

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

O Desenvolvimento de Dor Crónica no decurso do Tratamento Cirúrgico do Carcinoma do Pulmão

Amândio José Veiga Leal

M

2024



Artigo de Revisão Sistemática da Bibliografia

O Desenvolvimento de Dor Crónica no decurso do Tratamento Cirúrgico do Carcinoma do Pulmão
Development of Chronic Pain following the Surgical Treatment of Lung Carcinoma

Dissertação de candidatura ao Grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Autor: Amândio José Veiga Leal

Mestrado Integrado em Medicina – 6º Ano

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Nº de aluno: 201803524

Correio eletrónico: up201803524@edu.icbas.up.pt

Assinatura:



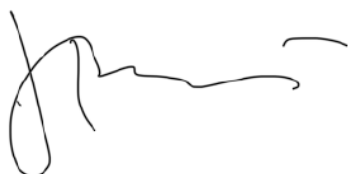
Orientador: Dr. José Manuel Soares Malheiro Romão

Professor Associado Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar – Universidade do Porto

Unidade Local de Saúde de Santo António – Serviço de Anestesiologia – Unidade de Dor

Correio eletrónico: u04083@chporto.min-saude.pt

Assinatura:



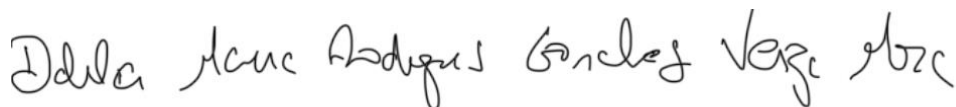
Coorientador: Prof.ª Doutora Dalila Maria Rodrigues Gonçalves Veiga Mora

Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar - Universidade do Porto

Unidade Local de Saúde de Santo António– Serviço de Anestesiologia – Unidade de Dor

Correio eletrónico: dmmora@icbas.up.pt

Assinatura:



Porto, Junho de 2024

Agradecimentos

Ingenuamente, pensamos que o caminho que percorremos nos é próprio e somente nosso. Quão errados efetivamente estamos.

Ao Dr. José Manuel Soares Malheiro Romão, por todo o seu empenho, pelo seu inestimável apoio, mas acima de tudo, por ao longo de todo este processo ser ter revelado mais do que um orientador, um verdadeiro mestre, conselheiro de vida e quiçá ultimamente um amigo. Sinceramente lhe agradeço por ter aceitado a orientação desta humilde criatura na construção desta dissertação. O meu sentido Obrigado.

À Prof. Doutora Dalila Maria Rodrigues Gonçalves Veiga Mora, por toda a disponibilidade demonstrada nos vários momentos da conceção desta dissertação, pela sua valiosa contribuição e pelas suas palavras de incentivo, quando foram necessárias. Humildemente lhe agradeço por ter aceitado a coorientação desta singela dissertação. O meu sentido Obrigado.

Aos meus amigos, àqueles que dia após dia, invariavelmente caminharam a meu lado e que mais vezes do que me é possível recordar, me carregaram em braços quando as minhas forças esmoreceram, mesmo quando disso não me apercebi. Aqui, simples e sincero, mas tão íntimo e verdadeiro como um abraço, vos deixo o meu singelo Obrigado.

Aos meus Pais, por tudo. Por tudo o que consigo e o que não consigo escrever. Pelo amor incondicional que me devotam desde o dia em que prematuramente nasci. Pelo mais fino exemplo de valores de vida que a cada dia me concedem. Pelo seu apoio incondicional ao longo desta longa jornada, que apenas se tornou possível pela força da sua abnegação e a custo de pesados sacrifícios que repetidamente empreenderam para que se concretizasse. Tudo isto é certamente muito mais deles, do que meu. Aqui vos deixo o meu mais sentido Obrigado.

Resumo

A Dor Crónica Pós-Cirúrgica (DCPC) assume incidência e prevalência elevadas na decorrência dos procedimentos de cirurgia torácica e particularmente no decurso do tratamento cirúrgico do Carcinoma do Pulmão (CP). A identificação dos preditores e fatores de risco que contribuem consistentemente para o seu desenvolvimento nos doentes de CP reveste-se de grande valia clínica. A compreensão e caracterização destes fatores poderá contribuir para a identificação dos doentes em maior risco de desenvolver DCPC, permitindo a aplicação atempada de estratégias preventivas, assim como assistir na realização de um diagnóstico mais preciso, possibilitando uma intervenção e terapêutica precoces da DCPC, em que o fator tempo desempenha um papel central na cronificação e qualidade de vida relacionada com a saúde (QDVRs) dos doentes.

