe pivot inhalator. De același tip de anestezie au beneficiat și pacienții preluați în mod urgent pentru apendectomie. Pacienții care au fost programați pentru hernioplastii inghinale și artroscopii de genunchi, au beneficiat de anestezie spinală și/sau epidurală. Analgezia postoperatorie a fost asigurată prin combinarea antiinflamatoarelor non-steroidice (AINS) și opioizilor (Tabelul 2.3).

În spitalul în care s-a derulat studiul nu există Unitate de Terapie a Durerii Acute, astfel că, în postoperator, analgezicele au fost prescrise după preferința fiecărui medic specialist în parte. În pofida faptului că s-au administrat diverse AINS, evidențele arată că ele au doză echianalgezică similară și nu prezintă variabilitate semnificativă din punctul de vedere al potențialului echianalgezic. Diferențele în puterea analgezică date de AINS par a fi minore, iar pentru identificarea lor ar fi necesare loturi mari de pacienți. Dat fiind acest fapt, a fost considerat ca un grup unitar. Menționăm că nu s-au combinat 2 AINS.

Tab. 2.3. Dozele de anestezic local, AINS și opioid, utilizate pentru analgezia postoperatorie.

Medicamentul	Doza unică	Calea de administrare	Prize în 24 ore	Comentarii
<i>AINS</i>				
Ketorolac	30 mg	i.m.	1-3 ori/24 ore	Intranesteziac, până la suturare, ulterior, în unitatea chirurgicală
Ketoprofen	100 mg	i.m.	1-2 ori/24 ore	Intranesteziac, până la suturare, ulterior, în unitatea chirurgicală
Dexketoprofen	50 mg	i.m.	1-3 ori/24 ore	Intranesteziac, până la suturare, ulterior, în unitatea chirurgicală
Dexalgina	50 mg	i.m.	1-2 ori/24 ore	Intranesteziac, până la suturare, ulterior, în unitatea chirurgicală
Metamizol	1000 mg	i.m.	1-3 ori/24 ore	Intranesteziac, până la suturare, ulterior în unitatea chirurgicală
Plenalgin*	5 ml	i.m.	1-3 ori/24 ore	Intranesteziac, până la suturare, ulterior în unitatea chirurgicală
<i>Analgezice opioide</i>				
Promedol	20 mg	i.m.	1 dată/24 ore	În unitatea de supraveghere postoperatorie
Morfină	2 mg	i.v.	la SVN $\geq$ 5	În unitatea de supraveghere postoperatorie, cu reevaluarea durerii la 5-10 min și repetarea bolusului până la SVN $\geq$ 4
Tramadol	100 mg	i.m.	1-3 ori/24 ore	În unitatea de supraveghere postoperatorie, cât și în unitatea chirurgicală
Omnopon*	2% 1 ml	i.m.	1 dată/24 ore	În unitatea de supraveghere postoperatorie
<i>Anestezice locale</i>				
Bupivacaină	5 ml/oră 0,25%	Spațiu peridural		În unitatea de supraveghere postoperatorie
Lidocaină	5 ml/oră 0,5%	Spațiu peridural		În unitatea de supraveghere postoperatorie

Notă: Combinațiile dintre AINS și opioizi în seria studiată a fost aleatorie.

\*Preparat complex.

#### 2.4. Descrierea materialului clinic

Un total de 296 pacienți eligibili au fost incluși în studiu în Zi -1 postoperator. Dintre aceștia, la 3 și 6 luni postoperator au răspuns la telefon și au cooperat doar 78 (26,4%) și 50 (16,9%) pacienți, respectiv. La etapa de monitorizare de 3 luni, din cei 78 pacienți contactați cu succes, 3 au remis chestionare incomplete, care, după ce au fost evaluate, nu au fost preluate pentru analiza statistică. Așadar, au mai fost excluși încă 3 pacienți, lotul de la 3 luni rămânând



cu un total de 75 (25,3%) pacienți. Rata medie a succesului monitorizării pacienților în postoperatoriul tardiv a fost de 21,1%.

Opt tipuri de intervenții chirurgicale cu loturi de dimensiuni variabile au fost incluse în studiul dat: colecistectomie 45% (laparoscopică 44,30%, laparotomică prin conversie 0,70%), apendectomie 35,5%, hernioplastie inghinală 9,10%, hernioplastie ombilicală 1%, amputare deget 2%, artroplastie de genunchi 1,35%, artroscopie de genunchi 4,05%, histerectomie 2%. Durata medie a anesteziei (minute) 114,2 (30 – 300), [95% Î: 109,1 – 119,2] și durata medie a intervenției chirurgicale (minute) a constituit 48,6 (10 – 160), [95% Î: 45,8 – 51,5].

Populația studiată a fost omogenă după masa corporală și înălțime, heterogenă după repartizarea pe sexe. În mod absolut natural, populația chirurgicală studiată a inclus preponderent subiecți de gen feminin.

Vârsta medie a pacienților înrolați în studiu 38,0±14,1 ani. Vârsta medie a pacienților care au răspuns la monitorizarea de la 3 și 6 luni a fost 42,2±14,4 și 40,9±13,3 ani, respectiv. Caracteristica generală a pacienților pe loturi (preoperator, loturile la 3 și 6 luni postoperator) este prezentată în Tabelul 2.4.

Tab. 2.4. Caracterizarea generală a pacienților înrolați în studiu.

Parametru	Preoperator	3 luni postoperator	6 luni postoperator
Vârsta, ani	38,0 (18 – 80), [95 Î: 36,4 – 39,6]	42,3 (18 – 80), [95 Î: 39,0 – 45,6]	40,9 (18 – 62), [95 Î: 37,1 – 44,6]
18 – 24	67/296 (22,6 %)	10/75 (13,33 %)	6/50 (12 %)
25 – 44	123/296 (41,6 %)	30/75 (40 %)	22/50 (44 %)
45 – 64	103/296 (34,8 %)	34/75 (45,33 %)	22/50 (44 %)
>65	3/296 (1,0 %)	1/75 (1,33 %)	0/50 (0 %)
Repartizarea pe sexe, b/f	96/296 (32,4 %)/ 200/296 (67,6 %), 1/2,1	17/75 (22,7 %)/ 58/75 (77,3 %), 1/3,4	14/50 (28 %)/ 36/50 (72 %), 1/2,6
Masa corporală, kg	74,5 (26 – 126), [95 Î: 72,7 – 76,3]	77,48 (48 – 120), [95 Î: 74,2 – 80,7]	76,9 (54 – 105), [95 Î: 73,2 – 80,6]
BMI<30	214/258 (83 %) (date indisponibile pentru 38 pacienți)	51/68 (75 %) (date indisponibile pentru 7 pacienți)	36/46 (78,3 %) (date indisponibile pentru 4 pacienți)
BMI>30 (obezitate)	43/258 (17%) (date indisponibile pentru 38 pacienți)	17/68 (25%) (date indisponibile pentru 7 pacienți)	10/46 (21,7 %) (date indisponibile pentru 4 pacienți)
Înălțimea, cm	169,0 (150 – 193,0), [95 Î: 168,0 – 169,8]	167,9 (150 – 181), [95 Î: 166,4 – 169,4]	168,5 (150 – 187), [95 Î: 166,2 – 170,8]

Legendă: datele sunt prezentate drept valori absolute și relative sau medie și interval de încredere – 95% Î.

## 2.5. Parametrii înregistrați și analiza statistică

După înrolarea primară în studiu și culegerea datelor la etapa de monitorizare imediată, pentru fiecare dosar al pacientului s-a emis un cod individual care reprezintă numărul fișei de observație a pacientului. Au fost înregistrați următorii parametri generali: vârsta, sexul, înălțimea, masa corporală, tipul intervenției, durata anesteziei, durata intervenției; și parametri testați în calitate de factori de risc: factori preoperatori, intraoperatori și postoperatori, ce țin nemijlocit de pacient sau de actul medical propriu-zis și medicația administrată - detalizarea lor nominală este prezentată în Tabelul 2.2. Valorile parametrilor au fost numerizate în tabel Excel, după care – importate în softul de analiză statistică *GraphPad Prism, versiunea 6* (*Graph Pad Software Inc, CA, SUA*). Analiza statistică a fost realizată conform instrucțiunilor de analiză și a luat în considerație tipul de date, distribuția (normală sau neparametrică). Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative, sau medie și interval de încredere de 95% a mediei (ÎÎ 95%). Au fost calculate: riscul relativ (RR), sensibilitatea (Se), specificitatea (Sp), valoarea predictivă pozitivă (VPP), valoarea predictivă negativă (VPN), raportul de verosimilitate (LR), un  $p < 0,05$  a fost considerat statistic semnificativ. A fost aplicat testul Fisher exact pentru datele de tip categorie  $2 \times 2$ .

## 2.6. Concluzii la capitolul 2

Studiul clinic prospectiv a fost efectuat în baza unui algoritm metodologic liniar, clivat în etape cronologice. După definirea și argumentarea actualității problemei au fost formulate scopurile și obiectivele de cercetare cu stabilirea unui protocol, precum și selectarea populației chirurgicale de studiu, a criteriilor de includere și excludere, alegerea instrumentelor de examinare și cercetare.

### *Părțile forte ale metodologiei studiului*

Prin intermediul studiului dat se documentează științific existența și se evaluează prevalența DPOP pe o populație chirurgicală autohtonă.

Dat fiind faptul că studiul clinic este prospectiv, este evitată atât tendința de auto-selecție a pacienților, cât și eroarea de clasificare, mai ales în privința scorurilor durerii. De asemenea, chestionarele au fost completate în timp real (preoperator, zi 1 postoperator, apoi la 3 și 6 luni distanță de intervenția chirurgicală), culegerea simptomelor având loc în mod curent, în momentul derulării situației clinice, astfel excluzându-se riscul chestionării unui pacient care ar trebui să își reamintească și să cuantifice simptome resimțite cu ceva timp în urmă. În favoarea studiului este faptul că nu au fost incluși pacienții cu riscul anestezic

ASA III-IV, care, din start, au o condiție fizică preoperatorie precară. Pe de altă parte, aceasta nu va permite generalizarea datelor obținute, din moment ce pacienții cu risc crescut de recuperare problematică și rezultate nefavorabile ale recuperării nu au fost incluși în studiu. Din acest punct de vedere, este foarte probabilă obținerea unor prevalențe mai reduse ale DPOP sau prevalențe mici ale scăderii calității vieții în perioada postoperatorie tardivă. Însă, aceasta exclude riscul supraestimării prevalențelor DPOP. Cu toate acestea, factorii de risc pentru DPOP și cei corelați cu calitatea vieții vor putea fi testați și identificați. Pentru a evita un alt factor de bias, s-a respectat consecutivitatea tentativelor de includere a pacienților, fără întreruperea cronologică a studiului clinic.

De asemenea au fost excluși pacienții susceptibili pentru riscul de a avea un statut proinflamator indus preoperator cauzat de comorbidități specifice ca migrena, colonul iritabil, fibromialgia, boala Reynolds etc.

Un alt punct forte al studiului este faptul că, în mare parte, pacienții au fost operați de aceleași echipe de chirurghi și evaluați în postoperator de către același investigator.

Pentru a crește puterea și predictibilitatea studiului, factorii de risc presupuși pentru DPOP au fost cercetați pe diverse tipuri de intervenții chirurgicale: intervenții chirurgicale recunoscute deja pentru dezvoltarea DPOP, intervenții chirurgicale cu risc anatomic de lezare a nervilor, intervenții chirurgicale miniinvazive (laparoscopice).

Pacienții au fost evaluați în postoperator pentru o perioadă considerabilă de timp din momentul intervenției chirurgicale, la 3 și 6 luni distanță de intervenția chirurgicală, ceea ce ne-a permis emiterea unor concluzii despre instalarea și evoluția simptomatologică a DPOP.

#### *Părțile slabe ale metodologiei studiului și factorii potențiali de bias*

Prezentul studiu are câteva limitări care trebuie luate în considerație. Una din ele este excluderea pacienților care au făcut complicații, necesitând a fi internați de urgență în Terapie Intensivă și a pacienților care și-au retras acordul de a participa în studiu pe motiv că resimțeau DPOI, ultimii ar fi avut probabilitate mai mare de a se alătura în lotul cu DPOP în postoperatoriul tardiv.

Pentru unii dintre factorii de risc presupuși au fost obținute loturi mici care au redus din puterea statistică, diferențele dintre loturile analizate neputând fi puse în evidență. De asemenea, studiul a inclus și pacienții chirurgiei laparoscopice, care, fiind miniinvazivă, se va asocia, probabil cu prevalențe relativ reduse ale cronicizării durerii.

Chiar dacă au fost incluse anumite grupuri de intervenții chirurgicale, cu un protocol anestezic standardizat, pe o populație chirurgicală omogenă, totuși, nu putem exclude

intervenția unor diferențe inevitabile atât în anestezie și în analgezia postoperatorie, cât și în leziunea chirurgicală tisulară, astfel încât percepția durerii a fost afectată în mod diferit în lotul de pacienți.

O pată oarbă a acestui studiu este lipsa monitorizării zilnice a DPO pe parcursul primelor 2-3 săptămâni (durerea subacută) și la 1 lună postoperator, lucru care ne-ar fi permis urmărirea traiectoriilor durerii și evaluarea rezoluției DPO acute.

Prevalențele înregistrate ale DPOP ar putea fi subestimate datorită altui factor de bias – rata înaltă de pacienți care nu au răspuns la monitorizarea tardivă de la 3 și 6 luni postoperator. De asemenea, așa cum unul din criteriile de includere a pacienților în studiu a fost reîntoarcerea pacientului în secția de profil în aceeași zi postoperator, prevalențele DPOP obținute nu sunt aplicabile și pentru celelalte grupuri de pacienți.

Așa cum metoda de monitorizare la etapele postoperatorii tardive a fost prin remiterea chestionarelor prin intermediul poștei și discuția telefonică cu pacientul, un punct slab este lipsa examinării clinice la 3 și 6 luni cu scopul de a evalua caracteristicile complete ale DPOP. Oricum, chestionarul DN4 *Interview* aplicat la aceste etape a fost instrumentul de testare a componentului neuropat al DPOP, fiind aplicat în aceeași manieră în studii anterioare atât pe durerea cronică în general, cât și pentru DPOP în particular [153].

O altă limitare este monitorizarea pacienților doar până la 6 luni în postoperator. O serie de studii au raportat diverși factori de risc ca având impact asupra perioadei postoperatorii tardive și DPOP, monitorizând pacienții în primele 3, 6 sau 12 luni postoperator. Pe de altă parte, dacă DPOP este concepută ca durerea care persistă cu mult după răstimpul acceptat de vindecare a plăgii postoperatorii, atunci, termenii monitorizare de 3 și 6 luni par rezonabili. Însă, există un deficit de informație despre faptul dacă factorii de risc perioperatori pentru DPOP depistați își păstrează calificativul de factor de risc și pentru postoperatoriul îndelungat, de exemplu la 5 ani distanță de intervenția chirurgicală.

### **3. PREVALENȚA ȘI FACTORII DE RISC PENTRU DUREREA POSTOPERATORIE INTENSĂ, CALITATEA MANAGEMENTULUI DURERII PERIOPERATORII**

#### **3.1. Caracteristicile generale ale loturilor**

Dintr-un total de 296 de pacienți eligibili care au fost incluși în studiu în Zi –1 postoperator, au răspuns la telefon și au cooperat doar 75 (25,3%) și 50 (16,9%) de pacienți, la 3 și 6 luni postoperator, respectiv. Rata medie a succesului monitorizării pacienților în postoperatoriul tardiv a fost de 21,1%. Fletcher D. și colegii (2015) [150] într-un studiu multicentric (24 spitale / 11 țări), dar similar ca și design, a raportat că la tentativa de monitorizare în perioada postchirurgicală îndepărtată, 1/3 din cei contactați cu succes au remis chestionare incomplete sau necompletate în general, ratele finale ale monitorizării tardive fiind de 33% și 28% la 6 și 12 luni postoperator, respectiv. Este de menționat faptul că studiul multicentric a vizat și țări europene, unde pacientul are deja formată o cultură de participare în studii clinice, înțelegând importanța problemei. Media de participare în monitorizarea la 1 an postoperator a fost de  $64,6 \pm 30,6\%$  pentru toate cele 24 de instituții medicale. Prin urmare, ratele participării populației la etapele de monitorizare tardivă în studiile clinice internaționale și studiul prezentei lucrări sunt comparabile.

Factorii de risc enunțați și prevalențele DPOI și DPOP au fost cercetați pe mai multe tipuri de intervenții chirurgicale cu loturi de dimensiuni variabile: colecistectomie 45% (laparoscopică 44,30%, laparotomică prin conversie 0,70%), apendectomie 35,5%, hernioplastie inghinală 9,10%, hernioplastie ombilicală 1%, amputare deget 2%, artroplastie de genunchi 1,35%, artroscopie de genunchi 4,05%, histerectomie 2%. Deși populația studiată a fost omogenă după masa corporală și înălțime, a fost heterogenă după repartizarea pe sexe, incluzând preponderent subiecți de gen feminin, și acest lucru ar putea fi explicat prin predominarea colecistectomiilor (45%) în gama intervențiilor incluse în studiu, litiaza biliară fiind constatată mai frecvent la femei. Un alt moment pe care trebuie să îl menționăm este și faptul că doamnele au fost mai receptive vizavi de acordul de a participa în studiu.

#### **3.2. Factori de risc pentru durerea postoperatorie intensă**

În studiul dat, am analizat calitatea analgeziei postoperatorii, dar și factorii de risc pentru DPOI (lista lor nominală este redată detaliat în Tabelele 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 și 3.5).

Dintre parametrii preoperatori ce țin nemijlocit de pacient s-au confirmat în calitate de factor de risc pentru DPOI: factori psihoemoționali (depresie (RR 4,9; [95 ÎÎ: 2,0 – 11,7]),

p=0,0093), anxietate (RR 6,6; [95 Î: 3,3 – 13,2]; p<0,0001), pesimism (RR 6,4; [95 Î: 2,9 – 13,8]; p=0,001), teama de durere (RR 3,0; [95 Î: 1,4 – 6,4]; p=0,0043)) și de personalitate a pacientului (personalitatea hipervigilentă (RR 5,0; [95 Î: 1,7 – 14,8]; p=0,0033), stările emoționale date de subscorurile chestionarului PCS: magnificare (RR 3,3; [95 Î: 0,99 – 10,8]; p=0,0518), ruminare (RR 5,0; [95 Î: 1,6 – 15,6]; p=0,008), neajutorare (RR 4,3; [95 Î: 1,4 – 13,5]; p=0,014)), studiile primare sau medii (RR 0,26; [95 Î: 0,10 – 0,64]; p=0,0037), existența unei dureri preoperatorii intense (RR 5,1; [95 Î: 2,4 – 10,6]; p<0,0001) și consumul de analgezice în preoperator (RR 5,5; [95 Î: 2,2 – 14,2]; p=0,0156), durerea intensă la trezirea din anestezie (RR 4,6; [95 Î: 2,2 – 9,5]; p=0,0003).

Tab. 3.1. Confirmarea sau infirmarea calificativului de factor de risc perioperator pentru DPOI.

Preoperator		Intraoperator		Postoperator	
Depresie	da	Anestezie generală	nu	Anxietate	da
Durere preoperatorie $\geq 5$ SVN	da	Intervenție urgentă	nu	Vomă	da
Anxietate	da	Anestezie locoregională	nu	Greață	nu
Insomnie	nu	Anestezie neuraxială	nu	Pareză intestinală $\geq 48$ ore	da
Oboseală cronică	nu	Durata intervenției $\geq 60$ min	nu	Durere intensă la trezirea din anestezie	da
Operat pe același loc	nu	Durata anesteziei	nu	Durere post-operatorie $\geq 5$ SVN	nu
Pacient pesimist	da	Tiopental intraoperator	nu	Iluminare naturală	nu
Teama de durere	da	Ketamină intraoperator	nu	Iluminare nocturnă	nu
Vârsta <55 ani	nu	Fentanil $\geq 1000$ $\mu$ g intraoperator	nu	Somnolență	da
Suport psihosocial absent	nu	Intervenție noaptea	nu	Insomnie	da
Nivelul studiilor	da	Trezire din anestezie $\geq 60$ min	nu	Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$	da
Tensiune psihologică în familie	nu	Incizie $\geq 10$ cm	nu	Component neuropat acut al durerii postoperatorii	da
Intervenție amânată	nu				
Analgezice preoperatorii	da				
Sexul feminin	nu				
Antecedente $\geq 2$ intervenții	nu				
Hipertensiune arterială	nu				
Risc sporit complicații trombotice	nu				
Personalitate hipervigilentă	da				
Etilism	nu				
Tabagism	nu				

Dintre factorii de risc postoperatori pentru DPO intensă s-au confirmat același statut psihoemoțional alterat (anxietatea postoperatorie (RR 5,0; [95 ÎÎ: 2,2 – 11,2]; p=0,0037)), componentul neuropat acut al durerii (RR 5,0; [95 ÎÎ: 1,2 – 5,2]; p=0,0225) și factori ce țin de fiziopatologia perioadei postchirurgicale imediate (voma (RR 4,4; [95 ÎÎ: 1,8 – 10,9]; p=0,0130), pareza intestinală  $\geq 48$  ore (RR 7,8; [95 ÎÎ: 3,5 – 17,8]; p=0,0050), febra  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (RR 4,9; [95 ÎÎ: 2,0 – 11,8]; p=0,0092), somnolența (RR 2,6; [95 ÎÎ: 1,1 – 5,95]; p=0,0414) și insomnia postoperatorie (RR 8,1; [95 ÎÎ: 4,1 – 15,9], p<0,0001)).

Aprecierea calității de factori de risc prin prisma RR, pentru DPOI a unor condiții pre- și intraoperatorii suspectate a dat următoarele rezultate: apartenența la sexul feminin (RR 1,2; [95 ÎÎ: 0,5 – 2,8]; p=0,8233), insomnia preoperatorie (RR 3,5; [95 ÎÎ: 1,2 – 9,8]; p=0,0589), oboseala cronică (RR 1,9; [95 ÎÎ: 0,8 – 4,5]; p=0,1401), suport psihosocial absent (RR 3,2; [95 ÎÎ: 1,1 – 9,1]; p=0,0734), intervenție amânată (RR 2,7; [95 ÎÎ: 0,8 – 9,8]; p=0,1757), vârsta <55 ani (RR 1,9; [95 ÎÎ: 0,6 – 6,2]; p=0,4362), cel puțin 2 intervenții chirurgicale în antecedente (RR 3,5; [95 ÎÎ: 1,0 – 12,1]; p=0,1147), hipertensiunea arterială (RR 1,3; [95 ÎÎ: 0,52 – 3,40]; p=0,5660), BMI  $\geq 30$  (RR 1,9; [95 ÎÎ: 0,6 – 6,2]; p=0,4867), risc sporit complicații trombotice (RR 1,3; [95 ÎÎ: 0,2 – 9,1]; p=0,5517), anestezie generală (RR 0,6; [95 ÎÎ: 0,3 – 1,4]; p=0,2508), intervenție urgentă (RR 1,1; [95 ÎÎ: 0,5 – 2,4]; p=1,0000), anestezie locoregională (RR 4,1; [95 ÎÎ: 1,2 – 13,6]; p=0,0864), anestezie neuraxială (RR 1,3; [95 ÎÎ: 0,5 – 3,5]; p=0,5478), durata intervenției  $\geq 60$  minute (RR 1,0; [95 ÎÎ: 0,4 – 2,3]; p=1,0000), tiopental intraoperator (RR 1,1; [95 ÎÎ: 0,4 – 2,8]; p=1,0000), trezire prelungită din anestezie  $\geq 60$  minute (RR 0,7; [95 ÎÎ: 0,2 – 2,11]; p=0,5580), incizie  $\geq 10$  cm (RR 2,4; [95 ÎÎ: 0,99 – 6,0]; p=0,0672), greața postoperatorie (RR 2,1; [95 ÎÎ: 0,96 – 4,46]; p=0,0745), iluminarea naturală (RR 2,1; [95 ÎÎ: 0,9 – 4,7]; p=0,0926), iluminare nocturnă (RR 1,1; [95 ÎÎ: 0,5 – 2,3]; p=1,0000) adică, nici una din situațiile enumerate nu a determinat un risc sporit pentru o DPOI.

Existența durerii încă în preoperator a fost confirmată ca factor de risc pentru DPOI în studii anterioare [33, 71, 154, 155]. Bisgaard T. și echipa sa [155] (2001) a cercetat acest factor de risc pe modelul colecistectomiei laparoscopice. Anume DPO este cea mai frecventă plângere legată de colecistectomia laparoscopică, cauză din care, acest grup de pacienți se rețin pentru supraveghere în noaptea imediat următoare după intervenția chirurgicală. Astfel, preoperator pacienților le-au fost evaluate pragul și toleranța la stimulul noxic aplicat (testul presor la rece) și s-a observat că pacienții care au retras mai devreme de 4 minute mâna din apa rece (pacienții cu sensibilitate înaltă și toleranță joasă la durere) au raportat intensități mai mari ale DPO. În studiul nostru existența durerii în

preoperator s-a asociat cu DPOI [156]. Caumo W. și colegii (2002) [71] a raportat același factor de risc pe modelul chirurgiei abdominale. Un posibil mecanism care ar putea explica legătura dintre existența durerii în preoperator și intensitatea crescută a DPO resimțită de către pacient ar fi faptul că stimularea noxică continuă produce modificări neuroplastice maladaptive. În aceeași ordine de idei, alt studiu raportează [157] că DPO severă ( $\geq 5$  SVN) s-a asociat cu intensități crescute ale DPO subacute la 1 lună după intervenția chirurgicală.

În studiul nostru, vârsta tânără (<55 ani), nu și-a confirmat calificativul de factor de risc pentru DPOI [156], deși a fost raportată anterior [155]. În studiile clinice vârsta tânără este raportată ca factor de risc dependent mai mult de tipul de chirurgie (digestivă, toracică). Din contra, pentru intervențiile ortopedice, vârsta >55 ani a fost constatată ca factor agravant pentru DPOI [17]. În studiul său din 2010, pe un eșantion de 1490 pacienți al unei populații chirurgicale heterogene, Sommer M. și colegii [154] identifică vârsta relativ mai tânără ca factor de risc pentru DPOI în primele 72 ore postoperatorii doar pentru un anumit coridor de valori și anume: grupul 41-64 ani vs. >64 ani. Macintyre P. și Jarvis D. (1996) [158] au raportat pe un lot de 1000 pacienți care au beneficiat de cele mai diverse tipuri de intervenții chirurgicale, că vârsta cuprinsă între 15 și 39 de ani este mult mai susceptibilă de a face DPOI în primele 24 ore postoperator comparativ cu populația chirurgicală între 61 și 69 ani. Cercetătorii explică aceste rezultate prin prisma farmacocineticii și farmacodinamicii, astfel încât, diverse grupuri de vârstă necesită doze diferite de analgezic. De exemplu, necesarul redus de morfină înregistrat la pacienții în etate se datorează volumului de distribuție și clearance-ului scăzute ale morfinei, dar și valorilor reduse ale albuminei plasmatică. Pe de altă parte, Sommer M. și echipa sa (2010) [154] au obținut intensități ale DPO (SVA) apropiate în grupele de vârstă <40 și >64. Din contra, K. Fecho și colegii [157] au raportat recent (2016) într-un studiu modelat pe chirurgia oncologică a sânului (n=196) vârsta  $\geq 65$  ani ca factor asociat cu DPO severă care, în studiul dat, a fost calificată ca  $\geq 5$  (SVN).

Caumo W. și colegii (2002) [71], dar și A. Murray (2016) [159] au raportat genul feminin ca un factor de risc agravant pentru DPO intensă. Bisgaard T. și echipa (2005) [66], analizând factorul dat de risc pe modelul colecistectomiei laparoscopice, a pus la îndoială riscul asociat cu el. Sommer M. și colegii [154] (2010) au raportat sexul feminin ca factor protectiv împotriva DPOI în primele 24 ore postoperator.

Factorii psihoemoționali (teama de durere, așteptarea durerii, anticiparea experienței dureroase) și durerea existentă în preoperator au fost confirmați și de Sommer M. și colegii (2010) [154] ca predictorii importanți pentru DPOI. Pe lângă cele enumerate,



În studiul nostru s-a confirmat și anxietatea ca factor de risc preoperator pentru DPOI [163], date confirmate anterior [156, 160-162], dar și de Bradshaw P. și echipa sa într-un studiu recent [164] (2016). Sommer M. (2010) [154] a decelat o corelare directă dintre estimarea expectativă a durerii de către pacient (SVA>4) și intensități mai mari ale DPO în primele 4 zile postoperatorii. Uneori, anticiparea experienței dureroase poate induce o stare exacerbată de anxietate, care reduce din beneficiul tratamentului și care evoluează în „catastrofism”. Catastrofizarea poate fi expozițională (amintirea gândirii catastrofizante asociate experiențelor dureroase anterioare) și situațională (gândirea catastrofizantă evaluată imediat după expunerea unui stimul noxic). Catastrofizarea situațională a durerii corelează mai fidel cu parametrii de rezultat legați de durere, comparativ cu catastrofizarea expozițională. Mecanismele prin care catastrofizarea influențează durerea nu sunt pe deplin înțelese, însă, studii anterioare au raportat influența catastrofizării asupra modulării condiționate a durerii [165, 166].

Valoarea de departajare a scorului PCS pentru „catastrofism” a fost apreciată prin construirea curbei ROC. Conform rezultatelor identificate pe curba ROC, din seria de scoruri PCS, obținute de la pacienții incluși în studiu, valoarea de departajare „care catastrofizează” versus „care nu catastrofizează”, a fost apreciată la 27 de puncte (Figura 3.1) [160, 161, 163]. Ulterior, valoarea de departajare obținută a fost utilizată pentru estimarea impactului catastrofismului durerii asupra intensității DPO. În studiul nostru, atât catastrofizarea DPO, cât și anxietatea s-au asociat cu DPOI, confirmând impactul factorilor cognitiv și emoțional asupra percepției dureroase și care necesită a nu fi neglijați în procesul gestionării DPO [156, 161, 163]. Mecanismul prin care catastrofizarea are conotații negative asupra experienței dureroase este unul complex și poate fi tratat atât la nivel unitar, neuropsihologic sau, privit per ansamblu, prin filiera interpersonală. Se presupune că este vorba despre particularități ale procesului de evaluare, favorizarea atențională a senzației de durere, copierea comportamentală, subtilități ale răspunsului la stimulul algic și mecanisme ale sistemului nervos central. În consecință, catastrofizarea reprezintă atât un proces evaluativ, în care stimulii dureroși sunt primar (magnificare, ruminare) și secundar (neajutorare) apreciați, cât și o strategie de copiere comportamentală, utilizată de pacientul care se confruntă cu DPO acută, cu predilecție în scopul obținerii unor răspunsuri de susținere și sprijin constant. Astfel, s-a demonstrat că, de obicei, catastrofizarea se asociază cu o favorizare atențională accentuată a dimensiunilor afective negative a stimulilor noxici și incapacitatea de detașare de la reflexiile legate senzației de durere, iar neuroimagicistic vorbind, cu activarea regiunilor cerebrale implicate în procesarea valențelor afective ale

durerii, deopotrivă cu procese alterate ale SNC [167]. Cu toate acestea, o serie de întrebări rămân deschise, de exemplu care este rolul exact al modulării condiționate a durerii și al catastrofizării durerii în percepția DPO imediate, dar și în procesul de tranziție dintre aceasta și DPOP.

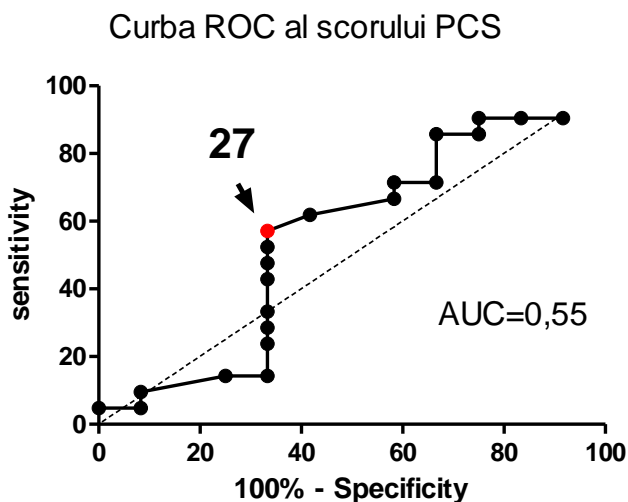


Fig. 3.1. Aprecierea scorului de departajare cu ajutorul curbei ROC a pacienților care „catastrofizează” durerea față de cei care nu o „catastrofizează”.

Statutul preoperativ de neuroticism a mai fost studiat anterior și a fost detectată o corelare strânsă dintre starea de psihovulnerabilitate și DPOI [155].

În studiul nostru depresia s-a asociat mai frecvent cu DPOI, fapt confirmat anterior și de Monroe C. și colegii [168] (2013). Este adevărat că în studiul nostru evaluarea stării de depresie a avut caracter de autoevaluare, pe când în studiul citat s-au utilizat scoruri evaluative speciale, cu includerea și stărilor border-line, iar prevalența depresiei în populația studiată a fost diferită: 3,8% (11/293) și 30,0%, pentru studiul nostru și studiul lui Monroe, respectiv. De asemenea, pesimismul a fost confirmat ca și factor de risc pentru resimțirea unei DPOI în perioada postchirurgicală imediată. Pesimismul a mai fost studiat și confirmat anterior în studii preclinice [169], cât și clinice [170], care, au explicat că persoanele pesimiste și depresive au tendința de a judeca în cheie negativă evenimentele ambivalente.

În studiul nostru am testat ipoteza dacă nivelul studiilor pacientului ar putea influența percepția DPO resimțite de acesta și am detectat că pacienții cu studii primare și medii raportează mai frecvent DPOI comparativ cu pacienții cu studii superioare. Una din explicații ar putea rezida în faptul că pacienții cu studii primare și medii sunt mult mai

susceptibili de a dezvolta stări anxioase și depresie. O altă explicație ar putea fi faptul că pacienții cu studii primare și medii nu reușesc să gestioneze eficient depresia subclinică asociată perioadei perioperatorii, comparativ cu persoanele cu studii superioare. Nivelul studiilor pacientului, anxietatea și depresia sunt adesea interconectate, ultimele două fiind deja factori de risc demonstrați pentru resimțirea unor intensități mai mari ale DPO. Chiar dacă toți pacienții au fost informați în același mod și de același echipă a personalului medical, este posibil ca persoanele cu studii primare și medii să fi întâmpinat dificultăți în înțelegerea informației despre intervenție și analgezie în general, fără a mai interveni cu întrebări suplimentare. Aceasta ar explica prevalența crescută a DPOI în grupul lor, dar și ezitarea de a cere un analgezic suplimentar sau mai potent. Date similare au fost raportate și în cadrul altor studii (n=400) [171], unde s-a confirmat că pacienții cu studii primare au înregistrat intensități mai mari ale DPO pe parcursul primei săptămâni postoperatorii. Un studiu recent modelat pe apendectomie tradițională (n=41) a raportat corelarea dintre nivelul inferior al studiilor pacientului cu incapacitatea de a gestiona psihologic propria durere [172]. Înțelegerea de către pacient a condiției anticipate prin care va trece în perioada postoperatorie îi oferă controlul situației, o adaptare compleantă și un grad mai mare de toleranță, iar acest grad de înțelegere a pacientului depinde în mare măsură de nivelul studiilor și terenul etnocultural. Educarea preoperatorie structurată a pacientului ar trebui să fie un proces activ și interactiv, pentru că reduce din anxietate, se asociază cu intensități scăzute ale DPO și contribuie la o recuperare mai rapidă.

Orice implicare sau act medical ce contribuie la o pregătire preoperatorie mai bună, reduce din teama pacientului, din catastrofizarea asociată intervenției chirurgicale, se asociază cu scoruri mai mici ale intensității DPO, contribuind la o recuperare mai rapidă [173, 174]. De aici și importanța introducerii unui format nou al vizitei preanestezice și a educării pacientului în ceea ce privește durerea: autoevaluare, prevenire, disponibilitatea informației despre tratamentele existente.

Încă în 1996, Ghione S. [175] presupune și explică legătura dintre hipertensiunea arterială și hiperalgezie prin prisma controlului invers al homeostazei (feed-back). Astfel, în mod normal, valorile elevate ale presiunii arteriale detectate de baroreceptori, activează modularea inhibitorie descendentă, cu reducerea ulterioară a sensibilității dureroase și, în consecință, revenirea la homeostazie. Hipertensiunea arterială însă, creează condiții pentru afectarea acestui mecanism reglator, cu reducerea inhibiției durerii în perioada postoperatorie acută și activarea efectului invers (reducerea antinocicepției și hiperalgezie) contribuind la întreținerea și nerezolvarea inflamației în derulare, deci și a DPO acute. Fecho K. și echipa

(2009) [157] au raportat asocierea hipertensiunii sistolice, dar nu și a celei diastolice cu intensități reduse ale DPO în chirurgia oncologică mamară. Autorii explică acest fenomen prin existența unei variante genetice a receptorului  $\beta$ -adrenergic care s-ar asocia simultan cu presiune arterială crescută și risc redus de a dezvolta tulburări ale articulației temporomandibulare, care reprezintă o condiție de durere cronică. Cu toate acestea, în studiul nostru, prezența hipertensiunii arteriale nu s-a confirmat ca factor de risc pentru DPOI.

În studiul nostru obezitatea clinică ( $BMI \geq 30$ ) nu și-a confirmat statutul de factor agravant pentru DPOI. Într-un studiu anterior [157] a fost raportat ca fiind un factor de risc ce s-a asociat cu DPO severă în prima zi postoperator, dar și cu DPO subacută severă la 1 lună după intervenția chirurgicală. Astfel de variabile preoperatorii ca oboseala cronică, suportul psihosocial absent, riscul sporit de complicații trombotice nu au influențat în nici un fel intensitatea DPO.

Intervențiile chirurgicale urgente (apendectomii) nu s-au asociat mai frecvent cu DPOI, deși A. A. Murray și colegul său (2016) [159] și Tocher J. (2012) [176] raportează urgența intervenției ca factor de risc pentru DPOI. Adesea, în timpul intervențiilor urgente, explică ei, se pot omite anumite etape – confortul psihologic dat de explicații detalizate, premedicarea, pregătirea preoperatorie – eforturile fiind orientate, în primul rând, pentru a salva viața pacientului. Deși așteptarea unei intervenții chirurgicale iminente ar putea crește anxietatea și catastrofizarea, totuși, în studiul nostru, amânarea intervenției chirurgicale nu a fost decelat ca factor de risc pentru prevalențe sporite ale DPOI. Eldaş S. și colegul său [177] au raportat că amânarea intervenției chirurgicale rezultă într-un grad înalt de traumatism emoțional și scoruri mai înalte ale DPO.

Se cunoaște că sistemul imun are rol protectiv împotriva maladiilor, stresului, leziunilor și agenților toxici. Stresul psihologic induce în organismul uman un răspuns inflamator în avalanșe prin producerea de substanțe-mesageri cu masă moleculară mică, citokine proinflamatorii (interleukina 1  $\beta$ , interleukina 6 și TNF  $\alpha$ ) – toate acestea fiind eliberate de macrofagi, alte celule imune periferice și microglie – ca parte componentă precoce a fazei de reacție acută, în efortul de a combate pericolul sau deja leziunea [178, 179]. Bufalino C. și colegii [180] (2013) au analizat variațiile genetice prin prisma elementelor inflamatorii cheie și a riscului de a dezvolta depresie. Au fost aduse dovezi despre implicarea genelor relaționate cu citokinele și enzimele proinflamatorii (COX 2, PLA 2) în dezvoltarea depresiei. De asemenea, autorii afirmă că polimorfismul genetic chiar și a unui singur nucleotid implicat în calea serotoninergică, ar putea avea, deși partajată, dar, totuși, o responsabilitate fundamentală atât pentru simptomele depresive, cât

și pentru activarea imună. Din moment ce durerea este percepută ca o experiență multidimensională, având componente senzoriale, afective și motivaționale, odată combinate, aceste două entități, durerea și depresia, tind să se agraveze. Încă în 1986 Taenzer P. și echipa sa [181] a raportat că depresia depistată în preoperator la pacient corelează fidel cu intensitatea DPO și necesarul de analgezice. Această corelare a fost confirmată mai târziu și de De Cosmo G. și colegii săi [182] (2008) într-un studiu (n=80) modelat pe colecistectomia laparoscopică, DPO acută fiind gestionată cu opioizi minori (tramadol), unde s-a monitorizat intensitatea DPO în repaos și la tuse (SVA) și care au depistat că pacienții cu anxietate și depresie preoperatorie raportează intensități mai mari ale DPO și necesită doze mai mari de tramadol.

Geha P. și echipa sa [183] (2008) conchid că durerea provoacă conexiuni sinaptice alterate în cortexul prefrontal. Kodama D. și colaboratorii [184] găsesc astfel de conexiuni condiționate de durere și în hipocamp. Mai mult, durerea se asociază cu semnalizare dopaminergică alterată din aria tegmentală ventrală [185]. Modificările enumerate sunt cunoscute a fi emblematice pentru depresie și pot constitui o punte dintre durere și depresie [186]. Și în studiul nostru depresia preoperatorie și-a confirmat calificativul de factor de risc pentru prevalențe elevate ale DPOI [156]. Recent, disfuncția sistemului serotoninergic (5HT) a fost declarat ca având rol important atât în fiziopatologia durerii, cât și a depresiei. Lebe M. și colaboratorii [187] (2013) au demonstrat că durerea după chirurgia lombară modulează asocierea dintre polimorfismul genetic pentru 5HT și depresie.

Se pare că insomnia, decelată la pacient în preoperator, tinde să fie un factor de risc ( $p=0,0589$ ) pentru DPOI [156] și, posibil ar putea fi confirmat pe un eșantion mai mare de pacienți. Smith M. și colegii [188] (2007) au evaluat dacă există vreo legătură între privațiunea parțială de somn și alterarea sistemului endogen de modulare inhibitorie a durerii sau durerea spontană. Lotul de femei adulte sănătoase (n=32) au fost studiate polisomnografic. Inițial, pe parcursul primelor 2 nopți, s-a înregistrat tiparul de somn bazal, apoi, următoarele 5-6 nopți subiecții au fost fie treziți forțat o dată pe oră, fie au mers la somn mult mai târziu decât obișnuiau pentru a scurta orele sumare de somn pe parcursul unei nopți; lotul control a avut parte de cel puțin 8 ore de somn calitativ. La final, ambele loturi cu întrerupere intenționată a somnului au fost privați total de somn pe parcursul a 36 ore. Pe parcursul studiului, pacientele au fost evaluate psihofiziologic de 2 ori în 24 ore prin prisma pragului la durerea mecanică și capacitatea de a inhiba durerea evaluată prin mecanismul modulării condiționate a durerii (engl. *conditioned pain modulation*) când, se utilizează un stimul noxic pentru a inhiba alt stimul noxic cu o altă localizare (de ex.,

presiune rece). În final, autorii conchid că întreruperea intenționată a continuității somnului, dar nu și privarea totală de somn, duce, în consecință, la perturbarea funcționalității sistemului de modulare inhibitorie a durerii și cresc probabilitatea episoadelor de durere spontană. Aceeași autori găsesc o corelare dintre deprivarea de somn și hiperalgezie. În mod similar, Haack M. și echipa [189] (2012) au testat ipoteza dacă insomnia la persoanele sănătoase (n=17) ar corela cu procesele reglatorii ale durerii, prin intermediul testelor validate: detectarea pragului durerii la agent termic cald, testarea senzorial cantitativă (la cald și presiune). Subiecții cu insomnie primară au raportat de două ori mai frecvent durere spontană și praguri mai mici ale durerii. În mod interesant, insomnia s-a asociat cu atenuarea atât a funcției modulatorii facilitatorii, cât și inhibitorii ale durerii, ceea ce sugerează că circuitele inhibitorii ale durerii la pacienții cu insomnie se află într-o permanentă stare activă, cauzată de necesitatea de a compensa o durere subclinică continuă. Această activare constantă a sistemului modulator inhibitor al durerii poate duce la un efect plafon al efortului inhibitor și incapacitatea sistemului de a interveni în cazul unei solicitări dolore.

Prezența a mai mult de 2 intervenții chirurgicale în antecedente la cei 2,4% dintre pacienți (7/292) nu și-a confirmat calificativul de factor de risc pentru DPOI în cadrul studiului nostru [156], deși Gerbershagen H. și colegii îl raportează în 2009 [43]. Deși a fost raportat anterior ca element agravant [17], repetarea intervenției pe același loc nu și-a confirmat statutul de factor de risc în studiul nostru [156] – 1,4% pacienți (4/292). Una din posibilele cauze ar putea fi lotul mic al pacienților care au prezentat anume acest factor de risc, ceea ce a scăzut din puterea statistică a lotului, diferențele nefiind puse în evidență. De aceea, eșecul nostru de a confirma acești factori de risc ar trebui interpretat cu precauție.

Necesitatea de a utiliza analgezice în preoperator s-a confirmat a fi factor de risc pentru DPOI, indicând un proces inflamator preincizional în derulare. Încă în 2001 Hamza N. [50] și în 2005 Burian M. și Geisslinger G. [190] accentuează că prezența unui statut de priming inflamator este crucială pentru declanșarea sensitizării (centrale și periferice) și hiperalgeziei, iar prezența sau lipsa procesului inflamator detectat la vizita preanestezică, constituie un important criteriu de departajare, hotărâtor în alegerea moleculei analgezice în postoperator.

Tab. 3.3. Testarea calificativului de factor de risc pentru DPO intensă (SVN $\geq$ 5) a parametrilor preoperatori.

Parametri	RR	Se	Sp	VPP	VPN	LR	P
Depresie	4,9 (2,0 – 11,7)	0,16 (0,05 – 0,36)	0,97 (0,95 – 0,99)	0,36 (0,11 – 0,69)	0,93 (0,89 – 0,95)	6,1	0,009
Apartenența de sex, f	1,2 (0,5 – 2,8)	0,72 (0,51 – 0,88)	0,33 (0,27 – 0,39)	0,09 (0,06 – 0,14)	0,93 (0,86 – 0,97)	1,1	0,823
Durere preop. $\geq$ 5 SVN	5,1 (2,4 – 10,6)	0,56 (0,35 – 0,76)	0,83 (0,78 – 0,88)	0,24 (0,14 – 0,37)	0,95 (0,92 – 0,98)	3,4	< 0,001
Anxietate	6,6 (3,3 – 13,2)	0,36 (0,18 – 0,58)	0,95 (0,91 – 0,97)	0,39 (0,20 – 0,62)	0,94 (0,91 – 0,97)	6,8	<0,001
Insomnie	3,5 (1,2 – 9,8)	0,12 (0,03 – 0,31)	0,97 (0,94 – 0,99)	0,27 (0,06 – 0,61)	0,92 (0,88 – 0,95)	4,0	0,059
Oboseală cronică	1,9 (0,8 – 4,5)	0,24 (0,09 – 0,45)	0,87 (0,82 – 0,91)	0,15 (0,06 – 0,29)	0,92 (0,88 – 0,95)	1,8	0,140
Operat pe același loc	0,0 (infinity)	0,00 (0,00 – 0,14)	0,99 (0,97 – 1,00)	0,00 (0,00 – 0,71)	0,92 (0,88 – 0,95)	0,0	1,000
Pacient pesimist	6,4 (2,9 – 13,8)	0,20 (0,07 – 0,41)	0,98 (0,95 – 0,99)	0,46 (0,17 – 0,77)	0,93 (0,89 – 0,96)	8,9	0,001
Teama de durere	3,0 (1,4 – 6,4)	0,62 (0,41 – 0,80)	0,68 (0,62 – 0,74)	0,16 (0,09 – 0,25)	0,95 (0,91 – 0,98)	1,9	0,004
Suport psihosocial absent	3,2 (1,1 – 9,1)	0,12 (0,03 – 0,31)	0,97 (0,94 – 0,98)	0,25 (0,06 – 0,57)	0,92 (0,88 – 0,95)	3,6	0,073
Studii primare sau medii	0,26 (0,10 – 0,64)	0,41 (0,18 – 0,67)	0,24 (0,17 – 0,31)	0,05 (0,02 – 0,11)	0,80 (0,66 – 0,90)	0,5	0,004
Intervenție amânată	2,7 (0,8 – 9,8)	0,08 (0,01 – 0,26)	0,97 (0,95 – 0,99)	0,22 (0,03 – 0,60)	0,92 (0,88 – 0,95)	3,0	0,176
Analgezice preoperatorii	5,5 (2,2 – 14,2)	0,12 (0,03 – 0,31)	0,99 (0,96 – 1,00)	0,43 (0,10 – 0,82)	0,92 (0,89 – 0,95)	8,0	0,016
Vârsta <55 ani	1,9 (0,6 – 6,2)	0,88 (0,69 – 0,97)	0,21 (0,2 – 0,27)	0,10 (0,06 – 0,14)	0,95 (0,86 – 0,99)	1,1	0,436
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	1,6 (0,54 – 4,9)	0,27 (0,08 – 0,55)	0,82 (0,77 – 0,87)	0,09 (0,02 – 0,21)	0,95 (0,91 – 0,97)	1,5	0,487
Antecedente $\geq$ 2 intervenții	3,5 (1,0 – 12,1)	0,08 (0,01 – 0,26)	0,98 (0,96 – 0,99)	0,29 (0,04 – 0,71)	0,92 (0,88 – 0,95)	4,2	0,115
Hipertensiunea arterială	1,3 (0,5 – 3,4)	0,21 (0,07 – 0,42)	0,84 (0,79 – 0,88)	0,10 (0,04 – 0,23)	0,92 (0,88 – 0,95)	1,3	0,566
Risc sporit complicații trombotice	1,3 (0,2 – 9,1)	0,06 (0,01 – 0,27)	0,96 (0,92 – 0,98)	0,10 (0,003 – 0,45)	0,93 (0,88 – 0,96)	1,4	0,552
Personalitate hipervigilentă	5,0 (1,7 – 14,8)	0,62 (0,32 – 0,86)	0,78 (0,72 – 0,84)	0,15 (0,07 – 0,28)	0,97 (0,93 – 0,99)	2,8	0,003
Ruminare	5,0 (1,6 – 15,6)	0,55 (0,23 – 0,83)	0,83 (0,77 – 0,88)	0,15 (0,06 – 0,30)	0,97 (0,93 – 0,99)	3,1	0,008
Magnificare	3,3 (0,99 – 10,8)	0,64 (0,31 – 0,89)	0,67 (0,60 – 0,73)	0,10 (0,04 – 0,19)	0,97 (0,93 – 0,99)	1,9	0,052
Neajutorare	4,3 (1,4 – 13,5)	0,55 (0,23 – 0,83)	0,80 (0,74 – 0,85)	0,13 (0,05 – 0,27)	0,97 (0,93 – 0,99)	2,7	0,015

Echipa lui Sommer M. analizează anestezia generală vs. anestezia combinată (generală și locoregională) și raportează în două studii consecutive (2008, 2010) [33, 154] anestezia generală drept factor de intensificare a DPO acute. În studiul nostru anestezia generală, ca ipotetic factor de risc intraoperator, nu a corelat cu intensități mai mari ale DPO [156]. Studii anterioare (2007) [42] au confirmat cum că tehnica de anestezie nu pare a fi un element determinant al DPOI. Și în studiul nostru nici una din tehnicile anesteziei (totală intravenoasă, locoregională, neuraxială) nu s-a asociat cu o rată mai mare a DPOI [156].

Deși ketamina a fost raportată anterior ca drog cu efect preventiv antihiperalgic, în studiul nostru, utilizarea intraanestezică preincizională a ketaminei nu s-a dovedit a fi un factor protectiv împotriva DPOI. Conform doctrinei Profesorului Jan-Paul Mulier despre anestezia fără opioizi (engl. *opioid free anesthesia*) [191] (2015), pentru ca ketamina să își poată exercita efectul antihiperalgic, medicamentul trebuie administrat înaintea primei doze de opioid. În studiul nostru, premedicarea a conținut opioid (fentanil), ketamina fiind administrată mai târziu, la inducție. Evitarea ketaminei, cu utilizarea de combinații dintre tiopental și diazepam nu a avut nici un efect asupra prevalenței DPOI [156].

În lucrarea prezentă, lungimea inciziei  $\geq 10$  cm ca factor de risc intraoperator pentru DPOI nu s-a confirmat [156]. De asemenea, au fost publicate studii clinice unde proceduri chirurgicale relativ minore ca ligaturarea laparoscopică a trompelor uterine [192] și hernioplastia inghinală tradițională [193] s-au asociat cu DPOI la mișcare la un număr considerabil de pacienți.

Deși durata mai mare a intervenției chirurgicale presupune risc elevat de lezare a țesuturilor și a structurilor nervoase, dar și creșterea probabilității instalării hiperalgiei opioid induse, în studiul nostru durata intervenției chirurgicale nu a fost direct proporțională cu scorurile DPO imediate înregistrate [156]. Durata intervenției chirurgicale a fost raportată a fi direct proporțională cu DPOI de Bradshaw P. [164] (2016). Nici în studiul lui Fecho K. și a colegilor (2009) [157] durata intervenției chirurgicale nu s-a asociat cu intensități mai mari ale DPO.

A fost demonstrată interferența sistemului DNIC (engl. *Diffuse noxious inhibitory control*) cu tratamentul, chiar și de scurtă durată, cu morfină, în lucrarea lui Ram K. și a colegilor [194] (2008). Autorii raportează dezvoltarea toleranței și a hiperalgiei ce pot influența managementul ulterior al DPO. În studiul de față, doza intraoperatorie relativ mare de fentanil ( $\geq 1000$   $\mu\text{g}$ ) (5/292) nu a corelat cu prevalențe mai mari ale DPOI, o posibilă cauză ar putea fi lotul extrem de mic cu doza dată de fentanil intraoperator. Un alt studiu clinic [157] raportează corelarea dintre doza intraanestezică de opioid și DPO severă, precum și intensități



crescute ale DPO subacute la distanță de 1 lună în postoperator în grupul de pacienți cu DPO severă și care au necesitat doze mai mari de analgezice opioide în perioada imediat postoperatorie.

Tab. 3.4. Testarea calificativului de factor de risc pentru DPO intensă (SVN $\geq$ 5) a parametrilor intraoperatori

Parametri	RR	Se	Sp	VPP	VPN	LR	P
Anestezie totală intravenoasă	0,6 (0,3 – 1,4)	0,76 (0,55 – 0,90)	0,15 (0,11 – 0,20)	0,08 (0,05 – 0,12)	0,87 (0,74 – 0,95)	0,9	0,251
Intervenție urgentă	1,1 (0,5 – 2,4)	0,38 (0,19 – 0,59)	0,64 (0,58 – 0,70)	0,09 (0,04 – 0,16)	0,92 (0,87 – 0,95)	1,04	1,000
Anestezie locoregională	4,1 (1,2 – 13,6)	0,08 (0,01 – 0,26)	0,99 (0,96 – 0,99)	0,33 (0,04 – 0,78)	0,92 (0,88 – 0,95)	5,3	0,086
Anestezie neuraxială	1,3 (0,5 – 3,5)	0,16 (0,05 – 0,36)	0,87 (0,83 – 0,91)	0,11 (0,03 – 0,25)	0,92 (0,88 – 0,95)	1,3	0,548
Durata intervenției $\geq$ 60 min	1,0 (0,4 – 2,3)	0,28 (0,12 – 0,49)	0,72 (0,66 – 0,78)	0,09 (0,04 – 0,17)	0,91 (0,87 – 0,95)	1,0	1,000
Tiopental intraoperator	1,1 (0,4 – 2,8)	0,8 (0,59 – 0,93)	0,21 (0,17 – 0,27)	0,09 (0,05 – 0,13)	0,92 (0,82 – 0,97)	1,0	1,000
Ketamină intraoperator	0,0 (infinity)	0,0 (0,0 – 0,14)	0,94 (0,90 – 0,97)	0,0 (0,0 – 0,21)	0,91 (0,87 – 0,94)	0,0	0,376
Fentanil $\geq$ 1000 $\mu$ g intraop.	0,0 (infinity)	0,0 (0,0 – 0,14)	0,98 (0,96 – 0,99)	0,0 (0,0 – 0,52)	0,91 (0,87 – 0,94)	0,0	1,000
Intervenție pe timp de noapte	0,0 (infinity)	0,0 (0,0 – 0,14)	0,93 (0,89 – 0,96)	0,0 (0,0 – 0,18)	0,91 (0,87 – 0,94)	0,0	0,387
AINS sfârșit de operație	2,2 (0,6 – 8,2)	0,08 (0,01 – 0,26)	0,96 (0,94 – 0,98)	0,18 (0,02 – 0,52)	0,92 (0,88 – 0,95)	2,4	0,242
Incizie $\geq$ 10 cm	2,4 (0,99 – 6,0)	0,2 (0,07 – 0,41)	0,92 (0,88 – 0,95)	0,19 (0,06 – 0,38)	0,92 (0,89 – 0,95)	2,4	0,067

Administrarea sau lipsa administrării intraoperatorii (aproape de finalul intervenției chirurgicale) de antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) nu a influențat în nici un fel prevalența DPOI [156]. Explicația rezidă în faptul că AINS cupează foarte bine DPO acută precipitată pe un statut proinflamator preexistent încă în preoperator și trebuie gândite și prescrise pentru această gamă de pacienți, care vor fi detectați și stratificați la consultul preanestezic [190]. Din contra, AINS nu sunt eficiente pentru gestionarea DPO acute cu component neuropat, componentul neuropat al durerii fiind fie preexistent în preoperator, fie se instalează precoce în perioada postoperatorie imediată. Durerea cu component neuropat este rezistentă atât la AINS, cât și opioizi, necesitând administrarea de preparate concepute farmacologic pentru a modula durerea nervoasă [1]. Decelarea și gruparea în timp util a pacienților ar contribui la gestionarea mai eficientă a sindromului algic postoperator [162, 174]. În aceeași ordine de idei, în studiul nostru și durerea intensă la trezirea din anestezie ( $\geq$ 5 SVN) s-a asociat mai frecvent cu DPOI înregistrată în primele 24 ore postoperator.

Tab. 3.5. Testarea calificativului de factor de risc pentru DPO intensă (SVN $\geq$ 5) a parametrilor postoperatori.

Parametri	RR	Se	Sp	VPP	VPN	LR	P
Trezire din anestezie $\geq$ 60 min	0,7 (0,20 – 2,11)	0,13 (0,03 – 0,32)	0,82 (0,76 – 0,86)	0,06 (0,01 – 0,16)	0,91 (0,87 – 0,94)	0,7	0,558
Durere intensă la trezire	4,6 (2,2 – 9,5)	0,40 (0,21 – 0,61)	0,90 (0,86 – 0,93)	0,27 (0,14 – 0,44)	0,94 (0,91 – 0,97)	4,0	0,001
Incizie $\geq$ 10 cm	2,4 (0,99 – 6,0)	0,2 (0,07 – 0,41)	0,92 (0,88 – 0,95)	0,19 (0,06 – 0,38)	0,92 (0,89 – 0,95)	2,4	0,067
Anxietate postoperatorie	5,0 (2,2 – 11,2)	0,2 (0,07 – 0,04)	0,97 (0,94 – 0,98)	0,36 (0,13 – 0,65)	0,93 (0,89 – 0,96)	5,9	0,004
Vomă postoperatorie	4,4 (1,8 – 10,9)	0,16 (0,05 – 0,40)	0,97 (0,94 – 0,99)	0,33 (0,10 – 0,65)	0,93 (0,89 – 0,95)	5,3	0,013
Greață postoperatorie	2,1 (0,96 – 4,46)	0,36 (0,18 – 0,58)	0,8 (0,75 – 0,85)	0,15 (0,07 – 0,26)	0,93 (0,89 – 0,96)	1,8	0,075
Pareză intestinală $\geq$ 48 ore	7,8 (3,5 – 17,8)	0,12 (0,03 – 0,31)	0,99 (0,97 – 0,99)	0,60 (0,15 – 0,95)	0,92 (0,88 – 0,95)	16,0	0,005
Iluminare naturală	2,1 (0,9 – 4,7)	0,68 (0,47 – 0,85)	0,52 (0,45 – 0,58)	0,12 (0,07 – 0,18)	0,95 (0,89 – 0,98)	1,4	0,093
Iluminare nocturnă	1,1 (0,5 – 2,3)	0,44 (0,24 – 0,65)	0,58 (0,51 – 0,64)	0,09 (0,05 – 0,15)	0,92 (0,86 – 0,95)	1,0	1,000
Somnolență postoperatorie	2,6 (1,1 – 5,95)	0,24 (0,09 – 0,45)	0,90 (0,86 – 0,94)	0,19 (0,07 – 0,36)	0,93 (0,89 – 0,96)	2,5	0,041
Insomnie postoperatorie	8,1 (4,1 – 15,9)	0,32 (0,15 – 0,54)	0,97 (0,94 – 0,99)	0,50 (0,25 – 0,75)	0,94 (0,90 – 0,96)	10,7	<0,001
Febră $\geq$ 38°C postoperatoriu	4,9 (2,0 – 11,8)	0,16 (0,05 – 0,36)	0,97 (0,95 – 0,99)	0,36 (0,11 – 0,69)	0,93 (0,89 – 0,95)	6,1	0,009
DN4 postoperator zi 1	2,5 (1,2 – 5,2)	0,4 (0,21 – ,61)	0,81 (0,8 – 0,9)	0,16 (0,08 – 0,28)	0,95 (0,89 – 0,96)	2,1	0,023

Janssen K. și colegii [72] (2008) au prezentat un scor de predictibilitate a DPOI în prima oră postoperator, validat inclusiv și pentru chirurgia ambulatorie. Acest scor conține 7 variabile clinice: sexul feminin, vârsta tânără, tipul de chirurgie cu intensitatea durerii corelate lui, incizia medie și mare ( $\geq$ 10 cm), intensitatea durerii preoperatorii, scorul anxietății, necesitatea pacientului de a fi informat.

Unul dintre cei mai consistenți factori predictivi ai cronicizării durerii postoperatorii este DPOI, existând o corelare fidelă între DPO acută și persistența ei [19]. Astfel, K. Fecho și echipa sa raportează (2009) [157] (n=196) că DPO severă ( $\geq$ 5 SVN) s-a asociat cu intensități crescute ale DPO subacute la 1 lună după intervenția chirurgicală.

Intensitatea DPO acute este un factor de risc demonstrat pentru DPOP. Tradițional, prin mecanismul apariției ei, DPO este considerată a fi nociceptivă și patofiziologia ei este

complexă incluzând elemente nociceptive (provocate de stimulul noxic chirurgical) și inflamatorii (rezultat al leziunii tisulare și activării celulelor imune). Luând în considerație faptul că la o proporție semnificativă dintre pacienții cu DPOP aceasta are caracter neuropat, pare logic să ne întrebăm dacă o intensitate mai mare a durerii, resimțită de către unii pacienți în perioada postoperatorie imediată, nu indică dezvoltarea durerii neuropate acute, care, în consecință, va croniciza [1]. Există numeroase studii preclinice și clinice care confirmă existența durerii neuropate acute postchirurgicale. Buvanendran și colegii (2004) [195] au demonstrat pe modelul toracotomiei la șoareci dezvoltarea componentului neuropat acut al durerii (prin prezența alodinie mecanice și la rece) încă din perioada postoperatorie timpurie. Simptomele durerii neuropate acute și-au făcut apariția încă în ziua a doua postoperator, iar către ziua a 10-a 50% dintre șoareci care au dezvoltat ulterior DPOP aveau deja instalate simptomele durerii neuropate. Siddal P. și colegii în alte două studii (1999) (2003) [196, 197] descriu prevalențe de 70% și 50% ale dezvoltării componentului neuropat acut la 2 săptămâni după leziunea măduvei spinării. Și Mercer S. J. (2009) raportează pe modelul traumatismelor militare ale membrilor – 28% dintre pacienți cu durere neuropată acută în primele 7 zile postleziional [198]. Puține cazuri de durere neuropată sunt „planificate” sau au puncte exacte de start, ceea ce face dificilă surprinderea momentului când aceste semne și simptome apar. Din acest punct de vedere, leziunea chirurgicală este o excepție, populația chirurgicală reprezentând un lot de studiu ideal. Beloeil H. și colegii (2017) [199] susțin că un component neuropat manifestat timpuriu este predictiv pentru DPOP cu component neuropat. În studiul nostru pacienții depistați prin screening cu ajutorul chestionarului DN4Interview ca având un component neuropat al DPO imediate au raportat și intensități mai mari ale DPO (RR 5,0; [95ÎÎ: (1,2 – 5,2); p=0,0225) [156]. În cazul detectării componentului neuropat cu debut precoce al DPO acute, se recomandă asocierea în schema de analgezie a preparatelor antineuropatice, dat fiind faptul că acest tip de durere este cunoscut a fi rebel la opioizi [1]. Pe viitor, prezintă interes cum și cât de mult DPOI răspunde la medicamentele antineuropatice (de ex.: gabapentinoizi).

Voma, pareza intestinală  $\geq 48$  ore și somnolența postoperatorie ca și factori de risc postoperatori pentru DPOI [156], ar trebui, probabil, interpretați mai degrabă prin prisma consumului de opioizi și a efectelor lor adverse, inclusiv cel al fenomenului de hiperalgezie indusă de ei. Insomnia postoperatorie ca factor de risc confirmat pentru DPOI s-ar explica prin managementul precar al DPO, iar febra  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ca factor de risc pentru DPOI ar putea fi indiciul unei condiții chirurgicale complexe. În mod interesant, somnolența tot s-a asociat

cu DPOI și cea mai probabilă explicație ar fi ieșirea pacientului sau manifestarea efectului advers de sedare al opioizilor.

Montes A. (2012) [102] neagă impactul geneticii asupra percepției dureroase. În ultimul timp atenția laboratoarelor de cercetare este orientată spre factorii epigenetici (metilarea ADN, acetilarea histonică, noncodarea ARN), când o genă poate fi activată sau inactivată prin metilare în funcție de anumiți factori. Incizia chirurgicală induce metilarea generalizată a ADN-ului și, ca rezultat, exacerbarea hiperalgeziei asociată stimulului noxic chirurgical. Adicional, modificările epigenetice pot avea loc sub influența medicamentelor (de ex., opioidelor) sau a factorilor de mediu cu perturbări de durată, ceea ce ar putea explica transformarea condiției durerii acute în cronică [200]. În studiul nostru iluminarea (naturală sau artificială) ca factor de mediu atențional al nocicepției nu a corelat cu prevalențe mai mari ale DPOI.

Posibilitatea de a evalua și prognoza exact riscul dezvoltării unei DPOI, ne-ar permite să fim mai eficienți în a o gestiona. Evaluarea riguroasă a durerii poate asigura un control mai eficient al DPO. Ca și multe alte instrumente clinice predictive ale riscurilor, factorii de risc pentru DPOI depistați în studiul dat nu sunt specifici. Pentru elucidarea definitivă a subiectului prognozării și prevenirii DPOI mai sunt necesare studii ce ar presupune noi factori de risc spre cercetare și confirmare ulterioară.

În cadrul studiului nostru, după confirmarea calității de factor de risc pentru DPOI pentru o serie de parametri perioperatori, a fost analizată și constatată creșterea prevalenței DPOI în cazul constatării la același pacient a combinării diverșilor factori de risc (Tabelul 3.6). Unii factori de risc pentru DPOI demonstrați în studiul prezent s-au înregistrat în populația chirurgicală mai frecvent, alții – mai rar, astfel încât nu a fost înregistrat nici un pacient care să întrunească asocierea dintre consumul preoperator de analgezice cu pesimismul, anxietatea sau studiile medii/primare. Un singur pacient a fost înregistrat concomitent cu depresie și necesar preoperator de analgezice, însă nu a dezvoltat DPOI. În cazul a 59 dintre pacienții studiului clinic nu s-au detectat nici unul dintre factorii de risc pentru DPOI confirmați în cadrul cercetării, dintre aceștia, doar un singur pacient a acuzat DPOI, ceea ce reprezintă 1,7%.

Tabelul 3.6 urmărește prevalența DPOI în dependență de variabilitatea combinațiilor binare dintre factorii de risc pentru DPOI demonstrați în cadrul studiului nostru. Cu verde au fost marcate asocierile factorilor de risc care rezultă în prevalențe până la 25% ale DPOI, cu galben sunt indicate tandemurile ce au dat prevalențe ale DPOI în 25-50% cazuri. În ideea de avertizare, nuanța maro indică riscul sporit, până la 75%, al unei experiențe a DPOI în perioada

postchirurgicală imediată. Marcajul roșu indică asocierile de factori de risc care au dus la DPOI în 100% de cazuri.

În cazul asocierii a trei factori de risc confirmați pentru DPOI, prevalența acesteia crește. Tandemul dintre teama de durere și anxietate în asociere cu durerea preoperatorie intensă duce la dezvoltarea DPOI în 44% (4/9), iar în cazul combinării cu DPOI la revenirea din anestezie – 67% (4/6).

Cuparea sindromului algic este vitală pentru pacientul beneficiar al oricărui tip de intervenție chirurgicală. Jugularea DPO are beneficii fiziologice și psihologice, de aceea, evaluarea continuă a intensității DPO și a eficienței metodelor de analgezie aplicate au devenit, în ultimii ani, indici importanți ai calității serviciilor medicale prestate.

Tab. 3.6. Matricea proporției pacienților cu DPOI prin prisma asocierilor binare dintre factorii de risc confirmați în studiu.

		nr. / %	Anxietate	Pacient pesimist	Teama de durere	Personalitate hipervigilentă	Magnificare	Ruminare	Neajutorare	Studii primare/medii	Durere preoperatorie intensă ( $\geq 5$ SVN)	Consum preoperator analgezice	DPOI la trezire ( $\geq 5$ SVN)	Component neuropat al DPO acute
1.	Depresie	4/11 39%	1/3 33%	1/1 100%	3/9 33%	2/5 40%	2/5 40%	2/4 50%	2/5 40%	2/2 100%	1/3 33%	0/1	2/5 40%	1/3 33%
2.	Anxietate	9/23 39%		4/6 67%	6/14 43%	3/5 60%	3/4 75%	3/5 60%	3/5 60%	3/5 60%	8/18 44%	0 pacienți	5/10 50%	3/5 60%
3.	Pacient pesimist	5/11 46%	4/6 67%		2/3 67%	2/3 67%	2/2 100%	2/2 100%	2/2 100%	3/3 100%	3/6 50%	0 pacienți	3/5 60%	2/4 50%
4.	Teama de durere	15/100 15%	6/14 43%	2/3 67%		8/32 25%	8/34 24%	6/21 29%	7/29 24%	6/22 27%	7/20 35%	3/5 60%	6/14 43%	7/20 35%
5.	Personalitate hipervigilentă	20/125 16%	3/5 60%	2/3 67%	8/32 25%		8/44 18%	6/35 17%	7/45 16%	2/7 29%	3/9 33%	2/5 40%	3/7 43%	4/13 31%
6.	Magnificare	21/156 14%	3/4 75%	2/2 100%	8/34 24%	8/44 18%		19/115 17%	20/122 16%	9/33 27%	13/44 30%	2/5 40%	9/21 43%	7/30 23%
7.	Ruminare	19/123 16%	3/5 60%	2/2 100%	6/21 29%	6/35 17%	19/115 17%		19/114 17%	9/29 31%	13/40 33%	1/4 25%	9/20 45%	8/34 24%
8.	Neajutorare	7/46 15%	3/5 60%	2/2 100%	7/29 24%	7/45 16%	20/122 16%	19/114 17%		9/31 29%	13/43 30%	1/4 25%	9/20 45%	8/33 24%
9.	Studii primare/medii	10/49 20%	3/5 60%	3/3 100%	6/22 27%	2/7 29%	9/33 27%	9/29 31%	9/31 29%		6/13 46%	0 pacienți	4/9 44%	6/13 46%
10.	Durere preoperatorie intensă ( $\geq 5$ SVN)	14/58 24%	8/18 44%	3/6 50%	7/20 35%	3/9 33%	13/44 30%	13/40 33%	13/43 30%	6/13 46%		1/1 100%	6/20 30%	4/19 21%
11.	Consum preoperator analgezice	3/7 43%	0 pacienți	0 pacienți	3/5 60%	2/5 40%	2/5 40%	1/4 25%	1/4 25%	0 pacienți	1/1 100%		1/2 50%	1/2 50%
12.	DPOI la trezire ( $\geq 5$ SVN)	10/37 27%	5/10 50%	3/5 60%	6/14 43%	3/7 43%	9/21 43%	9/20 45%	9/20 45%	4/9 44%	6/20 30%	1/2 50%		4/9 44%
13.	Component neuropat al DPO acute	16/116 14%	3/5 60%	2/4 50%	7/20 35%	4/13 31%	7/30 23%	8/34 24%	8/33 24%	6/13 46%	4/19 21%	1/2 50%	4/9 44%	

Legendă: Pentru comoditatea vizualizării, cifrele au fost rotunjite matematic până la unități. Asocierile factorilor de risc ce au rezultat în studiul nostru cu DPOI cu o prevalență de: verde – până la 25% cazuri; galben – 25-50% cazuri; maro – 50-75% cazuri; roșu – 100% de cazuri, respectiv.

### 3.3. Prevalența durerii postoperatorii intense și calitatea analgeziei postoperatorii

Evaluarea standardizată a durerii, cu ajutorul unei metodologii ușor comparabile, de rutină, a devenit prioritară pentru sistemul de sănătate din Vest, unde regulamentele stipulează importanța calității serviciilor medicale prestate și care, ar trebui să se facă publică prin intermediul unor indici clari de calitate [33]. Elaborati și validați de către cercetători, confirmați la nivel guvernamental, scopul indicatorilor de calitate este evaluarea și monitorizarea prestatorilor de servicii medicale. Atât pacienții, cât și companiile de asigurare în medicină pot să selecteze instituțiile medicale prin prisma acestor indicatori [201]. Astfel, în 2004 Olanda formulează un indicator al calității managementului DPO: numărul pacienților cu intensitatea DPO <4 (pe o scală de la 0 la 10) pe parcursul a 72 ore divizat la numărul total de pacienți cărora li s-a evaluat intensitatea DPO resimțite [202].

Pentru sistemul de sănătate modern, calitatea managementului DPO este o adevărată provocare. Au fost descrise și evaluate mai multe scheme de tratament pentru DPO acută [94, 133]. Considerată drept al „cincilea semn vital” monitorizat, durerea necesită a fi evaluată sistematic, dar și documentată cu meticulozitate la fiecare etapă a sejurului spitalicesc. Cu referire la DPO, este recomandată monitorizarea intensității ei atât în repaus (durerea de platou), cât și la mișcare (mobilizare, tuse, ridicat în șezut la marginea patului, mers) și înregistrarea scorurilor de durere în fișa de analgezie postoperatorie, care, vor fi analizate periodic, în ideea reajustării schemei analgezice. Privită prin prisma protocoalelor de recuperare postoperatorie accelerată, evaluarea și gestionarea DPO la mobilizare capătă valențe imperative. Ținând cont de faptul că durerea este o experiență subiectivă, deci și extrem de individuală, managementul ei va fi trecut și prin filiera particularităților cognitive, emoționale și etnoculturale ale fiecărui pacient în parte. În prezentul studiu, calitatea analgeziei postoperatorii a fost evaluată cu ajutorul chestionarului IPOQ.

DPO este cea mai frecventă cauză a reinternării pacienților în chirurgia de ambulator [203].

Contrar așteptărilor, Gerbershagen H. J. și colegii (2013) [204] (n=50.000) au raportat discrepanțe nete dintre intensitatea DPO și a complexității intervențiilor chirurgicale, astfel, în prima zi postoperator, după apendectomie (SVN 6), colecistectomie (SVN 5,8) și tonsilectomie (SVN 5,9) s-au înregistrat scoruri mai mari ale durerii comparativ cu amputarea de membru (SVN 4,6), rezecția pulmonară (SVN 4,5) sau gastrectomie (SVN 4,5). În studiul nostru am obținut date comparabile ale intensității medii a DPO: 5,8 (SVN) pentru apendectomie și 5,4 (SVN) pentru colecistectomie laparoscopică (Tabelul 3.6).

În spitalul în care s-a derulat studiul nu există Unitate de Terapie a Durerii Acute, astfel că, în postoperator, analgezicele au fost prescrise după preferința fiecărui medic specialist în parte, DPO nefiind evaluată sau documentată în fișa pacientului. Din numărul total de pacienți înrolați inițial (n=296), doar 285 de chestionare evaluative ale calității analgeziei postoperatorii (chestionar IPOQ) au fost completate în proporție de 100%. Deși fiecărui pacient i s-a prescris o schemă de analgezie postoperatorie, totuși, 48,1% (139/285) dintre respondenți au acuzat DPO de intensitate severă (SVN $\geq$ 6), durere de intensitate moderată au raportat 29,5% (84/285). În alți termeni, aceasta ar însemna că aproape fiecare al doilea pacient a suferit de DPO severă (SVN $\geq$ 6), iar fiecare al treilea a suferit de o durere moderată în postoperator. Pentru comparație, alte studii internaționale descriu prevalențe ale DPO moderate de 30% [205] și 52% [176], iar pentru DPO severă de 11% [205] și 38% [176]. În această ordine de idei, atenționăm că Aubrun F. și echipa recomandă inițierea titrării intravenoase de analgezice opioide la un SVA de 30 sau 40 mm [206].

Încă acum 10 ani Kehlet H. [2] raportează că 30% dintre pacienți acuză DPO severă după hernioplastia inghinală. În studiul nostru prevalența DPO severe ( $\geq$ 6 SVN) pentru pacienții după hernioplastie inghinală este de 14,8%. Discrepanțele dintre cifre ar putea fi explicate prin metodologia diversă a studiilor clinice, prin îmbunătățirea managementului DPO în ultimii ani sau, prin alegerea unui coridor diferit de valori atribuit DPO severe. De exemplu, un studiu recent [172] raportează prevalența DPO moderate după apendectomie 21,9%, fără a raporta prevalența DPO severe. Însă, este de menționat faptul că DPO moderată a fost considerată între 4 și 7 pe SVN, iar DPO severă la valori  $\geq$ 8 pe SVN. În studiul nostru prevalența DPO severe după apendectomie a fost calificată la SVN  $\geq$ 6 și a constituit 59,1%. Bisgaard T. și colegii [66] au raportat prevalențe ale DPO acute severe ( $>$ 50 mm SVA) după colecistectomia laparoscopică de 39% la 6 ore postoperator și 36% în primele 24 ore postoperator. În studiul nostru prevalența DPO acute severe (SVN  $\geq$ 6) după colecistectomia laparoscopică a fost de 46,6% [207]. Spre deosebire de hernioplastia inghinală tradițională și apendectomie, colecistectomia laparoscopică este catalogată ca intervenție chirurgicală miniinvazivă, deci mai puțin traumatică, și care, în ultimii ani, a devenit o tehnică intervențională de rutină pentru cazurile necomplicate de colecistită calculoasă. Prevalențele înalte ale DPOI postcolecistectomie laparoscopică ar putea fi explicate de asocierea durerii provenite nu doar din incizia pielii și stimularea noxică a lojei hepatice, ci și din necesitatea pneumoperitoneumului, asociat acestei tehnici, și iritarea diafragmei de gazul restant. Astfel, I. Cîndea și colegii (2011) [208] au examinat această ipoteză într-un studiu recent (n=85) împărțind pacienții în loturi cu presiuni ale



pneumoperitoneumului diferite: joasă (8 mmHg) și standard (14 mmHg). Grupul de autori au raportat intensități comparativ mai joase ale DPO, interval de timp fără durere mai mare, necesitate mai mica de suplimentare a analgezicelor în postoperator, consum redus de opioizi în grupul cu presiune joasă a pneumoperitoneumului. În cazul colecistectomiilor laparoscopice din studiul nostru presiunea pneumoperitoneumului a fost de 11-15 mmHg.

În studiul nostru analgezicele postoperatorii au fost administrate preponderent intramuscular. Dolin S. și colegii [205] (2002) au raportat într-o revistă a literaturii (165 studii clinice) ce a vizat managementul DPO (n=20000), pentru metoda intramusculară de administrare a analgezicului prevalențe ale DPO moderate și severe de 67,2 (58,1 – 76,2)%, pentru DPO severă 29,1 (18,8 – 39,4)%. Deci, chiar și trecut prin filiera acestui criteriu, la etapa actuală, managementul DPO necesită a fi îmbunătățit, dat fiind obținerea unor prevalențe net superioare celor citate (Tabelul 3.2). Pentru comparație, același grup de autori raportează următoarele prevalențe pentru alte metode de analgezie: PCA – DPO moderată și severă 35,8 (31,4 – 40,2)%, DPO severă 10,4 (8,0 – 12,8)%; analgezie epidurală – DPO moderată și severă 20,9 (17,8 – 24,0)%, DPO severă 7,8 (6,1 – 9,5)%. Și, în general, la nivel global, autorii raportează o tendință de reducere a prevalențelor însumate ale DPO moderate și severe cu un pas de 1,9 (1,1 – 2,7)% pentru fiecare an, începând cu anul 1973. Cu referire la metoda de administrare a analgezicului în postoperator, dacă este să ne referim la cazul particular al pacientului pediatric, imediat ce este posibil, se va trece la calea de administrare per os, intranasală sau plasture, pentru că, însăși administrarea intramusculară a medicamentului este o sursă de durere și stres pentru copil.

Strategiile de optimizare a managementului durerii perioperatorii includ și importanța evaluării DPO prin prisma tipului de chirurgie. În studiul nostru au fost incluse atât intervenții laparoscopice (colecistectomii), cât și tradiționale (apendectomii, herniotomii). Allvin R. și echipa [209] (2016) sa au evaluat și comparat intensitatea DPO în primele 24 ore după chirurgia laparoscopică vs. laparotomică. Așa cum pacienții din grupul chirurgiei tradiționale au beneficiat de anestezie generală combinată cu epidurală, ultima utilizată și ca tehnică analgezică în postoperator, s-au înregistrat scoruri joase ale DPO. Astfel, autorii conchid că tehnica chirurgicală nu influențează calitatea managementului DPO în primele 24 ore postoperator, cu condiția unei analgezii postoperatorii adecvate.

Tab. 3.6. Cea mai mare intensitate a DPO resimțită în Zi +1 postoperator.

Nr.	Tipul intervenției chirurgicale	n (%)	Fără durere (0)	Intensitatea durerii (puncte pe SVN)			
				Mică (1-2)	Moderată (3-5)	Severă $\geq 6$	Media
1	Colecistectomie	132 (46,3%)					
	-laparoscopică	131(45,97%)	9	17	44	61	5,4
	-laparotomică (conversie)	1 (0,36%)	0	0	1	0	5,0
2	Apendectomie	101 (35,4%)	7	6	26	62	5,8
3	Hernioplastie inghinală	22 (7,7%)	5	6	7	4	2,9
4	Hernioplastie ombelicală	3 (1,1%)	1	0	1	1	4,0
5	Amputare deget plantă	6 (2,1%)	1	1	2	2	4,3
6	Artroplastie genunchi	4 (1,4%)	0	0	1	3	7,3
7	Artroscopie genunchi	11 (3,9%)	3	4	2	2	2,5
8	Histerectomie	6 (2,1%)	1	1	0	4	6,2
	Total	285	27/285 (9,5%)	35/285 (12,3%)	84/285 (29,5%)	139/285 (48,1%)	

Notă: Intensitatea durerii a fost preluată din numărul de răspunsuri date la întrebarea din chestionarul calității analgeziei postoperatorii IPOQ „cea mai mare durere resimțită în Zi 1 postoperator” (285 răspunsuri valide completate). Momentul evaluării: 24±12 ore postoperator, cu condiția aflării cel puțin 6 ore în secția de profil.

Sommer M. și colegii (2008) [33] descriu prevalențe însumate ale DPO moderate și intense în prima zi postoperator în jur de 30%, Murray A. și echipa (2016) [159] raportează prevalențe de 62% pentru durerea moderată și severă. Bisgaard T. și echipa [155] (2005) raportează pe modelul colecistectomiei laparoscopice prevalențe însumate ale durerii moderate și severe de 60% în primele 24 ore postoperator. Întro revistă a literaturii Dolin S. și colegii (2002) [205] raportează prevalențe ale DPO moderate și severe în primele 24 de ore după intervenții chirurgicale majore de 30% (26-33%) și 11% (8-13%). În studiul nostru prevalența DPO moderate și severe atinge cifra de 29,5% și 48,1%, respectiv, sau, o prevalență însumată de 77,6%.

Și Zaslansky R. împreună cu echipa sa (2014) [210], pentru un centru medical din Israel, afișează DPO moderată și intensă în cazul a 70% din pacienți, dintre care severă (SVN  $\geq 6$ ) – 48% – datele fiind extrem de aproape cu cele din Republica Moldova.

Privit prin prisma unei variabilități mari ale intensității DPO în cadrul aceluiași intervenții chirurgicale, Tabelul 3.6, confirmă importanța informării și educării pacientului de a raporta durerea resimțită pe de o parte și obligația personalului medical de a identifica

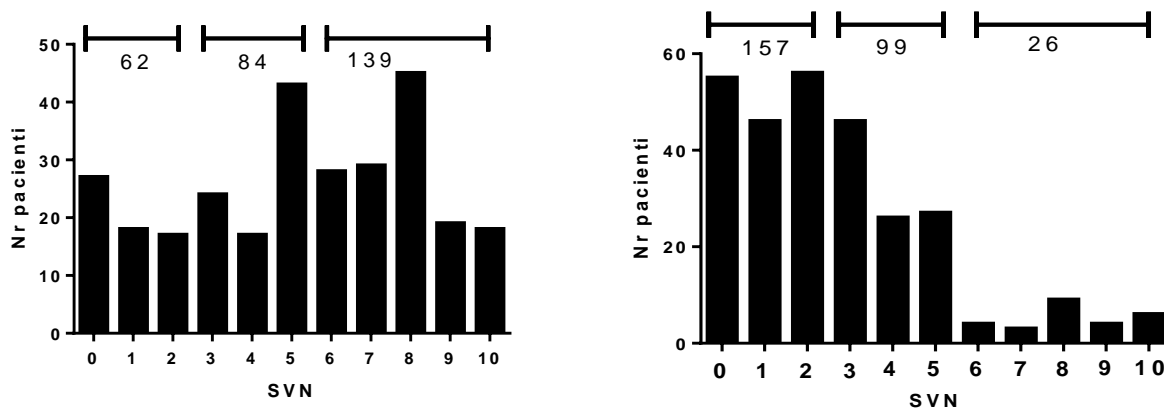
și cupa sindromul algic în timp util. Datele obținute în prezentul studiu pot fi utilizate pentru educarea și autosesizarea personalului medical în ceea ce privește DPOI și necesitatea analgeziei programate, conform unui protocol spitalicesc intern.