O objetivo desta revisão prende-se com a caracterização da etiologia, preditores, eventuais fatores de risco e processos conducentes ao desenvolvimento de DCPC, no decurso do tratamento cirúrgico do CP. Pretende igualmente descrever-se a sua evolução temporal contribuindo para o melhor entendimento desta síndrome de dor crónica.

Uma pesquisa sistemática da literatura, foi conduzida nas bases de dados *Pubmed*, *Cochrane Database*, *PAIN-IASP*, *EJP-EFIC*, *ESMO*, *NEJM* e *Nature*, conduzindo à identificação de 178 artigos que foram ulteriormente submetidos ao crivo dos critérios de inclusão e exclusão, em dois momentos temporalmente distintos. A seleção final redundou na inclusão de 19 artigos para revisão sistemática.

A idade jovem, o género feminino, a dor pré-operatória na área cirúrgica, dor crónica pré-existente, dor neuropática pré-existente, a intensidade moderada a severa da dor aguda nos pós-operatório, o tipo de procedimento cirúrgico (cirurgia major), as complicações associadas à incisão cirúrgica e a condição psicológica e de saúde mental reportada pelos doentes no perioperatório, foram os principais preditores e fatores de risco associados ao desenvolvimento de DCPC após o tratamento cirúrgico do CP.

Esta revisão parece identificar consistentemente alguns dos preditores e fatores de risco para o desenvolvimento de DCPC após tratamento cirúrgico do CP, tendo igualmente acometido ao atingimento da capacidade funcional dos indivíduos e ao potencial impacto da DCPC e do seu tratamento na sobrevida dos doentes oncológicos como importantes resultados secundários desta análise. Será ainda necessária investigação adicional que permita a construção de modelos clínicos capazes de prever o desfecho do *continuum* algico que decorre nestes doentes. O desenvolvimento de tais modelos permitirá eventualmente melhorar a prática clínica e otimizar a distribuição dos recursos em cuidados de saúde diferenciados, mitigando assim a cronificação da dor.

Palavras-Chave: *Chronic pain, Chronic Cancer Pain, Chronic Post-Surgical Pain, Persistent Post-Surgical Pain, Post-Thoracotomy Pain Syndrome, Chronic Neuropathic Pain, Chronic Lung Cancer Pain, Lung Cancer Pain.*

Abstract

Chronic Post-Surgical Pain (CPSP) exhibits both a high incidence and prevalence following thoracic surgical procedures, particularly during the surgical treatment of Lung Carcinoma (LC). Identifying predictors and risk factors that consistently contribute to its development in LC patients holds, by itself, a substantial clinical value. Understanding and characterizing such factors can aid in identifying those patients at higher risk of developing CPSP, enabling the timely implementation of preventive strategies and assisting in making a more accurate diagnosis, which allows for early intervention and treatment of CPSP, where time plays a crucial role in the chronification and patients' Health-Related Quality of Life (HRQoL).

This review aims to characterize the etiology, predictors, potential risk factors, and processes leading to the development of CPSP during the surgical treatment of LC. It also seeks to describe its temporal evolution, contributing to a better understanding of this chronic pain syndrome.

A systematic literature review was conducted in databases including PubMed, Cochrane Database, PAIN-IASP, EJP-EFIC, ESMO, NEJM, and Nature, leading to the identification of 178 articles. These articles were subsequently screened against inclusion and exclusion criteria at two distinct time points. The final selection resulted in 19 articles being included for systematic review.

Key predictors and risk factors associated with the development of CPSP after surgical treatment of LC were identified as young age, female gender, preoperative pain in the surgical area, pre-existing chronic pain, pre-existing neuropathic pain, moderate to severe intensity of acute postoperative pain, type of surgical procedure (major surgery), complications associated with the surgical incision, and the psychological and mental health status reported by patients in the perioperative period.

This review consistently identifies some of the predictors and risk factors for the development of CPSP following surgical treatment of LC. It also addresses the impact on the functional capacity of individuals and the potential effect of CPSP and its treatment on the survival of oncology patients as significant secondary outcomes of this analysis. Further research is needed to develop clinical models capable of predicting the outcome of the pain continuum experienced by these patients. The development of such models will eventually improve clinical practice and optimize the allocation of resources in specialized healthcare, thereby mitigating the chronicity of pain.