În majoritatea cazurilor, chestionarul IPOQ (engl. *International Pain Outcomes Questionnaire*) a fost completat de către pacienți de sinestătător. În cazurile când pacientul a fost incapabil să completeze chestionarul IPOQ din motive tehnice (de ex.:lipsa ochelarilor) sau medicale (durere intensă, stare generală alterată), ei au avut dreptul de a cere ajutorul investigatorului. Doar 6,1% pacienți (17/285) au solicitat ajutor (pacientul nu înțelegea scalele, nu avea ochelarii).

În studiul de față, 41,8% (119/285) dintre pacienți au resimțit DPOI pe o durată de mai mare de 12 ore în postoperator (Figura 3.3 A). Pentru comparație, Zaslansky R. și colegii (2014) [210] emit cifra de 23% din pacienți cu DPOI pe parcursul a  $\geq 50\%$  din Zi +1 postoperator. Fletcher D. și echipa sa [150] (2015) conchid că durata DPO acute severe în primele 24 ore postoperator este predictivă pentru cronicizare, iar pentru fiecare 10% de timp petrecut în DPO acută, probabilitatea de a rămâne cu DPOP crește la 30%.

Bisgaard T. și colegii săi [66] (2005) în studiul lor cu monitorizare la distanță de 12 luni după colecistectomia laparoscopică au constatat că anume suma intensităților durerii (SVA) a primelor 7 zile postoperatorii este predictivă pentru DPOP și nu intensitatea maximă a DPO. Acest lucru ar putea fi un indiciu că durata DPO este cea care influențează tranziția spre cronicizare. Rezultatele analizei datelor chestionarului calității analgeziei postoperatorii IPOQ sunt sistematizate în Figurile 3.2, 3.3 și 3.4.

Dolin S. și Cashman J. [211] (2005) raportează o revistă a literaturii evaluând tolerabilitatea managementului DPO prin prisma prevalențelor medii ale efectelor adverse ale analgezicelor pe un lot de aproape 100,000 de pacienți: greața (25,2 (19,3 – 32,1)%), voma (20,2 (17,5 – 23,2)%), sedarea medie (23,9 (23 – 24,8)%) sau severă (2,6 (2,3 – 2,8)%), pruritul (14,7 (11,9 – 18,1)%) etc. Prevalența efectelor adverse ale analgezicelor în Unitatea de Terapie a Durerii Acute ne furnizează indirect informație despre tehnica analgezică utilizată: administrarea de bolusuri i/v sau i/m, PCA sau analgezia epidurală. Totuși, studii comparative au conchis că senzația de greață și vomă la administrarea intramusculară a opioizilor nu este cu mult mai joasă decât cea asociată cu tehnica PCA [212]. Greața și voma postoperatorie necesită a fi studiate pe loturi de populație care beneficiază de intervenții chirurgicale majore [211]. Pentru evaluarea senzației de greață în studiul nostru am utilizat autoevaluarea cu un scor vizual numeric (Figura 3.4 A).



A. Cea mai intensă durere resimțită în perioada postoperatorie.

Notă: Chestionarul IPOQ: „Cea mai intensă durere resimțită în perioada postoperatorie”, (0 – nicio durere, 10 – cea mai intensă durere posibilă).

B. Cea mai slabă durere resimțită în perioada postoperatorie.

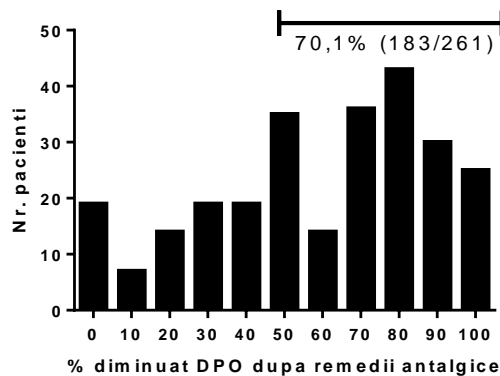
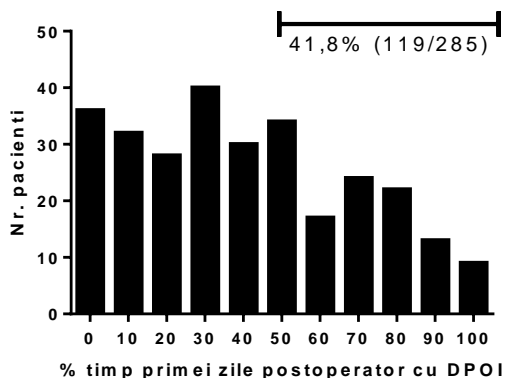
Notă: Chestionarul IPOQ: „Cea mai slabă durere resimțită în perioada postoperatorie”, (0 – nicio durere, 10 – cea mai intensă durere posibilă).

Fig. 3.2. Intensitatea DPO resimțită în primele 24 ore postoperator.

În perioada postoperatorie imediată sedarea este frecvent întânită, iar un vast studiu European [213] emite prevalențe ale sedării de până la 82%. Oricum, nu există un consens în ceea ce privește evaluarea sedării: catalogarea ca „absentă” sau „prezentă”; utilizarea de termeni descriptivi gen „sedare profundă”, „confuz” sau „dezorientat”; scala sedării din 3, 4 sau 5 puncte sau (mai rar) ca în cazul studiului dat, utilizarea scalei vizual analogice (0-10), de unde și diversitatea datelor raportate în studiile clinice. Importanță clinică prezintă sedarea excesivă, ea fiind iminentă pentru depresia respiratorie. În cazul administrării intramusculare a analgezicelor, studiile clinice raportează prevalențe ale sedării excesive între 0,6-48,0%, în studiul nostru 35,2% (99/281) (SVA $\geq$ 6) (Figura 3.4 B).

Pentru comparație, în cazul utilizării analgeziei epidurale, cifra variază între 0 și 46%, iar prevalențe relativ joase ale sedării excesive s-au asociat cu tehnica PCA 0-25,7% [211].

Un alt efect advers al medicației analgezice este pruritul, descris de pacienți ca extrem de neplăcut și care, de cele mai dese ori, este rezistent la antihistaminicele administrate. Figura 3.4 C redă intensitatea și frecvența cu care pacienții din studiul dat au acuzat prurit, iar prevalențele joase ar indica în primul rând o analgezie neadecvată, decât un success al antihistaminicelor. Totuși, dintre toate tehnicile de analgezie, administrarea intramusculară a medicației analgezice se asociază cu cele mai joase prevalențe ale pruritului.

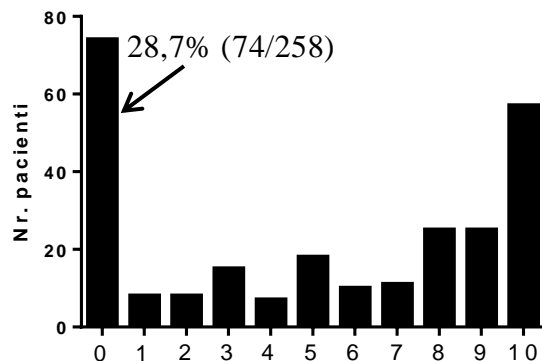


A. Timp (%) pe parcursul primei zile postoperator în care pacientul a resimțit DPOI.

Notă: Chestionarul IPOQ: „Încercuți cea mai bună estimare a % de timp când ați resimțit dureri mari în perioada postoperatorie”, (0 – nu am resimțit niciodată dureri mari, 100 – am resimțit tot timpul dureri mari).

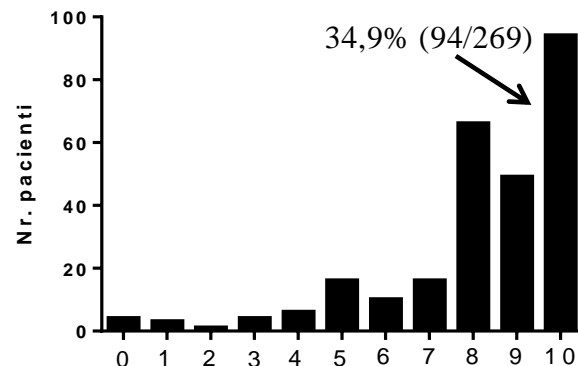
B. Cu cât (%) s-a diminuat DPO după diverse remedii antalgice (medicamentoase/nemedicamentoase).

Notă: Chestionarul IPOQ: „Cu cât vi s-a diminuat durerea în perioada postoperatorie”, (0 – nicio diminuare, 100 – diminuare completă).



C. Participarea la procesul de luare a deciziilor privind tratamentul DPO.

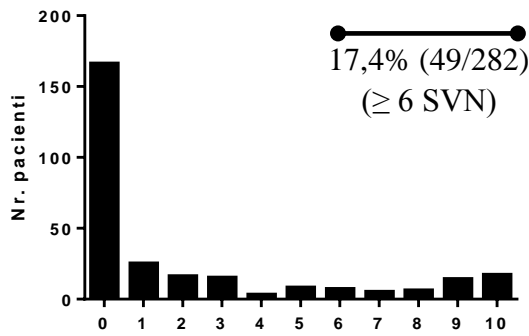
Notă: Chestionarul IPOQ: „Vi s-a permis să participați la decizii privind tratamentul durerii în măsura în care v-ați dorit?”, (0 – deloc, 10 – foarte mult).



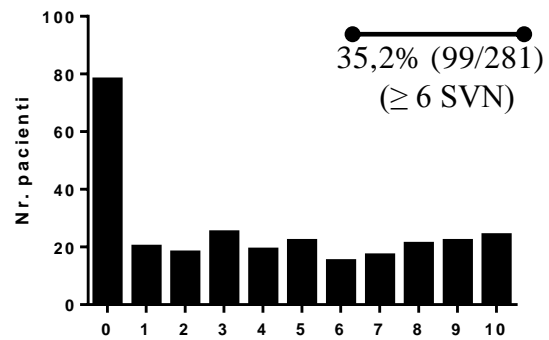
D. Gradul de satisfacție referitor la tratamentul DPO.

Notă: Chestionarul IPOQ: „Încercuți un singur număr care descrie gradul de satisfacție față de rezultatele tratamentului împotriva durerii primit în perioada postoperatorie”, (0 – extrem de nemulțumit, 10 – extrem de mulțumit).

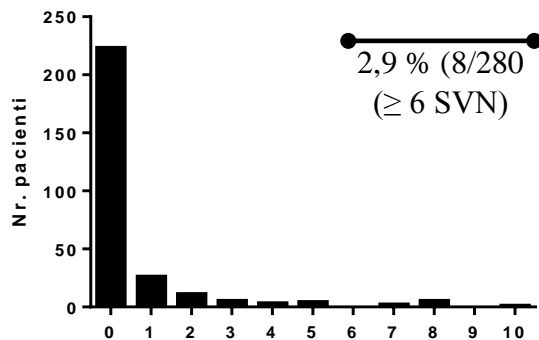
Fig. 3.3. Calitatea analgeziei postoperatorii.



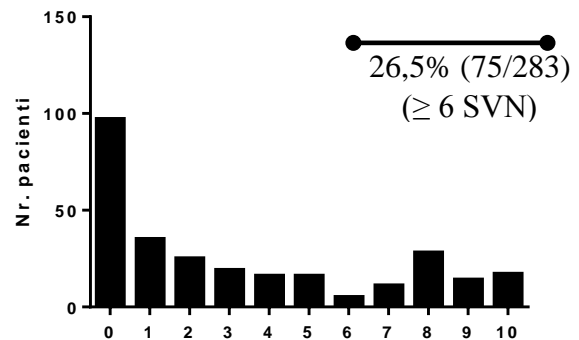
A. Tolerabilitatea managementului DPO prin prisma efectelor adverse: senzația de greață.  
 Notă: Chestionarul IPOQ: „Ați simțit greață în perioada postoperatorie?”, (0 – deloc, 10 – sever).



B. Tolerabilitatea managementului DPO prin prisma efectelor adverse: somnolența.  
 Notă: Chestionarul IPOQ: „Ați simțit somnolență în perioada postoperatorie?”, (0 – deloc, 10 – sever).



C. Tolerabilitatea managementului DPO prin prisma efectelor adverse: senzația de prurit.  
 Notă: Chestionarul IPOQ: „Ați simțit mâncărime în perioada postoperatorie?”, (0 – deloc, 10 – sever).



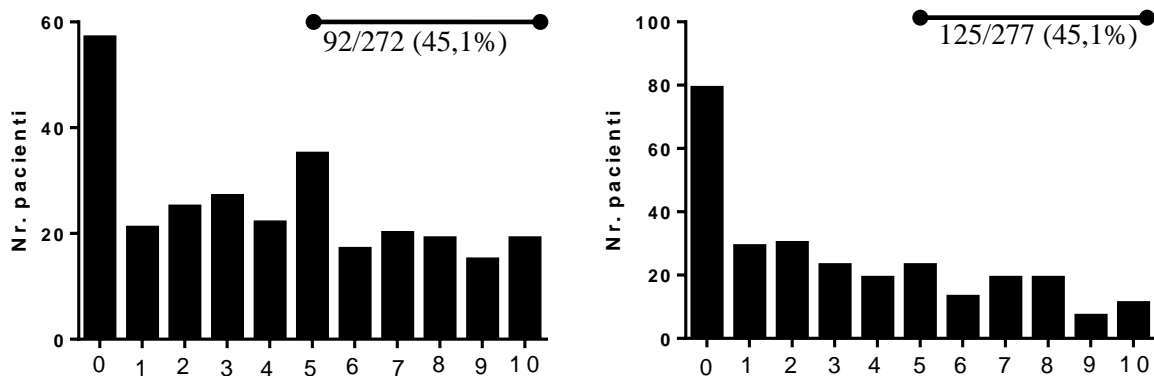
D. Tolerabilitatea managementului DPO prin prisma efectelor adverse: senzația de amețală.  
 Notă: Chestionarul IPOQ: „Ați simțit amețală în perioada postoperatorie?”, (0 – deloc, 10 – sever).

Fig. 3.4. Tolerabilitatea managementului DPO (prin prisma efectelor adverse).

În cadrul studiului a fost evaluat gradul de implicare a pacientului în deciziile despre tratamentul durerii resimțite (chestionarul IPOQ), astfel că, 28,7% (74/258) au declarat că nu li s-a permis absolut deloc să ia decizii privind tratamentul împotriva DPO resimțite, iar 21,7% (38/258) dintre pacienți au catalogat a fi avut implicare decizională minimă (Figura 3.3 C). În SUA, s-a definit conceptul de îngrijiri medicale centrate pe pacient (2001) [214] – „îngrijiri care sunt respectuoase și responsabile față de preferințele, necesitățile și valorile pacientului” și care oferă siguranța că „deciziile clinicistului sunt luate prin psima valorilor pacientului” – atenționând încă o dată importanța comunicării și conlucrării strânse dintre

pacient și medic cu obținerea parametrilor de rezultat optimi pentru situația clinică concretă. În studiul lui Flierler W. J. și echipei sale (2013) [215] 94% dintre pacienți și-au dorit implicarea în procesul medical decizional, ulterior raportându-se rate de 12% și 88% pentru „satisfăcut” și „foarte satisfăcut”. Iar pentru a lua o decizie informată, pacientul trebuie educat sistematizat și continuu referitor la opțiunile medicale propuse la moment. În studiul nostru 28,0% (78/279) din pacienți nu au primit nici un fel de informație referitor la DPO, iar 23,7% (67/282) au declarat că și-ar fi dorit să fi primit mai multă informație despre durere. Deși 34,9% (94/269) dintre pacienți s-au declarat a fi „extrem de mulțumiți” față de rezultatele tratamentului împotriva DPO (Figura 3.3 D), la întrebarea dacă au „utilizat remedii nemedicamentoase” pentru ameliorarea durerii, 50,4% (141/280) au răspuns afirmativ, bifând mai multe opțiuni concomitent. Dintre acestea: aplicații reci (19), aplicare de căldură (18), discuții cu personalul medical (82), discuții cu prieteni sau rude (104), distragerea atenției cu televizorul/citit/muzică (47), meditație (10), plimbări (37), tehnici de relaxare (41), respirație profundă (27), rugăciune (46), masaj (13), vizualizare (3). Managementul precar al DPO acute poate duce la dezvoltarea DPOP. Tranziția durerii de la acută la cronică este complexă și incomplet studiată, dar, mecanismele biologice implicate includ neuroplasticitatea, modularea durerii, sensitizarea centrală și teoria neuromatrixului durerii, care, insistă că durerea este produsă de impulsurile unei rețele neuronale cerebrale distribuite larg și anume aceasta explică eficiența metodelor de terapie non-farmacologică a durerii [216]. Teoria neuromatrixului implică modelul biopsihosocial al durerii stabilit pentru durerea cronică, dar, care poate fi aplicat și pentru durerea acută. Acest model susține că este o corelare strânsă dintre aspectele anatomice și fiziologice ale durerii, procesele psihologice interne ale pacientului și interacțiunea lui cu factorii de mediu – toate trei importante în egală măsură [217].

Experiența dureroasă poate afecta starea de spirit și emoțiile pacientului. Pe 33,8% (92/272) dintre pacienți durerea i-a făcut să se simtă neajutorați (Figura 3.5 A), iar în 45,1% (125/277) cazuri durerea a creat un sentiment de îngrijorare extremă (Figura 3.5 B). Analgezia postoperatorie adecvată protejează pacientul împotriva depresiei postoperatorii. Royse C. și colegii [218] (2007) au investigat efectele epiduralei toracice înalte vs. PCA timp de 3 zile după by-pass aortocoronarian. În grupul pacienților care au beneficiat de analgezie cu epidurală toracică înaltă, care oferă o analgezie excelentă în majoritatea cazurilor, s-au înregistrat prevalențe joase ale depresiei la mai mult de 6 luni în postoperator, comparativ cu lotul de pacienți analgizat cu tehnica PCA, unde, cuparea durerii a fost mult mai variabilă.



A. DPO a creat sentimentul de neajutorare  
 Notă: Chestionarul IPOQ: „DPO v-a determinat să simțiți neajutorare”, (0 – nu m-a incomodat deloc, 10 – m-a incomodat în totalitate).

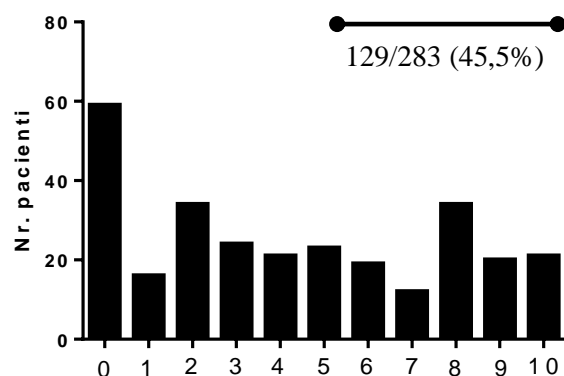
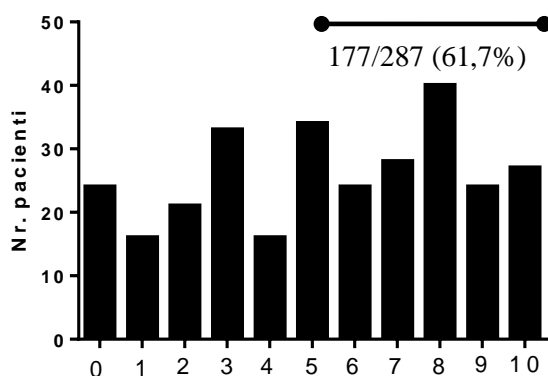
B. DPO a creat sentimentul de îngrijorare  
 Notă: Chestionarul IPOQ: „DPO v-a determinat să simțiți un sentiment de de îngrijorare”, (0 – nu m-a incomodat deloc, 10 – m-a incomodat în totalitate).

Fig. 3.5. Componentul afectiv al DPO.

Owen H. și colegii (1990) [219] au studiat eficiența analgeziei în dependență de schema de prescriere: programată sau la cerere. Astfel că, frecvența medie a administrării intramusculare a opioidelor a fost de 2,7/24 ore sau 1 dată în 8 ore și 53 minute. Majoritatea pacienților abordau tactica de așteptare, răbdând până durerea ajungea la intensitate maxima și numai după aceasta comunicau personalului medical că ar avea nevoie de analgezie.

În studiul nostru am evaluat cum intensitatea DPO poate afecta mobilizarea, deci și recuperarea, în perioada postoperatorie imediată (Figura 3.6). DPO a incomodat în măsură mare ( $\geq 5$  SVN) 61,7% (177/287) pacienți să efectueze activități în pat precum ridicarea, schimbarea poziției sau întoarcerea (Figura 3.6. A) și doar 8,3% (24/287) nu s-au simțit limitați deloc în mișcare. De asemenea, DPO a împiedicat în mare măsură ( $\geq 5$  SVN) tusea în cazul a 45,5% (129/283) pacienți (Figura 3.6. B) și somnul în 33,1% (94/284) cazuri (Figura 3.6). Conform chestionarului IPOQ, 17,13% (49/286) dintre pacienți nu au coborât din pat în perioada postoperatorie. Iar dintre cei care au coborât din pat (237/286) DPO a incomodat considerabil ( $\geq 5$  SVN) să efectueze activități în afara patului (mers, stat pe scaun, stat în fața chiuvetei) pe 53,6% (127/237) dintre respondenți (Figura 3.6 D).



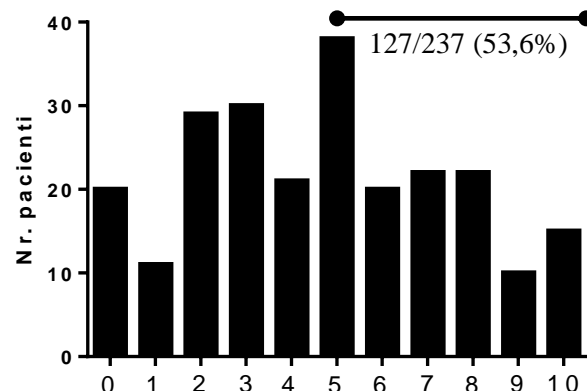
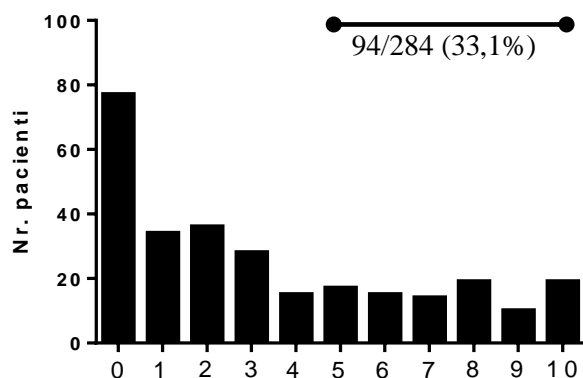


A. DPO a împiedicat mișcarea: întoarcerea, ridicarea, schimbarea poziției în pat.

Notă: Chestionarul IPOQ: „DPO v-a incomodat sau v-a împiedicat să efectuați activități în pat precum întoarcere, ridicare, schimbarea poziției?”, (0 – nu m-a incomodat deloc, 10 – m-a incomodat în totalitate).

B. DPO a împiedicat tusea sau inspirul adânc.

Notă: Chestionarul IPOQ: „DPO v-a incomodat sau v-a împiedicat să respirați adânc sau să tușiți?”, (0 – nu m-a incomodat deloc, 10 – m-a incomodat în totalitate).



C. DPO a împiedicat somnul.

Notă: Chestionarul IPOQ: „DPO v-a incomodat sau v-a împiedicat să dormiți”, (0 – nu m-a incomodat deloc, 10 – m-a incomodat în totalitate).

D. DPO a împiedicat să efectuați activități în afara patului.

Notă: Chestionarul IPOQ: „DPO v-a incomodat sau v-a împiedicat să efectuați activități în afara patului, precum mers, stat pe scaun, stat în fața chiuvetei”, (0 – nu m-a incomodat deloc, 10 – m-a incomodat în totalitate).

Fig. 3.6. Impactul DPO asupra activităților în afara patului.

Scopul managementului DPO acute este eliminarea și/sau reducerea durerii cu efecte adverse minimale, existând o serie de molecule (opioide și non-opioide), căi de administrare (orală, intravenoasă, neuraxială, locoregională) și metode (analgesia controlată de pacient sau „la necesitate”). Tradițional, analgesia postoperatorie este bazată

pe opioizi, dar, în ultimul timp, tot mai multe dovezi apar în favoarea abordării multimodale, în idea de a reduce din efectele secundare ale  $\mu$ -agoniștilor (greața, voma, ileusul etc.), dar cu scoruri ale durerii îmbunătățite.

Studiile arată că personalul medical evaluează durerea pacienților foarte rar și, chiar și atunci când acest lucru se respectă, intensitatea durerii nu se documentează în fișa medicală a pacientului [220]. Ar fi indicat ca evaluarea să se realizeze cu instrumente standardizate, așa cum sunt scalele unidimensionale (SVA, SVN), și neapărat cu o uniformitate în interpretarea rezultatelor. În studiul său „Change Pain”, Varrassi G. și colegii (2010) [221] au interviuat medicii (n=2919) rugându-i să indice pe SVN (din 11 puncte) unde începe durerea intensă și au obținut răspunsuri cuprinse între 4 și 8. În această ordine de idei, studenții, medicii rezidenți și medicii specialiști ar trebui să beneficieze de module educative în domeniul prevenirii, evaluării și tratamentului durerii, atât în cadrul studiilor universitare, cât și celor postuniversitare, de perfecționare medicală continuă. Un studiu care a vizat 242 instituții de pregătire a cadrelor medicale din 15 țări europene a constatat că în 55% cazuri problema gestionării sindromului algic a fost discutată tangențial doar în cadrul modulelor nespecializate pe durere, iar în 7% din cazuri nu s-a detectat nicio evidență a predării acestei materii [222]. Managementul durerii este o entitate multidisciplinară. Analiza factorilor de risc, prevenirea, evaluarea și tratamentul durerii constituie o competență prețioasă care este recomandată a fi deținută de specialiști în diverse domenii: medicii ATI (Anestezie Terapie Intensivă), chirurgie, obstetrică și ginecologie, pediatru, oncolog, traumatolog, medicina de urgență, medicul terapeut, medicul de familie, reumatolog, neuropatolog etc.

Unitatea de Terapie a Durerii Acute reprezintă o echipă de specialiști certificați în cadrul spitalului care este dedicată în totalitate managementului durerii acute, având responsabilitatea de a monitoriza, evalua, educa, preveni și trata zilnic pacienții aflați în durere acută – toate acestea fiind ajustate la condiția clinică a pacientului și a tehnicilor analgezice pe care le poate oferi instituția medicală [223]. Tot această echipă este responsabilă și pentru evaluarea preoperatorie a pacientului în vederea depistării factorilor de risc pentru DPOI sau susceptibilității cronicizării durerii. O altă preocupare este asigurarea securității pacientului în cadrul tehnicilor analgezice prescrise. De aceea, este important și training-ul personalului medical în ceea ce privește evaluarea, documentarea și tratamentul durerii acute; cu analiza și evaluarea continuă a rezultatelor și calității managementului durerii [223]. Primele Unități de Terapie a Durerii Acute au fost instituite acum 30 de ani și studiile clinice au demonstrat că abordarea organizatorică prin crearea

unei structuri separate responsabilă de cuparea sindromului algic duce la scoruri ale durerii mult îmbunătățite și prevalențe mici ale DPO. Tratatamentul durerii acute și subacute (zi 14 postoperator) după externarea pacientului reprezintă o problemă majoră, nerecunoscută și încă neexplorată, în special dacă ne referim la chirurgia de ambulator.

Un studiu European care a inclus 746 de spitale a conchis cum că managementul DPO este suboptimal. Printre problemele raportate în acest studiu, Benhamou D. și colegii [224] (2008) au atras atenția asupra absenței evaluării durerii (34% dintre instituțiile medicale), absenței documentării durerii (56%) și lipsa protocoalelor scrise de analgezie (75%). Date asemănătoare au parvenit de la un alt studiu din SUA care a urmărit 301 instituții medicale (dintre care 101 universitare): absența protocoalelor scrise (45%), iar analgezia intravenoasă PCA a fost metoda cea mai frecvent utilizată și era administrată de chirurghi în 75% dintre instituții [54].

Datele obținute în studiul nostru confirmă importanța indicatorilor calității serviciilor medicale prestate raportați de către pacient: gradul de satisfacție al pacientului, calitatea recuperării postoperatorii și calitatea vieții la distanță de intervenția chirurgicală. Studiile clinice au demonstrat că scorurile reduse ale DPO acute sunt cei mai buni predictorii ai gradului de satisfacție a pacienților și a unei calități a vieții net superioare [225]. La moment, sunt extrem de puține studii publicate cu date despre parametrii postoperatori de rezultat raportați de către pacienți [226], de aceea, studiul nostru completează acest gol informațional atât la nivel național, cât și internațional.

Este de menționat faptul că sunt anumite grupe de pacienți cu risc major de tratament suboptim al DPO: parturientele, pacienții pediatrici, vârstnicii, pacienții cu toleranță la opioide și pacientul chirurgiei ambulatorii.

Îmbunătățirea calității managementului DPO necesită schimbări radicale, care implică deopotrivă pacientul (prin educarea lui în durere), cliniciștii, administrația instituției medicale, resursele umane, investiții economice și, la necesitate, legislația [94]. Astfel, în 2002 a fost înregistrat un mic progres prin adăugarea în lista drepturilor pacientului și „dreptul de a evita suferința și durerea inutile” [137]. Italia, de exemplu, a mers și mai departe: Legea 38/2010 obligând personalul medical să ofere accesul la terapia durerii și să înregistreze „caracteristicile durerii monitorizate și evoluției acesteia pe parcursul spitalizării, dar și a tehnicilor și medicației analgezice utilizate, cu indicarea exactă a dozelor și a eficienței acestora” [138].

### 3.4. Concluzii la capitolul 3

Implementarea metodelor de screening preoperatorii relevante poate facilita abordarea terapeutică a durerii, cu direcționare țintită în cazul persoanelor cu risc înalt pentru DPOI și poate duce la o reabilitare mult îmbunătățită a pacienților în postoperatoriul precoce cu reducerea morbidității și mortalității atât pe termen scurt, cât și pe termen lung.

1. Din parametrii preoperatorii ce țin nemijlocit de pacient s-au confirmat în calitate de factor de risc pentru DPOI: factori psihoemoționali (depresie, anxietate, pesimism, teama de durere) și de personalitate a pacientului (personalitatea hipervigilentă, stările emoționale date de subscorurile PCS: magnificare, ruminare, neajutorare), nivelul studiilor (primare, medii), existența unei dureri preoperatorii intense și consumul de analgezice în preoperator.
2. Dintre factorii de risc postoperatorii pentru DPOI s-au confirmat statutul psihoemoțional alterat (anxietatea postoperatorie), durerea intensă la trezirea din anestezie, componentul neuropat acut al durerii și factori ce țin de fiziopatologia perioadei postchirurgicale imediate (vomă, pareza intestinală  $\geq 48$  ore, febră  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , somnolență și insomnie postoperatorie).
3. Insomnia preoperatorie, oboseala cronică, suportul psihosocial absent, intervenția amânată, vârsta  $< 55$  ani, cel puțin 2 intervenții chirurgicale în antecedente; hipertensiunea arterială, BMI  $\geq 30$ , risc sporit complicații trombotice, tipul de anestezie (totală intravenoasă, locoregională, neuraxială), urgența intervenției, durata intervenției ( $\geq 60$  minute), utilizarea anumitor hipnotice (tiopental sodiu, ketamină), consum intraoperator mare de opioid (fentanil  $\geq 1000$   $\mu\text{g}$ ), trezire prelungită din anestezie  $\geq 60$  minute, incizie  $\geq 10$  cm, greața postoperatorie, factori de mediu (iluminarea naturală, iluminare nocturnă) nu au fost identificați drept factori de risc pentru DPOI.

În măsura posibilităților, DPO acută ar trebui prevenită, iar în cazul când acest lucru este imposibil, va fi evaluată cu acuratețe și cupată rapid pentru a evita complicațiile, a preveni cronicizarea și astfel, a reduce povara financiară asupra societății. În acest sens, rezultatele obținute vin să detalizeze cunoștințele despre durere, dând direcții clare procesului de optimizare a protocoalelor pentru DPO acută.

Detectarea și evaluarea prezenței, tipului și intensității durerii preoperatorii în cadrul vizitei preanestezice ar permite stratificarea pacienților și alegerea țintită a moleculei analgezice corespunzătoare. De asemenea, urmărirea evoluției intensității DPO acute în

repaos și la mobilizare, a DPO subacute ne-ar permite depistarea în timp util a pacienților cu risc crescut pentru dezvoltarea DPOP.

Aproape 3 decenii de cercetări în domeniul gestionării DPO s-au axat pe farmacoterapia cu molecule analgezice noi sau combinarea celor vechi, pe tehnici de administrare și aspecte de organizare [133, 227]. În pofida resurselor extensive utilizate pentru a implementa tehnica PCA (analgezia controlată de pacient), a tehnicilor noi de administrare neuraxială, a analgeziei multimodale și coanalgezicelor, apariției ghidurilor de management al DPO, privite prin prisma indicilor perioadei postoperatorii imediate, sunt mai mult decât modeste. Cuparea insuficientă a DPO s-ar putea datora fie răspunsului neadecvat la analgezice, fie unui răspuns exagerat la durere. De aceea, una din direcțiile pentru viitor ar fi cercetarea cantitativă a nivelului bazal (preoperator) al percepției dureroase la pacient, al răspunsului individual la durere (prag și toleranță), care, s-ar părea că ar putea fi de valoare în prognozarea intensității DPO așteptate și a necesarului de analgezice.

#### 4. PREVALENȚA, FACTORII DE RISC ȘI CALITATEA VIETȚII PACIENȚILOR CU DURERE POSTOPERATORIE PERSISTENTĂ LA 3 ȘI 6 LUNI DUPĂ INTERVENȚIE

##### 4.1. Prevalența durerii postoperatorii persistente la 3 luni postoperator

Prevalența DPOP la 3 luni după intervenția chirurgicală a fost de 38/75 (50,7%) dintre care: durere de intensitate mică 28/38 (73,7%), moderată 9/38 (23,7)% și intensitate severă 1/38 (2,6%). DPOP i se atribuie calificativul de intensă la o valoare  $\geq 5$  pe SVN. Astfel, la 3 luni postoperator 10,5% (4/38) din cei care au constatat persistența durerii au autoevaluat-o ca intensă. Intensitatea durerii a fost preluată din chestionarul BPI: „*durerea minimă resimțită de pacient pe parcursul întregii zile*” la 3 luni postoperator (intensitate mică (1-2), moderată (3-5), severă  $\geq 6$  (SVN)) (Tabelul 4.1). Tabelul 4.2 urmărește DPOP (41/75, 54,7%) la 3 luni postoperator prin prisma „*durerii medii resimțită de către pacient pe parcursul întregii zile*” – item preluat din chestionarul BPI (intensitate mică (1-2), moderată (3-5), severă  $\geq 6$  (SVN)). Tabelul 4.3 relatează prevalența DPOP (44/75, 58,7%) la 3 luni distanță de intervenția chirurgicală prin intermediul itemului „*durerii maxime resimțite de către pacient pe parcursul întregii zile*”, chestionar BPI (intensitate mică (1-2), moderată (3-5), severă  $\geq 6$  (SVN)). Totuși, pentru a nu supraestima prevalența DPOP, pentru raportarea definitivă a rezultatelor lucrării ne-am condus de Tabelul 4.1 („*durerea minimă resimțită de către pacient pe parcursul întregii zile*”).

Ultimele decenii ne-au impus să recunoaștem că durerea postoperatorie cronică este o problemă semnificativă. Domeniul dat de cercetare rămâne a fi complex și, cu toate că a crescut cu mult calitatea studiilor clinice efectuate, mai sunt încă multe dificultăți.

Prima lucrare despre DPOP a fost publicată acum 20 de ani de către Crombie (1999) [5] și a dat startul unei serii întregi de cercetări și publicații în domeniu, ceea ce servește ca cea mai bună dovadă a acceptării și recunoașterii că și DPOP reprezintă un important parametru de rezultat al intervențiilor chirurgicale.

În 2016 Oliver J. și colegii [228] fac publice rezultatele unui studiu ce a vizat consultația preanestezică primară și care revelează că 80% dintre pacienți nu au avut nicio discuție despre probabilitatea dezvoltării unei DPOP, 43% dintre respondenți și-au autoapreciat acest risc ca fiind sub 10%, iar 23% dintre pacienți și-au apreciat riscul ca fiind egal cu zero. Mai mult, 65% dintre intervievați au afirmat că și-ar fi dorit să fi fost anunțați despre riscul ipotetic de a dezvolta DPOP pentru că această informație le-ar fi putut influența decizia de a renunța, când situația ar fi permis, la intervenția chirurgicală. Cu toate

că riscul de a dezvolta DPOP nu este verbalizat, acesta este cu mult mai mare decât riscul unor alte complicații ca hemoragia severă sau probabilitatea unei infecții [229].

Așa cum unul din obiectivele studiului a fost determinarea prevalenței DPOP pe o populație chirurgicală autohtonă, nu am impus restricții în ceea ce privește tipul de intervenții chirurgicale și nu am limitat studiul la un singur tip de chirurgie. În același timp, anumite tipuri de intervenții chirurgicale se asociază mai frecvent cu dezvoltarea DPOP: chirurgia ortopedică, chirurgia toracică etc [1, 17]. De asemenea, abordul chirurgical, tehnica chirurgicală și extinderea leziunilor tisulare ar putea avea rol important în declanșarea mecanismelor de cronicizare a DPO acute [2, 33]. Pentru a exclude riscul unei supraestimări a prevalenței DPOP, intervențiile majore au fost excluse. Populația chirurgicală studiată a inclus în mare parte trei grupuri de intervenții chirurgicale:

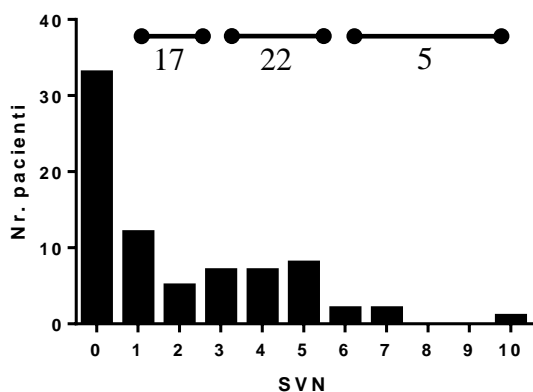
- 1) intervenții cu risc crescut de a dezvolta DPOP, adesea cu component neuropat (hernioplastia inghinală tradițională [84]);
- 2) intervenții chirurgicale miniinvazive, dar pentru care au fost deja câteva cazuri de DPOP înregistrate în clinica noastră (colecistectomia laparoscopică [155]);
- 3) intervenții chirurgicale cu argument anatomic de probabilitate a lezării nervilor (apendectomia tradițională, hernioplastia inghinală tradițională) [2].

Cu toate acestea, însăși abordul chirurgical cu probabilitatea leziunii de nerv nu duce la persistența DPO decât în 10% din cazuri [13].

În studiul nostru prevalența DPOP la 3 luni postoperator după hernioplastia inghinală este de 7,4% (2/27). Kehlet H. și colegii au raportat încă în 2006 prevalențe ale DPOP după hernioplastia inghinală de 10,0% [2]. Bugada D. și colegii au obținut prevalențe ale DPOP de 9,3% la 3 luni postintervențional după hernioplastia inghinală deschisă [230] (2016).

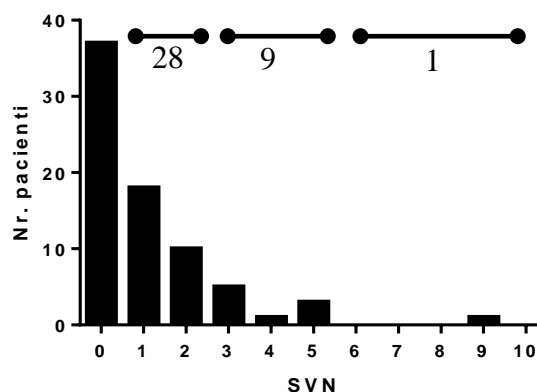
Duale C. și colegii (2014) [153] raportează prevalența DPOP la 3 luni postoperator după colecistectomia laparoscopică de 14,1%, datele comparabile cu studiul nostru – 16,8% (22/131).

Deși a fost studiată și raportată în cadrul grupului de chirurgie abdominală, totuși, nici un studiu nu raportează prevalența selectivă pentru DPOP după apendectomie, în studiul nostru a fost obținută prevalența de 6,7% (7/105) la 3 luni distanță de intervenția chirurgicală.



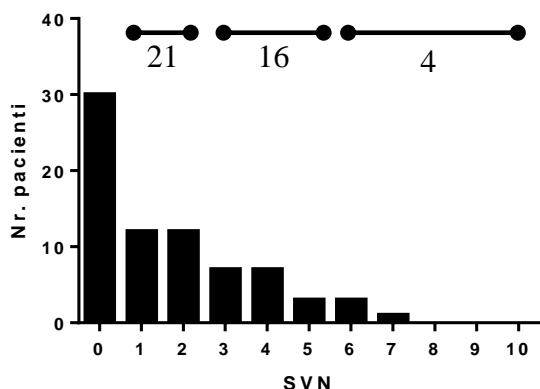
A. DPOP maximă resimțită în 24 ore la 3 luni postoperator.

Notă: Chestionarul BPI: „Vă rugăm să apreciați durerea Dvs prin încercuirea cifrei care reflectă cel mai bine cea mai puternică durere resimțită în ultimele 24 ore”, (0 – fără durere, 100 – durere maximal imaginabilă).



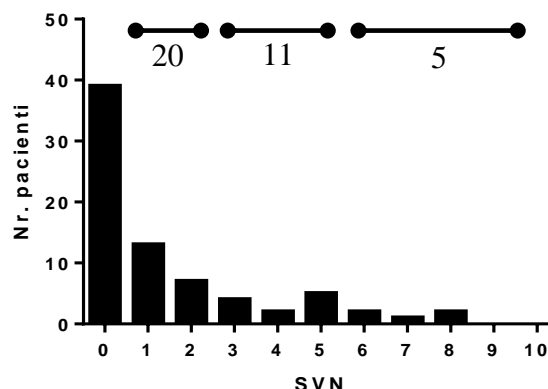
B. DPOP minimă resimțită în 24 ore la 3 luni postoperator.

Notă: Chestionarul BPI: „Vă rugăm să apreciați durerea Dvs prin încercuirea cifrei care reflectă cel mai bine cea mai slabă durere resimțită în ultimele 24 ore”, (0 – fără durere, 100 – durere maximal imaginabilă).



C. DPOP medie resimțită în 24 ore la 3 luni postoperator.

Notă: Chestionarul BPI: „Vă rugăm să apreciați durerea Dvs prin încercuirea cifrei care reflectă cel mai bine intensitatea medie a durerii resimțite în ultimele 24 ore”, (0 – fără durere, 100 – durere maximal imaginabilă).



D. Intensitatea DPOP resimțite în momentul completării chestionarului (3 luni postoperator).

Notă: Chestionarul BPI: „Vă rugăm să apreciați durerea Dvs prin încercuirea cifrei care reflectă cel mai bine intensitatea durerii resimțite chiar în această clipă”, (0 – fără durere, 100 – durere maximal imaginabilă).

Fig. 4.1. Prevalența și intensitatea DPOP la 3 luni postoperator.

Prevalența DPOP la 3 luni postoperator și variabilitatea intensității ei pe parcursul a 24 ore (durere minimă, medie și maximă resimțită, inclusiv în momentul completării chestionarului BPI) sunt redată în Figura 4.1.