Keywords: *Chronic pain, Chronic Cancer Pain, Chronic Post-Surgical Pain, Persistent Post-Surgical Pain, Post-Thoracotomy Pain Syndrome, Chronic Neuropathic Pain, Chronic Lung Cancer Pain, Lung Cancer Pain.*

Lista de Abreviaturas

ABCB1	<i>ATP binding Cassete Subfamily B member 1</i>
ADM	Alodinia Mecânica Dinâmica
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic factor</i>
COMT	<i>Catecol O-Metiltransferase</i>
CP	Carcinoma do Pulmão
DAP	Dor Aguda no Pós-Operatório
DCN	Dor Crónica Neuropática
DCPC	Dor Crónica Pós-Cirúrgica
DCPE	Dor Crónica Pré-Existente
DCPTa	Dor Crónica Pós-Toracotomia
DCPT	Dor Crónica Pós-Traumática
DCrC	Dor Crónica relacionada com o Cancro
DNPE	Dor Neuropática Pré-Existente
DO	Doença Oncológica
DPO	Dor Pré-Operatória
DrC	Dor relacionada com o Cancro
DRD2	Recetor D2 da Dopamina
DrTC	Dor relacionada com o Tratamento do Cancro
EOM	Equivalentes Orais de Morfina
GWAS	<i>Genome-Wide Association Studies</i>
HRQoL	<i>Health Related Quality Of Life</i>
IASP	<i>Internacional Association for the Study of Pain</i>
ICD-11	<i>International Classification of Diseases 11th edition</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
IT	Imunoterapia
LC	Lung Carcinoma
LDDP	Limiar de Detecção de Dor por Pressão
MCD	Modulação Condicionada da Dor
MOR	Recetores μ -opióides
NK	<i>Natural Killer</i>
NPSI	<i>Neuropathic Pain Symptom Inventory</i>
NSCLC	<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>
omica	Estudos do âmbito da genómica, proteómica, lipidómica e metabolómica
OMS	Organização Mundial de Saúde
QDVs	Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde
QT	Quimioterapia
RRD	Resultados Reportados pelos Doentes
RT	Radioterapia
SCLC	<i>Small Cell Lung Cancer</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
STAT3	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
STD	Somação Temporal da Dor
TaC	Toracotomia aberta Clássica
TB	Terapêutica com Agentes Biológicos
TC	Tratamento Cirúrgico
TSQ	Testes Sensoriais Quantitativos
VATS	Cirurgia Toracoscópica Vídeio-Assistida
VEGFR2	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2</i>

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
Abstract	iv
Lista de Abreviaturas.....	v
Índice	vi
Lista de Tabelas	vii
Lista de Figuras	vii
Lista de Gráficos	vii
1. Introdução	1
1.1. A Dor na realidade da Doença Oncológica	1
1.2. Dor Crónica, Sobrevida e Qualidade de Vida na Doença Oncológica	2
1.3. Carcinoma do Pulmão e Dor Crónica.....	3
1.4. DCPC como realidade no tratamento cirúrgico eletivo do Carcinoma do Pulmão	4
2. Objetivo	7
3. Materiais e Métodos	8
4. Resultados	9
4.1. Considerações sobre a Incidência, Prevalência e Persistência da DCPTa.....	9
4.2. Localização Anatômica e Características da DCPTa	9
4.3. Preditores e Fatores de Risco de Desenvolvimento de DCPTa.....	10
4.3.1. Características dos Indivíduos e Comorbilidades.....	10
4.3.2. Preditores e Fatores de Risco relacionados com a Dor.....	12
4.3.3. Preditores e Fatores de Risco Relacionados com a Abordagem Cirúrgica.....	14
4.3.4. Preditores e Fatores de Risco relacionados com a DO e seu Tratamento	15
4.3.5. Preditores Relacionados com a Alteração das medidas de TSQ.....	17
4.4. Preditores do Desenvolvimento de DCN Pós-Toracotomia.....	18
4.5. Potenciais Biomarcadoras e Assinaturas de Dor Crónica Pós-Cirúrgica	18
4.5.1. Biomarcadores e Transição de Dor Aguda para Dor Crónica.....	18
4.6. Dor Crónica, Opióides e Sobrevivência.....	20
5. Discussão	23
6. Conclusão	29
Apêndice.....	31
Referências Bibliográficas	38