## 4.2. Prevalența durerii postoperatorii persistente la 6 luni postoperator

Prevalența DPOP la 6 luni după intervenția chirurgicală a fost de 24/50 (48,0%) dintre care: durere de intensitate mică 16/24 (66,7%), moderată 5/24 (20,8)% și intensitate severă 3/24 (12,5%). Dintre aceștia, 20,8% (5/24) au acuzat o DPOP intensă ( $\geq 5$  SVN) (Tabelul 4.1). Intensitatea durerii a fost preluată din chestionarul BPI: „*durerea minimă resimțită de pacient pe parcursul întregii zile*” la 6 luni postoperator (intensitate mică (1-2), moderată (3-5), severă  $\geq 6$  (SVN)). Prevalențe similare (40,5%) ale DPOP au fost raportate și de alte studii [184] la 6 luni postoperator. Tabelul 4.2 redă DPOP (26/50, 52,0%) la 6 luni postoperator prin prisma „*durerii medii resimțită de către pacient pe parcursul întregii zile*” – item preluat din chestionarul BPI (intensitate mică (1-2), moderată (3-5), severă  $\geq 6$  (SVN)). Tabelul 4.3 relatează prevalența DPOP (24/50, 48,0%) la 6 luni distanță de intervenția chirurgicală prin intermediul itemului „*durerii maxime resimțite de către pacient pe parcursul întregii zile*”, chestionar BPI (intensitate mică (1-2), moderată (3-5), severă  $\geq 6$  (SVN)). Totuși, pentru a nu supraestima prevalența DPOP la 6 luni postoperator, pentru raportarea definitivă a rezultatelor lucrării ne-am condus de Tabelul 4.1 („*durerea minimă resimțită de către pacient pe parcursul întregii zile*”).

Duale C. și colegii (2014) [153] raportează prevalența DPOP după colecistectomie laparoscopică la 6 luni postoperator de 12,6 %, cifră comparativă cu studiul nostru – 10,7% (14/131). Pentru hernioplastia inghinală au fost raportate prevalențe de 15-53% [73, 231] la 6 luni postoperator, în studiul nostru pentru aceeași perioadă de timp 1 pacient a raportat DPOP (1/27). Pentru apendectomie am obținut prevalența DPOP de 2,9% (3/105) la 6 luni distanță de intervenția chirurgicală.

Teoretic, numărul de pacienți cu DPOP la 3 și 6 luni postoperator ar putea fi mai mare, dat fiind faptul că a fost colectat prin prisma formulărilor „*durerea minimă resimțită*” și „*durerea medie resimțită*” din chestionarul BPI, iar durerea minimă sau medie pe parcursul unei zile ar putea echivala și cu zero inclusiv. Prevalențele DPOP variază de la un studiu la altul, iar acest fenomen ar putea fi explicat de criteriile de definire ale DPOP care, au evoluat în ultimii ani, momentul evaluării durerii cronice în perioada postoperatorie tardivă, dar și de intensitatea raportată a DPOP: depistăm cifre înalte ale DPOP în general și cifre comparativ mai mici dacă se raportează doar DPOP moderată sau severă.

Tab. 4.1. Nr. pacienți cu DPOP (minimă în 24 ore) la 3 și 6 luni, în dependență de tipul de intervenție chirurgicală.

Nr. Tipul de intervenție	n (%)	Intensitatea durerii, puncte pe SVN					
		Mică (1-2)		Moderată (3-5)		Severă ( $\geq 6$ )	
		3 luni	6 luni	3 luni	6 luni	3 luni	6 luni
1	Colecistectomie	133 (45%)					
	-laparoscopică	17	10	4	2	1	2
	-laparotomică (conversie)	0	0	0	0	0	0
2	Apendectomie	6	1	1	2	0	0
3	Hernioplastie inghinală	2	1	0	0	0	0
4	Hernioplastie ombelicală	0	0	0	0	0	0
5	Amputare deget plantă	0	0	0	0	0	0
6	Artroplastie genunchi	0	1	0	0	0	0
7	Artroscopie genunchi	3	3	4	1	0	1
8	Histerectomie	0	0	0	0	0	0
	Total	28	16	9	5	1	3

Cu DPOP la 3 și 6 luni 38 și 24 pacienți, respectiv.

Notă: Intensitatea durerii a fost preluată din chestionarul *BPI* „durerea minimă resimțită de pacient pe parcursul întregii zile” la 3/6 luni postoperator.

Contrar celor raportate anterior [41, 42, 85], în studiul nostru nu am obținut prevalențe înalte pentru DPOP după histerectomie și amputarea de degete (plantă), însă aceasta poate fi explicat prin mărimea mică a loturilor. În schimb, în cazul intervențiilor pe aparatul locomotor (artroplastia de genunchi, artroscopia de genunchi) au fost înregistrate cazuri de cronicizare a DPO în pofida lotului mic de pacienți, indicând că chirurgia ortopedică este asociată unui risc înalt de a dezvolta DPOP, constatare concordantă cu datele existente în literatură [150]. Deși considerată mai puțin traumatică, colecistectomia laparoscopică s-a asociat cu prevalențe înalte ale DPOP la 3 și 6 luni postoperator. Așadar, gestionarea eficientă a DPO acute este extrem de importantă, inclusiv și în cazul intervențiilor considerate minore, dar care trebuie abordate cu rigori maxime.

Prevalența DPOP la 6 luni postoperator și variabilitatea intensității ei pe parcursul a 24 ore sunt redată în Figura 4.2.

Date completate integral atât pentru 3 luni, cât și pentru etapa de la 6 luni au fost valabile pentru 32 de pacienți, ceea ce constituie 10,8% (32/296 înrolați în Zi 1). În studiul multicentric al lui Fletcher (2015) [150] au fost disponibile doar 22,5% (701/3120 înrolați inițial) dosare complete pentru ambii timpi de monitorizare (la 6 și 12 luni).

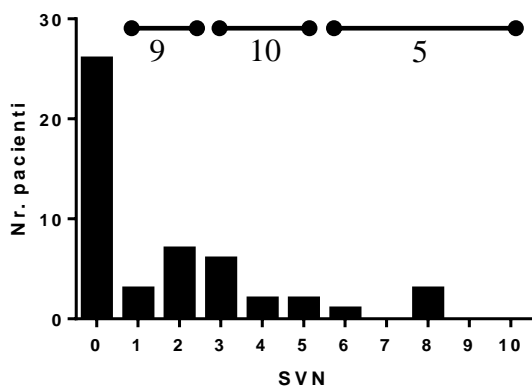
Tab. 4.2. Nr. pacienți cu DPOP (medie în 24 ore) la 3 și 6 luni, în dependență de tipul de intervenție chirurgicală.

Nr.	Tipul intervenției	n (%)	Intensitatea durerii, puncte pe SVN						
			Mică (1-2)		Moderată (3-5)		Severă ( $\geq 6$ )		
			3 luni	6 luni	3 luni	6 luni	3 luni	6 luni	
1	Colecistectomie	133 (45%)							
	-laparoscopică	131(44,30%)	15	6	8	6	4	2	
	-laparotomică (conversie)	2 (0,70%)	1	0	0	0	0	0	
2	Apendectomie	105 (35,5%)	2	2	1	1	0	1	
3	Hernioplastie inghinală	27 (9,10%)	1	1	1	0	0	0	
4	Hernioplastie ombelicală	3 (1%)	0	0	0	1	0	0	
5	Amputare deget plantă	6 (2%)	0	0	0	0	0	0	
6	Artroplastie genunchi	4 (1,35%)	0	1	1	0	0	0	
7	Artroscopie genunchi	12 (4,05%)	2	2	5	2	0	1	
8	Histerectomie	6 (2%)	0	0	0	0	0	0	
	Total	296	21	12	16	10	4	4	

Cu DPOP la 3 și 6 luni 41 și 26 pacienți, respectiv.

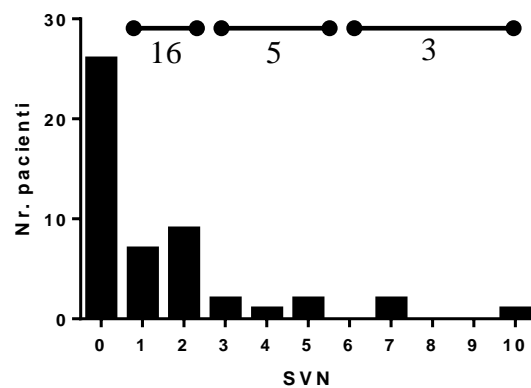
Notă: Intensitatea durerii a fost preluată din chestionarul *BPI* „durerea medie resimțită de pacient pe parcursul întregii zile”.

De asemenea, rezultatele studiului nostru au arătat că prevalența DPOP este în declin între 3 și 6 luni postoperator, confirmând tendințele descrise de alte studii [150]. Din totalul de pacienți, care au răspuns și la 3, dar și la 6 luni, și care au raportat DPOP la 3 luni (n=17), 4/17 (23,5%) au declarat ulterior lipsa DPOP 6 luni postoperator. Din contra, o mică proporție dintre pacienții cu date valabile pentru ambii timpi de monitorizare tardivă, care au raportat lipsa DPOP la 3 luni (n=15), au dezvoltat DPOP la 6 luni postoperator – 4/15 (26,7%). De aici și importanța evaluării repetate în perioada postoperatorie tardivă, pentru a înțelege instalarea și dinamica cronologică a DPOP. Astfel, datele obținute sunt importante pentru informarea și educarea pacienților suferinzi de durere cronică, alegerea metodelor de tratament a DPOP și evaluării eficacității acestuia.



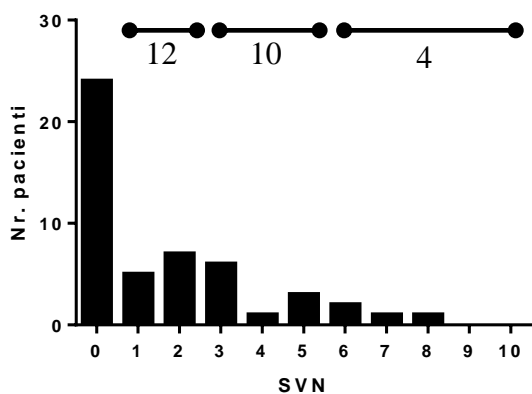
A. DPOP maximă resimțită în 24 ore la 6 luni postoperator.

Notă: Chestionarul BPI: „Vă rugăm să apreciați durerea Dvs prin încercuirea cifrei care reflectă cel mai bine cea mai puternică durere resimțită în ultimele 24 ore”, (0 – fără durere, 100 – durere maximal imaginabilă).



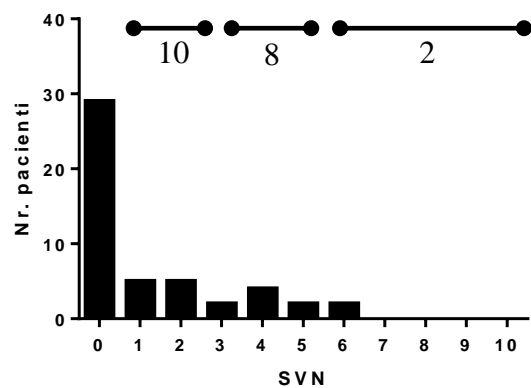
B. DPOP minimă resimțită în 24 ore la 6 luni postoperator.

Notă: Chestionarul BPI: „Vă rugăm să apreciați durerea Dvs prin încercuirea cifrei care reflectă cel mai bine cea mai slabă durere resimțită în ultimele 24 ore”, (0 – fără durere, 100 – durere maximal imaginabilă).



C. DPOP medie resimțită în 24 ore la 6 luni postoperator.

Notă: Chestionarul BPI: „Vă rugăm să apreciați durerea Dvs prin încercuirea cifrei care reflectă cel mai bine intensitatea medie a durerii resimțite în ultimele 24 ore”, (0 – fără durere, 100 – durere maximal imaginabilă).



D. Intensitatea DPOP resimțite în momentul completării chestionarului (6 luni postoperator).

Notă: Chestionarul BPI: „Vă rugăm să apreciați durerea Dvs prin încercuirea cifrei care reflectă cel mai bine intensitatea durerii resimțite chiar în această clipă”, (0 – fără durere, 100 – durere maximal imaginabilă).

Fig. 4.2. Prevalența și intensitatea DPOP la 6 luni postoperator.

În mod similar, într-un studiu recent care a urmărit pe o durată de 5 ani prevalența DPOP după hernioplastia inghinală (n=736), s-au înregistrat 52 de pacienți care au rămas cu DPOP la 5 ani distanță de intervenția chirurgicală, dintre care doar 12 au raportat DPOP la evaluarea postoperatorie de la 6 luni. În mod contrar, 33 dintre pacienți au suferit de DPOP la 6 luni postchirurgical, dar nu au raportat nici un fel de durere la distanță de 5 ani

de la intervenția chirurgicală. Conform acestui studiu, 69% dintre pacienții cu DPOP la 5 ani după hernioplastie inghinală, DPOP lipsea la monitorizarea postchirurgicală de la 6 luni [232]. Așadar, conchidem că 2/3 dintre pacienții care au beneficiat de hernioplastie inghinală au dezvoltat DPOP cu instalare lentă. Tendințe similare de modificări în cronologia algică au fost decelate în alte două studii (n=2411) cu monitorizare postoperatorie de durată pe modelul chirurgiei oncologice a sânului [233, 234]. Maguire M. și echipa [37] (2006) monitorizează începând cu 6 luni postoperator, pe parcursul la 7 ani, un grup de pacienți (n=600) după toracotomie și constată că, din totalul de pacienți cu DPOP, în timp, o proporție de 60% raportează reducerea intensității DPOP. Însă, în cazul a 40% dintre pacienți DPOP a rămas neschimbată, limitând activitatea lor cotidiană și afectând sever calitatea vieții.

Datele existente la moment confirmă că jumătate dintre pacienții cu DPOP acuză prezența unor caracteristici neuropate ale acesteia [153]. Ca și în cazul altor tipuri de durere cronică [1], componentul neuropat al DPOP îi conferă o intensitate și probabilitate de cronicizare mai mari. Componentul neuropat este raportat mai mult în cazul intensității moderate sau severe al DPOP, decât în cazurile DPOP de intensitate mica [153]. Tabelul 4.3 revelează prezența sau absența componentului neuropat al DPOP la 3 și 6 luni postoperator pentru principalele subcohorțe ale studiului. Prevalența joasă a componentului neuropat al DPOP la 3 și 6 luni postoperator în studiul nostru ar putea fi explicată prin frecvența joasă a DPOP severe. Mecanismul leziunii de nerv și dezvoltării DPOP cu component neuropat nu este pe deplin elucidat, dar se presupune traumatismul intraoperator de nerv prin strivire, compresiune sau secționare. În această privință, noi factori de risc ar trebui investigați, cu predilecție în domeniul geneticii.

Aasvang E. și Kehlet H. (2010) [235] publică o lucrare în care atenționează despre prezența fenomenelor senzoriale pericicatriceale după hernioplastie inghinală, dar fără DPOP la 1 an postoperator (n=40) și persistența lor la reevaluarea tardivă la 2 ani distanță de intervenția chirurgicală. Astfel, testarea senzorial cantitativă a demonstrat că pragurile pentru proba de presiune mecanică și ciupire s-au normalizat abia către 1 an postoperator, iar toleranța pentru durerea la stimul termic (rece) și presiune nu au revenit la normal în acest răstimp. În studiul nostru am înregistrat un fenomen similar: dintre pacienții care au răspuns cu „zero” (0 – fără durere) la întrebarea „Vă rugăm să apreciați durerea Dvs prin încercuirea cifrei care reflectă cel mai bine cea mai puternică durere resimțită în ultimele 24 ore” din chestionarul BPI completat la 3 luni postoperator și catalogați ca fiind fără DPOP; 33,3% (11/33) au bifat itemi din chestionarul DN4 *Interview* referitor la fenomene

senzoriale pericicatriceale, dintre care 2 pacienți au avut un  $DN4Interview \geq 3$ . Așadar, disfuncția senzorială persistentă pare a fi un fenomen des întâlnit la pacienții care neagă prezența DPOP. Pe viitor, prezintă interes testarea senzorial cantitativă a pacienților cu și fără DPOP în perioada postoperatorie tardivă. Raportată epizodic de către pacient ca o amorțeală, detectată la un examen clinic neurologic [40] sau testată senzorial cantitativ [235], disfuncția senzorială este o entitate dovedită, sugerând că DPOP poate fi de tip inflamator, neuropat sau include concomitent ambele componente. Însă, după datele obținute de noi, disfuncția senzorială nu se limitează doar la pacienții cu DPOP, dar poate fi prezentă și în lipsa acesteia. În cadrul grupului de pacienți fără DPOP, fenomenele senzoriale, ca semne indirecte ale leziunii nervului, nu au fost suficiente pentru dezvoltarea unui tablou clinic de durere cronică și aceasta indică, în anumite grupuri de pacienți, dependența tranziției durerii de la acută spre cronică de o serie de alți factori: psihologici, ocupaționali, genetici, de mediu, prezența inflamației, secționarea parțială sau comprimarea intraoperatorie a nervului etc. Dintre pacienții care au răspuns cu „zero” (0 – fără durere) la întrebarea „Vă rugăm să apreciați durerea dvs prin încercuirea cifrei care reflectă cel mai bine cea mai puternică durere resimțită în ultimele 24 ore” din chestionarul BPI completat la 6 luni postoperator și catalogați ca fiind fără DPOP, 34,6% (9/26) au bifat itemi din chestionarul  $DN4Interview$  referitor la fenomene senzoriale pericicatriceale, dintre care 1 pacient au avut un  $DN4Interview \geq 3$ . În mod interesant, dintre pacienții care s-au declarat fără DPOP și fără fenomene senzoriale pericicatriceale (scor 0  $DN4Interview$ ) la 3 luni (n=22), 2 au raportat instalarea și a DPOP, și a fenomenelor senzoriale pericicatriceale la 6 luni distanță de intervenția chirurgicală, iar un singur pacient a declarat doar apariția fenomenelor senzoriale în jurul plăgii postoperatorii. Pentru viitor, prezintă interes evoluția pe mai departe a acestor transformări senzoriale pericicatriceale.

Deși am obținut prevalențe apropiate cu datele citate din studii anterioare, totuși, o serie de factori de risc nu au fost confirmați în studiul nostru. Rezultatele divergente pot fi atribuite diferențelor dintre populațiile chirurgicale studiate și anume: vârsta, comorbidități (ASA), durere preoperatorie preexistentă, tipului de chirurgie (majoră, medie, minoră). Referitor la autoevaluarea și raportarea prezenței sau absenței DPOP la 3 și 6 luni distanță de la intervenția chirurgicală, nu putem exclude potențiala neacuratețe cu care pacienții au diferențiat DPOP care era clinic relevantă și senzația de discomfort. Aceasta ar putea explica prevalențele relativ joase ale DPOP.

Tab. 4.3. Nr. pacienți cu DPOP (maximă resimțită în 24 ore) la 3 și 6 luni, în dependență de tipul de intervenție chirurgicală.

Tipul intervenției	n (%)	Intensitatea durerii, puncte pe SVN						
		Mică (1-2)		Moderată (3-5)		Severă ( $\geq 6$ )		
		3 luni	6 luni	3 luni	6 luni	3 luni	6 luni	
1	Colecistectomie	133 (45%)						
	-laparoscopică	131(44,30%)	11	6	12	4	2	3
	-laparotomică (conversie)	2 (0,70%)	0	0	0	0	0	0
2	Apendectomie	105 (35,5%)	5	1	3	1	1	1
3	Hernioplastie inghinală	27 (9,10%)	1	1	0	1	1	0
4	Hernioplastie ombelicală	3 (1%)	0	0	0	0	0	0
5	Amputare deget plantă	6 (2%)	0	0	0	0	0	0
6	Artroplastie genunchi	4 (1,35%)	0	1	1	0	0	0
7	Artroscopie genunchi	12 (4,05%)	0	0	6	4	1	1
8	Histerectomie	6 (2%)	0	0	0	0	0	0
	Total	296	17	9	22	10	5	5

Cu DPOP la 3 și 6 luni 44 și 24 pacienți, respectiv.

Notă: Intensitatea durerii a fost preluată din chestionarul *BPI* „durerea maximă resimțită de pacient pe parcursul întregii zile” la 3/6 luni postoperator.

Tab. 4.4. Prezența sau absența componentului neuropat al DPOP la 3 și 6 luni postoperator pentru fiecare subcohortă, după tipul de chirurgie.

Tipul de chirurgie/ nr. pacienți	Monitorizare (luni)/ nr. pacienți	DPOP cu component neuropat ( $DN4Interview \geq 3$ )	DPOP fără component neuropat ( $DN4Interview < 3$ )
Apendectomie (105)	3 luni (7*)	1	5
	6 luni (3)	1	2
Colecistectomie laparoscopică (131)	3 luni (22)	2	20
	6 luni (14)	2	12
Hernioplastie inghinală (27)	3 luni (2)	0	2
	6 luni (1)	1	0

\*Notă: un pacient cu DPOP la 3 luni a remis dosarul incomplet (*DN4 necompletat*).

### 4.3. Factorii de risc pentru durerea postoperatorie persistentă

Parametrii principali de rezultat al studiului au fost o serie de factori de risc presupuși care au fost cercetați în ideea de a înțelege dacă prezența lor în perioperator s-ar asocia cu dezvoltarea DPOP la 3 luni (Tabelul 4.5) și 6 luni (Tabelul 4.6) după intervenția chirurgicală. Dintre parametrii preoperatori ce țin nemijlocit de pacient, statutul psihoemoțional alterat s-a confirmat în calitate de factor de risc pentru DPOP la 3 luni distanță de intervenție. Astfel, pacienții cu subscorul magnificare  $\geq 5$  al PCS au raportat mai

frecvent DPOP la 3 luni (RR 1,7 [95 Î: 1,1 – 2,7]; p=0,0368). Dintre factorii de risc intraoperatori testați pentru DPOP la 3 luni s-a confirmat doar durata intervenției  $\geq 60$  min (RR 1,8 [95 Î: 1,2 – 2,7]; p=0,0209), iar pentru DPOP la 6 luni distanță de la intervenția chirurgicală s-a confirmat iluminarea naturală ca factor de mediu protectiv (RR 0,42; [95 Î: 0,21 – 0,84]; p=0,0101) [207].

Anumiți factori de risc nu au fost regăsiți în lotul format la 6 luni postoperator și nu a fost posibilă analiza lor: pesimism, suport psihosocial absent, utilizarea de analgezice în preoperator, anestezia locoregională, intervenția amânată, fentanil  $\geq 1000$   $\mu\text{g}$  intraoperator.

Existența durerii în preoperator a fost raportată în repetate rânduri ca factor de risc pentru DPOI [33, 71, 154, 155], deci, implicit și pentru persistența ei. De asemenea, prezența durerii în preoperator (memoria durerii) crește riscul dezvoltării DPOP [236]. Indiferent de tipul intervenției chirurgicale, existența unei dureri preoperatorii de o anumită intensitate și durată, este un factor de risc favorizant pentru DPOI [35, 37, 38, 41-43, 71-73]. Întrădevăr, în studiul nostru existența durerii intense ( $\geq 5$  pe SVN) în preoperator s-a asociat cu DPOI, însă, nu a fost confirmată ca factor de risc și pentru DPOP la distanță de 3 și 6 luni postoperator [207]. Explicația ar putea fi în faptul că, în ideea de a evita riscul unei supraestimări, am studiat doar legătura dintre durerea preoperatorie intensă  $\geq 5$  (SVN), fără a include pacienții cu durere preoperatorie ușoară și moderată. Poobalan A. și echipa [73] (2003) au raportat într-o revistă sistematizată a literaturii pe subiectul DPOP în cazul hernioplastiei inghinale, existența în preoperator a durerii și DPOI în perioada postchirurgicală imediată ca factori de risc pentru cronicizarea durerii. De asemenea, Bisgaard T. și colegii [66] (2005) au presupus o legătură ipotetică dintre durerea preoperatorie, percepția individuală a durerii și probabilitatea cronicizării DPO acute. Pe modelul colecistectomiei laparoscopice, echipa cercetează tranziția de la DPO acută spre DPOP, prin prisma testului de presiune la rece efectuat în preoperator, fără a decela o corelare dintre cele două fenomene. Totuși, gradul de corelare dintre sistemul DINC a pacientului, dezvoltarea DPOI, a hiperalgeziei și a persistenței DPO rămâne deocamdată fără răspuns.

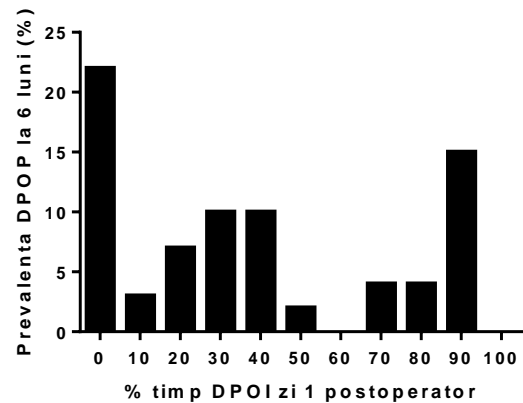
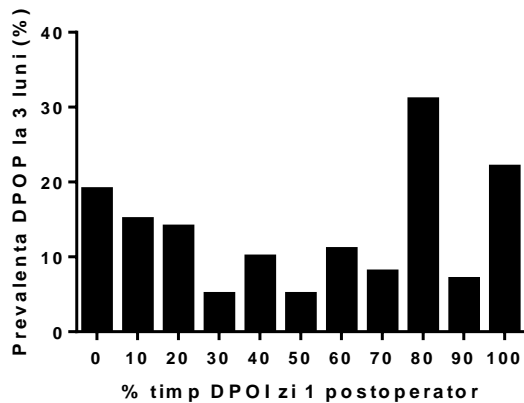
Deși a fost raportată anterior ca factor agravant pentru cronicizarea DPO [7, 18], în studiul nostru, depresia nu a corelat cu prevalențe mai mari ale DPOP [207]. Hinrichs-Rocker A. și colegii săi (2009) [16] și K. Fecho și echipa [157] (2009) au găsit o corelare strânsă dintre depresia preoperatorie și DPOP. Același factor de risc este confirmat și de Adogwa O. și echipa sa [237] în 2012. Duale Ch. și colegii (2014) [153] raportează prezența



unui eveniment negativ recent în viața pacientului ca factor de risc pentru tranziția DPO acute spre cronică.

O revistă recentă (2015) a literaturii ce a inclus 30000 pacienți supuși artroplastiei totale de genunchi, a concluzionat cum că sănătatea mentală este un important factor de predicție a dezvoltării DPOP [238]. În studiul nostru anxietatea preoperatorie nu a fost decelată ca direct proporțională cu persistența durerii la distanță de 3 sau 6 luni după intervenția chirurgicală [207]. Din contra, acest factor de risc a fost confirmat anterior de Duale Ch. și colegii (2014) [153], dar și de un studiu recent al echipei de cercetători condusă de Wylde V. [239] (2017), unde anxietatea preoperatorie a corelat strâns cu intensități mai mari ale DPOP la 1 an după intervenția chirurgicală. Studiul citat însă, nu mai depistează corelarea anunțată la 5 ani distanță de la intervenția chirurgicală, sugerând că efectele negative ale anxietății asupra rezultatelor intervenției chirurgicale nu persistă în postoperator pe termen mai mare de 5 ani. Cu toate acestea, într-o revistă sistematizată a literaturii, Perkins F. [240] (2000) concluzionează cum că, dintre toți factorii psihologici, doar nevroza și psihonevroza ar putea contribui la cronicizarea durerii postoperatorii. În studiul nostru anxietatea, depresia și amânarea intervenției nu s-au asociat cu prevalențe înalte ale DPOP [207]. Rezultatul ar putea fi explicat și prin faptul că nu am utilizat un chestionar evaluativ al stărilor date, iar cazurile subclinice sau incipiente au fost subdiagnosticate.

În studiul său, Forsythe M. (2008) [80] investigează DPOP cu ajutorul chestionarului MPQ la distanță de 2 ani de la intervenția chirurgicală și găsește catastrofizarea de natură ruminativă drept factor de risc preoperator. În studiul nostru – catastrofizarea de natură magnificativă s-a confirmat ca factor de risc pentru DPOP la 3 luni postoperator, dar care nu s-a păstrat și la 6 luni distanță de intervenția chirurgicală [207]. A fost demonstrată influența stagnantă asupra recuperării postoperatorii a catastrofizării durerii, iar accelerarea recuperării s-a asociat cu optimismul [170]. În mod contrar, Peters M. și colegii [81] (2007) nu au depistat o legătură dintre catastrofizare și DPOP.



A. Variabilitatea prevalenței DPOP la 3 luni distanță de intervenția chirurgicală în dependență de % de timp petrecut în DPOI în zi 1 postoperator.

Notă: Pentru timpul petrecut în DPOI pacienții au răspuns în *chestionarul IPOQ* la întrebarea: „Încercuți cea mai bună estimare a % de timp când ați resimțit dureri mari în perioada postoperatorie”, (0 – nu am resimțit niciodată dureri mari, 100 – am resimțit tot timpul dureri mari).

B. Variabilitatea prevalenței DPOP la 6 luni distanță de intervenția chirurgicală în dependență de % de timp petrecut în DPOI în zi 1 postoperator.

Notă: Pentru timpul petrecut în DPOI pacienții au răspuns în *chestionarul IPOQ* la întrebarea: „Încercuți cea mai bună estimare a % de timp când ați resimțit dureri mari în perioada postoperatorie”, (0 – nu am resimțit niciodată dureri mari, 100 – am resimțit tot timpul dureri mari).

Fig. 4.3. Variabilitatea prevalenței DPOP la 3 și 6 luni distanță de intervenția chirurgicală în dependență de % de timp petrecut în DPOI în zi 1 postoperator.

Deși Peters M. și echipa sa [81] (2007) au raportat teama de intervenția chirurgicală ca factor de risc pentru DPOP, în cadrul studiului nostru teama asociată durerii nu s-a confirmat ca factor de risc pentru dezvoltarea DPOP [207]. Același studiu a mai identificat: statutul ASA ca factor de risc adițional pentru DPOP, iar optimismul pacientului s-a asociat mai frecvent cu o recuperare mai rapidă și calitate a vieții mai bună la 6 luni postintervențional. În studiul nostru au fost incluși pacienți cu statut ASA I-II, fără comorbidități complicate în ideea de a evita acest posibil factor de bias. Douglas M. [170] (2003) a raportat cum că optimismul contribuie la o recuperare rapidă, echilibrată și în ascensiune. Echipa lui Peters M. [81] (2007) însă, nu a reușit să confirme același lucru, afirmând că optimismul nu protejează împotriva DPOP severe sau a limitărilor substanțiale în funcționalitate fizică la 6 luni postoperator. Oricum, persoanele optimiste tind să își autoevalueze mai des drept satisfăcător rezultatul propriei recuperări postoperatorii, indiferent de intensitatea durerii și limitările funcționale resimțite.

Tab. 4.6. Rezultatele testării calificativului de factor de risc pentru DPOP la 3 luni după intervenție a parametrilor preoperatorii.

Parametri	RR	Se	Sp	VPP	VPN	LR	P
Depresie	0,79 (0,3 – 2,4)	0,05 (0,01 – 0,18)	0,92 (0,78 – 0,98)	0,40 (0,05 – 0,85)	0,49 (0,37 – 0,62)	0,7	1,000
Apartenența de sex, f/b	0,95 (0,6 – 1,6)	0,76 (0,60 – 0,89)	0,22 (0,10 – 0,38)	0,50 (0,37 – 0,63)	0,47 (0,23 – 0,72)	0,9	1,000
Durere preoperatorie $\geq 5$ SVN	0,9 (0,4 – 1,9)	0,11 (0,03 – 0,25)	0,87 (0,71 – 0,96)	0,44 (0,14 – 0,79)	0,49 (0,37 – 0,62)	0,8	1,000
Anxietate	0,0 (infinity)	0,00 (0,00 – 0,09)	0,89 (0,75 – 0,97)	0,0 (0,0 – 0,60)	0,47 (0,35 – 0,60)	0,0	0,115
Insomnie	0,5 (0,1 – 2,7)	0,03 (0,0007 – 0,1)	0,92 (0,78 – 0,98)	0,25 (0,006 – 0,8)	0,49 (0,36 – 0,61)	0,3	0,615
Oboseală cronică	0,8 (0,4 – 1,6)	0,16 (0,06 – 0,32)	0,78 (0,62 – 0,90)	0,43 (0,18 – 0,71)	0,48 (0,35 – 0,62)	0,8	0,768
Teama de durere	0,8 (0,5 – 1,2)	0,32 (0,18 – 0,50)	0,54 (0,37 – 0,71)	0,41 (0,24 – 0,61)	0,44 (0,30 – 0,60)	0,7	0,341
Pacient pesimist	0,0 (infinity)	0,00 (0,00 – 0,09)	0,97 (0,86 – 0,99)	0,0 (0,0 – 0,98)	0,49 (0,37 – 0,61)	0,0	1,000
Suport social absent	1,0 (0,3 – 4,1)	0,03 (0,0007 – 0,14)	0,97 (0,86 – 0,99)	0,50 (0,01 – 0,99)	0,50 (0,38 – 0,62)	1,0	1,000
Studii primare/medii	0,95 (0,5 – 1,9)	0,79 (0,58 – 0,93)	0,19 (0,07 – 0,39)	0,48 (0,32 – 0,64)	0,50 (0,19 – 0,81)	1,0	1,000
Tabagism	1,0 (0,4 – 2,7)	0,06 (0,007 – 0,19)	0,94 (0,81 – 0,99)	0,50 (0,07 – 0,93)	0,50 (0,37 – 0,62)	1,0	1,000
Analgezice preoperatorii	1,0 (0,4 – 2,7)	0,05 (0,01 – 0,18)	0,95 (0,82 – 0,99)	0,50 (0,07 – 0,93)	0,50 (0,38 – 0,62)	1,0	1,000
Vârsta <55 ani	0,8 (0,5 – 1,3)	0,62 (0,45 – 0,78)	0,30 (0,16 – 0,47)	0,47 (0,33 – 0,62)	0,44 (0,24 – 0,65)	0,9	0,624
BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	1,6 (1,0 – 2,4)	0,34 (0,19 – 0,52)	0,85 (0,68 – 0,95)	0,71 (0,44 – 0,90)	0,55 (0,40 – 0,69)	2,3	0,094
Durere intensă ATCD	2,0 (1,6 – 2,6)	0,03 (0,001 – 0,142)	1,00 (0,91 – 1,00)	1,00 (0,03 – 1,00)	0,51 (0,39 – 0,63)	-	1,000
Antecedente >2 intervenții	2,1 (1,6 – 2,6)	0,08 (0,02 – 0,22)	1,00 (0,90 – 1,00)	1,00 (0,29 – 1,00)	0,51 (0,39 – 0,64)	-	0,240
Hipertensiune arterială	1,3 (0,8 – 2,1)	0,26 (0,13 – 0,43)	0,84 (0,68 – 0,94)	0,63 (0,35 – 0,85)	0,53 (0,39 – 0,66)	1,6	0,400
Risc complicații trombotice	1,2 (0,6 – 2,6)	0,09 (0,02 – 0,23)	0,94 (0,81 – 0,99)	0,60 (0,15 – 0,95)	0,51 (0,38 – 0,63)	1,5	1,000
Intervenție amânată	1,0 (0,3 – 4,1)	0,03 (0,001 – 0,14)	0,97 (0,86 – 0,99)	0,50 (0,01 – 0,99)	0,50 (0,39 – 0,62)	1,0	1,000
Personalitate hipervigilentă	1,1 (0,68 – 1,85)	0,29 (0,14 – 0,48)	0,76 (0,55 – 0,91)	0,46 (0,31 – 0,63)	0,46 (0,31 – 0,63)	1,2	0,767
Ruminare preoperator	1,0 (0,6 – 1,8)	0,21 (0,09 – 0,39)	0,80 (0,61 – 0,92)	0,54 (0,25 – 0,81)	0,48 (0,34 – 0,63)	1,1	1,000
Magnificare preoperator	1,7 (1,1 – 2,7)	0,51 (0,34 – 0,70)	0,77 (0,58 – 0,90)	0,71 (0,49 – 0,87)	0,59 (0,42 – 0,74)	2,2	0,037
Neajutorare preoperator	1,0 (0,6 – 1,7)	0,27 (0,13 – 0,46)	0,73 (0,54 – 0,88)	0,53 (0,28 – 0,77)	0,48 (0,33 – 0,63)	1,0	1,000

Tab. 4.7. Rezultatele testării calificativului de factor de risc pentru DPOP la 6 luni după intervenție pentru parametrii preoperatori.

Parametri	RR	Se	Sp	VPP	VPN	LR	P
Depresie	1,1 (0,4 – 3,0)	0,09 (0,01 – 0,28)	0,92 (0,75 – 0,99)	0,50 (0,07 – 0,93)	0,53 (0,38 – 0,68)	1,1	1,000
Apartenența de sex feminin	1,17 (0,6 – 0,3)	0,75 (0,53 – 0,90)	0,31 (0,14 – 0,52)	0,50 (0,33 – 0,67)	0,57 (0,29 – 0,82)	1,1	0,757
Durere preoperatorie >5 SVN	0,7 (0,2 – 2,2)	0,09 (0,01 – 0,28)	0,85 (0,65 – 0,96)	0,33 (0,04 – 0,78)	0,51 (0,36 – 0,67)	0,6	0,671
Durere postoperatorie >5 SVN	1,1 (0,4 – 3,0)	0,09 (0,01 – 0,28)	0,92 (0,75 – 0,99)	0,50 (0,07 – 0,93)	0,53 (0,38 – 0,68)	1,1	1,000
Anxietate	0,0 (infinity)	0,00 (0,00 – 0,15)	0,92 (0,75 – 0,99)	0,00 (0,00 – 0,84)	0,51 (0,36 – 0,66)	0,0	0,492
Insomnie	1,1 (0,3 – 4,4)	0,04 (0,001 – 0,219)	0,96 (0,80 – 0,99)	0,50 (0,01 – 0,99)	0,53 (0,38 – 0,68)	1,1	1,000
Oboseală cronică	1,6 (0,9 – 2,9)	0,35 (0,16 – 0,57)	0,85 (0,65 – 0,96)	0,67 (0,35 – 0,90)	0,60 (0,42 – 0,75)	2,3	0,184
Operat pe același loc	2,2 (1,6 – 3,0)	0,04 (0,001 – 0,22)	1,00 (0,87 – 1,00)	1,00 (0,03 – 1,00)	0,54 (0,39 – 0,69)	-	0,470
Teama de durere	1,6 (0,9 – 2,9)	0,56 (0,35 – 0,77)	0,65 (0,44 – 0,83)	0,59 (0,36 – 0,79)	0,63 (0,42 – 0,81)	1,6	0,157
Studii primare/medii	0,7 (0,3 – 1,3)	0,68 (0,41 – 0,89)	0,16 (0,03 – 0,40)	0,41 (0,22 – 0,61)	0,38 (0,09 – 0,76)	0,8	0,424
Tabagism	0,7 (0,3 – 1,6)	0,91 (0,72 – 0,99)	0,04 (0,001 – 0,19)	0,45 (0,30 – 0,60)	0,33 (0,008 – 0,81)	1,0	0,588
Vârsta <55 ani	0,6 (0,3 – 0,97)	0,61 (0,39 – 0,80)	0,15 (0,04 – 0,35)	0,39 (0,23 – 0,57)	0,31 (0,09 – 0,61)	0,7	0,104
BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	1,4 (0,72 – 2,5)	0,27 (0,11 – 0,50)	0,83 (0,63 – 0,95)	0,60 (0,26 – 0,88)	0,56 (0,38 – 0,72)	1,6	0,484
Antecedente >2 intervenții	2,4 (1,7 – 3,3)	0,14 (0,03 – 0,35)	1,00 (0,87 – 1,00)	1,00 (0,29 – 1,00)	0,58 (0,42 – 0,72)	-	0,089
Dur. intensă postoperatorie antecedente	2,2 (1,6 – 3,1)	0,09 (0,01 – 0,28)	1,00 (0,87 – 1,00)	1,00 (0,16 – 1,00)	0,55 (0,40 – 0,70)	-	0,215
Hipertensiune arterială	1,2 (0,6 – 2,4)	0,21 (0,07 – 0,42)	0,85 (0,65 – 0,96)	0,56 (0,21 – 0,86)	0,54 (0,37 – 0,39)	1,4	0,721
Risc sporit complicații trombotice	2,2 (1,6 – 3,0)	0,09 (0,01 – 0,29)	1,00 (0,86 – 1,00)	1,00 (0,16 – 1,00)	0,55 (0,39 – 0,70)	-	0,223
Personalitate hipervigilentă postoperatoriu	1,3 (0,7 – 2,3)	0,39 (0,20 – 0,62)	0,73 (0,50 – 0,90)	0,60 (0,32 – 0,84)	0,53 (0,34 – 0,72)	1,4	0,530
Ruminare preoperator	1,5 (0,8 – 2,7)	0,29 (0,11 – 0,52)	0,86 (0,64 – 0,97)	0,67 (0,30 – 0,93)	0,55 (0,36 – 0,72)	2,0	0,454
Magnificare preoperator	1,2 (0,67 – 2,21)	0,48 (0,26 – 0,70)	0,62 (0,38 – 0,82)	0,56 (0,31 – 0,79)	0,54 (0,33 – 0,75)	1,3	0,756
Neajutorare preoperator	1,1 (0,6 – 2,2)	0,29 (0,11 – 0,52)	0,76 (0,53 – 0,92)	0,55 (0,23 – 0,830)	0,52 (0,33 – 0,70)	1,2	1,000

Categoria dată de pacienți par mult mai rezistenți la consecințele negative ale durerii și limitările în calitatea vieții impuse de aceasta, demonstrând reziliență.

Amploarea suportului social s-a asociat cu scoruri joase ale DPOP la 2 ani după intervenția chirurgicală [85] în studiul lui Hanley M. (2004). În studiul nostru absența suportului psihosocial la pacient nu s-a asociat cu prevalențe elevate ale DPOP la 3 și 6 luni postoperator [207]. Lopez-Olivo M. și colegii [241] (2011) conchid că factorii psihosociali au o influență importantă asupra parametrilor de rezultat postoperatori și sunt responsabili de 7-14% dintre variabilele durerii și funcționalității la distanță de intervenția chirurgicală. Este clar că, indirect, variabilele psihologice pot afecta recuperarea funcțională în postoperator, iar cu aceasta, au impact și asupra stării generale și calității vieții în postoperatoriul tradiv. În lumina celor expuse mai sus, în 2015 Katz J. și colegii [242] propun un program multidisciplinar – „Serviciul Tranzițional al Durerii” – bazat pe terapie comportamental cognitivă, cu tehnici de acceptare și alegere comportamentală în dependență de propriile valori.

Leziunea de nerv este doar una dintre cauzele DPOP, pentru că, nu toți pacienții prezintă component neuropat al DPOP [73]. O cauză a persistenței durerii la distanță de intervenția chirurgicală ar fi modificările neuroplastice din SNC care pot fi induse de o durere preexistentă în preoperator [81] sau de DPOI în perioada postoperatorie precoce [19]. Această sensitizare poate fi exacerbată de tratamentul cu opioizi și pare să aibă un rol important în cronicizarea DPO. În studiul nostru administrarea de analgezice în preoperator nu s-a asociat mai frecvent cu DPOP la 3 și 6 luni postoperator.