Lista de Tabelas

Tabela I	Artigos incluídos na Revisão Sistemática da Literatura
Tabela II	Considerações sobre a Incidência e Prevalência da DrC, DCrC, DCPC, DCPTa e DCN
Tabela III	Potenciais Biomarcadores da Dor Crônica Pós-Cirúrgica
Tabela IV	Mecanismos e Potenciais Moléculas envolvidas na Progressão Tumoral Induzida por Opióides

Lista de Figuras

Figura 1	Processo de seleção dos artigos para inclusão na Revisão Sistemática da Literatura
-----------------	--

Lista de Gráficos

Gráfico 1	Total de artigos resultantes da pesquisa bibliográfica
Gráfico 2	Total de artigos conforme a base de dados de origem
Gráfico 3	Temática central dos artigos conforme a origem
Gráfico 4	Artigos por ano de publicação

1. Introdução

1.1. A Dor na realidade da Doença Oncológica

Espera-se que a incidência global dos diferentes tipos de neoplasia maligna ascenda a um total de 28.4M de casos em 2040, configurando um aumento de cerca de 47% comparativamente ao ano de 2020. ^(1,2,3) Relativamente à realidade europeia, estima-se que cerca de 3.45M de indivíduos, anualmente, sejam diagnosticados com doença oncológica (DO), dos quais, sensivelmente 66%, sobreviverá por um período de até 5 anos e que 40% sobreviva adicionalmente, até a um máximo de 10 anos após diagnóstico inicial. ⁽⁴⁾

De entre a miríade de sintomas de apresentação ao diagnóstico das diversas neoplasias malignas, a dor não só se assume como o sintoma mais frequente ⁽⁴⁾ como também se revela altamente debilitante, durante todo o decurso evolutivo da DO ⁽⁵⁾. Trata-se, portanto, do sintoma de maior complexidade clínica e maior persistência temporal na DO. ⁽⁶⁾ De facto, a sua incidência e prevalência parecem inclusivamente sofrer um importante acréscimo no decurso do tratamento, perpetuando-se subsequentemente esta tendência durante o *follow-up* ^(4,6,7) e frequentemente durante todo o período de sobrevida.

A dor relacionada com o cancro (DrC), comporta diversas etiologias, incluindo a gerada pela DO *per se* (tumor primário ou lesões metastáticas), ou aquela decorrente do seu tratamento multimodal, nomeadamente, cirurgia, quimioterapia (QT), hormonoterapia (HT), terapêutica com agentes biológicos (TB) e imunoterapia (IT), assim como a radioterapia (RT). ^(4,5) Importa ainda considerar, que a DrC poderá ter origem em tecidos histologicamente distintos (tecido visceral, ósseo e no próprio tecido nervoso) podendo assumir, portanto, características de dor nociceptiva, neuropática ou inflamatória, de acordo com os mecanismos biológicos que se lhe encontrem subjacentes. Além da DO e do seu tratamento, a dor vivenciada pelo indivíduo com DO, poderá ainda estar sediada em inúmeras outras comorbilidades (10-20% dos casos) e assim sendo, em circunstância alguma, poderá ser única e exclusivamente reduzida à classificação de DrC. ⁽⁴⁾

As características de temporalidade da DrC assumem frequentemente grande variabilidade interpessoal, assim como intrinsecamente em cada indivíduo, no decurso do seu singular processo de doença. Esta pode apresentar-se sob a forma de dor aguda, mas também como dor crónica, podendo nesta instância revestir-se de certos atributos como persistência e constância temporal, ou contrariamente, manifestar-se de forma episódica e alternante com períodos assintomáticos ou de remissão parcial a mediar os períodos sintomáticos. ⁽⁴⁾ De entre a DrC, a dor relacionada com os estadios avançados de DO, subsiste atualmente como um importante problema clínico, afetando cerca de 25-70% dos doentes. Estes experienciam assim uma analgesia insuficiente e

consequentemente dor crónica relacionada com o cancro (DCrC), que parece ser de intensidade moderada a severa em até 50% dos casos. ^(7,8,9)