De asemenea, a fost documentată relația de conectivitate și suprapunere dintre durere și căile modulatorii cardiovasculare (de ex, hipertensiunea arterială) declanșarea unui mecanism maladativ în calea adrenergică comună (presiunea arterială și durere). Mai mult, a fost găsită o corelare dintre sindromul metabolic (hipertensiunea arterială fiind parte componentă a acestuia) și durerea cronică [243]. Interacțiunea dintre presiunea arterială și căile de transmitere a durerii reflectă un feed-back homeostatic bazat pe baroreceptori, care activează modularea inhibitorie descendentă în cazul când este stimulată de valori crescute ale presiunii arteriale, cu reducerea ulterioară a sensibilității dureroase și, în consecință, revenirea la homeostazie [175]. Bruehl S. și colegii (2005) [244] demonstrează într-un studiu comparativ dintre persoanele care suferă de durere cronică și populația sănătoasă, afectarea mecanismului reglator dintre presiunea arterială și durere. În cazul anumitor pacienți, acest mecanism reglator poate fi afectat cu abolirea inhibiției durerii în perioada postoperatorie acută și activarea efectului diametral opus (diminuarea antinocicepției și

hiperalgeziei) contribuind la întreținerea și nerezoluția durerii ca proces în derulare. În studiul nostru, hipertensiunea arterială necomplicată existentă în preoperator nu s-a dovedit a fi un factor de risc pentru dezvoltarea DPOP la 3 și 6 luni distanță de intervenția chirurgicală. Explicația ar putea fi privită prin prisma criteriului de includere doar a pacienților ASA I-II, cu excluderea pacienților ASA II-IV, deci și reducerea probabilității de colectare a unui lot mai mare de pacienți cu hipertensiune arterială preexistentă. Astfel, din lotul studiat la monitorizarea postoperatorie la 3 și 6 luni, doar 21,3% (16/75) și 18,0% (9/50) pacienți, respectiv, au fost cu hipertensiune arterială necomplicată din start. Însă, pe viitor, prezintă interes, evoluția ulterioară a presiunii arteriale în cazul persoanelor care au dezvoltat DPOP la 6 luni postintervențional, mai ales în cazul lotului de pacienți normotensivi inițial. K. Fecho și echipa (2009) [157] nu au detectat în studiul lor vreo corelare dintre hipertensiunea sistolică sau diastolică și DPOP.

Studii anterioare raportează obezitatea clinică ( $BMI \geq 30$ ) ca factor de risc pentru DPOP [37, 157]. În 2009 Fecho K. și colegii [157] descriu intensități comparativ mai înalte ale DPO în prima lună postchirurgical la pacienții cu obezitate, cu păstrarea aceleiași tendințe către 6-12 luni distanță de intervenția chirurgicală. Posibil că, DPOP reprezintă încă o problemă a pacienților cu obezitate. În studiul nostru, obezitatea clinică nu s-a asociat cu prevalențe mai mari ale DPOP la 3 sau 6 luni postoperator [207].

Deși vârsta tânără [73], genul feminin [40] și existența durerii în preoperator [73, 240, 242] au fost raportați anterior ca factori de risc pentru DPOP, în cadrul cercetării noastre acest fapt a fost pus la dubiu [207]. În studiul nostru vârsta tânără (<55 ani) nu a fost confirmată ca factor de risc pentru cronicizarea DPO acute. Peters M. și colegii [81] (2007) la fel, nu au confirmat vârsta tânără și genul feminin ca factori de risc pentru DPOP, mai mult, genul feminin s-a dovedit a fi un factor protectiv pentru o mobilizare precoce și recuperare mai rapidă cu scoruri îmbunătățite ale calității vieții la 6 luni postoperator după diverse tipuri de chirurgie. Studiul lui Fecho K. și al echipei (2009) [157] raportează vârsta înaintată ( $\geq 65$  ani) ca factor de risc pentru DPO acută severă, însă nu găsesc nici o corelare cu DPO subacută (1 lună postoperator) și DPOP la 6 și 12 luni postoperator, sugerând că această corelare dintre vârsta înaintată și durere este strânsă în cazul durerii acute și nu se păstrează pentru cea cronică. O serie de alte studii confirmă aceleași date [73]. Comparând în timp loturile de pacienți cu DPOP și fără DPOP, Maguire M. și echipa [37] (2006) emit concluzia că prevalența acesteia scade în medie cu 17% pentru fiecare an postoperator. Adică, probabilitatea dezvoltării DPOP scade odată cu înaintarea în vârstă. Autorii argumentează datele obținute prin atestarea la vârstnici a unui răspuns inflamator atenuat

la agresiunea chirurgicală, fără atingerea pragurilor mecanismelor declanșatoare ale cronicizării DPO acute. De asemenea, pacienții vârstnici au așteptări mai mici în ceea ce privește controlul durerii, mulți dintre ei având diverse comorbidități și necesitatea de a lua medicație cronică ce interferează și cu sindromul algic inclusiv. Studiul lui Duale C. și al colegilor (2014) [153] confirmă proporționalitatea dintre vârsta înaintată și prevalențe joase ale DPOP.

Tabagismul a fost raportat anterior ca factor de risc major pentru tranziția durerii de la acută spre cronică [245]. Autorii argumentează că fenomenul ar fi legat de proprietățile corticostriatale cerebrale, legând în mod explicit fumatul și cronicizarea durerii prin circuituele cerebrale adictiv-motivaționale. Prin posibilitatea renunțării la fumat, acest factor de risc este influențabil. În studiul nostru, tabagismul nu și-a confirmat calificativul de factor de risc pentru dezvoltarea DPOP la 3 și 6 luni postoperator.

Gerbershagen H. și alții [43] (2009) au raportat că existența a mai mult de 2 intervenții chirurgicale în antecedente contribuie la memorizarea experienței unei DPO acute și ar putea fi un element favorizant pentru cronicizarea ei. De asemenea, pe modelul intervențiilor repetate pe glanda mamară [38], coloana vertebrală [78], a cezarienelor multiple [77], a histerectomiei după cezariană [41] a fost demonstrat că repetarea intervenției chirurgicale pe același loc este factor agravant pentru DPOP. În studiul nostru prezența a mai mult de două intervenții chirurgicale nu s-a adeverit ca factor de risc pentru DPOP, dar, acest rezultat ar trebui interpretat cu precauție, pentru că în loturile de monitorizare tardivă la 3 (1/75) și 6 luni (1/50) postoperator a existat doar un singur pacient cu acest factor de risc [207]. Nikolajsen L. și colegii [74] (2006) raportează complicațiile postoperatorii și necesitatea unei reprice chirurgicale ca factor de risc pentru cronicizarea DPO. Pentru a evita un factor de bias și riscul supraestimării prevalenței DPOP am exclus pacienții care au dezvoltat complicații în perioada postoperatorie imediată sau au necesitat internare neplanificată la Terapie Intensivă. În ceea ce privește intervenția pe același teren chirurgical sau reintervenția la interval mai mare de timp, în loturile de la 3 și 6 luni distanță postoperator nu a fost înregistrat nici un pacient. Având în vedere că prezența a mai mult de 2 intervenții chirurgicale în antecedente și intervenția pe același teren chirurgical pentru recidiva tardivă sunt niște condiții medicale întâlnite mai rar, probabil, ar putea fi confirmați ca factori de risc pentru DPOP în studii multicentrice, care pot oferi posibilitatea de acumulare a unor loturi foarte mari.

Kalliomaki M. și echipa sa [40] (2008) au explicat particularitatea de răspuns bio-psiho-social la durere al femeii prin prisma dovezilor genetice, farmacocinetice,

farmacodinamice, raportând apartenența de sex, în particular, sexul feminin, ca factor agravant pentru cronicizarea DPO. Rezultatele cercetărilor noastre nu au reușit să confirme genul feminin ca factor de risc pentru DPOP la 3 și 6 luni postoperator [207]. Bisgaard T. și alții [66] au pus la îndoială apartenența la sexul feminin drept factor de risc pentru persistența DPO, de aceea, acest factor de risc rămâne a fi discutabil.

Astfel de variabile preoperatorii ca nivelul studiilor, oboseala cronică, riscul sporit de complicații trombotice nu au influențat în nici un fel dezvoltarea DPOP [207]. Deși nivelul studiilor pacientului s-a dovedit a fi un factor de risc pentru DPO acută, în cercetarea noastră pacienții cu studii primare și medii au raportat mai frecvent DPOI, totuși, această variabilă nu își păstrează calificativul de factor de risc pe termen lung, pentru cronicizarea durerii la 3 și 6 luni postoperator.

Tab. 4.8. Rezultatele testării calificativului de factor de risc pentru DPOP la 3 luni după intervenție a parametrilor intraoperatorii.

Parametri	RR	Se	Sp	VPP	VPN	LR	P
TIVA	0,63 (0,4 – 0,99)	0,8 (0,62 – 0,90)	0,08 (0,02 – 0,22)	0,46 (0,33 – 0,59)	0,27 (0,06 – 0,61)	0,9	0,190
Neuraxial	1,8 (1,2 – 2,7)	0,22 (0,10 – 0,38)	0,95 (0,82 – 0,99)	0,80 (0,44 – 0,98)	0,55 (0,42 – 0,67)	4,0	0,086
Durata intervenției ≥60 min	1,8 (1,2 – 2,7)	0,42 (0,26 – 0,59)	0,84 (0,68 – 0,94)	0,71 (0,48 – 0,89)	0,60 (0,45 – 0,73)	2,6	0,021
Tiopental intraoperator	0,7 (0,4 – 1,0)	0,73 (0,56 – 0,86)	0,11 (0,03 – 0,27)	0,47 (0,33 – 0,60)	0,29 (0,08 – 0,58)	0,8	0,138
Ketamină intraoperator	0,4 (0,06 – 2,2)	0,03 (0,0007 – 0,14)	0,89 (0,74 – 0,97)	0,20 (0,005 – 0,72)	0,74 (0,35 – 0,60)	0,2	0,200
Fentanil ≥1000 μg intraop.	0,0 (infinity)	0,00 (0,00 – 0,09)	0,97 (0,86 – 0,99)	0,00 (0,00 – 0,98)	0,50 (0,38 – 0,62)	0,0	1,000
Intervenție noaptea	0,7 (0,1 – 3,3)	0,03 (0,0007 – 0,14)	0,95 (0,82 – 0,99)	0,33 (0,01 – 0,91)	0,49 (0,37 – 0,61)	0,5	1,000
Incizie ≥10 cm	2,1 (1,6 – 2,6)	0,05 (0,01 – 0,18)	1,00 (0,91 – 1,00)	1,00 (0,16 – 1,00)	0,51 (0,39 – 0,63)	-	0,493

Althaus A. și colegii [246] (2012) au observat o corelare dintre numărul total de factori de risc detectați la pacient și probabilitatea dezvoltării DPOP. Astfel, echipa raportează 5 factori de risc: suprasolicitarea și tensiunea fizico-emoțională în ultimele 6 luni, durere preoperatorie în zona intervenției chirurgicale, existența unei alte dureri preoperatorii, DPOI, 1-2 simptome ale unei comorbidități (tulburări de somn, necesitatea de a administra somnifere, surminare, vertije, tahicardie, tremor al mâinilor, gânduri înfricoșătoare etc.). Prevalența DPOP crește odată cu însumarea concomitentă a unui număr



mai mare de factori de risc. Astfel, pacienții care nu întrunesc nici un factor de risc sau doar unul prezintă un risc între 0 și 30% de a dezvolta DPOP la 6 luni postoperator, cei cu 2 factori enumerați au o probabilitate de a rămâne cu DPOP de 37%, iar trei factori cresc riscul unei DPOP până la 68%.

Studii anterioare au raportat că tehnica de anestezie nu s-a confirmat a fi un element determinant al DPOP [17, 37-39]. Totuși, echipa lui Sommer M. [33] (2008) punctează că, odată ce anestezia generală se asociază mai frecvent cu DPOI, ultima fiind un factor de risc demonstrat pentru cronicizarea DPO, deci, indirect, anestezia generală s-ar putea intercala și în mecanismele de tranziție de la durerea acută spre cea cronică. Aceeași ipoteză este susținută și de Obata H. și colegii săi [89] (1999) care au studiat asocierea anesteziei generale a analgeziei preemptive epidurale (mepivacaină) administrată 3 zile preincizional vs. inițierea postoperatorie și au raportat prevalențe comparativ mai joase ale DPOP posttoracotomie în primul lot. Prin urmare, conchid autorii, datorită întreruperii reversibile a transmiterii semnalului noxic, tehnicile de anestezie locoregională au capacitatea de a reduce riscul dezvoltării DPOP. Acest lucru a fost confirmat și de o recentă revistă a literaturii Cochrane [122] (2013) cu referire la asocierea anesteziei generale cu anestezia epidurală pentru chirurgia mamară oncologică și cu blocurile paravertebrale în cazul toracotomiei, unde, tehnicile locoregionale enumerate au prevenit eficient dezvoltarea DPOP în cazul unuia din 4-5 pacienți operați. Mai mult, autorii confirmă eficiența în prevenirea DPOP inclusiv și a tehnicii simple de infiltrare a plăgii operatorii cu anestezic local în cazul hernioplastiilor. Din contra, în studiile lor, Senturk M. și colegii [87] (2002) (n=69) și Ochroch E. și echipa [91] (2002) (n=175) nu au detectat prevalențe mai joase ale DPOP în loturile unde analgezia epidurală a fost administrată preemptiv. În studiul nostru nici una din tehnicile anesteziei (totală intravenoasă, locoregională, neuraxială) nu s-a asociat cu o rată mai mare a DPOP și nici nu a oferit beneficii protective [207]. Duale Ch. și colegii (2014) [153] nu au detectat nici o corelare dintre tipul de anestezie și prevalența DPOP.

Oricum, fenomenul de hiperalgezie opioid indusă, asociat tehnicii de anestezie generală și modulată prin particularitatea de interacțiune dintre molecula de analgezic opioid și receptorul pentru glutamat (NMDA), nu poate fi negat [91, 247, 248]. În studiul nostru utilizarea de doze intraoperatorii de fentanil  $\geq 1000 \mu\text{g}$  nu s-a asociat cu prevalențe crescute ale DPOP la 3 și 6 luni postoperator [207]. Dat fiind faptul că studiul nu s-a axat pe chirurgia majoră cu intervenții ce au potențial lezional crescut, deci și necesar mai mare de opioizi, lotul cu consum intraoperator de fentanil  $\geq 1000 \mu\text{g}$  a fost mic încă de la faza de includere a pacienților în studiu (5/296).

Populația chirurgicală a lotului cu consum intraanestezic de fentanil  $\geq 1000$   $\mu\text{g}$  a constituit apendectomii (4/5) și o histerectomie (1/5). O altă explicație a eșuării de a confirma acest factor de risc ar putea rezida în dozele intraanestezice de opioid care au variat între 10,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  și 13,3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , nedepășind cifra critică de  $\geq 30$   $\mu\text{g}/\text{kg}$  raportată de Estebe J.-P. [17]. Această ipoteză ar putea fi confirmată pe modelul chirurgiei majore, dar, fără garanția neincluzerii unor alți factori de bias asociați acestui tip de intervenții.

Tab. 4.9. Rezultatele testării calificativului de factor de risc pentru DPOP la 6 luni după intervenție pentru parametri intraoperatori.

Parametri	RR	Se	Sp	VPP	VPN	LR	P
TIVA	0,6 (0,3 – 1,1)	0,78 (0,56 – 0,93)	0,08 (0,01 – 0,25)	0,43 (0,28 – 0,59)	0,29 (0,04 – 0,71)	0,85	0,230
Neuraxial	1,7 (0,9 – 3,0)	0,22 (0,08 – 0,44)	0,92 (0,75 – 0,99)	0,71 (0,29 – 0,96)	0,57 (0,41 – 0,72)	2,8	0,230
Durata intervenției $\geq 60$ min	1,2 (0,6 – 2,2)	0,30 (0,13 – 0,53)	0,76 (0,55 – 0,91)	0,54 (0,25 – 0,81)	0,54 (0,37 – 0,71)	1,3	0,749
Tiopental intraoperator	0,7 (0,4 – 1,3)	0,77 (0,55 – 0,92)	0,12 (0,03 – 0,31)	0,44 (0,28 – 0,60)	0,38 (0,09 – 0,76)	0,9	0,446
Ketamină intraoperator	1,1 (0,3 – 4,4)	0,04 (0,001 – 0,219)	0,96 (0,80 – 0,99)	0,50 (0,01 – 0,99)	0,53 (0,38 – 0,68)	1,1	1,000
Intervenție noaptea	0,0 (infinity)	0,00 (0,00 – 0,15)	0,92 (0,75 – 0,99)	0,00 (0,00 – 0,84)	0,51 (0,36 – 0,66)	0,0	0,492
Incizie $\geq 10$ cm	1,1 (0,3 – 4,4)	0,04 (0,001 – 0,2195)	0,96 (0,80 – 0,99)	0,50 (0,01 – 0,99)	0,53 (0,38 – 0,68)	1,1	1,000

Tot în cadrul studiului a fost testată capacitatea antihiperalgică a ketaminei administrată preincizional, fără confirmarea efectului protectiv împotriva durerii și reducerii prevalenței DPOP [207]. Efectul ketaminei de diminuare a sensibilizării sistemului nervos, a hiperalgiei pericicatriceale [119] și prevenirea DPOP [129] a fost validat de studii anterioare. Însă, atenționează experții unei reviste de literatură Cochrane [110] (2013), studiile care au dat aviz pozitiv pentru acțiunea antiperalgică a ketaminei administrată preemptiv au avut loturi mici, fără excluderea riscului de supraestimare a rezultatelor obținute.

Corelarea strânsă dintre durata intervenției chirurgicale ( $\geq 60$  min) și DPOP la 3 luni postoperator, obținută în studiul nostru, poate indica rolul sensibilizării centrale în cronicizarea durerii postchirurgicale [207]. O intervenție îndelungată ar putea indica, indirect, complexitatea manoperei chirurgicale și se asociază cu necesar intraanestezic crescut de opioizi. Cu toate acestea, în studiul nostru acest factor de risc nu își păstrează calificativul și pentru 6 luni postoperator [207]. Pe de altă parte, Fecho K. și colegii [157]

neagă cum că complexitatea chirurgicală s-ar asocia cu DPOI sau prevalențe crescute ale DPOP la 6-12 luni postoperator. Atât Aasvang E. și colegii săi în 2005 [84], cât și mai târziu, Peters M. și echipa [81] (2007) confirmă durata mare a intervenției chirurgicale ca factor de risc pentru cronicizarea DPO acute (durata intervenției chirurgicale  $\geq 3$  ore).

Tab. 4.10. Rezultatele testării calificativului de factor de risc pentru DPOP la 3 luni după intervenție a parametrilor postoperatori.

Parametri	RR	Se	Sp	VPP	VPN	LR	P
Trezire din anestezie $\geq 60$ min	1,5 (0,9 – 2,3)	0,27 (0,14 – 0,44)	0,87 (0,71 – 0,96)	0,67 (0,38 – 0,88)	0,54 (0,41 – 0,67)	2,0	0,247
Durere intensă la trezire	0,5 (0,1 – 1,6)	0,05 (0,01 – 0,18)	0,84 (0,68 – 0,94)	0,3 (0,03 – 0,65)	0,74 (0,35 – 0,60)	0,3	0,261
Incizie $\geq 10$ cm	2,1 (1,6 – 2,6)	0,05 (0,01 – 0,18)	1,00 (0,91 – 1,00)	1,00 (0,16 – 1,00)	0,51 (0,39 – 0,63)	-	0,493
DPOI	2,0 (1,6 – 2,5)	0,05 (0,01 – 0,18)	1,00 (0,90 – 1,00)	1,00 (0,16 – 1,00)	0,49 (0,37 – 0,62)	-	0,494
Anxietate postoperatorie	1,0 (0,3 – 4,1)	0,03 (0,001 – 0,14)	0,97 (0,86 – 0,99)	0,50 (0,01 – 0,99)	0,50 (0,38 – 0,62)	1,0	1,000
Vomă postoperatorie	0,7 (0,1 – 3,3)	0,03 (0,001 – 0,142)	0,95 (0,82 – 0,99)	0,33 (0,01 – 0,91)	0,49 (0,37 – 0,61)	0,5	1,000
Greață postoperatorie	0,8 (0,4 – 1,5)	0,16 (0,06 – 0,32)	0,75 (0,58 – 0,88)	0,40 (0,16 – 0,68)	0,47 (0,33 – 0,60)	0,7	0,398
Pareză intestinală $\geq 48$ ore	0,0 (infinity)	0,00 (0,00 – 0,10)	0,97 (0,86 – 0,99)	0,00 (0,00 – 0,98)	0,49 (0,37 – 0,61)	0,0	1,000
Iluminare naturală	0,9 (0,6 – 1,4)	0,49 (0,32 – 0,66)	0,44 (0,28 – 0,62)	0,47 (0,31 – 0,64)	0,46 (0,29 – 0,63)	0,9	0,642
Iluminare nocturnă	0,9 (0,5 – 1,4)	0,37 (0,22 – 0,54)	0,56 (0,38 – 0,72)	0,47 (0,28 – 0,66)	0,46 (0,30 – 0,61)	0,8	0,637
Somnolență postoperatorie	0,32 (0,05 – 0,91)	0,03 (0,001 – 0,142)	0,87 (0,71 – 0,96)	0,17 (0,004 – 0,641)	0,47 (0,35 – 0,60)	0,2	0,200
Insomnie postoperatorie	1,2 (0,6 – 2,6)	0,08 (0,02 – 0,22)	0,95 (0,82 – 0,99)	0,60 (0,15 – 0,95)	0,51 (0,38 – 0,63)	1,5	1,000
Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ postoperator	0,0 (infinity)	0,00 (0,00 – 0,09)	0,97 (0,86 – 0,99)	0,00 (0,00 – 0,98)	0,49 (0,37 – 0,61)	0,0	1,000
Component neuropat acut	0,6 (0,3 – 1,4)	0,11 (0,03 – 0,30)	0,78 (0,62 – 0,90)	0,33 (0,09 – 0,65)	0,46 (0,33 – 0,59)	0,5	0,222

Maguire M. și echipa [37] (2006) constată că prevalența DPOP poate varia inclusiv și în dependență de consultantul chirurgical, dat fiind faptul existenței mai multor tehnici intraoperatorii, scheme de analgezie postoperatorie, complexitatea informației și a instrucțiunilor date preoperator pacientului, dar și a tehnicilor de anestezie utilizate. În studiul nostru echipele chirurgicale au fost aceleași, iar tehnicile anestezie nu au corelat cu prevalențe mai înalte ale DPOP. De asemenea, deși a fost raportat anterior și inclus în

mai multe scale de predicție a cronicizării durerii [33, 37, 72] incizia  $\geq 10$  cm nu s-a dovedit a fi un factor de risc pentru DPOP, posibil din cauza lotului mic de pacienți obținut la etapele de monitorizare tardivă.

În studiul nostru am testat calificativul de factor de risc pentru trezirea îndelungată din anestezie ( $\geq 60$  minute) care nu s-a dovedit a fi un factor de risc pentru cronicizarea DPO acute. Nici DPOI la trezirea din anestezie nu a fost decelat ca factor de risc pentru persistența durerii în perioada postoperatorie tardivă [207].

Tab. 4.11. Rezultatele testării calificativului de factor de risc pentru DPOP la 6 luni după intervenție pentru parametrii postoperatori.

Parametri	RR	Se	Sp	VPP	VPN	LR	P
Trezire din anestezie $\geq 60$ min	1,2 (0,7 – 2,1)	0,39 (0,20 – 0,62)	0,68 (0,47 – 0,85)	0,53 (0,28 – 0,77)	0,55 (0,36 – 0,73)	1,2	0,764
Anxietate postoperatorie	0,0 (infinity)	0,00 (0,00 – 0,15)	0,89 (0,70 – 0,98)	0,00 (0,00 – 0,71)	0,50 (0,35 – 0,65)	0,0	0,237
Vomă postoperatorie	2,2 (1,6 – 3,0)	0,04 (0,001 – 0,219)	1,00 (0,87 – 1,00)	1,00 (0,03 – 1,00)	0,54 (0,39 – 0,69)	-	0,469
Greață postoperatorie	0,98 (0,50 – 1,93)	0,26 (0,10 – 0,48)	0,73 (0,52 – 0,88)	0,46 (0,19 – 0,75)	0,53 (0,36 – 0,70)	0,97	1,000
Pareză intestinală $\geq 48$ ore	0,0 (infinity)	0,00 (0,00 – 0,15)	0,96 (0,80 – 0,99)	0,00 (0,00 – 0,98)	0,52 (0,37 – 0,67)	0,0	1,000
Iluminare naturală	0,42 (0,21 – 0,84)	0,30 (0,13 – 0,53)	0,31 (0,14 – 0,52)	0,28 (0,12 – 0,50)	0,33 (0,16 – 0,55)	0,4	0,010
Iluminare nocturnă	0,8 (0,4 – 1,4)	0,38 (0,19 – 0,59)	0,50 (0,30 – 0,70)	0,41 (0,21 – 0,64)	0,46 (0,28 – 0,66)	0,8	0,407
Somnolență postoperatorie	0,0 (infinity)	0,00 (0,00 – 0,15)	0,85 (0,65 – 0,96)	0,00 (0,00 – 0,60)	0,49 (0,34 – 0,64)	0,0	0,112
Insomnie postoperatorie	1,5 (0,6 – 3,5)	0,09 (0,01 – 0,28)	0,96 (0,80 – 0,99)	0,67 (0,09 – 0,99)	0,54 (0,39 – 0,69)	2,3	0,594
Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ postoperatoriu	0,0 (infinity)	0,00 (0,00 – 0,15)	0,96 (0,80 – 0,99)	0,00 (0,00 – 0,98)	0,52 (0,37 – 0,67)	0,0	1,000
Durere intensă la trezire	1,5 (0,6 – 3,5)	0,09 (0,01 – 0,28)	0,96 (0,80 – 0,99)	0,67 (0,09 – 0,99)	0,54 (0,39 – 0,69)	1,2	0,594
Component neuropat acut	1,6 (0,9 – 2,9)	0,21 (0,07 – 0,42)	0,92 (0,75 – 0,99)	0,71 (0,29 – 0,96)	0,56 (0,40 – 0,71)	2,7	0,239

Deși a fost raportat de mai multe studii anterioare [2, 40, 66, 73, 80], pe modelul colecistectomiei laparoscopice [66], hernioplastiei inghinale [40] chirurgiei oncologice mamare [36, 38], chirurgiei toracice [37], artroplastiei totale de șold [74], chirurgiei ambulatorii [39], în studiul nostru DPOI ( $\geq 5$  SVN) nu s-a confirmat ca factor de risc pentru cronicizarea DPO la monitorizarea de la 3 și 6 luni distanță de intervenția chirurgicală [207]. Însă, s-a detectat o corelare dintre % de timp petrecut de pacient în DPOI în prima

zi postoperator și prevalențe mai mari ale DPOP atât la 3, cât și la 6 luni postoperator (Figura 4.3). Posibil că intensitatea DPO acute evaluată static într-un moment de timp (prima zi postintervențional) nu este atât de informativă, ci anume dinamica acestei dureri în prima săptămână după aplicarea stimulului noxic chirurgical poate indica tendința spre cronicizare. Cu alte cuvinte, nu prezența DPO acute în primele 24 ore reprezintă un factor de risc pentru cronicizare, ci nerezolvarea în timp util a acestei dureri. În mod similar, Fletcher D. și echipa (2015) [150] într-un studiu multicentric prospectiv, modelat pe o populație chirurgicală variată, identifică % de timp petrecut de către pacient în DPOI a fi asociat cu dezvoltarea DPOP la 6 și 12 luni postoperator. Același lucru a fost descris în studii anterioare [2, 153]. Bisgaard T. și colegii săi [66] (2005) în studiul lor cu monitorizare la distanță de 12 luni după colecistectomia laparoscopică constată că durata durerii și nu intensitatea ei, este cea care influențează tranziția spre cronicizare. Prin urmare, scorurile înalte ale DPO acute punctează susceptibilitatea pacientului de a dezvolta DPOP dat fiind faptul predispoziția genetică, eficacitatea individuală a modulării condiționate a durerii sau diverse variabile psihologice, iar perioadele prelungite de timp pe parcursul cărora pacienții au resimțit DPOI pot duce la sensitizare centrală și dezvoltarea DPOP [216]. Cele confirmate în studiul nostru accentuează importanța cupării durerii atât în cazul existenței ei în preoperator, cât și în perioada postoperatorie precoce. Pe viitor, calificativul de factor de risc a durerii existente în preoperator pentru dezvoltarea DPOP ar trebui analizată prin prisma longevității ei și cu includerea spectrului întreg de intensități.

Peters M. și colegii [81] (2007) au găsit o corelare fidelă dintre  $DPO \geq 40$  (SVA) estimată a 4-a zi postoperator și intensitatea DPOP, limitarea funcțională, recuperare globală vicioasă 6 luni postoperator. Oricum, nu orice pacient care suferă DPOI va dezvolta în consecință DPOP. Prin mecanismul apariției ei, DPO este considerată a fi complexă, dar preponderent nociceptivă, incluzând elemente nociceptive (stimulul noxic chirurgical) și inflamatorii (leziunea tisulară și activarea celulelor imune). DPO acută denotă reacția inflamatorie, iar nerezolvarea ei în timp util se traduce clinic prin DPOI și cronicizare. Atât inflamația periferică, cât și cea neurogenă cronică, influențează în egală măsură ambele căi semnalizatoare – inhibitorii și excitatorii – având rol în sensitizarea centrală și hiperalgezie. Astfel, un statut sistemic proinflamator exacerb (migrena, fibromialgia, boala Reynolds, colon iritabil etc.) trebuie abordat ca un important element de vulnerabilitate care, adesea se regăsesc în anamneza pacientului care rămâne, în final, cu DPOP. Așadar, evaluarea preoperatorie riguroasă și stratificarea pacienților după prezența și numărul total al factorilor de risc ar putea contribui la ameliorarea managementului DPO acute. De

exemplu, pacienții identificați cu priming inflamator bazal existent preoperator, vor răspunde mai bine în postoperator la analgezia cu AINS, decât la opioizi minori (care nu au nicio influență asupra inflamației) – prezența sau lipsa statutului inflamator având rol crucial în selectarea medicației analgezice [190]. Cele descrise au sens dacă e să le privim prin prisma ipotezei lui Omoigui S. [249] despre necesitatea unui priming algic proinflamator inițial pentru dezvoltarea DPOP. Urmărirea traiectoriilor DPO acute pe parcursul primei săptămâni postoperatorii poate demasca o rezoluție anormală a durerii și probabilitatea de cronicizare [250]. Totodată, traiectoriile DPO în primele câteva săptămâni (durerea subacută) după intervenția chirurgicală pot decela pacienții predispuși spre DPOP, iar DPO la o lună distanță de intervenție este premonitorie pentru cronicizare.

Se poate argumenta cum că cronicizarea durerii după intervenția chirurgicală se derulează cu predilecție la periferie și cu implicarea proceselor periferice, inclusiv a măduvei spinării, dar, cât de hotărâtor este rolul impulsurilor noxice persistente din zona leziunii pentru dezvoltarea și menținerea durerii cronice necesită încă a fi cercetat. Oricum, durerea acută sau cronică, este o experiență subiectivă complexă care implică creierul. Prin urmare, este o eroare de a considera că structurile cerebrale nu sunt afectate de recepționarea semnalelor noxice generate și modulate de la nivele inferioare ale sistemului nervos. De exemplu, sunt înregistrate procese senzoriale, cognitive și emoționale cu implicarea interacțiunii dintre structurile mezencefalului, sistemului limbic și corticale, care au loc cu mult înainte de conștientizarea experienței dureroase de către pacient. Conform studiilor clinice epidemiologice, așa factori de risc ca stresul psihologic, catastrofizarea, depresia, reprezintă factori de risc pentru durerea cronică [7].

Mai multe studii susțin că DPOI resimțită în primele zile postoperator ar putea fi indiciul instalării caracterului neuropat acut al DPO, predictiv pentru cronicizarea ei în perioada postchirurgicală tardivă [1, 37]. Gestionarea suboptimă a DPOI tergiversează recuperarea postoperatorie, fiind sursă suplimentară de stres și anxietate, dar și o cauză a depresiei, fobiilor și insomniei – toate acestea accentuând durerea și probabilitatea cronicizării pe termen lung [38, 79]. Astfel, Searle R. [1] (2009) demonstrează pe modelul chirurgiei toracice (n=100) corelarea dintre scorul semnelor și simptomelor neuropate (LANSS  $\geq 12$ ) în perioada postoperatorie timpurie (1-6 zile postoperator) înregistrat la 8% dintre pacienți și DPOP la 3 luni distanță de intervenția chirurgicală. Pacienții cu durere neuropată acută postchirurgicală raportează mai frecvent DPOP cu component neuropat. De asemenea, s-a constatat că intensitatea DPOP la 3 luni postoperator era mai mare ( $\geq 5$  SVN) la pacienții care aveau DPOP cu caracter neuropat, comparativ cu grupul fără

component neuropat al DPOP (1 NRS) (LANNS<12). Este de menționat faptul că pacienții au fost evaluați preoperator unde s-a constatat lipsa durerii neuropate (LANNS<12). Menționăm că preoperator la pacienții înrolați în studiul nostru s-a constatat absența neuropatiei. În cadrul studiului nostru componentul neuropat acut instalat precoce al DPO nu a corelat cu prevalențe mai mari ale DPOP la 3 și 6 luni postoperator [207]. Una din explicații ar putea fi faptul că în studiul nostru caracterul neuropat al DPO acute a fost evaluat la 24±12 ore postoperator, termen la care semnele și simptomele durerii neuropate acute abia încep să se instaleze. Pentru studii viitoare, durerea neuropată cu debut acut ar trebui monitorizată în postoperator zilnic pentru o perioadă de cel puțin 2 săptămâni. Studiul lui Searle R. [1] a fost modelat pe o populație chirurgicală susceptibilă pentru persistența durerii (durerea posttoracotomie).

Astfel de variabile postoperatorii ca anxietatea, voma, greața, pareza intestinală  $\geq 48$  ore, insomnia sau somnolența postoperatorie, febra  $\geq 48^{\circ}\text{C}$  nu au corelat cu prevalențe mai mari ale DPOP la 3 sau 6 luni postoperator.

Numeroase lucrări [245, 250] confirmă existența și importanța polimorfismului genetic asociat diverselor condiții ale durerii cronice. Cu toate acestea, recent, atenția laboratoarelor de cercetare s-a concentrat asupra factorilor epigenetici prin intermediul cărora, diverse aspecte ale factorilor de mediu schimbă comportamentul genelor, modificând decodificarea lor de către celule. Astfel, în studiul nostru, lumina naturală (patul situat la geam) în postoperator a fost confirmat ca factor protectiv, asociat cu prevalențe reduse ale DPOP la 6 luni. Leichtfried V. și colegii [251] (2014) raportează într-un studiu clinic randomizat efectul expunerii pacienților cu durere lombară cronică unei lumini strălucitoare, înregistrând scoruri îmbunătățite ale calității vieții (chestionar BPI), sugerând rolul activ al luminii în gestionarea percepției dureroase. Un recent studiu preclinic (2017) raportează efectele antinociceptive ale fototerapiei asupra percepției durerii acute și cronice la șoareci. Astfel, Mohab M. și echipa [252] observând că foto și cromoterapia au efecte benefice în anumite condiții cronice (de ex., depresia), utilizează dioda emițătoare de lumină cu spectru vizibil verde (lungime de undă 525 nm, 8 ore/zi) și obțin efecte antinociceptive, antihiperalgice și antialodinice comparativ cu lotul control. Autorii analizează capacitatea fotocromoterapiei (spectrul verde) de a declanșa mecanismele și circuitele endogene în controlul durerii, dar și a mediatorilor asociați stresului. Astfel, imediat după finalizarea ședinței de fotocromoterapie (8 ore/zi, 5 zile consecutiv) cercetătorii administrează  $\mu$ -antagoniști (20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  naloxonă intraperitoneal) și reevaluează testele algice peste 30 minute, constatând dispariția efectelor antinociceptive

induse de fototerapie cu revenirea la parametrii înregistrați înainte de ședința de iluminare. Rezultatele sugerează proprietatea fototerapiei de a induce efecte antinociceptive prin eliberarea de opioizi endogeni. Aceste rezultate nu au depins de apartenența de sex sau diferențele de pigmentare ale subiecților. Autorii presupun, testează și exclud posibilitatea ca efectele antinociceptive să fi fost declanșate de analgezia indusă de stres, cu implicarea sistemului nervos simpatic și a receptorilor  $\alpha$  și  $\beta$  adrenergici. De asemenea, în urma cercetărilor s-a adevărit că expunerea luminii de spectru verde a declanșat expresia selectivă a genei PENK (engl., *proenkephalin*), sugerând că nivelele crescute de encefaline în măduva spinării ar putea fi responsabile de analgezie. Mai mult, fototerapia a demonstrat și efecte anxiolitice. Totodată, se pare că ea este implicată și la nivelul modulării sistemului noxic inhibitor din măduva rostrală ventrală și are capacitatea de a crește pragurile durerii pe modelul durerii neuropate, ceea ce ar putea transforma fotocromoterapia în instrument pentru prevenirea și tratamentul durerii cronice. Tot în cadrul studiului s-a decelat reducerea influxului de calciu în canalele pentru calciu de tip N, ceea ce ar putea explica efectele antialodinic și antihiperalgezie induse de fotocromoterapia cu spectru verde. Este important de menționat faptul că în cazul acoperirii ochilor subiecților cercetați, adică în cazul fotocromoterapiei selective cutanate, efectele antinociceptive descrise nu s-au dezvoltat, indicând implicarea analizatorului vizual și a factorului atențional în percepția durerii. Însă, deși constatate, la moment, aceste mecanisme nu sunt pe deplin înțelese. Deși iluminarea naturală nu s-a asociat în studiul nostru cu intensități mai joase ale DPO acute, totuși, pe termen lung, grupul de pacienți care a beneficiat de acest factor de mediu în perioperator au dezvoltat mai rar DPOP, sugerând eficiență de implicare protectivă a percepției vizuale în mecanismele fine ale cronicizării [207].

Rezultatele obținute în studiul nostru sunt concordante cu studiile citate, inclusiv cu ale lui Hwang M. [253] care raportează reducerea nivelelor de mediatori inflamatori (interleukinele 6 și 8) asociate degenerării de disc în cazul durerii lombare cronice, în urma expunerii la lumină. În aceeași ordine de idei, Nosedo R. și colegii [254] (2016) demonstrează reducerea cu 15% a intensității migrenelor în grupul de pacienți care au beneficiat de fotocromoterapie (verde) de intensitate joasă.

Mohab I. M. și colegii (2017) [252] raportează că pot avea loc importante modificări epigenetice sub influența medicamentelor (de ex., opioideor) sau a factorilor de mediu, cu perturbări de durată, ceea ce ar putea explica transformarea condiției durerii acute în cronică.



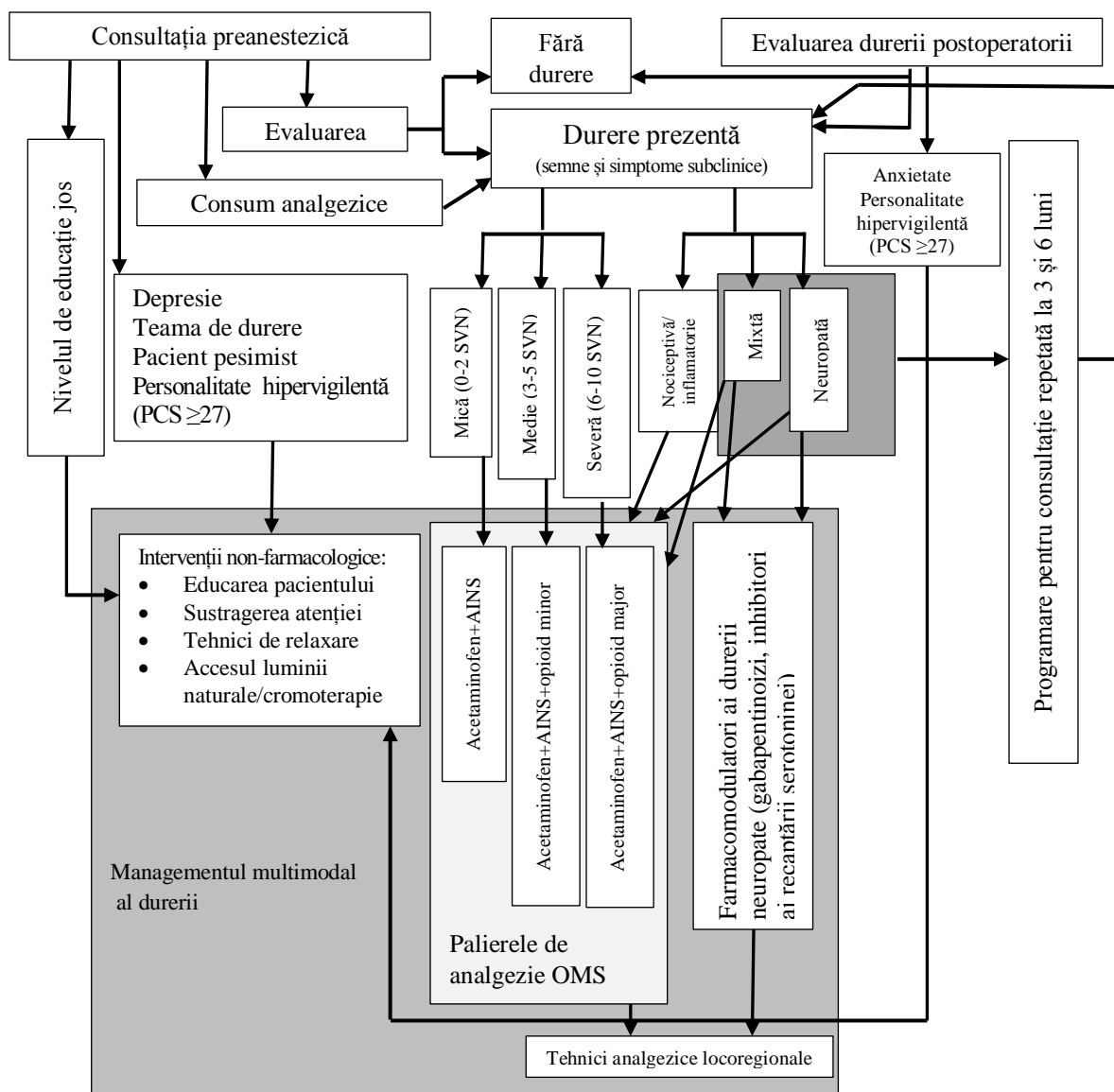


Fig. 4.4. Conceptul elaborat de management al durerii perioperatorii.

Încă în 2001 Melzack R. descrie teoria neuromatrixului ce implică modelul biopsihosocial al durerii cronice [216]. Conform acestui model, există o strânsă interacțiune dintre aspectele anatomice și fiziologice ale durerii, pe de o parte, și procesele psihologice interne ale pacientului pe de altă parte. În 2012 Roth R. și echipa [217] atenționează și importanța interacțiunii pacientului cu factorii de mediu, reformulând și adaptând conceptul pentru domeniul durerii intervenționale.

După integrarea tuturor rezultatelor obținute la finalul studiului nostru, propunem un algoritm decizional pentru detectarea pacienților din grupul de risc, managementul durerii perioperatorii, cu programarea pentru consult repetat la 3 și 6 luni distanță de intervenția chirurgicală (Figura 4.4).

#### **4.4. Calitatea vieții pacienților cu durere postoperatorie persistentă la 3 și 6 luni distanță de intervenția chirurgicală**

DPOP influențează calitatea vieții chiar și în cazul pacienților care au beneficiat de o intervenție chirurgicală minoră și, în ultimul timp, este privită ca un important parametru de rezultat ce redă calitatea asistenței perioperatorie oferită de sistemul medical. DPOP este o problemă clinică mult mai severă decât s-ar putea presupune la prima vedere [102-105, 139]. De exemplu, DPOP este o cauză frecventă a pensionării înainte de termen sau a șomajului, consumând fonduri sociale suplimentare [84, 106]. O parte substanțială a pacienților cu DPOP raportează faptul că durerea cronică interferează cu activitățile lor zilnice, ducând, în timp, la o deteriorare fizică [18, 73]. După Cohen S. [105] (2013) între 30-100% dintre pacienții cu DPOP vor dezvolta depresie. Un studiu recent a raportat că DPOP de intensități moderată și severă este frecvent întâlnită chiar și în cazul intervențiilor de ambulator sau cu spitalizare scurtă [255] cum este, de exemplu, hernioplastia inghinală.

Conceptual, prin intermediul chestionarului BPI am intenționat captarea concomitentă a două dimensiuni ale durerii cronice: intensitatea (dimensiunea senzitivă) și interferența (dimensiunea reactivă). În cazul interferenței am urmărit activitatea și elementul afectiv (emoțiile). În cadrul studiului nostru pacienții detectați cu DPOP la 3 și 6 luni postoperator au acuzat că durerea cronică resimțită interferează cu activitatea lor generală, dispoziția, abilitatea de a merge, cu munca (atât ceea ce ține de servicii, cât și de activitățile casnice), relația cu alte persoane, somnul și gustul vieții. Astfel, Figurile 4.5 și 4.6 însumează magnitudinea cu care DPOP afectează calitatea vieții pe exemplul concret al populației chirurgicale din cadrul studiului nostru. Urmărită prin prisma chestionarului BPI pe parcursul primei jumătăți de an postoperator, în două momente cronologice, la 3 și 6 luni, calitatea vieții pacienților cu DPOP este afectată după toate 6 criterii. DPOP impune limitări pe diverse aspecte ale vieții zilnice la 3 luni postchirurgical în medie de: activitatea generală – 3,4; dispoziția – 3,6; mersul – 3,2; activitatea cotidiană – 3,2; relația – 2,9; somnul – 3,3; gustul vieții – 3,9. Pentru toate dimensiunile enumerate ale calității vieții s-au înregistrat valori minime de 0 și valori maxime ale impactului catalogate de către pacient ca 10 (10/10 SVN), cu excepția mersului, unde valoarea maximă a fost de 9 (9/10SVN). Deși o parte dintre pacienții care s-au declarat cu DPOP la 3 luni postoperator au constatat lipsa durerii peste 3 luni, totuși, pentru cei care au rămas cu durere cronică la 6 luni impactul cu care DPOP influențează diverse aspecte ale vieții zilnice se păstrat, înregistrându-se medii de: activitatea generală – 3,4; dispoziția – 3,6; mersul – 3,6; activitatea cotidiană – 3,6; relația – 2,8; somnul – 3,3; gustul vieții – 3,4. Pentru toate aspectele studiate ale vieții

s-au înregistrat valori minime de la 0 până la 9 (9/10 SVN), cu excepția somnului și a gustului vieții care au fost afectate la unii pacienți în măsură extremă, până la 10 (10/10 SVN). În general, pe domeniul afectării calității vieții cotidiene la pacienții cu DPOP am detectat tendințe similare, care, indiferent de mărimea lotului, se păstrează în timp. Pe lângă suferința individuală și consecințele sociale asupra calității vieții, interferențele enumerate se vor răsfrânge și financiar înglobând costuri preluate din sistemele medical și social de asigurare. Iată de ce, sunt necesare modificări strategice pentru prevenirea DPOP și schimbarea accentelor de pe problema tratamentului durerii cronice pe cea de prevenire a cronicizării.

Aasvang E. și colegii [84] au raportat prevalența DPOP după hernioplastia inghinală de 10%. Fiind un subiect intim și sensibil, analiza durerii cronice genitale, a disejacularii sau disfuncției sexuale legate de persistența durerii posthernioplastice, datele literaturii sunt mai puține. Într-un studiu mai tardiv (n=1015), aceeași echipă a urmărit prevalența DPOP relaționată cu disfuncția sexuală la 1 an după hernioplastia inghinală. DPOP moderată și severă au descris 18,4% pacienți [256]. În studiul nostru 2 pacienți au raportat DPOP la 3 luni și unul singur a descris prezența DPOP la 6 luni distanță după hernioplastia inghinală unilaterală. Este de menționat faptul că rata de responsivitate la distanță de 1 an postintervențional în studiul lui Aasvang E. [256] a fost 68,4%, în cadrul studiului nostru, pentru lotul de pacienți cu hernioplastie inghinală la 3 și 6 luni postoperator a fost 17,4% (4/23) și 11,1% (3/27) respectiv. Autorii descriu impactul DPOP posthernioplastie inghinală asupra calității vieții în general și, asupra funcționalității sexuale și afectării relației de cuplu, în particular. Astfel, au fost raportate durerea în timpul actului sexual (22,1%), durere genitală sau legată cu ejacularea (12,3%), afectarea severă a vieții sexuale (2,8%) [256]. În studiul nostru, din grupul de pacienți care au beneficiat de hernioplastie inghinală 2 au raportat DPOP la 3 luni postoperator cu afectarea mersului și activității cotidiene (2/2), iar la unul din ei DPOP a avut impact negativ asupra dispoziției generale, relației de cuplu, somnului și gustului de viață. La 6 luni postoperator un singur pacient din lotul cu hernioplastie inghinală a raportat DPOP și a descris afectarea calității vieții prin prisma tuturor criteriilor enumerate mai sus.

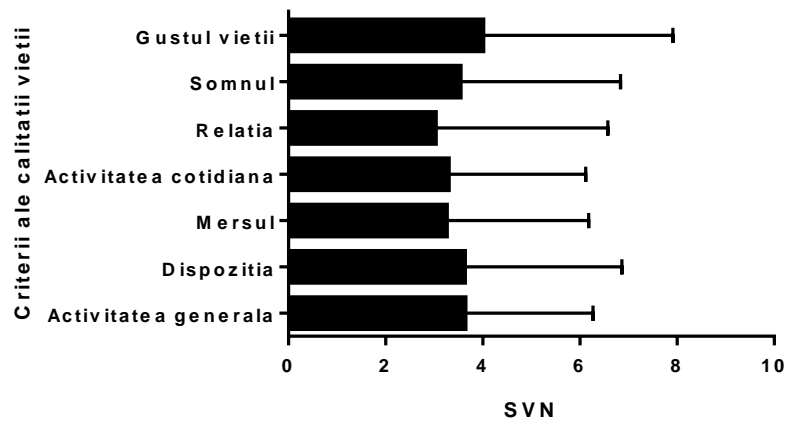


Fig. 4.5. Impactul DPOP asupra calității vieții pacienților la 3 luni postoperator.

Notă: Itemii preluați din BPI la 3 luni; răspuns la întrebarea „Vă rugăm să încercuiți cifra care reflectă cel mai bine cât de mult a afectat durerea în ultimele 24 ore: activitatea generală, dispoziția, capacitatea de a merge, activitatea cotidiană (profesională sau casnică), relația cu alte persoane, somnul, gustul de viață”. Datele sunt prezentate sub formă de medie și deviere standard.

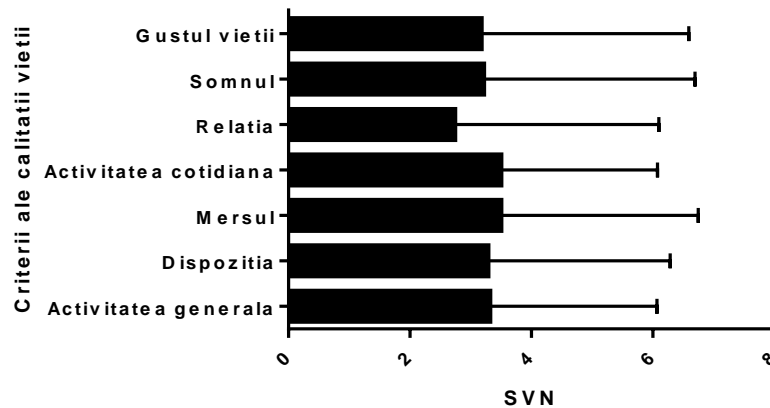


Fig. 4.6. Impactul DPOP asupra calității vieții pacienților la 6 luni postoperator.

Notă: Itemii preluați din BPI la 6 luni; răspuns la întrebarea „Vă rugăm să încercuiți cifra care reflectă cel mai bine cât de mult a afectat durerea în ultimele 24 ore: activitatea generală, dispoziția, capacitatea de a merge, activitatea cotidiană (profesională sau casnică), relația cu alte persoane, somnul, gustul de viață”. Datele sunt prezentate sub formă de medie și deviere standard.

În studiul nostru am analizat calitatea vieții relaționată cu starea de sănătate prin prisma chestionarului SF-36. Astfel, am evaluat calitatea vieții tuturor pacienților preoperator, apoi la 3 și 6 luni postchirurgical după cele 8 subscale: vitalitate, funcționalitate fizică, durere somatică, starea generală de sănătate, impactul asupra funcționalității fizice, impactul asupra funcționalității emoționale, impactul asupra funcționalității sociale, sănătate mentală (Tabelul 4.7).

După conturarea loturilor de la 3 și 6 luni postoperator în grupe clare de pacienți cu sau fără DPOP, am analizat retrospectiv calitatea preexistentă în preoperator a vieții fiecărei subgrupe în parte, fără a depista diferențe semnificative între loturi chiar și în cazul disecării lor după cele 8 subscoruri ale chestionarului (Tabelul 4.8).

Rezultatele obținute ar putea fi comentate sub rezerva faptului că, totuși, calitatea vieții este o dimensiune individuală a percepției, fiecare având diverse praguri pentru unul și același criteriu calitativ. De aceea, ar putea fi admis că pacienții cu același scor pot resimți în mod net diferit calitatea vieții lor.

Tab. 4.7. Calitatea vieții loturilor studiate: la momentul înrolării, la 3 luni și la 6 luni postoperator.

Parametri	Înrolare		3 luni		6 luni	
	Alpha	media±DS	Alpha	media±DS	Alpha	media±DS
Sănătate fizică		59,94±15,58		66,30±13,74		66,96±13,89
Funcționalitate fizică	0,91	60,39±28,76	0,90	73,00±25,83	0,92	75,53±28,59
Rolul fizic/activitate	0,55	55,00±34,32	0,69	46,43±35,52	0,77	39,29±37,50
Durerea fizică	0,69	71,00±20,06	0,58	79,68±17,20	0,82	83,85±17,32
Starea generală de sănătate	0,68	59,33±17,18	0,80	62,76±19,78	0,81	64,20±21,13
Sănătate mentală		57,93±9,71		58,78±10,35		53,14±7,89
Vitalitate	0,55	54,42±13,19	0,60	54,55±11,63	0,65	57,25±12,74
Funcționalitate socială	0,29	74,39±17,32	0,37	82,85±15,10	0,61	78,50±16,95
Rolul emoțional	0,67	49,19±39,00	0,72	39,83±39,01	0,90	30,61±42,40
Sănătate mentală	0,64	58,23±11,98	0,77	59,97±14,68	0,49	53,14±11,59

Așadar, din lotul inițial de 296 pacienți, doar 258 (87,2%) au avut SF-36 completat integral, rata participării fiind o problemă recunoscută a studiilor epidemiologice. Rata completării preoperatorii a chestionarului dat este comparabilă cu ale studiilor anterioare – 92,0% [257]. Din lotul inițial, preoperator, cu o calitate bună a vieții (după parametrul sănătății fizice, SF>75) au fost evaluați 21% de pacienți (53/258), cu o calitate joasă a vieții 79% (203/79). Pacienții au fost monitorizați prin prisma tranziției DPO acute în cronică și modificarea calității vieții la 3 și 6 luni postoperator (Figura 4.7 și 4.8).

Momentul temporal de la 3 luni postchirurgical constată evaluativ că din grupul de pacienți cu calitate bună a vieții, 15,1% (8/53) au dezvoltat DPOP și exact jumătate dintre ei (4/8) au avut o schimbare a calității vieții din bună în rea. Cu alte cuvinte, dezvoltarea DPOP, cel puțin în faza timpurie, de la 3 luni, afectează semnificativ calitatea vieții pacienților, contribuind la înrăutățirea ei. Din același lot, evaluat cu calitate preoperatorie bună a vieții și care s-au declarat fără DPOP (7/53) la monitorizarea postoperatorie de la 3

luni, 71,4% (5/7) au rămas cu o calitate neschimbată a vieții, adică bună, și doar 2 din cei 7 pacienți au fost detectați cu înrăutățirea acestui scor.

Tab. 4.8. Calitatea vieții pacienților cu DPOP vs fără DPOP la 3 luni și la 6 luni.

Parametri		Înrolare		3 luni		6 luni	
		Alpha	Media±DS	Alpha	Media±DS	Alpha	Media±DS
Sănătate fizică (SF)	cu DPOP	0,67	59,64±15,75	0,46	66,65±13,48	0,72	65,56±14,57
	fără DPOP	0,76	59,43±15,72	0,83	66,02±13,81	0,66	66,96±13,89
Funcționalitate fizică	cu DPOP	0,86	59,76±28,75	0,77	73,62±25,40	0,91	71,49±29,74
	fără DPOP	0,90	59,37±28,63	0,95	72,29±25,79	0,87	75,53±28,59
Rolul fizic/activitatea	cu DPOP	0,42	55,27±33,67	0,60	46,38±35,76	0,74	45,63±37,08
	fără DPOP	0,80	55,17±33,82	0,69	47,33±35,50	0,80	39,29±37,50
Durerea fizică	cu DPOP	0,69	70,94±19,84	0,51	80,07±16,97	0,77	80,55±17,42
	fără DPOP	0,81	70,91±19,89	0,44	79,44±17,26	0,71	83,85±17,32
Starea generală de sănătate	cu DPOP	0,49	59,10±17,37	0,74	62,86±19,89	0,71	62,20±21,59
	fără DPOP	0,61	59,10±17,37	0,79	62,00±19,90	0,78	64,20±21,13
Sănătate mentală generală (SM)	cu DPOP	0,30	57,70±10,04	0,43	59,12±9,99	0,23	53,46±8,18
	fără DPOP	0,56	57,72±10,05	0,59	58,83±10,48	0,29	53,14±7,87
Vitalitate	cu DPOP	0,62	53,67±13,36	0,37	54,74±11,58	0,30	56,53±13,38
	fără DPOP	0,51	53,67±13,39	0,75	54,47±11,71	0,65	57,25±12,74
Funcționalitate socială	cu DPOP	0,01	73,96±17,80	0,41	82,95±15,16	0,54	75,91±16,86
	fără DPOP	0,22	73,89±17,81	0,20	82,89±15,25	0,65	78,50±16,95
Rolul emoțional	cu DPOP	0,71	50,00±39,04	0,69	40,35±38,99	0,85	35,83±44,27
	fără DPOP	0,78	50,26±38,97	0,62	40,44±39,25	0,87	30,61±42,40
Sănătate mentală	cu DPOP	0,64	57,84±12,11	0,74	60,34±14,42	0,38	52,57±12,22
	fără DPOP	0,78	57,79±12,21	0,79	59,76±14,81	0,42	53,14±11,59

Notă: Chestionar SF-36; SF – sănătatea fizică, SM – sănătatea mentală. Evaluarea prezenței sau absenței DPOP la 6 luni postoperator prin prisma chestionarului BPI, răspuns la întrebarea „durere minimă resimțită în 24 ore”.

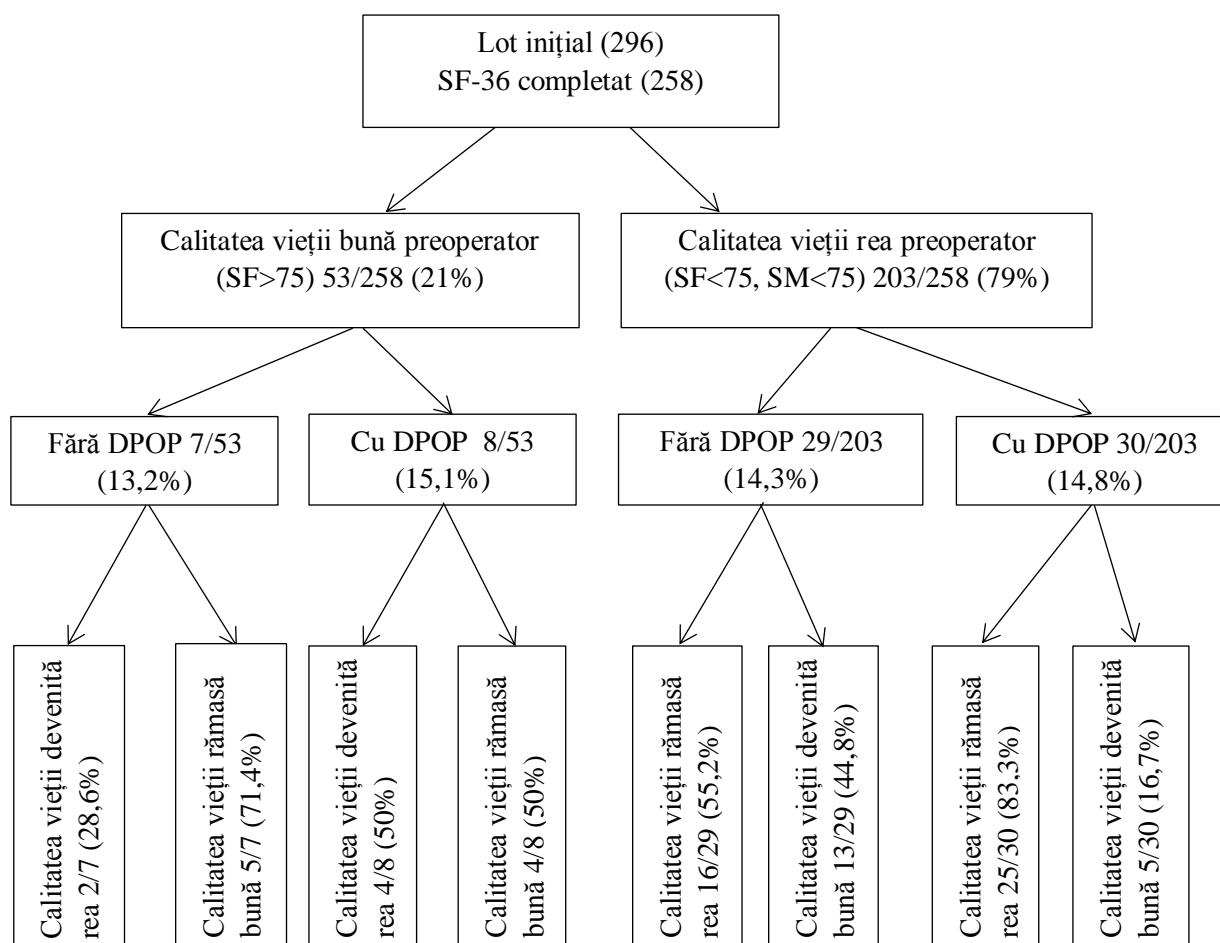


Fig. 4.7. Calitatea vieții pacienților preoperator vs. 3 luni pe loturi: cu și fără DPOP.  
 Notă: Chestionar SF-36; SF – sănătatea fizică, SM – sănătatea mentală. Evaluarea prezenței sau absenței DPOP la 3 luni postoperator prin prisma chestionarului BPI, răspuns la întrebarea „durere minimă resimțită în 24 ore”.

Prin urmare, DPOP resimțită la 3 luni postoperator și, în general, durerea cronică, afectează calitatea vieții. Dacă e să urmărim lotul de pacienți care au avut din start calitate joasă a vieții, 14,8% (30/203) au raportat DPOP la 3 luni postoperator, 83,3% (25/30) au reconfirmat păstrarea calității joase a vieții, cu doar un mic procent din ei, circa 16,7% (5/30) având o îmbunătățire a acestui parametru. Din același lot, cu calitate joasă a vieții, 14,3% (29/203) au raportat lipsa DPOP la monitorizarea de la 3 luni, dintre care aproape fiecare al doilea pacient (13/29) a raportat o îmbunătățire a calității vieții, lucru care poate fi explicat prin soluționarea chirurgicală a unei probleme de sănătate existente și care, a adus, în cele din urmă, pacientul pe masa de operație.

La monitorizarea postoperatorie tardivă de la 6 luni, din grupul de pacienți cu calitate bună a vieții, 9,4% (5/53) au dezvoltat DPOP și absolut toți au raportat reducerea calității vieții, Din același lot, evaluat cu calitate preoperatorie bună a vieții și care s-au declarat fără DPOP (7/53) la monitorizarea postoperatorie de la 6 luni, 85,7% (6/7) au

păstrat calitatea bună a vieții, doar 1 din cei 7 pacienți (14,3%) au fost detectați cu înrăutățirea acestui scor. Prin urmare, DPOP resimțită la 6 luni postoperator și, în general, durerea cronică, afectează calitatea vieții. Din lotul de pacienți care au avut din start calitate joasă a vieții, 9,4% (19/203) au raportat DPOP la 6 luni postoperator, 89,5% (17/19) au reconfirmat păstrarea calității joase a vieții, cu doar un mic procent din ei, circa 10,5% (2/19) având o îmbunătățire a acestui parametru. Din același lot, cu calitate joasă a vieții, 9,4% (19/203) au raportat lipsa DPOP la monitorizarea de la 6 luni, dintre care aproape fiecare al doilea pacient (11/19) a raportat o îmbunătățire a calității vieții, lucru care poate fi explicat prin rezolvarea chirurgicală a unei patologii.

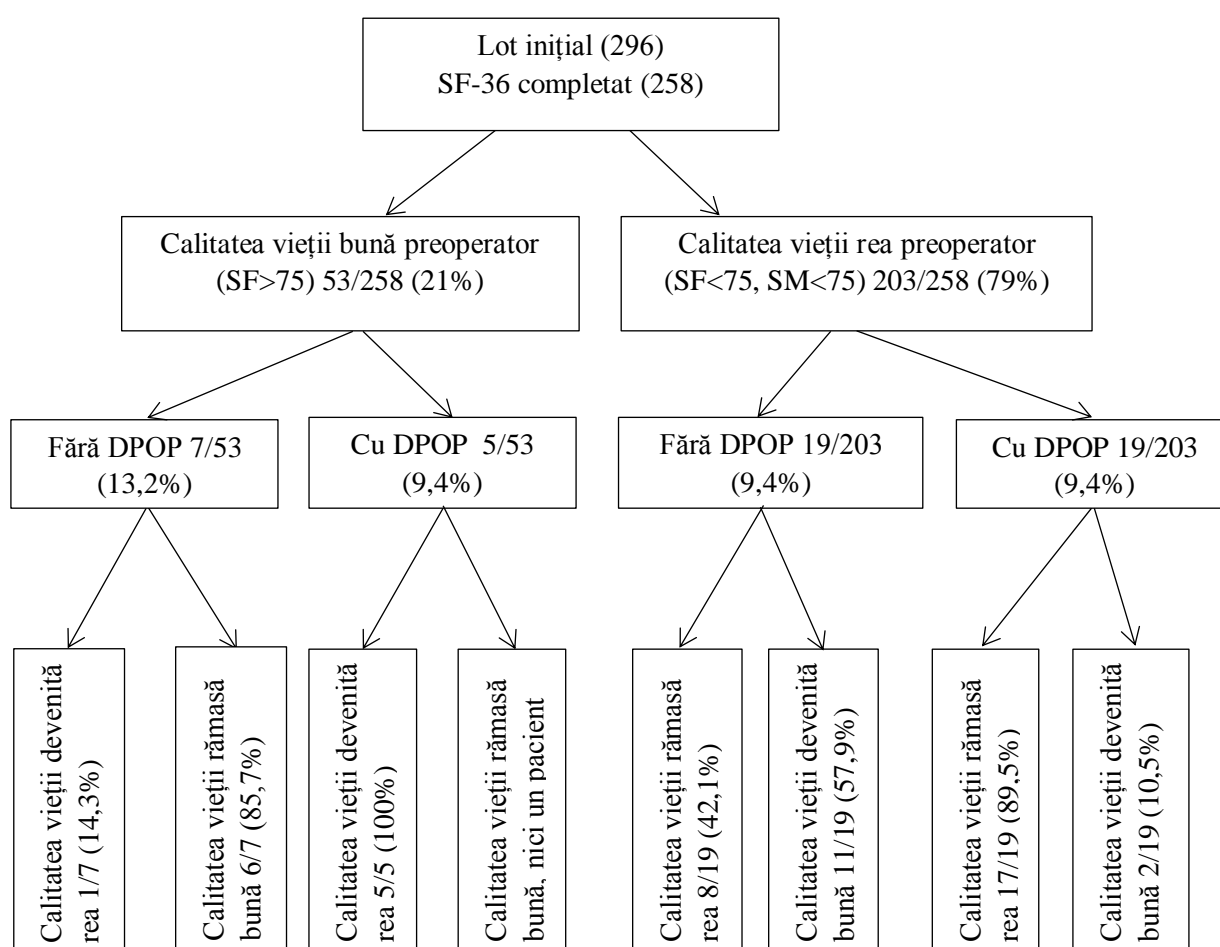


Fig. 4.8. Calitatea vieții pacienților preoperator vs. 6 luni pe loturi: cu și fără DPOP.

Notă: Chestionar SF-36; SF – sănătatea fizică, SM – sănătatea mintală. Evaluarea prezenței sau absenței DPOP la 6 luni postoperator prin prisma chestionarului BPI, răspuns la întrebarea „durere minimă resimțită în 24 ore”.

Ca să sumarizăm cele expuse, DPOP schimbă o calitate a vieții bună (evaluată în preoperator) în una rea la 3 luni postoperator în 50% cazuri și la 6 luni postoperator în 100% cazuri. Jumătate din pacienții cu o calitate rea a vieții detectată în preoperator și care



nu au raportat DPOP la 3 și 6 luni postoperator, au constatat o îmbunătățire a calității vieții, indiciu indirect al faptului că a fost rezolvată chirurgical o importantă problemă de sănătate.

În cadrul cercetărilor efectuate în domeniul durerii cronice, estimarea calității vieții este extrem de importantă. Studiul nostru a demonstrat o lipsă de compleanță dintre chestionarele BPI și SF-36, lucru care poate fi explicat în primul rând prin faptul că aceste instrumente de studiu analizează aspecte diverse ale calității vieții: impactul asupra activității cotidiene (BPI) și calitatea vieții relaționată cu starea generală de sănătate (SF-36). Per ansamblu, după analiza explorativă a datelor obținute din ambele chestionare pentru calitatea vieții, pe aceleași loturi de pacienți, chestionarul BPI s-a dovedit a fi mai informativ în comparație cu SF-36.

Pentru viitor ar fi necesară studierea comparativă a afectării calității vieții în cazul pacienților care suferă de DPOP cu și fără component neuropat, aici subînțelegându-se și stratificarea după intensități.

#### **4.5. Concluzii la capitolul 4**

Prin intermediul studiului dat a fost evaluată prevalența DPOP pe o populație chirurgicală autohtonă.

Studiul clinic a cercetat calificativul de factor de risc pentru DPOP a unor variabile perioperatorii. Analiza statistică a datelor obținute a detectat o serie de parametri clinici și psihosociali care s-au asociat consistent cu DPOP la 3 și 6 luni postoperator, în timp ce caracteristicile pacienților și variabilele perioperatorii au influență limitată asupra tranziției durerii acute spre cronică.

Astfel:

1. Din parametrii preoperatori ce țin nemijlocit de pacient s-au confirmat în calitate de factor de risc pentru DPOP la 3 luni distanță de intervenția chirurgicală personalitatea hipervigilentă, de natură magnificativă. Însă, factorul de risc descris nu își păstrează calificativul pe termen lung, corelarea fiind absentă la monitorizarea postoperatorie de la 6 luni.
2. Dintre factorii de risc intraoperatori testați pentru DPOP la 3 luni s-a confirmat doar durata intervenției  $\geq 60$  minute. Însă, acest factor de risc nu își păstrează calificativul pe termen lung, corelarea fiind absentă la monitorizarea postoperatorie de la 6 luni.
3. Dintre factorii de risc postoperatori testați pentru DPOP la 6 luni distanță de la intervenția chirurgicală s-a confirmat iluminarea naturală ca factor de mediu protectiv.
4. Statutul psihoemoțional alterat (depresie, pesimism, anxietate, teamă de durere, insomnie preoperatorie, suport psihosocial absent), oboseală cronică, existența durerii

preoperatorii intense ( $\geq 5$  SVN), utilizare de analgezice în preoperator, nivelul studiilor, vârsta  $< 55$  ani, apartenența de sex feminin, tabagismul, cel puțin 2 intervenții chirurgicale în antecedente, DPOI în antecedente, hipertensiune arterială, BMI  $\geq 30$ , risc sporit complicații trombotice, tipul de anestezie (totală intravenoasă, neuraxială), consum fentanil  $\geq 1000$   $\mu\text{g}$ , amânarea intervenției, urgența intervenției și intervenția în ore nocturne, incizie  $\geq 10$  cm, trezire prelungită din anestezie  $\geq 60$  minute, DPOI ( $\geq 5$  SVN) la trezirea din anestezie, somnolența postoperatorie, febra postoperatorie  $\geq 38^\circ\text{C}$ , anxietate postoperatorie, greață și vomă postoperatorie, pareza intestinală  $\geq 48$  ore, durere neuropată cu debut precoce, factori de mediu (iluminare naturală și nocturnă) nu au fost identificați drept factori de risc pentru DPOP la 3 luni postoperator.

5. Statutul psihoemoțional alterat (depresie, anxietate, personalitate hipervigilentă, insomnie preoperatorie), oboseală cronică, existența durerii preoperatorii intense ( $\geq 5$ SVN), nivelul studiilor, vârsta  $< 55$  ani, apartenența de sex, tabagismul, cel puțin 2 intervenții chirurgicale în antecedente, DPOI în antecedente, hipertensiune arterială, BMI  $\geq 30$ , risc sporit complicații trombotice, tipul de anestezie (totală intravenoasă, neuraxială), urgența intervenției și intervenția în ore nocturne, incizie  $\geq 10$  cm, durata intervenției ( $\geq 60$  minute), trezire prelungită din anestezie  $\geq 60$  minute, DPOI la trezirea din anestezie, somnolența postoperatorie, febra postoperatorie  $\geq 38^\circ\text{C}$ , anxietate postoperatorie, greață și vomă postoperatorie, pareza intestinală  $\geq 48$  ore, durere neuropată cu debut precoce, factori de mediu (iluminare nocturnă) nu au fost identificați drept factori de risc pentru DPOP la 6 luni postoperator.
6. Având în vedere că tehnicile chirurgicale, anestezice, precum și caracteristica socio-demografică și de sănătate evoluează în timp, vor fi necesare studii suplimentare pentru a testa validitatea parametrilor identificați ca fiind factori de risc în circumstanțe noi create.
7. Iluminarea naturală ca factor de mediu poate fi utilizată ca tratament noninvaziv și nonfarmacologic al durerii cronice, având efect protectiv în mecanismele fine de tranziție a DPO acute în cronică.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1. În lotul studiat prevalența DPO acute de intensitate moderată (3-5/10 SVN) a fost de 29,5% (84/285) și severe ( $\geq 6/10$  SVN) de 48,1% (139/585) în primele 12-36 ore postoperator. În lotul studiat prevalența DPOP la 3 și 6 luni postoperator a fost, respectiv, de 50,7% (38/75) și 48,0% (24/50). Dintre aceștia, au prezentat DPOP intensă ( $\geq 5$  SVN) 10,5% și 20,8% la 3 și 6 luni postoperator, respectiv [92, 207].
2. Dintr-un număr de 46 de parametri perioperatori cărora le-a fost testat calificativul de factor de risc pentru DPOI au fost confirmați următorii factori psihoemoționali (depresie,  $p=0,0093$ , anxietate,  $p<0,0001$ , pesimism,  $p=0,001$ , teama de durere,  $p=0,0043$ ) și de personalitate a pacientului (personalitatea hipervigilentă,  $p=0,0033$ , stările emoționale date de subscorurile chestionarului PCS: magnificare,  $p=0,0518$ , ruminare,  $p=0,008$ , neajutorare,  $p=0,014$ ), studiile primare sau medii,  $p=0,0037$ , existența unei dureri preoperatorii intense,  $p<0,0001$  și consumul de analgezice în preoperator,  $p=0,0156$ , durerea intensă la trezirea din anestezie,  $p=0,0003$ ; componentul neuropat acut al durerii,  $p=0,0225$  și factori ce țin de fiziopatologia perioadei postchirurgicale imediate (voma,  $p=0,0130$ , pareză intestinală  $\geq 48$  ore,  $p=0,0050$ ), febră  $\geq 38^{\circ}\text{C}$   $p=0,0092$ , somnolență,  $p=0,0414$  și insomnie postoperatorie,  $p<0,0001$  [92, 161, 162, 174].
3. Dintr-un număr de 46 de parametri perioperatori cărora le-a fost testat calificativul de factor de risc pentru DPOP la 3 luni au fost confirmați următorii: catastrofizarea de natură magnificativă ( $p=0,0368$ ), durata intervenției chirurgicale  $\geq 60$  minute ( $p=0,0209$ ). Iluminarea naturală a fost detectată ca factor de mediu protectiv pentru tranziția DPO acute în cronică ( $p=0,0101$ ) [207].
4. A fost constatat că pacienții suferinzi de DPOP și care au avut preoperator o calitate bună a vieții în 50% cazuri la 3 luni și 100% cazuri la 6 luni au suferit tranziția calității vieții de la înaltă la joasă. Impactul DPOP asupra calității vieții pacienților care au avut preoperator o calitate rea a vieții nu a putut fi cuantificat din cauza suprapunerii numeroaselor condiții medico-sociale. Cert este faptul că, din grupul de pacienți estimat cu o calitate rea a vieții în preoperator și care nu au dezvoltat DPOP, în 57,9% cazuri calitatea vieții s-a ameliorat datorită rezolvării chirurgicale a problemei de sănătate.
5. Problema științifică importantă, soluționată în teză a constat în identificarea unor noi factori de risc, precum și excluderea calității de factor de risc a unor determinante pentru DPOI (12-36 ore postoperator) și cea persistentă la 3 și 6 luni după intervenție, dintr-o

serie de 46 de parametri testați în acest scop. Luarea în considerație în cadrul consultației de anestezie factorilor de risc cum sunt catastrofizarea de natură magnificativă și durata anesteziei  $\geq 60$  minute, cu aplicarea măsurilor preventive – anxioliza nefarmacologică, profilaxia durerii postchirurgicale neuropate, cromoterapie – permite evitarea cronicizării DPO și, implicit, evitarea deteriorării calității vieții la 6 luni postoperator și a pierderilor colaterale asociate acestei condiții clinice. Persoanele cu risc sporit de DPOP vor fi orientate spre profilaxie antihiperalgezică preoperator, cu prioritizarea tehnicilor neuraxiale și locoregionale de anestezie și analgezie. A fost determinat un factor protectiv (iluminarea naturală) pentru tranziția DPO acută în cea cronică, ceea ce deschide oportunitatea prevenirii. A fost estimat impactul DPOP asupra calității vieții pacienților.

## **RECOMANDĂRI PRACTICE**

### **I. La nivel național:**

1. Să fie elaborat și propus spre aprobare către Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova un protocol clinic național de management al durerii postoperatorii.
2. Să fie elaborată și propusă pentru aprobare curricula universitară pentru managementul durerii perioperatorii.
3. Să fie elaborat și propus spre aprobare către Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova un sistem național de certificare a spitalelor care dețin un serviciu de management perioperator al durerii.
4. Să fie atenționate companiile de asigurări în medicină cu referire la indicatorii calității managementului perioperator al durerii în instituțiile medicale.

### **II. La nivel instituțional:**

1. Se recomandă elaborarea procedurilor standardizate operaționale de management al durerii în dependență tipul intervenției chirurgicale și a resurselor oferite de fiecare instituție în parte.
2. Să fie create echipele multidisciplinare de management a durerii acute în instituțiile medicale care oferă asistență chirurgicală, cu scop de a îmbunătăți calitatea analgeziei și recuperării postoperatorii a pacienților.

3. Să fie implementată evaluarea și documentarea obligatorie a intensității durerii la internarea în instituția medicală, precum și în timpul spitalizării, cel puțin o dată în 24 ore în lipsa acuzelor, iar la pacientul beneficiar al intervenției chirurgicale la fiecare 3-6 ore în primele 72 ore postoperator.
4. Crearea „punctelor verzi” cu pliante informative de educare a pacienților în durere, cu scop de anxioliză și alegere informată.
5. Factorii de risc asociați cu durerea postoperatorie intensă, care rezultă din noutatea științifică a cercetării de față, vor fi incluși în examenul preanestezic, cu întreprinderea profilaxiei primare și secundare.
6. Pentru a reduce probabilitatea dezvoltării durerii postoperatorii persistente, este recomandată organizarea accesului luminii naturale la pacienți.
7. Să fie elaborați și propuși spre aprobare indicatorii calității managementului durerii perioperatorii în instituțiile medicale chirurgicale.

### **III. Pentru medicii practicieni:**

1. Se recomandă evaluarea în cadrul vizitei preanestezice (cu ajutorul chestionarului elaborat special în acest sens) a prezenței sau absenței factorilor de risc asociați cu riscul dezvoltării durerii postoperatorii intense sau persistente.
2. Se recomandă detectarea precoce a componentului neuropat al durerii preoperatorii și/sau postoperatorii acute, cu managementul farmacologic specific ei. În cadrul examinării perioperatorii vor fi utilizate unul din chestionarele specifice (*DN4Interview*). Drept valoare de departajare:  $DN4 \geq 3$ .
3. Pentru a reduce riscul DPOI, se va interveni pe factorii de risc modificabili (anxietate, catastrofizare, depresie etc.). Pentru detectarea personalităților hipervigilente se va utiliza chestionarul PCS, valoarea de departajare:  $PCS \geq 27$ .
4. Pentru a crește sensibilitatea chestionarelor se recomandă identificarea duratei petrecute în DPOI, care nu se regăsește în chestionarele enumerate, dar care a fost cercetat în lucrarea de față.
5. Se recomandă informarea pacientului despre riscul dezvoltării durerii postoperatorii persistente, ca și complicație postoperatorie tardivă și, în cazul când este posibil (de ex., intervenții cosmetice), reevaluarea risc/beneficiu.

6. Pentru reducerea probabilității dezvoltării durerii postoperatorii persistente, este recomandată plasarea preferențială a pacienților cu risc sporit în zonele cu iluminare preponderent naturală (pat lângă fereastră).
7. În cazul pacienților cu risc sporit și care au avut în postoperator DPOI cu component neuropat acut, rebelă la analgezice, vor fi informați și programați pentru consultație și monitorizare la 3 și 6 luni postoperator, sau la persistența simptomatologiei peste durata de vindecare a plăgii chirurgicale.

### Bibliografie:

1. Robert D. Searle et al. Can chronic neuropathic pain following thoracic surgery be predicted during the postoperative period? *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery*. 2003; 9(6), p. 999-1002.
2. Kehlet H., Jensen T.S., Woolf C.J. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006; 367(9522), p.1618-1625.
3. Joshi G.P., Kehlet H. Procedure-specific pain management: the road to improve postsurgical pain management? *Anesthesiology*. 2013 ;118(4), p.780-782.
4. Belfi N., Șandru S., Belfi A. Durerea postoperatorie persistentă: mecanisme, factori de risc, strategii preventive. În: *Recomandări în Anestezie, Terapie Intensivă și Medicină de Urgență*. Timișoara: Editura Mirton, 2011; p. 49-65.
5. Macrae W.A., Davies H.T.O. Chronic postsurgical pain. In: Crombie I.K., Linton S., Croft P., Von Korff M., Le Resche L. editors. *Epidemiology of Pain*. Seattle: IASP Press, 1999; p.125-142.
6. Кукушкин М.Л. Хронический болевой синдром: механизмы развития. «Боль. Суставы. Позвоночник». 2011; 1(01). <http://www.mif-ua.com/archive/article/16187> (vizitat 24.02.2018).
7. Chapman C.R. and Vierck C.J. The transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *The Journal of pain*. 2016; 18 (4), p. 1-38.
8. Simonnet G., Laboueyras E., Moulinoux J.P.. Douleurs postoperatoires exagerees: de la prise en charge pharmacologique a la nutrition therapeutique. *AGORA. Journees Rennaises d'Anesthesie Reanimation*. 2008; p.143-153.
9. Keita-Meyer H., Estebe J. P., Ourchane R.. Chronisation de la douleur post-operatoire. *AGORA. Journees Rennaises d'Anesthesie Reanimation*. 2008; p.133-141.
10. Treede R., Rief W., Barke A. et al. A classification of chronic pain for ICD-11. In: *Pain*. 2015. 156 (6), p. 1003-1007.
11. Searle R.D., Tennant A., Bennett M.I. Can neuropathic screening tools be used as outcome measures? *Pain Medicine*. 2001; 12(2), p.276-281.
12. Merskey H., Bogduk N., International Association for the Study of Pain. Task Force on Taxonomy. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. Seattle: IASP Press, 1994.
13. Kroner K., Knudsen U.B., Lundby L. et al. Long-term phantom breast syndrome after mastectomy. *Clinical Journal of Pain*. 1992; 8, p.346-50.
14. Eules T. Model guidelines for the use of controlled substances for the treatment of pain: Federation of State Medical Boards of the United States, 1998.
15. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2012; 116 (2), p.248-73.
16. Hinrichs-Rocker A., Schulz K., Jarvinen I. et al. Psychosocial predictors and correlates for chronic postsurgical pain (CPSP) - a systematic review. *European Journal of Pain*. 2009; 13 (7), p.719-730.
17. Estebe J. P.. Factori predictivi pentru durerea postoperatorie intensă și persistentă. În "Managementul durerii perioperatorii" (sub ediția A.Belfi), Chișinău, 2012. Ed. Imprint. p.270-276.
18. Macrae W.A. Chronic pain after surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2001; 87 (1), p.88-98.
19. Werner M. U. and Kongsgaard U. E. Defining peristent post-surgical pain: is an update required? *British Journal of Anaesthesia*. 2014; 113 (1), p.1-4.
20. Kehlet H., Macrae W.A., Stubhaug A. Persistent postoperative pain pathogenic mechanisms and preventive strategies. In: Mogil J.S., ed. *Pain 2010. An Updated Review: Refresher Course Syllabus*. Seattle: IASP Press, 2010; p.3-12.
21. Nikolajsen L. Perioperative interventions for the reduction of chronic postsurgical pain. *Pain*. 2017, 158 (5), p.769-770.