Para acrescer à complexidade da DrC, é frequente os doentes experienciarem diferentes tipologias de dor simultaneamente, com características clínicas altamente variáveis, temporalmente mutáveis e com limites bastante indefinidos, revelando uma considerável sobreposição de síndromes dolorosas. Tal facto, não só dificulta a caracterização clínica da síndrome dolorosa subjacente em cada momento, como também torna imperiosa a necessidade de repetição periódica da avaliação clínica no decurso do tratamento. ⁽⁴⁾

1.2. Dor Crónica, Sobrevida e Qualidade de Vida na Doença Oncológica

Quer seja decorrente de tratamento curativo ou paliativo, o aumento da sobrevida a longo prazo dos doentes oncológicos a que atualmente se assiste redundará no aumento do número de doentes que, quase inevitavelmente, experienciarão dor crónica severa (5-10%). ⁽⁹⁾ Considerando os indivíduos sobreviventes de DO, 33-40% sofrerão, em algum momento de DCrC. Por outro lado, dos cerca de 1.7M de indivíduos com DO que sucumbem anualmente à sua doença, no mínimo 66%, terão experienciado DrC, que assume intensidade moderada a severa em pelo menos 55% dos casos. ⁽⁴⁾

Tomando em consideração, o referido aumento da sobrevida, particularmente nos doentes de Carcinoma do Pulmão (CP), torna-se evidente o crescente interesse que tem sido devotado à abordagem da sua Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QDVrS), que obviamente, se encontra intimamente relacionada com os sintomas experienciados durante todo o processo de doença e período de sobrevida. ⁽¹⁰⁾ Estando profundamente relacionada com a DO ^(9,11), sobretudo no que concerne aos estadios mais avançados de doença ^(7,8,9), a dor, não só se mostra altamente prevalente, como francamente contribui para a diminuição da QDVrS ⁽⁷⁾, quer pela profunda interferência que exerce na saúde física, mental e emocional dos doentes ^(8,9), quer pelo impacto negativo que invariavelmente acarreta nas atividades de vida diária, atividades recreativas e de índole social. ^(9,11)

De facto, a persistência da dor e a sua consequente cronificação, poderá tornar-se de tal modo física e emocionalmente debilitante, que a mesma acaba por constituir-se como fonte de um sofrimento adicional e inesperado, tornando-se altamente incapacitante e deletéria para a capacidade funcional dos doentes e sua QDVrS, à qual impõe um pesado custo. ^(4,5,9,11)

1.3. Carcinoma do Pulmão e Dor Crónica

A neoplasia maligna primária do pulmão, genericamente denominada CP, refere-se na verdade a um leque relativamente vasto de distintas neoplasias malignas, que têm como origem primária, o tecido das vias aéreas ou o parênquima pulmonar. Cerca de 95% de todos os CP podem ser ulteriormente classificados conforme o subtipo histológico que os caracteriza em CP tipo Não Pequenas Células (*Non Small Cell Lung Cancer- NSCLC*), CP tipo Pequenas Células (*Small Cell Lung Cancer-SCLC*), sendo os 5% restantes referentes a subtipos histológicos distintos, de menor incidência e prevalência. ^(1,12).

Assumindo-se atualmente como a 2ª neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada, imediatamente após a neoplasia mamária ^(1,3), contemplando cerca de 2.1M de novos casos em 2020, o CP é responsável por 11.4% de todos os novos diagnósticos de neoplasia mundialmente ^(1,2,3). Configurando-se como principal causa de morte por neoplasia maligna em adultos, o CP causa anualmente um maior número de mortes do que as neoplasias da mama, próstata e colorectal agregadamente ^(1,2), tendo acarretado um total de 1.8M de mortes (2018) mundialmente ⁽¹²⁾.

A pedra angular do tratamento do CP potencialmente ressecável consiste na ressecção cirúrgica do tumor primário, assumindo-se atualmente a Lobectomia como o tratamento cirúrgico de eleição, no que respeita a CP em estadio T1. A modalidade de abordagem cirúrgica, isto é, Toracotomia aberta Clássica (TaC) ou Cirurgia Toracoscópica Vídeo-Assistida (VATS), é provavelmente menos importante na perspetiva puramente oncológica, dado que, em ambas é possível a obtenção de margens de recessão livres de doença assim como a realização de adequada disseção e estadiamento ganglionar. ^(1,10,12)

No que concerne à dor crónica, esta é definida como uma dor persiste ou recorrente, que se verifica durante um período superior a 3 meses, podendo inclusivamente, nas síndromes de dor crónica, configurar o único ou principal sintoma do doente, requerendo portanto, atenção e tratamento particulares. ⁽⁵⁾