22. Belîi N., Belîi A. – «Spitalul fără durere» - un nou concept de management a durerii acute. Partea II. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2011; nr.4 (39), p. 52-61;
23. Belîi A., Belîi N. Organizarea combaterii durerii acute. Conceptul „Spital Fără Durere”. În: Managementul durerii perioperatorii. Chișinău: Editura „Imprint Star”, 2012, p. 300-318. ISBN 978-9975-4137-8-7.
24. Belîi A., Belîi N. „Spitalul fără durere” – un nou concept de management al durerii acute. Partea I. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2011, nr. 2 (37), p. 60-67.
25. Wu C.L., Raja S.N. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet* 2011; 377 (9784), p.2215-2225.
26. Papper E.M., Brodie B.B., Rovenstine E.A. Postoperative pain; its use in the comparative evaluation of analgesics. *Surgery*. 1952; 32 (1), p.107-109.
27. Cronin M., Redfern P.A., Utting J.E. Psychiatry and postoperative complaints in surgical patients. *British Journal of Anaesthesia*. 1973; 45, p.879-86.
28. Tammisto T. Analgesics in postoperative pain relief. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica Supplementum*. 1978; 70, p.47-50, ISSN: 0515-2720.
29. Cohen F.L. Postsurgical pain relief: patients' status and nurses' medication choices. *Pain*. 1980; 9 (2), p.265-274.
30. Donovan B.D. Patient attitudes to postoperative pain relief. *Anaesthesia and Intensive Care*. 1983; 11 (2), p.125-129.
31. Owen H., McMillan V., Rogowski D. Postoperative pain therapy: a survey of patients' expectations and their experiences. *Pain*. 1990; 41 (3), p. 303-307.
32. Apfelbaum J.L., Chen C., Mehta S.S. et al. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesthesia and Analgesia*. 2003; 97 (2), p. 534-540.
33. Sommer M., de Rijke J.M., van Kleef M. et al. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *European Journal of Anaesthesiology*. 2008; 25(4), p.267-274.
34. Maier C., Nestler N., Richter H. et al. The quality of pain management in German hospitals. *Deutsches Arzteblatt International*. 2010; 107 (36), 607-614.
35. Dambreville A., Blay M., Carles M. et al. Can the postoperative pain level be predicted preoperatively? *Revue de chirurgie orthopedique et reparatrice de l'appareil moteur*. 2007; 93 (6), p.541-545.
36. Jung B., Ahrendt G., Oaklander A. Dworkin R. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain*, 2003; 104 (1-2), p. 1-13.
37. Maguire M., Ravenscroft A., Beggs D. et al. A questionnaire study investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2006; 29 (5), p. 800-805.
38. Katz J., Polshuck E., Andrus C. et al. Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery. *Pain*. 2005; 119 (1-3), p. 16-25.
39. Gramke H., de Rijke J., van Kleef M. et al. Predictive factors of postoperative pain after day-case surgery. *Clinical Journal of Pain*. 2009; 25 (6), p.455-460.
40. Kalliomaki M., Meyerson J., Gunnarsson U. et al. Long-term pain after inguinal repair in population-based cohort: risk factors and interference with daily activities. *European Journal of Pain*. 2008; 12 (2), p. 214-225.
41. Brandsborg B., Dueholm M., Nikolajsen L. et al. A prospective study of risk factors for pain persisting 4 months after hysterectomy. *Clinical Journal of Pain*. 2009; 25 (4), p. 263-268.
42. Brandsborg B., Nikolajsen L., Hansen C. et al. Risks factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology*. 2007; 106 (5), p.1003-1012.
43. Gerbershagen H., Ozgür E., Dagtekin D. et al. Preoperative pain as a risk factor for chronic post-surgical pain – six month follow-up after radical prostatectomy. *European Journal of Pain*. 2009; 13 (10), p.1054-1061.



44. Neumann S., Doubell T.P., Leslie T. et al. Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature*. 1996; 384 (6607), p.360-364.
45. Ren K., Dubner R: Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nature Medicine*. 2010; 16 (11), p.1267-1276.
46. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *British Journal of Anaesthesiology*. 1995; 75 (2), p.125-131.
47. Siniscalco D., Giordano C., Rossi F. et al. Role of neurotrophins in neuropathic pain. *Current Neuropharmacology* 2011; 9 (4), p.523-529.
48. Mantyh P.W., Koltzenburg M., Mendell L.M. et al. Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *Anesthesiology*. 2011; 115 (1), p.189-204.
49. Zhao J., Seereeram A., Nassar M.A. et al. Nociceptor-derived brain-derived neurotrophic factor regulates acute and inflammatory but not neuropathic pain. *Molecular and Cellular Neurosciences*. 2006; 31 (3), p.539-548.
50. Hamza M., Wang X.M., Adam A. et al. Kinin B1 receptors contributes to acute pain following minor surgery in humans. *Molecular Pain*. 2010; 6 (12).
51. Osikowicz M., Mika J., Przewlocka B. The glutamatergic system as a target for neuropathic pain relief. *Experimental Physiology*. 2013; 98 (2), p.372-384.
52. Mendell L.M., Wall P.D: Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature*. 1965; 206, p.97-99.
53. Ruscheweyh R., Wilder-Smith O., Drdla R. et al. Long-term potentiation in spinal nociceptive pathways as a novel target for pain therapy. *Molecular Pain*. 2011; 7 (20).
54. Pfau D.B., Klein T., Putzer D. et al. Analysis of hyperalgesia time courses in humans after painful electrical high-frequency stimulation identifies a possible transition from early to late LTPlike pain plasticity. *Pain*. 2011; 152 (7), p.1532-1539.
55. Aguzzi A., Barres B.A., Bennett M.L. Microglia: Scapegoat, saboteur, or something else? *Science*. 2013; 339 (6116), p.156-161.
56. Nicotra L., Loram L.C., Watkins L.R. et al. Tolllike receptors in chronic pain. *Experimental Neurology*. 2012; 234 (2), p.316-329.
57. Skaper S.D., Giusti P., Facci L. Microglia and mast cells: Two tracks on the road to neuroinflammation. *FASEB Journal*. 2012; 26 (8), p.3103-3117.
58. Scholz J., Woolf C.J. The neuropathic pain triad: Neurons, immune cells and glia. *Nature Neuroscience* 2007; 10 (11), p.1361-1368.
59. Gao Y.J., Ji R.R. Chemokines, neuronal-glia interactions, and central processing of neuropathic pain. *Pharmacology&Therapeutics*. 2010; 126 (1), p.56-68.
60. Chu L.F., Angst M.S., Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: Molecular mechanisms and clinical considerations. *Clinical Journal of Pain*. 2008; 24 (6), p.479-496.
61. Low Y., Clarke C.F., Huh B.K. Opioid-induced hyperalgesia: A review of epidemiology, mechanisms and management. *Singapore Medical Journal*. 2012; 53 (5), p.357-360.
62. Chu L.F., Dairmont J., Zamora A.K. et al. The endogenous opioid system is not involved in modulation of opioid-induced hyperalgesia. *Journal of Pain*. 2011; 12 (1), p.108-115.
63. Henry D.E., Chiodo A.E., Yang W. Central nervous system reorganization in a variety of chronic pain states: A review. *PM&R*. 2011; 3 (12), p.1116-1125.
64. Apkarian A.V., Hashmi J.A., Baliki M.N. Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*. 2011; 152 (3 Suppl.), p.S49-S64.
65. Zubieta J., Heitzeg M., Smith Y. et al. COMTval158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 2003; 299 (5610), p. 1240-12433.
66. Bisgaard T., Rosenberg J., Kehlet H. From acute to chronic pain after laparoscopic cholecystectomy: a prospective follow-up analysis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2005; 40 (11), p. 1358-1364.
67. Mishra B., Wu T., Belfer J. et al. Do motor control genes contribute to interindividual variability in decreased movement in patients with pain. *Molecular Pain*. 2007; 3 (20).

68. Borroni B., Brambilla C., Liberini P. et al. Functional serotonin 5-HTTLPR polymorphism is a risk factor for migraine with aura. *Journal of Headache Pain*. 2005; 6 (4), p.182-184.
69. Camilleri M., Busciglio I., Carlson P. et al. Candidate genes and sensory functions in health and irritable bowel syndrome. *American Journal of Physiology*. 2008; 295 (2), p. G219-G225.
70. Cohen H., Buskila D., Neumann L. et al. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis and Rheumatology*. 2002; 46 (3), p.845-847.
71. Caumo W., Schmidt A., Schneider C. et al. Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2002; 46 (10), p. 1265-1271.
72. Janssen K.J., Kalkman C.J., Grobbee D.E. et al. The risk of severe postoperative pain: Modification and validation of a clinical prediction rule. *Anesthesia and Analgesia*. 2008; 107 (4), p.1330-1339.
73. Poobalan A., Bruce J., Smith W.C. et al. A review of chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Clinical Journal of Pain*. 2003; 19 (1), p. 48-54.
74. Nikolajsen L., Brandsborg B., Lucht U. et al. Chronic pain following total hip arthroplasty: a nationwide questionnaire study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2006; 50 (4), p. 495-500.
75. Lingard E., Riddle D. Impact of psychological distress on pain and function following knee arthroplasty. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2007; 89 (6), p.1161-1169.
76. Davis J., Swenson J., Hall R. et al. Preoperative fentanyl challenge as a tool to estimate postoperative opioid dosing in chronic opioid-consuming patients. *Anesthesia and Analgesia*. 2005; 101(2), p. 389-395.
77. Almeida E., Nogueira A., Candido dos Reis F. et al. Cesarean section as a cause of chronic pelvic pain. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2002; 79 (2), p.101-104.
78. Ronnberg K., Lind B., Zoega B. et al. Patients' satisfaction with provided care information and expectations on clinical outcome after lumbar disc herniation surgery. *Spine*. 2007; 32 (2),p.256-261.
79. Mamie C., Bernstein M., Morabia A. et al. Are there reliable predictors of postoperative pain? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2004; 48 (2), p.234-242.
80. Forsythe M. E., Dunbar M.J., Hennigar A.W. et al. Prospective relation between catastrophizing and residual pain following knee arthroplasty: two-year follow-up. *Pain Research&Management*. 2008; 13 (4), p.335-341.
81. Peters M., Sommer M., de Rijke J. et al. Somatic and psychological predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. *Annals of Surgery*, 2007; 245 (3), p.487-494.
82. Polshuck E., Katz J., Andrus C. et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *Journal of Pain*. 2006; 7 (9), p. 626-634.
83. Tripp D., Stanish W., Reardon G. Et al. Comparing postoperative pain experience of the adolescent and adult athlete after anterior cruciate ligament surgery. *Journal of Athletical Training*, 2003; 38 (2), p.154-157.
84. Aasvang E., Kehlet H. Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *British Journal of Anaesthesia*. 2005; 95 (1), p.69-75.
85. Hanley M. A., Jensen M. P., Ehde D. M. et al. Psychosocial predictors of long-term adjustment to lower-limb amputation and phantom limb pain. *Disability and Rehabilitation*. 2004; 26 (14-15), p.882-893.
86. Jensen M.P., Ehde D.M., Hoffman A.J. et al. Cognitions, coping and social environment predict adjustment to phantom limb pain. *Pain*. 2002; 95 (1-2), p.133-142.
87. Senturk M., Ozcan P.E., Talu G.K. et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesthesia and Analgesia*. 2002; 94 (1), p.11-15.
88. Montgomery G., Bovbjerg D. Presurgery distress and specific response expectancies predict postsurgery outcomes in surgery patients confronting breast cancer. *Health Psychology*. 2004; 23 (4), p.381-387.
89. Obata H., Saito S, Fujita N et al. Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long-term post-thoracotomy pain. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1999; 46 (12), p.1127-1132.

90. Ochroch E.A., Gottschalk A., Augostides J. et al. Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology*. 2002; 97 (5), p.1234-1244.
91. Célèrier E., Rivat C., Jun Y. et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: Preventive effect of ketamine. *Anesthesiology*. 2000; 92 (2), p.465-472.
92. Belii N. Eficiența pregabalinei în calmarea durerii postoperatorii acute și în prevenirea tranziției durerii postoperatorii acute spre cea cronică: revistă sistematizată de literatură. În: *Moldovan Journal of Health Sciences/ Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2017, 14(4), p. 89-107.
93. Carr D., Goudas L. Acute pain. *Lancet*. 1999; 353 (9169), p.2051-2058.
94. Belii A., Cobălețchi S., Casian V., Belii N., Severin G., Chesov I. et autres. În: *Les aspects pharmacoéconomiques dans la gestion de la douleur périopératoire*. În: *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2012; 31(1), p. 60-66.
95. Kiecolt-Glaser J.K., Page G.G., Marucha P.T. et al. Psychological influences on surgical recovery. Perspectives from psychoneuroimmunology. *The American Psychologist*. 1998; 53 (11), p.1209-1218.
96. Akca O., Melischek M., Scheck T. et al. Postoperative pain and subcutaneous oxygen tension. *Lancet*. 1999; 354 (9172), p.41-42.
97. Vadivelu N., Mitra S., Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *The Yale Journal of Biologu and Medicine*. 2010; 83 (1), p.11-25.
98. Dahan A., Aarts L., Smith T.W. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. *Anesthesiology*. 2010; 112 (1), p.226-238.
99. Smith H.S., Laufer A. Opioid induced nausea and vomiting. *European Journal of Pharmacology*. 2014; 722, p.67-78.
100. Benson J.L., Campbell H.E., Phillips C.N. Opioid-induced pruritus. *The Consultant Pharmacist*. 2015; 30(4), p.221-227.
101. Dorn S., Lembo A., Cremonini F. Opioid-induced bowel dysfunction: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and initial therapeutic approach. *American Journal of Gastroenterology Supplements*. 2014; 2 (1), p.31-37.
102. Montes A., Roca G., Sabate S. et al. Genetic and Clinical Factors Associated with Chronic Postsurgical Pain after Hernia Repair, Hysterectomy, and Thoracotomy: A Two-year Multicenter Cohort Study. GENDOLCAT Study Group. *Anesthesiology*. 2015; 122 (5), p.1123-1141.
103. VanDenKerkhof E.G., Hopman W.M., Reitsma M.L. et al. Chronic pain, healthcare utilization, and quality of life following gastrointestinal surgery. *Canadian Journal of Anaesthesiology*. 2012; 59 (7), p.670-80.
104. Parsons B., Schaefer C., Mann R. et al. Economic and humanistic burden of post-trauma and post-surgical neuropathic pain among adults in the United States. *Journal of Pain Research*. 2013; 6, p.459-469.
105. Cohen S.P., Raja S.N. Prevention of chronic postsurgical pain: the ongoing search for the holy grail of anesthesiology. *Anesthesiology*. 2013; 118 (2), p.241-243.
106. Girish P.Joshi, Babatunde O.Ogunnaike. Consequences of Inadequate Postoperative Pain Relief and Chronic Persistent Postoperative Pain. *Anesthesiology Clinics of North America*. 2005; 23 (1), p.21-36.
107. Cousins M.J., Power I., Smith G. 1996 Labat lecture – pain: a persistent problem. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2000; 25 (1), p.6-21.
108. Dahl J., Mathiesen O., Moiniche S. “Protective premedication”: an option with gabapentin and related drugs? *Acta Anesthesiologica Scandinavica*. 2004; 48 (9), p.1130-1136.
109. Clarke H., Bonin R.P., Orser B.A. et al. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and metaanalysis. *Anesthesia and Analgesia*. 2012; 115 (2), p.428-442.
110. Chaparro L.E., Smith S.A., Moore R.A. et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2013; 24(7), CD008307.

111. Mishriky B.M., Waldron N.H., Habib A.S. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2015; 114(1), p.10-31.
112. Martinez V., Pichard X., Fletcher D.. Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic postoperative pain: systematic review with a meta-analysis of randomized trials. *Pain*. 2017; 158(5), p.775-783.
113. Martin F., Cherif K., Gentili M. et al. Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiology*. 2008; 109(1), p.118-23.
114. Grigoraş A., Lee P., Sattar F. et al. Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *The Clinical Journal of Pain*. 2012; 28(7), p.567-572.
115. McCartney C., Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesthesia and Analgesia*. 2004; 98(5), 1385-1400.
116. Bell R., Dahl J., Moore R. et al. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2006; 25(1), CD004603.
117. Menigaux C., Fletcher D., Dupont X. Et al. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesthesia and Analgesia*. 2000; 90(1), p.129-135.
118. Eisenach J. Preventing chronic pain after surgery: who, how, and when? *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2006; 31(1), p.1-3.
119. Suzuki M., Kinoshita T., Kikutani T. et al. Determining the plasma concentration of ketamine that enhances epidural bupivacaineand-morphine-induced analgesia. *Anesthesia and Analgesia*. 2005; 10(3), p.777-784.
120. Andreae M.H., Andreae D.A. Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2013; 111(5), p.711-720.
121. Kooij F.O., Schlack W.S., Preckel B. et al. Does regional analgesia for major surgery improve outcome? Focus on epidural analgesia. *Anesthesia and Analgesia*. 2014; 119(3), p.740-744.
122. Popping D.M., Elia N., Van Aken H.K. et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery. Systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Annals of Surgery*. 2014; 259(6), p.1056-1067.
123. Leslie K., Myles P., Devereaux P. et al. Neuraxial block, death and serious cardiovascular morbidity in the POISE trial. *British Journal of Anaesthesia*. 2013; 111(3), p.382-390.
124. Cook T.M., Columb M.O. Neuraxial block, death and serious cardiovascular morbidity in patients in the POISE trial: propensities, probabilities, and possibilities. *British Journal of Anaesthesia*. 2013; 111(3), p.327-331.
125. Horlocker T., Kopp S. Epidural hematoma after epidural blockade in the United States: it's not just low molecular heparin following orthopedic surgery anymore. *Anesthesia and Analgesia*. 2013; 116(6), p.1195-1197.
126. Rawal N. Perineural catheter analgesia as a routine method after ambulatory surgery – effective but unrealistic. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2012; 37 (1), p.72-78.
127. Овечкин А.М., Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы. В: Регионарная анестезия и лечение боли. 2006; № 1, с. 61-74.
128. Chesov I., Fatnic E., Borovic V. et al. Anestezia intraoperatorie și analgesia postoperatorie prin bloc de plan transvers abdominal pentru intervențiile chirurgicale limitate la peretele abdominal anterior. În: Salonul Internațional al Cercetării, Inovării, și Inventicii Pro Invent 2016 – Ediția XIV. Cluj-Napoca: U.T. PRESS Cluj-Napoca, 2016; p. 49. ISBN 978-606-737-144-4.
129. Kehlet H., Dahl J.B. The value of 'multimodal' or 'balanced analgesia' in postoperative pain treatment. *Anesthesia and Analgesia*. 1993; 77 (5), p.1048-1056.

130. Marks R.M., Sachar E.J. Undertreatment of medical inpatients with narcotic analgesics. *Annals of Intern Medicine*. 1973; 78 (2), p.173-181.
131. Bruster S., Jarman B., Bosanquet N. et al. National survey of hospital patients. *British Medical Journal*. 1994; 309 (6968),p.1542-1546.
132. Karling M., Renstrom M., Ljungman G. Acute and postoperative pain in children: a Swedish nationwide survey. *Acta Paediatrica*. 2002; 91 (6), p.660-666.
133. Belfi A., Belfi N., Sagaidac M. Cât de corect sunt utilizate antiinflamatoarele nonsteroidiene pentru analgesia postoperatorie. În: *Curierul Medical*, 2008; 5, p. 24-37.
134. Mathiesen O., Thomsen B.A., Kitter B. et al. Need for improved treatment of postoperative pain. *Danish Medical Journal*. 2012; 59 (4), p.1-4.
135. Savoia G., Alampi D., Amantea B. et al. Postoperative pain treatment SIAARTI Recommendations 2010. Short version. *Minerva Anesthesiologica*. 2010; 76 (8), p.657-667.
136. Warfield C.A., Kahn C.H. Acute pain management. Programs in U.S. hospitals and experiences and attitudes among U.S. adults. *Anesthesiology*. 1995; 83 (5), p.1090-1094.
137. European Charter of Patients' Rights. 2002.  
[http://ec.europa.eu/health/ph\\_overview/co\\_operation/mobility/docs/health\\_services\\_co108\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_overview/co_operation/mobility/docs/health_services_co108_en.pdf) (vizitat 23.02.2018).
138. Sull'attuazione Delle Disposizioni Per Garantire L'accesso Alle Cure Palliative E Alla Terapia Del Dolore. Ministro della Salute. 2010.  
[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2360\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2360_allegato.pdf) (vizitat 23.02.2018).
139. Bay-Nielsen M., Perkins F.M., Kehlet H. Pain and functional impairment 1 year after inguinal herniorrhaphy: a nationwide questionnaire study. *Annals of Surgery*. 2001; 233 (1), p.1-7.
140. Zalon M. Nurses' assessment of postoperative patient' pain. *Pain*. 1993; 54 (3), p.329-334.
141. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Conference de consensus. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Annales Francaise d'Anesthesie et Reanimation*, 1998; 17, p.445-461.
142. Aubrun F., Paqueron X., Langeron O. Et al. What pain scales do nurses use in the postanesthesia care unit? *European Journal of Anaesthesiology*. 2003; 20(9), p.745-749.
143. Kremer E., Hampton Atkinson J., Ignelsi R. Measurement of pain: patient's preference does not confound pain measurement. *Pain*, 1981; 10(2), p.241-248.
144. Zhou K.H., O'Malley A.J., Mauri L. Receiver-operating characteristic for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation*. 2007; 115(5), p.654-657.
145. Bouhassiraa D., Attala N., Alchaarb H. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005; 114 (1-2), p.29-36.
146. Van Seventer R., Vos C., Meerding W. et al. Linguistic validation of the DN4 for use in international studies. *European Journal of Pain*. 2010; 14 (1), p. 58-63.
147. Gandek B., Ware J.E., Aaronson N.K. et al. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. Journal of Clinical Epidemiology*. 1998; 51(11), p.1149-1158.
148. Jenkinson C., Lawrence K., McWhinnie D. et al. Sensitivity to change of health status measures in a randomized controlled trial: Comparison of the COOP charts and the SF-36. *Quality of Life Research*. 1995; 4(1), p.47-52.
149. Ware K.E., Snow K.K., Kosinski M. et al. SF-36 Health Survey: manual and interpretation guide. Health Institute, New England Medical Center. Boston. 1993.  
[https://www.researchgate.net/profile/John\\_Ware/publication/247503121\\_SF36\\_Health\\_Survey\\_Manual\\_and\\_Interpretation\\_Guide/links/56a0e80b08ae21a5642d5ad3/SF36-Health-Survey-Manual-and-Interpretation-Guide.pdf](https://www.researchgate.net/profile/John_Ware/publication/247503121_SF36_Health_Survey_Manual_and_Interpretation_Guide/links/56a0e80b08ae21a5642d5ad3/SF36-Health-Survey-Manual-and-Interpretation-Guide.pdf) (vizitat 23.02.2018).

150. Fletcher D., Stamer U.M., Pogatzki-Zahn E. Et al. euCPSP group for the Clinical Trial Network group of the European Society of Anaesthesiology. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *European Journal of Anaesthesiology*. 2015; 32(10), p.725-34.
151. Gordon D. B., Polomano R. C., Pellino T. A. Et al. Revised American pain society patient outcome questionnaire (APS-POQ-R) for quality improvement of pain management in hospitalized adults: preliminary psychometric evaluation. *The Journal of Pain*. 2010; 11(11), p.1172-1186.
152. Rothaug J., Zaslansky R., Schwenkglenks M. et al. Patients' perception of post-operative pain management: validation of the international pain outcomes questionnaire (IPO). *The Journal of Pain*. 2013; 14(11), p.1361-1370.
153. Dualé Ch., Ouchchane L., Schoeffler P. Neuropathic Aspects of Persistent Postsurgical Pain: A French Multicenter Survey With a 6-Month Prospective Follow-Up. *The Journal of Pain*. 2014; 15(1), p.24.e1-24.e20.
154. Sommer M., de Rijke J.M., van Kleef M. et al. Predictors of acute postoperative pain after elective surgery. *Clinical Journal of Pain*. 2010; 26(2),p.87-94.
155. Bisgaard T., Klarskov B., Rosenberg J. et al. Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. *Pain*. 2001; 90(3), p.261-269.
156. Belii N. Intense postoperative pain – risk factors and prevention: prospective, cohort study. B: Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. Одеса, Україна, 2017, 2(10), с. 86-98.
157. Fecho K., Miller N. R., Sarah A. Et al. Acute and Persistent Postoperative Pain after Breast Surgery. *Pain Medicine*. 2009; 10(4), p.708-715.
158. Macintyre P.E., Jarvis D.A. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain*. 1996; 64(2), p.357-364.
159. Murray A. A., Retief F. W.. Acute postoperative pain in 1 231 patients at a developing country referral hospital: incidence and risk factors. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. 2016; 22(1), p.19-24.
160. Belii N., Şandru S., Cobîleşchi S. et al. Identificarea unor factori de risc pentru durerea postoperatorie acută intensă. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2012; 3(35), p 197-201.
161. Calpajiu A., Belii N., Chesov I. ş.a. Does the catastrophism influences postoperative acute severe pain? În: *Jurnalul Român de Anestezie şi Terapie Intensivă*. Cluj Napoca, România, Ed. „Clusium”, 2012, vol. 19, (suppl. 1), p. 52.
162. Moghildea V., Chesov I., Belii N. ş.a. Identification of risk factors for acute severe pain after abdominal surgery. În: *Jurnalul Român de Anestezie şi Terapie Intensivă*. Cluj Napoca, România, Ed. „Clusium”, 2012, vol. 19, (suppl. 1), p. 53.
163. Belii N., Moghildea V., Şandru S., Chesov I. ş. a. Anxiety, but not pain catastrophizing, represents a risk factor for severe acute postoperative pain: a prospective, observational, cohort study. În: *Jurnalul Român de Anestezie Terapie intensivă*. 2014; 21(1), p. 19-26.
164. Bradshaw P., Hariharan S., Chen D.: Does preoperative psychological status of patients affect postoperative pain? A prospective study from the Caribbean. *British Journal of Pain*. 2016; 10(2), p.108-115.
165. Campbell C.M., Kronfli T., Buenaver L.F. et al. Situational versus dispositional measurement of catastrophizing: associations with pain responses in multiple samples. *Journal of Pain*. 2010; 11(5), p.443-453 e442.
166. Martel M.O., Wasan A.D., Edwards R.R. Sex Differences in the Stability of Conditioned Pain Modulation (CPM) among Patients with Chronic Pain. *Pain Medicine*. 2013; 14(11), p.1757-1768.
167. Quartana P.J., Campbell C.M., Edwards R.R. Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2009; 9(5), p.745-758.
168. Monroe C.E., Affuso O., Martin M.Y. et al. Correlates of symptoms of depression and anxiety among clinic patients in western Jamaica. *West Indian Medical Journal*. 2013; 62(6), p.533-42.

169. Neave H.W., Daros R.R., Costa J.H.C. et al. Pain and Pessimism: Dairy Calves Exhibit Negative Judgement Bias following Hot-Iron Disbudding. *PLoS ONE*. 2003; 8(12), p. e80556.
170. Douglas M.G., Bowley M. B., Shaw A. N. et al. Dispositional pessimism predicts delayed return to normal activities after inguinal hernia operation. *Surgery*. 2003; 133(2), p.141-146.
171. Lanitis S., Mimigianni C., Raptis D. et al. The Impact of Educational Status on the Postoperative Perception of Pain. *Korean Journal of Pain*. 2015; 28(4), p.265-274.
172. Ribeiro M. C. O., Chagas Ramiro S. J. C., Santos T. H. et al. Pain in patients undergoing appendectomy. *Revista Dor*. 2014; 15(3), p.198-201.
173. Lin L.Y., Wang R.H. Abdominal surgery, pain and anxiety: preoperative nursing intervention. *Journal of Advanced Nursing*. 2005; 51(3), p.252-260.
174. Chesov I., Casian V., Belîi A., Severin G., Savan V., Belîi N.. How often there is a lack of discussion about the anaesthetic risk factors during preoperative assessment? *Congresul XXXVIII al Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă, Congresul VI Româno-Francez de Anestezie și Terapie Intensivă, Congresul IV Româno-Israelian de Actualități în Anestezie și Terapie Intensivă*. În: *Jurnalul Român de Anestezie și Terapie Intensivă*. Cluj Napoca, România, Ed. „Clusium”, 2012, vol. 19, (suppl. 1), p. 84.
175. Ghione S. Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. *Hypertension*. 1996; 28(3), p.494-504.
176. Tocher J., Rodgers S., Smith M.A. et al. Pain management and satisfaction in postsurgical patients. *Journal of Clinical Nursing*. 2012; 21(23-24), p.3361-3371.
177. Eldaş S.D., Aslan F.E. The reasons for postponement of scheduled orthopedic surgical operations and its effect on the patients' anxiety and pain levels. *Acta Orthopædica Traumatologica Turcica*. 2004; 38(3), p.212-219.
178. Pollak Y., Yirmiya R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2002; 5(4), p.389-399.
179. Kaster M.P., Gadotti V.M., Calixto J.B. et al. Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  in mice. *Neuropharmacology*. 2012; 62(1), p.419-426.
180. Bufalino C., Hepgul N., Aguglia E. et al. The role of immune genes in the association between depression and inflammation: a review of recent clinical studies. *Brain, Behavior and Immunity*. 2013; 31, p.31-47.
181. Taenzer P., Melzack R., Jeans M.E. Influence of psychological factors on postoperative pain, mood and analgesic requirements. *Pain*. 1986; 24(3), p.331-342.
182. De Cosmo G., Congedo E., Lai C. Et al. Preoperative psychologic and demographic predictors of pain perception and tramadol consumption using intravenous patient-controlled analgesia. *Clinical Journal of Pain*. 2008; 24(5), p.399-405.
183. Geha P.Y., Baliki M.N., Harden R.N. et al. The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron*. 2008; 60(4), p.570-581.
184. Kodama D., Ono H., Tanabe M. Altered hippocampal long-term potentiation after peripheral nerve injury in mice. *European Journal of Pharmacology*. 2007; 574(2-3), p.127-32.
185. Wood P.B.: Mesolimbic dopaminergic mechanisms and pain control. *Pain*. 2006; 120(3), p.230-234.
186. Nestler E.J., Hyman S.E. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience*. 2010; 13(10), p.1161-1169.
187. Lebe M., Hasenbring M.I., Schmieder K. et al. Association of serotonin-1A and -2A receptor promoter polymorphisms with depressive symptoms, functional recovery, and pain in patients 6 months after lumbar disc surgery. *Pain*. 2013; 154(3), p.377-384.

188. Smith M.T., Edwards R.R., McCann U.D. et al. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep*. 2007; 30(4), p.494-505.
189. Haack M., Scott-Sutherland J., Santangelo G. et al. Pain sensitivity and modulation in primary insomnia. *European Journal of Pain*. 2012; 16(4), p.522-533.
190. Burian M., Geisslinger G. COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacology and Therapeutics*. 2005;107(2), p.139-154.
191. [https://www.researchgate.net/publication/283151059\\_Opioid\\_free\\_anesthesia\\_for\\_OSAS\\_patients](https://www.researchgate.net/publication/283151059_Opioid_free_anesthesia_for_OSAS_patients) (vizitat 23.02.2018).
192. Rudin A., Wolner-Hanssen P., Hellbom M. et al. Prediction of post-operative pain after a laparoscopic tubal ligation procedure. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2008; 52(7), p.938–345.
193. Aasvang E.K., Hansen J.B., Kehlet H. Can preoperative electrical nociceptive stimulation predict acute pain after groin herniotomy? *European Journal of Pain*. 2009; 13(0), p.1018-1022.
194. Ram K.C., Eisenberg E., Haddad M. et al. Oral opioid use alters DNIC but not cold pain perception in patients with chronic pain—new perspective of opioid-induced hyperalgesia. *Pain*. 2008; 139(2), p.431-438.
195. Buvanendran A., Kroin J.S., Kerns J.M. et al. Characterization of a new animal model for evaluation of persistent postthoracotomy pain. *Anesthesia and Analgesia*. 2004; 99(5), p.1453-1460.
196. Siddall P.J., Taylor D.A., McClelland J.M. et al. Pain report and the relationship of pain to physical factors in the first 6 months following spinal cord injury. *Pain*. 1999; 81(1-2), p.187-197.
197. Siddall P.J., McClelland J.M., Rutkowski S.B. et al. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. *Pain*. 2003; 103(3), p.249-257.
198. Mercer S.J. et al. The early detection and management of neuropathic pain following combat injury. *Journal of the Royal Army Medical Corps* 2009; 155(2), p.94-98.
199. Beloeil H., Sion B., Rousseau C. et al. SFAR research network. Early postoperative neuropathic pain assessed by the DN4 score predicts an increased risk of persistent postsurgical neuropathic pain. *European Journal of Anaesthesiology*. 2017; 34(10),p.652-657.
200. Pogatzki-Zahn E. M., Segelcke D., Schug S. A.. Postoperative pain—from mechanisms to treatment. *Pain Reports*. 2017; 2(2), p.e588.
201. Snyder C., Anderson G., Idvall E. et al. Do quality improvement organizations improve the quality of hospital care for Medicare beneficiaries? Quality indicators in postoperative pain management: a validation study. *JAMA*. 2005; 293(23), p.2900-2907.
202. Wit Rd. Postoperative pain: a point of view. *Ned Tijdschr Pijn Pijnbestrijding* 2005; 24, p.33-34.
203. Coluzzi F., Bragazzi L., Di Bussolo E. et al. Determinants of patient satisfaction in postoperative pain management following hand ambulatory surgery. *Minerva Medica*. 2011;102(3), p.177-186.
204. Gerbershagen H.J., Aduckathil S., van Wijck A.J. et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013;118, p.934-944.
205. Dolin S.J., Cashman J.N., Bland J.M. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *British Journal of Anaesthesia*. 2002; 89(3), p.409-423.
206. Aubrun F., Monsel S., Langeron O. Et al. Postoperative titration of intravenous morphine. *European Journal of Anaesthesiology*. 2001; 18(3), p.159-165.
207. Belîi N. Durerea postoperatorie persistentă – factori de risc și prevenire: studiu prospectiv, de cohortă. *Moldovan Journal of Health Sciences/ Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2017, 13 (3), p.10-21.
208. Cîndea I., Balcan A., Gheorghe V.G. et al. The influence of pneumoperitoneum pressure on acute postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care*. 2011; 18, p.101-106.
209. Allvin R., Rawal N., Johanson E. et al. Open versus Laparoscopic Surgery: Does the Surgical Technique Influence Pain Outcome? Results from an International Registry. *Hindawi Publishing Corporation Pain Research and Treatment*. 2016; ID 4087325, 5 pages.



210. Zaslansky R., Rothaug J., Chapman C.R. et al. PAIN OUT: the making of an international acute pain registry. *European Journal of Pain*. 2014; 20(6), p.1090-1098.
211. Dolin S.J., Cashman J.N. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritis, and urinary retention. Evidence from published data. *British Journal of Anaesthesia*. 2005; 95(5), p.584-591.
212. Robinson S.L., Fell D. Nausea and vomiting with use of a patient controlled analgesia system. *Anaesthesia*. 1991; 46 (7), p. 580-582.
213. Rawal N., Allvin R.. Epidural and intrathecal opioids for postoperative pain management in Europe: a 17 nation questionnaire study of selected hospitals. Euro Pain Study Group on Acute Pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1996; 40(9), p.1119-1126.
214. National Research Council. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. Washington, DC. National Academies Press, 2001.
215. Flierler W.J., Neubling M., Kasper J. et al. Implementation of shared decision making in anaesthesia and its influence on patient satisfaction. *Anaesthesia*. 2013; 68(7), p.713-722.
216. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *Journal of Dental Educations*. 2001; 65(12), p.1378-1382.
217. Roth R.S., Geisser M.E., Williams D.A. Interventional pain medicine: retreat from the biopsychosocial model of pain. *Translational Behavioral Medicine*. 2012; 2(1), p.106-116.
218. Royse C., Remedios C., Royse A.: High thoracic epidural analgesia reduces the risk of long-term depression in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Annals of Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2007; 13(1), p.32-35.
219. Owen H., McMillan V., Rogowski D. Postoperative pain therapy: a survey of patients' expectations and their experiences. *Pain*. 1990; 41(3), p.303-307.
220. Bergeron D.A., Leduc G., Marchand S. et al. Descriptive study of the postoperative pain assessment and documentation process in a university hospital. *Pain Research Management*. 2011; 16(2), p.81-86.
221. Varrassi G., Nossol S., Weimer S. CHANGE PAIN Physician Survey at EFIC Physicians' perception on management of severe chronic non-cancer pain. Abstracts. In 3-rd International Congress on Neuropathic Pain. Athens. 2009; p.b11.
222. Briggs E.V., Battelli D., Gordon D. et al. Current pain education within undergraduate medical studies across Europe: Advancing the Provision of Pain Education and Learning (APPEAL) study. *British Medical Journal*. 2015; 5(8), p.e006984.
223. Werner M.U., Sørholm L., Rotbøll-Nielsen P. Et al. Does an acute pain service improve postoperative outcome? *Anesthesia and Analgesia*. 2002; 95(5), p.1361-1372.
224. Benhamou D., Berti M., Brodner G., et al. Postoperative Analgesic Therapy Observational Survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 Central/ Southern European countries. *Pain*. 2008; 136(1-2), p.134-141.
225. Coluzzi F., Bragazzi L., Di Bussolo E. et al. Determinants of patient satisfaction in postoperative pain management following hand ambulatory surgery. *Minerva Medica*. 2011; 102(3), p.177-86.
226. Calvert M., Kyte D., Duffy H. et al. Patient-reported outcome (PRO) assessment in clinical trials: a systematic review of guidance for trial protocol writers. *PLOS One*. 2014; 9(10), p.e110216.
227. Belii A., Solomatin A., Clim A., Belii N. ș.a. Managementul durerii într-o unitate de terapie intensivă: evaluarea practicii curente. În: *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2008, 4(9), p.102-105.
228. Oliver J.B., Kashef K., Bader A.M. et al. A survey of patients' understanding and expectations of persistent postsurgical pain in a preoperative testing center. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2016; 34, p.494-501.
229. Correll D. Chronic postoperative pain: recent findings in understanding and management. 2017; *F1000Research*. 6, p.1054.

230. Bugada D., Lavand'homme P., Ambrosoli A.L. et al. Effect of Preoperative Inflammatory Status and Comorbidities on Pain Resolution and Persistent Postsurgical Pain after Inguinal Hernia Repair. *Mediators of Inflammation*. 2016; 7 pagini, ID 5830347.
231. Manangi M., Shivashankar S., Vijayakumar A.. Chronic Pain after Inguinal Hernia Repair. *International Scholarly Research Notices*. 2014; 6 pagini, ID 839681.
232. Reinbold W.M., Nehls J., Eggert A. Nerve management and chronic pain after open inguinal hernia repair: a prospective two phase study. *Annals of Surgery* . 2011; 254(1), p. 163-168.
233. Gartner R., Jensen M.B., Nielsen J. et al. Prevalence of and Factors Associated With Persistent Pain Following Breast Cancer Surgery. *JAMA*. 2009; 302(18), p.1985-1992.
234. Mejdahl M.K., Andersen K.G., Gartner R. et al. Persistent pain and sensory disturbances after treatment for breast cancer: six year nationwide follow-up study. *British Medical Journal*. 2013; 346, p.f1865.
235. Aasvang E., Kehlet H. Persistent sensory dysfunction in pain-free herniotomy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2010; 54(3), p.291-298.
236. Bach S., Noreng M.F., Tjellden N.U. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain*. 1988; 33(3), p.297-301.
237. Adogwa O., Parker S.L., Shau D.N. et al. Preoperative Zung Depression Scale predicts outcome after revision lumbar surgery for adjacent segment disease, recurrent stenosis, and pseudarthrosis. *Spine*. 2012; 12(3), p.179-185.
238. Lewis G.N., Rice D.A., McNair P.J. et al. Predictors of persistent pain after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2015; 114(4), p.551-561.
239. Wyld V., Trela-Larsen L., Whitehouse M. R. et al. Preoperative psychosocial risk factors for poor outcomes at 1 and 5 years after total knee replacement. *Acta Orthopædica*. 2017; 88(5), p.530-536.
240. Perkins F.M., Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology*. 2000; 93(4), p.1123-1133.
241. Lopez-Olivo M.A., Landon G.C., Siff S.J. et al. Psychosocial determinants of outcomes in knee replacement. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011; 70(10), p.1775-1781.
242. Katz J., Weinrib A., Fashler S.R. et al. Toronto General Hospital Transitional Pain Service: development and implementation of a multidisciplinary program to prevent chronic postsurgical pain. *Journal of Pain Research*. 2015; 8, p.695-702.
243. Maixner W., Fillingim R., Kincaid S. Et al. Relationship between pain sensitivity and resting arterial blood pressure in patients with painful temporomandibular disorders. *Psychosomatic Medicine*. 1997; 59(5), p.503-511.
244. Bruehl S., Chung O. Y., Jirjis J. N. Et al. Prevalence of clinical hypertension in patients with chronic pain compared to nonpain general medical patients. *The Clinical Journal of Pain*. 2005; 21(2), p.147-153.
245. Bogdan P., Souraya Torbey, James W. Griffith et al. Smoking Increases Risk of Pain Chronification Through Shared Corticostriatal Circuitry. *Human Brain Mapp*. 2015; 36(2), p.683-694.
246. Althaus A., Hinrichs-Rocker A., Chapman R. et al. Development of a risk index for the prediction of chronic post-surgical pain. *European Journal of Pain*. 2012;16(6), p.901-910.
247. Belfi A., Saratean N. Evaluarea farmacocinetică a componentului analgezic al anesteziei generale intravenoase: este oare bolusul intermitent o metodă adecvată de administrare a opioizilor? În: *Jurnalul Român de Anestezie-Terapie Intensivă*. Cluj-Napoca, România, Ed. „Clusium”, 2007; 14(1), p. 18-21.
248. Savan V., Belfi N. Manual administration of the hypnotics and opioid drugs during total intravenous anesthesia: end of an era. In: *Scientific Annals of the Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University (special edit.)*. Chişinău, 2008, p. 63.
249. Omoigui S. The biochemical origin of pain—proposing a new law of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3—a unifying law of pain. *Medical Hypotheses*. 2007; 69(1), p.70-82.

250. Chapman C. R., Donaldson G. W., Davis J. J. Et al. Improving individual measurement of postoperative pain: the pain trajectory. *Journal of Pain*. 2011; 12(2), p.257-262.
251. Leichtfried V., Matteucci Gothe R., Kantner-Rumplmair W. Et al. Short-term effects of bright light therapy in adults with chronic nonspecific back pain: a randomized controlled trial. *Pain Medicine*. 2014; 15(2), p.2003-2012.
252. Mohab I. M., Patwardhan A., Gilbraith K. B. Et al. Long-lasting antinociceptive effects of green light in acute and chronic pain in rats. *PAIN*. 2017; 158(2), p. 347-360.
253. Hwang M.H., Shin J.H., Kim K.S. et al. Low level light therapy modulates inflammatory mediators secreted by human annulus fibrosus cells during intervertebral disc degeneration in vitro. *Photochemistry Photobiology*. 2015; 91(2), p.403-410.
254. Nosedá R., Bernstein C.A., Nir R.R. et al. Migraine photophobia originating in cone-driven retinal pathways. *Brain*. 2016; 139(Pt7), p.1971-1986.
255. Hoofwijk D. M. N., Fiddelaers A. A. A., Peters M. L. et al. Prevalence and predictive factors of chronic postsurgical pain and poor global recovery one year after outpatient surgery. *Clinical Journal of Pain*. 2015; 31(12), .1017-1025.
256. Aasvang E., Møhl B., Bay-Nielsen M. et al. Pain related sexual dysfunction after inguinal herniorrhaphy. *PAIN*. 2006; 122(3), p.258-263.
257. Spallone V., Morganti R., D'Amato C. et al. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabetic Medicine*. 2012; 29(5), p.578-585.

## Acordul Informat al Pacientului

Stimată Doamnă, Stimat Domn,

În următoarele zile veți beneficia de intervenția chirurgicală programată pentru rezolvarea problemei Dvs de sănătate. Înainte de operație, medicul anestezist vă consultă, vă informează despre anestezie, operație, trezire, explică și răspunde la întrebările Dvs.

Orice intervenție chirurgicală se face cu anestezie. Anestezia constă în adormirea pacientului cu ajutorul medicamentelor anestezice, administrate intravenos. Pentru a crește siguranța anesteziei, înainte de a adormi, medicul anestezist vă propune să respirați cu oxigen prin masca facială.