De acordo com os critérios de diagnóstico definidos recentemente pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para as diferentes tipologias de dor, recentemente incluídos na 11ª revisão da *International Classification of Diseases* (ICD-11), com base em recomendações da *Internacional Association for the Study of Pain* (IASP), é possível definir-se 6 categorias de classificação de síndromes de dor crónica secundária, designadamente: dor crónica relacionada com o cancro (DCrC), dor crónica neuropática (DCN), dor visceral crónica secundária, dor crónica pós-traumática e pós-cirúrgica (DCPT e DCPC), dor orofacial ou cefaleia crónica secundária e ainda dor crónica músculo-esquelética secundária ⁽⁵⁾.

No que concerne à DCrC, esta é, então, definida como uma dor gerada pela DO *per si*, ou decorrente do seu tratamento médico. Quando gerada pelo tumor *per si*, ou derivada do tratamento de QT e RT, a DCrC, deve, portanto, recair nesta categoria, contudo, a dor decorrente do tratamento cirúrgico deverá ser incluída nas síndromes de DCPC. ^(3,5,13).

Na verdade, determinar se estamos perante uma dor persistente, que se perpetua além dos tempos de cura esperados, parece ser substancialmente mais fácil e natural de objetivar nos casos de DCPT e DCPC, em que é clara a definição temporal e circunstancial da lesão ou do evento gerador desta e em que os tempos de recuperação são globalmente definidos dentro de limites expectáveis ⁽⁵⁾. Todavia, embora a génese subjacente à DCPT e DCPC seja comum (trauma e lesão tecidular), parece ser relevante e provedora de contexto, a distinção entre DCPC e DCPT, atendendo a que na primeira, a lesão tecidular é, em certa medida, planeada e realizada em condições controladas, ao passo que na segunda, o trauma e lesão são gerados de forma acidental ^(5,14,15). De modo a manter-se a consistência com a definição primordial de dor crónica, o critério de temporalidade de 3 meses é igualmente utilizado como *cutoff* nesta subcategoria, muito embora certos aspetos da cronicidade possam ser detetados mais precocemente.

Deve, igualmente, ser tomado em consideração que em sensivelmente 30% (6-54%) dos casos, a DCPC é na realidade de natureza neuropática, situação em que o codiagnóstico de DCN deverá ser concomitantemente estabelecido ⁽⁵⁾.

A dor é efetivamente o sintoma de maior prevalência nos doentes de CP, estando frequentemente associada a um agravamento dos restantes sintomas, da síndrome depressiva e à diminuição da QDVrS ⁽¹³⁾. Especial importância deverá assim ser atribuída às categorias de DCrC, DCPC (que no caso particular do CP poderá denominar-se Dor Crónica Pós-Toracotomia (DCPTa)) e ainda da DCN (decorrente de trauma cirúrgico), por se configurarem como as principais síndromes de dor crónica emergentes no decurso do tratamento cirúrgico do CP.

1.4. DCPC como realidade no tratamento cirúrgico eletivo do Carcinoma do Pulmão

O risco de desenvolvimento de DCPC foi subestimado no passado, porém, atualmente esta é reconhecida como uma complicação major de diversos procedimentos cirúrgicos, ainda que permaneça amplamente subdiagnosticada e sob tratamento inadequado. ^(15,16) Tomada presentemente como um sério problema clínico, a DCPC tende a redundar na coartação dos resultados pós-operatórios, uso prolongado de opióides, redução significativa da produtividade, elevados custos económicos para os sistemas de saúde e sobretudo numa importante redução da QDVrS ^(17,18), pelo que a sua profilaxia e tratamento, são atualmente reconhecidos como prioridades na abordagem clínica do doente cirúrgico. ⁽¹⁹⁾

Considerando globalmente os distintos procedimentos cirúrgicos, a incidência de DCPC parece variar consideravelmente, não só de acordo com o tipo de procedimento realizado, como interindividualmente, em doentes sujeitos a uma mesma abordagem cirúrgica ⁽²⁰⁾, assumindo valores tão amplamente variáveis, como 3-85% ^(15,18), ou 10-20% ⁽²⁰⁾, respetivamente. No que toca à prevalência da DCPC de intensidade moderada, esta parece rondar os 13% aos 12 meses de pós-operatório ⁽¹⁶⁾, ao passo que a da DCPC severa, capaz de afetar negativamente a funcionalidade do indivíduo e consequentemente a sua QDvRS, parece oscilar entre 2% e 25%. ^(15,18,19)

Adicionalmente à cirurgia mamária, a cirurgia torácica é área topográfica que globalmente, se associa a uma taxa de incidência de DCPC particularmente elevada. ^(16,20) Tal é particularmente verdadeiro, no que se refere à DCPC de características neuropáticas, não se tendo recentemente verificado significativas melhorias na sua incidência e prevalência ^(10,16)

De acordo com os já referidos critérios da ICD-11, a DCPC é definida como uma sensação desagradável ou dolorosa, que se desenvolve, ou aumenta de intensidade, necessariamente após a intervenção cirúrgica e se mostra persistente ou recorrente, por um período superior ao período de cura esperado, ou por período superior a 3 meses, após a realização da mesma ^(15,18,19,21). A dor em causa, deverá encontrar-se impreterível e inequivocamente ausente previamente à cirurgia, devendo confirmar-se a ausência de outras potenciais causas desencadeantes (dor pré-existente à cirurgia, invasão tumoral ou infeção do local cirúrgico), que melhor expliquem a sua ocorrência. ^(14,15,18) A DCPC deve manifestar-se em direta relação com o local cirúrgico ou, mais concretamente, ser alocada à região da parede torácica próxima da incisão cirúrgica, ou na projeção do dermatomo do nervo periférico localizado na área intervencionada. ^(14,15,18,21)

Subsiste assim uma alusão à génese iatrogénica da DCPC, pelo que a identificação dos mecanismos que lhes estão subjacentes, assim como os fatores de risco para o seu desenvolvimento, parecem assumir uma importância determinante, sobretudo na sua prevenção ⁽¹⁹⁾. A referida extensão para além do expectável período de resolução e cura, sugerem ainda a existência de um *continuum* algico, que se estende desde o surgimento da dor aguda até à sua cronificação, o que parece tornar-se particularmente plausível no contexto de DCPC e DCPT. ⁽¹⁵⁾

Quando decorrente do tratamento cirúrgico do CP, a DCPC é sobrejamente frequente, sendo todavia, a sua prevalência altamente variável, oscilando entre 10-60%. ^(10,15,20,21) No que respeita às distintas abordagens do tratamento cirúrgico do CP, a TaC parece estar associada a uma maior intensidade de dor aguda no pós-operatório (DAP) quando comparada com a VATS, considerada minimamente invasiva e geradora de menor trauma cirúrgico. ⁽²¹⁾

Inúmeros fatores cirúrgicos adicionais, além da tipologia da abordagem cirúrgica, parecem ser capazes de influenciar, tanto a DAP como o desenvolvimento DCPTa, designadamente, a recessão da parede torácica, duração da intubação orotraqueal e ainda algumas das possíveis

complicações decorrentes da cirurgia. Contudo, apenas o papel desempenhado pela infecção do local cirúrgico e pelo tipo de abordagem cirúrgica no surgimento da DCPTa parece ser comprovável.⁽²¹⁾

Até à data, têm sido ponderados e estudados, inúmeros eventuais fatores de risco e preditores do desenvolvimento de DCPC. Sugere-se atualmente que, a existência de dor pré-operatória prévia^(10,14,17,22,23), o desenvolvimento de DAP e a sua severidade, concretamente quando se trate de dor de intensidade moderada a severa^(14,21,22), idade jovem^(10,17,21), género feminino^(10,21,23), assim como o tipo de abordagem cirúrgica realizada^(21,23), e tratamento de QT adjuvante⁽²³⁾ se encontram associados com um maior risco de desenvolvimento de DCPTa.