Pentru ca pacientul să doarmă, să nu simtă nicio durere și să fie relaxat în timpul operației, este necesară o asociere dintre medicamentele anestezice. Somnul în anestezie este atât de profund, încât un aparat special (mașina de anestezie) este conectat să respire împreună cu Dvs pe durata operației.

Pe parcursul anesteziei, medicul anestezist urmărește cu atenție profunzimea somnului, calmarea completă a durerii, presiunea arterială, pulsul și alți parametri vitali. De asemenea, el va fi alături de Dvs în timpul trezirii.

Anestezia contemporană de care beneficiați acum este rezultatul cercetărilor îndelungate, realizate de medici în colaborare cu pacienții. Cercetarea aspectelor medicale mai puțin cunoscute este un element important în lucrul medicului anestezist și permite îmbunătățirea calității anesteziei și serviciilor medicale.

În acest sens, vă rugăm să ne ajutați la studierea aspectelor ce țin de persistența durerii la unii pacienți timp de mai multe luni după intervenția chirurgicală. Operația este un stres important, care, împreună cu anumiți factori de risc (necunoscuți la moment), mențin durerea postoperatorie timp de mai multe luni după intervenție, iar această durere, la rândul ei, scade capacitatea de muncă, calitatea vieții și impune pacientului noi consultații medicale și noi cheltuieli.

Pentru a afla care sunt acești factori de risc, medicul anestezist vă va propune să treceți câteva teste standardizate. Aceste teste vor fi propuse atât înainte cât și după operație (la 3 și 6 luni). În baza rezultatelor obținute, vom putea elabora metode de prevenire a durerii postoperatorii persistente.

Cerem acordul Dvs în studierea acesei probleme și vă rugăm să acceptați să completați testele propuse. Nu va exista nicio diferență în atitudinea personalului medical față de Dvs fie că ați acceptat fie că nu să participați la acest studiu. De asemenea, puteți refuza în orice moment continuarea studiului, fără nicio consecință pentru Dvs.

Datele Dvs personale vor rămâne confidențiale și nu vor fi făcute publice.

**Am primit informația necesară și răspunsul complet la toate întrebările puse.**

**Prin prezenta semnătură, certific acordul meu informat pentru includerea în studiu.**

**Data:** \_\_\_\_\_

**Nume, prenume pacient (semnătura)** \_\_\_\_\_

## Factori de risc perioperatori pentru durerea postoperatorie intensă și persistentă

Data T0 (preop)	Data T1 (Z1 postop)	Data T2 (3 luni postop)	Data T3 (6 luni postop)	Data T4 (12 luni postop)

## DATE DE IDENTITATE

(completați obligator toate datele de identitate, ele sunt necesare pentru contactarea pacientului peste 1, 3 și 6 luni):

Nume, prenume \_\_\_\_\_; sex \_\_\_\_\_; varsta \_\_\_\_\_; secție \_\_\_\_\_; nr fisa \_\_\_\_\_;  
 Domiciliu: \_\_\_\_\_ Cod Poștal \_\_\_\_\_; Studii:  primare;  medii;  superioare.  
 Telefon domiciliu: \_\_\_\_\_ Telefon Mobil \_\_\_\_\_ Telefon serviciu \_\_\_\_\_.

## DURATE GENERALE

Data spitalizării:	Data consultației anesteziștilui:	Transferat în reanimare:	da	nu
Data externării:	Data intervenției:	Transferat în sala trezire:	da	nu
Durata spitalizării, zile:	Durata anesteziei, min:	Transferat direct în secție	da	nu
Durata debut boală-spitalizare, ore:	Durata intervenției, min:	Durata șederii în reanimare, zile:		

## PERIOADA PREOPERATORIE

Talia, cm \_\_\_\_\_; masa corporală, kg \_\_\_\_\_; Grupa sanguină și Rhesus \_\_\_\_\_; ASA 1 2 3 4 E

1. Diagnosticul: \_\_\_\_\_

2. Bifați cu « X » tipul intervenției chirurgicale:

Ortopedică		Toracică		Vertebrală		Intraabdominală	
Laparoscopică		Urologică		CMF		Microchirurgie	
Septică (teren inflamă)		Ginecologică		Perete abdominal			

3. Ce intervenție chirurgicală a fost efectuată? \_\_\_\_\_

4. Dacă pacientul suferă de patologie concomitentă nominalizată mai jos, bifați cu « X » căsuța (căsuțele) corespunzătoare:

Ateroscleroză		Insuficiență cardiacă		Ulcer gastric/duodenal		BPOC	
Cardiopatie ischemică		TCC/TVM în anteced.		Hepatită virală		Apnee de somn	
Hipertensiune arterială		BCVA antecedente		Pancreatita cronică		Insuficiență renală	
IM în antecedente		Comițialitate (convulsii)		Diabet zaharat		Afecțiune oncologică	
Fibrilație atrială		Dislipidemie		Tromboză venoasă		Astm bronșic	
Hipertrofie VS		Depresie în antecedente		Varice pe membre		Obezitate	
Alcool (>2 pahare/săpt)		Constipație		Durere cronică		Fumător	

5. Scrieți toate medicamentele pe care le ia de obicei pacientul, inclusiv cele luate cu 3 zile înainte de operație. Precizați doza.

1. \_\_\_\_\_ 6. \_\_\_\_\_  
 2. \_\_\_\_\_ 7. \_\_\_\_\_  
 3. \_\_\_\_\_ 8. \_\_\_\_\_  
 4. \_\_\_\_\_ 9. \_\_\_\_\_  
 5. \_\_\_\_\_ 10. \_\_\_\_\_

6. Ce intervenții chirurgicale a mai avut pacientul?

1. \_\_\_\_\_ 4. \_\_\_\_\_  
 2. \_\_\_\_\_ 5. \_\_\_\_\_  
 3. \_\_\_\_\_ 6. \_\_\_\_\_

7. **Apreciați cu o notă de la 0 (nu am fost informat) la 10 (informat excelent) cantitatea de informație dată de către medic despre intervenția chirurgicală (\_\_\_\_) , despre anestezie (\_\_\_\_) și despre durerea postoperatorie (\_\_\_\_).**

8. **Bifați cu « X » căsuța corespunzătoare a FACTORILOR PREOPERATORI de risc găsiți la pacient:**

Depresie	Intervenție amânată	Icter
Durere intensă (SVA >5)	Pacient pesimist	Imobilizare prelungită, repaos la pat
Anxietate (SVA >5)	Susținere psiho-socială absentă	ATCD chirurgicale >2
Insomnie preoperator	Relații tensionate în familie	IOT prelungită
Oboseală cronică	Tratament antalgic de fond	Aspiratii traheale
Teama de durere	Vârsta <55 ani	Durere POP intensă în anamneză
Operație pe același loc	Durere indusă	

**PERIOADA INTRAANESTEZICĂ**

**Ce tehnică anestezică a fost practică :**  TIVA;  ALR ;  MAC ;  AS ;  AP ;  Inconștiență

**Ce anestezice au fost utilizate :**  Tio ;  Propo ;  Mida ;  Diaz ;  GABA ;  Izof ;  Fenta ;  Ketamină (>50 mg)

Durata intervenției, min	Curarizare reziduală	Reintervenție
Durata intervenției, min	Anestezie practică noaptea (23:00 – 06:00)	Hipotensiune IOP
Consum total Fenta, mg	Trezire prelungită (>30 min după ultimul bolus)	
Consum total hipnotic 1, mg	Perfuzie totală peroperatorie > 3000 mL	
Consum total hipnotic 2, mg	Incizie mare (>10 cm)	
Hemotransfuzie	Incizie mică (<10 cm)	
Macromoleculare	Abord chirurgical cu risc de leziune nervoasă	
Vasopresoare/inotrope	Neuropatie preoperatorie	

**PERIOADA POSTOPERATORIE / POSTANESTEZICĂ PRECOCE  
(0-36 ore postoperator)**

**Transcrieți din fișa de observație medicamentele analgezice, doza și frecvența, prescrise pacientului postoperatoriu**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Anxietate postoperatorie	Pat așezat lângă fereastră (lumină naturală)	Eficiență joasă a analgezicelor
Greață	Iluminare artificială noaptea	<b>Scor DN4</b>
Vomă	Durere intensă la trezire din anestezie (SVA >5)	<b>Scor MPQ</b>
Pareză intestinală postop	Durere postop. intensă (SVA >5) continuă	<b>Scor SF 36</b>
Febră postoperator	Tulburare de somn postoperator	<b>Scor PCS</b>
Consum morfină 24 ore POP	Sedare (somniațență) postoperatorie	Scor QST

**Profundimea plăgii (pe straturi):**

Piele;  Țesut adipos subcutan ;  Fascie superficială ;  Mușchi;  Fascie profundă ;  Cavitate ;  Pachet vasculo-nervos ;  Organ

**PAIN CATASTROFIZING SCALE**  
(preoperator, 3 și 6 luni)

Toți oamenii suferă de durere în anumite perioade din viață, ca de exemplu, durerile de cap, cele de dinți, durerile în articulații sau mușchi. Oamenii deseori sunt supuși unor situații care pot provoca durere, cum ar fi bolile, rănilor sau intervențiile chirurgicale. Gândurile și sentimentele Dvs, apărute în timpul unei dureri, oferă medicilor informație suplimentară. În rezultat, ei vă pot ajuta bine.

Cele treisprezece afirmații, descrise mai jos, reflectă diferite gânduri și sentimente care ar putea fi prezente în timp ce suferiți de durere. Folosind scara de mai jos, vă rugăm să indicați măsura în care la Dvs sunt prezente aceste gânduri și sentimente, atunci când simțiți durere.

Nota	0	1	2	3	4
<b>Semnificația</b>	Niciodata	Rareori	În măsură medie	În mare măsură	Tot timpul

**Cînd e prezentă durerea...**

Nr	Afirmația	Nota (1-4)
1	Îmi fac griji în permanență dacă durerea va trece vreodata.	
2	Simt ca nu se mai poate continua așa.	
3	E înspăimîntător, îmi pare ca nu va fi niciodata mai bine.	
4	E teribil, și simt ca asta mă distruge.	
5	Simt că nu o mai pot răbda.	
6	Mă sperie gîndul ca durerea se va înrăuți.	
7	Continui sa ma gîndesc la alte evenimente care ar provoca durere.	
8	Cu spaimă aștept ca durerea sa treaca.	
9	Nu pot să nu mă gîndesc la durere, nu o pot scoate din cap	
10	Continui să mă gîndesc, cât de mult asta îmi provoacă durere.	
11	Continui să ma gîndesc, cît de mult vreau ca durerea să se oprească.	
12	Nu pot face nimic pentru a micșora intensitatea durerii.	
13	Îmi pun intrebrea, dacă s-ar putea întampla ceva mai grav.	



Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie « Nicolae Testemițanu »  
 Central Național Științifico-Practic de Medicină de Urgență  
 Catedra Anesteziologie și Reanimatologie « Valeriu Gherg »

Secția de referință :	Salon :
Data internării:	
Data consultației:	Ora :

**CONSULTAȚIA DE ANESTEZIE**

Grupa sanguină: Rh:	<input type="checkbox"/> Alergie:	Mallampati: 1 2 3 4	<input type="checkbox"/> Hemotransfuzie
ASA 1 2 3 4 5 E	<input type="checkbox"/> Stomac plin	Cormack-Lehane: 1 2 3 4	<input type="checkbox"/> Tabagism (pac/an)
GCS :	<input type="checkbox"/> Proteză dentară	Scor Apfel: 1 2 3 4	<input type="checkbox"/> Etilism (unit/zi)

Nume, prenume \_\_\_\_\_ sex \_\_\_\_\_ vârstă \_\_\_\_\_

Diagnostic : \_\_\_\_\_

Intervenție preconizată \_\_\_\_\_

Tehnica anestezică selectată :  Respirație spontană ;  Ventilare artificială

TIVA ;  ALR ;  AR ;  AP ;  AL ;  Prem. ;  Inhal. ;  MAC ;  Combinată

Anestezice selectate:  Izofluran ;  Sevofluran

Tio ;  Propo ;  Mida ;  Diaz ;  Etom. ;  Ket ;  Fenta ;  Remi

**Semne predicție IOT dificilă**

- Distanță tiromentală <6 cm
- Dist. sternomentală <12 cm
- Gât scurt + circumf
- Mobilitate redusă articulație temporomandibulară
- Retrognatism
- Rigiditate cervicală

PA (mmHg) \_\_\_\_\_  
 FCC (bpm) \_\_\_\_\_  
 FR (rpm) +BMI \_\_\_\_\_  
 Masa corp. (kg) \_\_\_\_\_  
 Înălțimea (cm) \_\_\_\_\_

**Antecedente medicale:**

- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

**Antecedente chirurgicale:**

- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

**Tratamente preoperatorii cronice:**

	Seara operației	Dimineața operației	Recomandări suplimentare
1. _____	↔ ↑ → ↓ x	↔ ↑ → ↓ x	_____
2. _____	↔ ↑ → ↓ x	↔ ↑ → ↓ x	_____
3. _____	↔ ↑ → ↓ x	↔ ↑ → ↓ x	_____
4. _____	↔ ↑ → ↓ x	↔ ↑ → ↓ x	_____
5. _____	↔ ↑ → ↓ x	↔ ↑ → ↓ x	_____
6. _____	↔ ↑ → ↓ x	↔ ↑ → ↓ x	_____

Legendă: ↔ - înlocuiri cu; ↑ - creșterea doza; → - continuată aceeași doză; ↓ - diminuată doză; x - oprită administrarea

**Estimarea riscului de complicații perioperatorii :**

- Riscul tromboembolic : \_\_\_\_\_ puncte;
- Riscul de complicații respiratorii:  neînsemnat;  intermediar;  înalt.
- Riscul de complicații cardiovasculare:  neînsemnat;  intermediar;  înalt.
- Clasificarea Altemeier a intervențiilor chirurgicale:  1;  2;  3;  4

**Medic anesteziolog :**

Semnătura : \_\_\_\_\_

**Pacient :**

Semnătura : \_\_\_\_\_

Decizia conferinței:  Caz acceptat ;  Caz remis pentru reevaluare. **Semnătura :** \_\_\_\_\_



Codul pacientului: **DN 4****(24 ore postoperator, 3 și 6 luni postoperator)**

Vă mulțumim pentru că ați acceptat să completați acest chestionar.

Întrebările de mai jos se referă doar la durerea produsă de intervenția chirurgicală.

Nu includeți durerea sau disconfortul care nu are legătură cu operația dvs, cum ar fi, de exemplu, durerea de spate, durerea de articulații sau cea de cap.

Vă rugăm să răspundeți prin „da” sau „nu” la fiecare întrebare de mai jos.

**Întrebarea 1:****Durerea pe care o resimțiți prezintă una sau mai multe din caracteristicile următoare?**

	Da	Nu
1 – ARSURĂ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – SENZAȚIE DUREROASĂ DE FRIG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – DESCĂRCĂRI ELECTRICE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Întrebarea 2:****Este prezent în aceeași regiune cu durerea, cel puțin unul sau mai multe din simptomele următoare?**

	Da	Nu
4 - FURNICĂTURI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 – ÎNȚEPĂTURI ȘI PIȘCĂTURI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 - AMORȚEALĂ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 - MĂNCĂRIME	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Da = 1 punct ; Nu = 0 puncte.

<b>Rezultatul (suma răspunsurilor pozitive) :</b>	___ / 7
---	---------

Codul pacientului:

### BRIEF PAIN INVENTORY (BPI)

(3 luni postoperator)

Pagina 1 din 3

6. Vă rugăm să apreciați durerea Dvs prin încercuirea cifrei care reflectă cel mai bine cea mai puternică durere resimțită în ultimile 24 ore.											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Fără durere										Durere maximal imaginabilă	
7. Vă rugăm să apreciați durerea Dvs prin încercuirea cifrei care reflectă cel mai bine cea mai slabă durere resimțită în ultimile 24 ore.											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Fără durere										Durere maximal imaginabilă	
8. Vă rugăm să apreciați durerea Dvs prin încercuirea cifrei care reflectă cel mai bine intensitatea medie a durerii resimțite.											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Fără durere										Durere maximal imaginabilă	
9. Vă rugăm să apreciați durerea Dvs prin încercuirea cifrei care reflectă cel mai bine intensitatea durerii resimțite chiar în această clipă.											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Fără durere										Durere maximal imaginabilă	

Codul pacientului:

**BRIEF PAIN INVENTORY (BPI)**

Pagina 2 din 3

(3 luni postoperator)

10. Utilizați imaginea și tabelul de mai jos pentru a identifica toate regiunile corpului unde resimțiți durere și regiunea în care durerea deranjează cel mai mult. Notați răspunsurile Dvs în tabel.

Regiune	Notați cu un „X” regiunile în care resimțiți durere	Notați cu un „X” regiunile în care durerea deranjează cel mai mult
Cap		
Gât		
Piept		
Brațe		
Mâini și încheieturile mâinii		
Abdomen		
Spate		
Regiunea lombară		
Picioare		
Glezne		



6. Ce tratamente sau medicamente luați Dvs pentru durere acum?

5. \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_\_
7. \_\_\_\_\_
8. \_\_\_\_\_

Codul pacientului:      

**BRIEF PAIN INVENTORY (BPI)**  
 (3 luni postoperator)

Pagina 3 din 3

9. Cât de mult au redus din durere tratamentele sau medicamentele pe care le luați? Vă rugăm să încercuiți procentul care reflectă cel mai bine cât de mult s-a redus durerea.										
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Fără efect										Calmare completă
10. Vă rugăm să încercuiți cifra care reflectă cel mai bine cât de mult a afectat durerea în ultimile 24 ore:										
<b>Activitatea generală</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nu a afectat deloc										Afectează complet
<b>Dispoziția</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nu a afectat deloc										Afectează complet
<b>Capacitatea de a merge</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nu a afectat deloc										Afectează complet
<b>Activitatea cotidiană (profesională sau casnică)</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nu a afectat deloc										Afectează complet
<b>Relația cu alte persoane</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nu a afectat deloc										Afectează complet
<b>Somnul</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nu a afectat deloc										Afectează complet
<b>Gustul de viață</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nu a afectat deloc										Afectează complet

Codul pacientului: 

Pagina 1 din 3

**Evaluarea postoperatorie a stării pacientului (24±12 ore)**

Întrebările care urmează se referă la durerea pe care ați suportat-o în primele 24 ore după intervenția chirurgicală.

<b>P1. Pe această scară (de la 0 la 10), indicați cea mai mică durere pe care ați avut-o în primele 24 ore după operație :</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fără durere								Durere maximal imaginabilă		
<b>P2. Pe această scară (de la 0 la 10), indicați cea mai intensă durere pe care ați avut-o în primele 24 ore după operație :</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fără durere								Durere maximal imaginabilă		
<b>P3. Cât timp (exprimat în %) din cele 24 de ore ați avut durere intensă ?</b>										
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Niciodată durere severă								Durere severă permanentă		
<b>P4. Încercuiți cifra care reflectă cel mai bine cât de mult durerea interferează (încurcă) sau face imposibile:</b>										
<i>a) activitățile în limitele patului (de ex: întorsul de pe o parte pe alta, schimbarea poziției, șezutul...)</i>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nu interferează								Întrerferează complet		
<i>b) activitățile înafara patului (de ex: mersul, șezutul în scaun, statul în fața chiuvetei, lavoarului)...</i>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nu interferează								Întrerferează complet		
<i>c) adormitul</i>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nu interferează								Întrerferează complet		
<i>d) somnul</i>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nu interferează								Întrerferează complet		

Codul pacientului:       

Pagina 2 din 3

<b>P5. Durerea ne poate afecta dispoziția și emoțiile. Pe această scară (de la 0 la 10), încercuți cifra care reflectă cel mai bine cât de mult durerea a făcut să vă simțiți:</b>										
<b>a) Anxios (neliniștit(ă))</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Deloc										Extrem
<b>b) Deprimat (ă)</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Deloc										Extrem
<b>c) Însăimântat(ă)</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Deloc										Extrem
<b>d) Neajutorat(ă)</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Deloc										Extrem
<b>P6. Ați avut vre-o una din următoarele reacții adverse? Încercuți „0” dacă nu; în caz că da, încercuți cifra care reflectă cel mai bine severitatea fiecărei dintre reacțiile adverse menționate:</b>										
<b>a) Greață</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nu am avut									Extrem de severă	
<b>b) Vomă</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nu am avut									Extrem de severă	
<b>a) Măncărime</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nu am avut									Extrem de severă	
<b>a) Amețeală</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nu am avut									Extrem de severă	
<b>P7. În ultimile 24 de ore, cât de mult a fost calmată durerea Dvs? Încercuți % care reflectă cel mai bine cât de mult a fost calmată durerea Dvs după ce ați primit toate medicamentele și remediile nemedicamentoase, prescrise contra durerii.</b>										
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Nicio calmare									Calmare completă	

Codul pacientului:      

Pagina 3 din 3

<b>P8. Vi s-a permis să participați în deciziile referitoare la tratamentul durerii Dvs atât cât va-ți fi dorit?</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Deloc									Foarte mult	
<b>P9. Încercuiți cifra care reflectă cât de satisfăcut(ă) ați rămas de rezultatele tratamentului durerii Dvs în spital.</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Extrem de nesatisfăcut(ă)									Foarte satisfăcut(ă)	
<b>P10. Ați primit vre-o informație despre posibilitățile de tratament a durerii Dvs?</b>										
Nu _                       Da  _										
<b>Dacă ați răspuns „Da”, încercuiți cifra care reflectă cel mai bine cât de utilă (folositoare) a fost pentru Dvs această informație :</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Deloc folositoare									Foarte folositoare	
<b>P11. Dvs ați folosit vre-o metodă nemedicamentoasă pentru a vă calma durerea?</b>										
Nu _                       Da  _										
<b>Dacă ați răspuns „Da”, bifați toate metodele pe care le-ați folosit:</b>										
<input type="checkbox"/> punga cu gheață					<input type="checkbox"/> meditația					
<input type="checkbox"/> respirații profunde					<input type="checkbox"/> ascultatul muzicii					
<input type="checkbox"/> distracția (de ex, privitul TV, cititul)					<input type="checkbox"/> rugăciunea					
<input type="checkbox"/> căldura					<input type="checkbox"/> relaxarea					
<input type="checkbox"/> imaginația sau vizualizarea (închipuirea)					<input type="checkbox"/> mersul					
<input type="checkbox"/> masajul					<input type="checkbox"/> altceva (specificați):					
<b>P12. Cât de des medicul sau asistenta medicală v-a încurajat, va sfătuit să utilizați metodele nemedicamentoase de calmare a durerii?</b>										
<input type="checkbox"/> niciodată			<input type="checkbox"/> uneori				<input type="checkbox"/> deseori			

Vă mulțumim pentru timpul acordat și răspunsul dat !

<b>P13. Bifați aici dacă pacientul a fost ajutat să completeze acest chestionar</b>	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------

## CHESTIONARUL SF-36 DE EVALUARE A CALITĂȚII VIEȚII

1. În general, cum apreciați starea sănătății Dvs :
- excelentă       foarte bună       bună       satisfăcătoare       șubredă
2. Comparativ cu anul trecut, cum vă apreciați starea sănătății în prezent ?
- mult mai bună decât acum un an       un pic mai bună decât acum un an
- aproximativ aceeași       puțin mai rea decât anul trecut       mult mai rea decât anul trecut
3. Sunteți în stare astăzi să efectuați activitățile, descrise mai jos ? Vă limitează în aceste activități starea Dvs de sănătate ? Dacă da, în ce măsură (bifați căsuța corespunzătoare) ?
- a. Activități intense (alergat, ridicatul obiectelor grele, practicarea sportului)
- da, foarte limitat     mai degrabă limitat     le pot practica fără nici o limită
- b. Activități moderate (să dați cu aspiratorul, să mutați o masă, etc)
- da, foarte limitat     mai degrabă limitat     le pot practica fără nici o limită
- c. Ridicarea și ducerea (transportarea) alimentelor cumpărate
- da, foarte limitat     mai degrabă limitat     le pot practica fără nici o limită
- d. Urcarea mai multor etaje deodată
- da, foarte limitat     mai degrabă limitat     le pot practica fără nici o limită
- e. Ridicarea unui singur etaj
- da, foarte limitat     mai degrabă limitat     le pot practica fără nici o limită
- f. Puteți să stați în genunchi, să vă înclinați pe o parte sau să vă aplecați foarte jos ?
- da, foarte limitat     mai degrabă limitat     le pot practica fără nici o limită
- g. Sunteți în stare să parcurgeți mai mult de 1,5 km ?
- da, foarte limitat     mai degrabă limitat     le pot practica fără nici o limită
- h. Sunteți în stare să parcurgeți mai mult de 500 m ?
- da, foarte limitat     mai degrabă limitat     le pot practica fără nici o limită
- i. Sunteți în stare să parcurgeți numai 100 m ?
- da, foarte limitat     mai degrabă limitat     le pot practica fără nici o limită
- j. Sunteți în stare să vă faceți singur o baie, un duș, să vă îmbrăcați ?
- da, foarte limitat     mai degrabă limitat     le pot practica fără nici o limită
4. Pe parcursul ultimilor 4 săptămâni, ați avut una din dificultățile următoare la serviciu sau în timpul activității de zi cu zi, determinate de starea sănătății Dvs ? (alegeți între « da » și « nu »).
- Ați fost nevoit să vă limitați durata zilei, timpului de lucru sau a altor activități ?       Da     Nu
- Ați realizat mai puține lucruri decât ați sperat (ați planificat)       Da     Nu
- Apar limitări pentru unele tipuri de activitate, lucru, posibile în trecut ?       Da     Nu
- Realizați toate cele ce v-ați pus în plan, însă cu prețul unui efort suplimentar ?       Da     Nu
5. Pe parcursul ultimilor 4 săptămâni, ați avut careva din dificultățile, pomenite mai jos, la serviciu sau în timpul activității de zi cu zi din cauză că erați deprimat (aveați moralul scăzut) sau anxios (o stare de frică, neliniște interioară) ? (alegeți între « da » și « nu »).
- Ați fost nevoit să vă limitați durata zilei, timpului de lucru sau a altor activități ?       Da     Nu
- Ați realizat mai puține lucruri decât ați sperat (ați planificat) ?       Da     Nu
- Activitățile nu au fost realizate atât de bine, cu atâta atenție ca de obicei ?       Da     Nu



## Anexa 8 (continuare)

6. Pe parcursul ultimilor 4 săptămâni, în ce măsură starea Dvs fizică sau mentală (dispoziția, moralul) au perturbat relațiile cu familia, prietenii, vecinii sau alte persoane ?
- deloc     foarte puțin     destul de mult     enorm de mult
7. Ați îndurat suferințe fizice în ultimile 4 săptămâni ?
- deloc     foarte puțin     destul de mult     enorm de mult
8. În ultimile 4 săptămâni, durerea vă încurcat activitatea profesională sau cea casnică ?
- deloc     foarte puțin     moderat     destul de mult     enorm de mult
9. Următoarele 9 întrebări se referă la ceea ce s-a petrecut în ultimile 4 săptămâni. Pentru fiecare întrebare, alegeți răspunsul care se apropie cel mai mult de situația Dvs. Cum v-ați simțit timp de aceste ultime 4 săptămâni :
- a. Vă simțiți entusiasmat ?
- permanent     foarte frecvent     uneori     foarte rar     niciodată
- b. Sunteți foarte nervos, iritabil ?
- permanent     foarte frecvent     uneori     foarte rar     niciodată
- c. Sunteți atât de trist, încât nimic nu vă poate bucura (înveseli) ?
- permanent     foarte frecvent     uneori     foarte rar     niciodată
- d. Vă simțiți calm, aveți sentimentul de pace interioară ?
- permanent     foarte frecvent     uneori     foarte rar     niciodată
- e. Dispuneți de multă energie ?
- permanent     foarte frecvent     uneori     foarte rar     niciodată
- f. Aveți sentimentul că sunteți într-un impas ?
- permanent     foarte frecvent     uneori     foarte rar     niciodată
- g. Aveți impresia că sunteți epuizat ?
- permanent     foarte frecvent     uneori     foarte rar     niciodată
- h. Vă considerați unul dintre fericiți ?
- permanent     foarte frecvent     uneori     foarte rar     niciodată
- i. Vă simțiți obosit (surmenat) ?
- permanent     foarte frecvent     uneori     foarte rar     niciodată
10. Pe durata ultimilor 4 săptămâni, starea fizică sau psihică a încurcat activităților sociale pe care le aveți, ca de exemplu, vizitarea prietenilor, rudelor, etc. ?
- permanent     foarte frecvent     uneori     foarte rar     niciodată
11. Afirmațiile ce urmează sunt adevărate sau false în cazul Dvs ?
- a. Am impresia că sunt mai bolnăvicios decât alții.
- foarte adevărat     mai curînd adevărat     nu știu     mai curînd neadevărat     total fals
- b. Sănătatea mea este la fel de bună ca și la oamenii pe care îi cunosc
- foarte adevărat     mai curînd adevărat     nu știu     mai curînd neadevărat     total fals
- c. Mă aștept ca starea sănătății mele să se înrăutățească
- foarte adevărat     mai curînd adevărat     nu știu     mai curînd neadevărat     total fals
- d. Starea mea de sănătate este excelentă
- foarte adevărat     mai curînd adevărat     nu știu     mai curînd neadevărat     total fals



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII și  
PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
(IMSP IMU)  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



## CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4

data 20.02.2018

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în  
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**IMPLEMENTAREA TESTELOR SCREENING DE EVALUARE  
A CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR PREOPERATOR ȘI ÎN  
PERIOADA POSTOPERATORIE TARDIVĂ (3 și 6 luni)**

(denumirea)

**BELÎI Natalia, ȘANDRU Serghei, BELÎI Adrian, ROJNOVEANU  
Gheorghe, COBÎLEȚCHI Serghei, CIOCANU Mihail**

(coautori)



Director

Dr. hab. în șt. med., prof. univ. **M. CIOCANU**

mun. Chișinău



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII și  
PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
(IMSP IMU)  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



## CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 2

data 20.02.2018

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în  
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**IMPLEMENTAREA CHESTIONARULUI DE EVALUARE A  
EFICIENȚEI ȘI CALITĂȚII ANALGEZIEI POSTOPERATORII**

(denumirea)

**BELÎI Natalia, ȘANDRU Serghei, BELÎI Adrian,  
ROJNOVEANU Gheorghe, COBÎLEȚCHI Serghei, CIOCANU Mihail**  
(coautori)



Director

Dr. hab. în șt. med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău



REPUBLICA MOLDOVA  
 MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII și  
 PROTECȚIEI SOCIALE  
 INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
 INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
 (IMSP IMU)  
 MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



## CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 3

data 20.02.2018

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în  
 conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**IMPLEMENTAREA TESTULUI SCREENING AL  
 PACIENȚILOR CARE DEZVOLTĂ DURERE  
 POSTCHIRURGICALĂ NEUROPATĂ CU DEBUT PRECOCE în  
 cadrul examinării POSTOPERATORII imediate (24±12 ore)**

(denumirea)

**BELÎI Natalia, ȘANDRU Serghei, BELÎI Adrian,  
 ROJNOVEANU Gheorghe, COBÎLEȚCHI Serghei, CIOCANU Mihail**  
 (coautori)



Director

Dr. hab. în șt. med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău



REPUBLICA MOLDOVA  
 MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCHI ȘI  
 PROTECȚIEI SOCIALE  
 INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
 INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
 (IMSP IMU)  
 MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



## CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5

data 27.02.2018

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în  
 conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

IMPLEMENTARE A CHESTIONARULUI DE SCREENING A  
 FACTORILOR PERIOPERATORI DE RISC PENTRU DUREREA  
 POSTOPERATORIE INTENSA ȘI PERSISTENTĂ

(denumirea)

BELÎI Natalia, ȘANDRU Serghei, BELÎI Adrian,  
 ROJNOVEANU Gheorghe, COBÎLEȚCHI Serghei, CIOCANU Mihail  
 (coautori)



Director

Dr. hab. în șt. med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău

## **Declarația privind asumarea răspunderii**

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.


Belii Natalia

Semnătura


Data

**INFORMAȚII  
PERSONALE**


Natalia Belii (Saratean)

 Str. Independenței 7, ap.80, Chișinău, MD - 2072, Republica Moldova

 022 760738  +373 79 93 93 32

 [natalia.belii.med@gmail.com](mailto:natalia.belii.med@gmail.com)

Sex: F | Data nașterii: 11/01/1981 | Naționalitate: Republica Moldova, România

**EXPERIENȚA DE  
MUNCĂ**

- 2017 – prezent** Asistent universitar, catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr.1 „Valeriu Ghereg”, ținerea seminarelor pentru grupele an.V, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, mun.Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165.
- 2017 – 2018** Lector în cadrul Cursului European de Educare în Anestezie. Biroul regional Moldova.
- 2016 – 2017** **Colaborare Internațională** în cadrul căreia am participat (din partea Republicii Moldova) alături de experți din alte 15 țări la elaborarea Standardelor Internaționale pentru Siguranța Practicilor în Anestezie 2017 (**WHO-WFSA International Standards for a Safe Practice of Anesthesia 2017**). Pe toată durata proiectului am lucrat în bază de voluntariat;
- 2012 – 2017** S.R.L. “Endo-Chirurgie”, leader de opinie. Promovarea prevenirii pneumoniei asociată cu ventilația pulmonară mecanică, ținerea lecțiilor tematice, instruirea și asistarea personalului medical la locul de muncă (medici, asistente medicale) în utilizarea corectă a sistemelor de aspirare traheobronșică cu circuit închis și ulterior, controlul corectitudinii utilizării acestor dispozitive medicale, soluționarea problemelor întâmpinate. S.R.L. “Endo-Chirurgie”, str. Meșterul Manole 9, +373 22 23 21 33, +373 22 66 72 86; (<http://medical.akson.md/>).
- 2014** IMSP Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă, medic anesteziolog-reanimatolog de urgență (munca prin cumul), secția Anestezie și Terapie Intensivă. IMSP CNȘPMU, mun.Chișinău, str.T. Ciorbă,1; +373 22 25 07 04;( <http://www.urgenta.md/Index.aspx>).
- 2013-2014** Lector, plata cu ora, catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr.1 „Valeriu Ghereg”, ținerea seminarelor pentru grupele an.V, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, mun.Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165. (<http://usmf.md/en/>).

- 2012-2013** Lector, plata cu ora, catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr.1 „Valeriu Ghereg”, ținerea seminarelor pentru grupele an.V, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, mun.Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165.
- 2012** Colaborare Internațională în cadrul Proiectului Științific Multicentric (57 spitale europene) de studiu al factorilor de risc pentru durerea postoperatorie intensă și persistentă, precum și al mecanismelor de cronicizare a durerii postchirurgicale, gestionat de Societatea Europeană de Anestezie (ESA), în funcție de data collector (studierea regulamentului proiectului și a chestionarelor de studiu, chestionarea pacienților la diverse etape, numerizarea datelor în sistemul centralizat), Denumirea proiectului: **ESA-CTN-PAINOUT-euCTSP**. Clinical Trials gov Identifier NCT 01467102. Număr centru de cercetare: 22, cod centru de cercetare: 36150 – CNȘPMU. Web-site: [www.pain-out.eu](http://www.pain-out.eu). Pe toată durata proiectului am lucrat în bază de voluntariat, acoperind toate necesitățile lui din surse personale.
- 2001-2012** Lector, plata cu ora, catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr.1 „Valeriu Ghereg”, ținerea seminarelor pentru grupele an.V, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, mun.Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165. (<http://usmf.md/en/>).

## EDUCARE ȘI FORMARE

---

- 2018** Cursul de instruire prin simulare ”Metode Contemporane de Instruire prin Simulare”.
- 2017** Curs de educare medicală continuă ”Situții critice în ATI pediatrică”.
- 2009 – 2012** Doctoratul (secția la zi), specialitatea Anesteziologie și Terapie Intensivă. Tema: “Durerea postoperatorie persistentă: factori de risc și prevenire”.
- 2008 – 2009** Stagiu practic în departamentul Anestezie-Reanimare a Spitalului Universitar Angers (or. Angers), Spitalului Universitar Pontchaillou, în Centrul de Evaluare și Tratatament a Durerii al Spitalului Hôtel Dieu și al Clinicii Mutualiste La Sagèsse (or. Rennes), Franța (octombrie 2008 – ianuarie 2009).
- 2008** Bursă de perfecționare în cadrul proiectului de colaborare WFSA-Europa de Est, UMF «Iuliu Hațieganu», Cluj-Napoca, România (aprilie-septembrie inclusiv).
- 2005 – 2009** Rezidențiatul în anesteziologie și reanimatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic. Nota Examenului de Licență: **9,95**.



**1999 – 2005** Studentă, USMF „Nicolae Testemițanu”, facultatea Medicină Generală.  
Nota medie pe anii de studii: **9,08**; Nota medie la Examenul de Stat: **9,15**.

**1996 - 1999** Liceul Universitar Republican cu profil Real, secțiunea biologie-chimie.  
Nota la bacalaureat: **9,8**.

#### APTITUDINI ȘI COMPETENȚE PERSONALE

Limba maternă Limba română

Limbi străine cunoscute	ÎNȚELEGERE		VORBIRE		SCRIERE
	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Ținerea unui discurs	
Limba rusă	C2	C2	C2	C2	C2
	Avansat.				
Limba engleză	B2	B2	B2	B2	B2
	Intermediar.				

**Competențe și abilități sociale** Seriozitate, spirit de echipă, empatie, capacitatea de a ține un discurs în public, capacitate de asimilare de noi informații și abilități, capacitate de integrare în medii culturale diferite, abilități de comunicare, competențe dobândite în urma participărilor la diverse conferințe și foruri științifice naționale și internaționale pe parcursul anilor de studenție (zilele U.S.M.F. „N.Testemițanu”, în cadrul cercurilor științifice universitare), rezidențiat, doctorat (în cadrul conferințelor științifice naționale și internaționale), colaborării în Proiectului Științific Multicentric Internațional de grup Pain Out, precum și în cadrul promovării, organizării de training-uri ale personalului medical și implementării în spitale a sistemelor de aspirare traheobronșică cu circuit închis, activitate desfășurată în timpul serviciului la S.R.L. „Endo-Chirurgie”.

**Competențe și aptitudini organizatorice** Punctualitate, capacitatea de a respecta termene limită, lucrul în echipă, capacitate de autoperfecționare. Aceste aptitudini au fost dobândite și îmbunătățite în perioada de experiență profesională în calitate lector, plata cu ora, catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr.1 „Valeriu Ghereg”, ținerea seminarelor pentru grupele an.V, Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, precum și în cadrul Proiectului Științific Multicentric Internațional de grup Pain Out, în cadrul trainingurilor organizate pentru personalul medical în timpul implementării sistemelor de aspirare cu circuit închis în spitalele din mun. Chișinău.

Competențe și aptitudini tehnice

Competența de a lucra cu și gestiona aparatul de ventilare pulmonară artificială, mașina de anestezie, perfuzomate, monitoare și alte dispozitive medicale utilizate în cadrul specialității de anestezie și terapie intensivă. Instructor CUSIM.

Competențe și aptitudini de utilizare a calculatorului

Autoevaluare				
Procesarea informației	Comunicare	Crearea de conținut	Securitate	Soluționarea problemelor
Utilizator independent	Utilizator independent	Utilizator independent	Utilizator independent	Utilizator independent

#### UTILIZATOR INDEPENDENT

- Microsoft Word, Excel, Power Point (nivel de utilizator), o bună stăpânire a utilizării internetului, motoarelor de căutare.

Alte competențe și aptitudini

Debut în literatură cu versuri în: ziarul liceului absolvit, „Pro Sănătatea”, revista „Moldoveanca”.  
 Autoare de proză scurtă publicată în revista „Moldoveanca”, ziarul „Florile Dalbe” și „Roua stelară” atât sub nume propriu, cât și sub pseudonimul Mira Cole.  
 Preocupare pentru literatură, artă, psihologie și comunicare.  
 Am finalizat cursul de parenting cu Urania Cremene.  
[www.uraniacremene.ro](http://www.uraniacremene.ro)

Permis de conducere B

INFORMAȚII  
ADIȚIONALE

- Publicații** Mai mult de 25 de articole publicate în reviste naționale și internaționale (vedeți anexa pentru mai multe detalii). Cele mai relevante:
1. A. Belii, S. Cobilețchi, V. Casian, **N. Belii**, Gh. Severin, I. Chesov, E. Bubulici – *Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur périopératoire. Mise au point.* Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, Ed. Elsevier-Masson. Paris, France, 2012, nr. 31, p. 60-66;
  2. V. Mogîldea, I. Chesov, **N. Belii**, V. Casian, M. Vahnovan, A. Belii – *Identification of risk factors for acute severe pain after abdominal surgery.* Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care. Clusium Publishing, Cluj Napoca, Romania, 2012; vol. 19, (suppl. 1), p. 53. **(III-rd Prize)**;
  3. A. Belii, **N. Saratean** – *Pharmacological evaluation of analgesic component of total intravenous anaesthesia: is intermittent bolus an efficient method of opioid drugs administration?* Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care. Clusium Publishing, Cluj-Napoca, Romania, 2007, vol. 14, nr. 1, p. 18-21;
- Prezentări orale** Cele mai relevante prezentări orale:
1. **Natalia Belii**, - *Persistent postsurgical pain: do we prevent or do we induce?* The 40-th Congress of the Romanian Society of Anaesthesia and Intensive Care, SRATI 2014 (14-18 May).
  2. **Natalia Belii**, - *Risk factors for intense acute postoperative pain and for persistent postoperative pain: are they the same?* The III-rd International Congress of Society of Anaesthesiology and Reanimatology of the republic of Moldova (SARRM) and the III-rd Anaesthesia Balcanic Forum, Chișinău, 2012.
- Proiecte și colaborări** **ESA-CTN-PAINOUT-euCTSP.** Clinical Trials gov Identifier NCT 01467102. Research Centre Number: 22, Research Centre Code: 36150 - CNȘPMU. Web-site: [www.pain-out.eu](http://www.pain-out.eu).
- WHO-WFSA International Standards for a Safe Practice of Anesthesia 2017.**  
Chair: Adrian W. Gelb (USA), Deputy Chair: Alan F. Merry (New Zealand), Alan F. Merry (New Zealand), Anuja Abayadeera (Sri Lanka), **Natalia Belii (Moldova)**, Sorin J. Brull (USA), Aline Chibana (Brazil), Cyril Goddia (Malawi), Carolina Haylock-Loor (Honduras), Fauzia Kahn (Pakistan), Sandra Leal (El Salvador), Nan Lin (China), Richard Merchant (Canada), Wayne Morriss (New Zealand), Mark Newton (USA), Arinola Sanusi (Nigeria), Iain Wilson (UK); WHO: Adriana Velazquez Berumen (Mexico), Walter Johnston (USA), Ian Norton (Australia).
- Coautor al conceptului “**Pain Free Hospital**” – un sistem complex de educare, audit și certificare a instituțiilor medicale; (vedeți anexa/lista publicațiilor pentru mai multe detalii).

- Premii V. Mogîldea, I. Chesov, **N. Belii**, V. Casian, M. Vahnovan, A. Belii – *Identification of risk factors for acute severe pain after abdominal surgery*. Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care. Clusium Publishing, Cluj Napoca, Romania, 2012; vol. 19, (suppl. 1), p. 53. (**Locul III**);
- Afilieri Cofondator și membru al bordului Societății pentru Studiul și Combaterea Durerii din Moldova (SCDM), membră a Asociației Internaționale pentru Studiul Durerii (IASP), membră a Societății de Anesteziologie și Reanimatologie din Republica Moldova (SARRM).