Diversos fatores pré-operatórios adicionais, de cariz psicológico, parecem igualmente constituir-se como potenciais preditores do desenvolvimento de DCPTa. Concretamente sintomas de ansiedade e depressão^(10,14,17,21,22) conjuntamente com a catastrofização da dor e entorpecimento emocional^(14,16,21,22), têm sido particularmente reportados como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de DCPC, transversalmente a múltiplos campos da cirurgia em geral.^(16,21)

Mais recentemente, as alterações de parâmetros de Testes Sensoriais Quantitativos (TSQ), têm igualmente vindo a ser estudadas como eventuais preditores pré-operatórios do desenvolvimento ulterior de DCPTa.⁽²¹⁾

2. Objetivo

O objetivo central da presente revisão, prende-se com a realização de uma cuidada revisão sistemática e análise crítica da literatura recentemente publicada, alusiva à temática da DCPC nos doentes portadores de CP. Particularmente, pretende-se concretizar uma tentativa de caracterização da etiologia, preditores, eventuais fatores de risco e processos conducentes à emergência de DCPC, no decurso do tratamento cirúrgico do CP. Por último, pretende descrever-se a sua cronologia evolutiva, desde o surgimento até à sua eventual resolução ou persistência, contribuindo para o melhor entendimento desta síndrome de dor crónica.

3. Materiais e Métodos

Uma pesquisa sistemática da literatura, foi levada a cabo nas seguintes bases de dados: *Pubmed*, *Cochrane Database*, *PAIN-IASP*, *EJP-EFIC*, *ESMO*, *NEJM* e *Nature*. O processo conducente à seleção dos artigos para inclusão, encontra-se descrito na figura 1.

Um dos artigos inicialmente obtidos na pesquisa original ⁽³¹⁾, foi ulteriormente removido de publicação da respetiva base de dados (*Pubmed*) já após conclusão do processo de seleção final, sem, no entanto, impactar na seleção dos artigos para revisão (tabela I).

A análise estatística da proveniência, datação e temática dos artigos obtidos encontra-se descrita no anexo I.

4. Resultados

4.1. Considerações sobre a Incidência, Prevalência e Persistência da DCPTa

Na decorrência do tratamento cirúrgico do CP, a DCPTa é uma realidade frequente ^(10,14,15,16,19,20,21,24,25) sendo todavia, a sua prevalência altamente variável conforme a literatura analisada (tabela II).

4.2. Localização Anatômica e Características da DCPTa

Após diversos procedimentos de cirurgia torácica, as regiões anatómicas mais frequentemente reportadas como afetadas por DCPC, foram o local da incisão cirúrgica em particular ^(20,24) e a região torácica globalmente, sendo as regiões do ombro e cintura escapular, região cervical e membros inferiores menos frequentemente apontadas como regiões dolorosas. ⁽²⁰⁾ Um outro estudo ⁽¹⁰⁾ parece corroborar estes dados, apontando a que a DCPC na região torácica (43%), na região dos ombros e região cervical conjuntamente (36%) assim como a região dorsal (32%), foram as regiões anatómicas mais frequentemente acometidas por DCPTa. Considerando a persistência desta DCPC, a dor na região dorsal parece seguir um trajeto de declínio de intensidade até aos 12 meses de pós-operatório, sendo a dor cervical e da região do ombro, persistente até aos 12 meses. ⁽¹⁰⁾

A origem anatômica da dor, quando especificada pelos estudos, parece encontrar sede nos órgãos ou estruturas subjacentes à região cirúrgica, ou contrariamente, esta pode manifestar-se sob a forma de uma síndrome de dor crónica generalizada. ⁽²⁰⁾ Concretamente no que se refere às características particulares da DCPC, as principais tipologias de dor enunciadas foram a dor neuropática, nociceptiva ou uma combinação entre ambas. ⁽²⁰⁾ Num dos estudos analisados ⁽¹⁹⁾, aos 6 meses de pós-operatório, uma dor de características neuropáticas foi reportada por 42.6% dos doentes com DCPC, sendo esta mais frequente nos doentes que sofriam de DCPC de intensidade severa (58.2%), do que naqueles que apresentavam apenas DCPC de intensidade moderada (38.7%), ou apenas DCPC ligeira (25.0%). Outros autores ⁽²⁴⁾ acometem a que pelo menos um terço dos doentes submetidos a VATS desenvolveram ulteriormente DCN. O tipo de procedimento cirúrgico realizado parece ter alguma influência nas qualidades da dor neuropática apresentada, encontrando-se esta condição presente em cerca de 36.8% dos doentes submetidos a toracotomia. ⁽¹⁹⁾

A prevalência de uma componente neuropática na DCPTa parece, portanto, ser variável conforme a abordagem cirúrgica, provavelmente devido à probabilidade consequentemente distinta, de lesão nervosa iatrogénica relacionada com a cirurgia. ^(16,19) Quando tomada globalmente a DCPTa parece apresentar um componente neuropático provável ou definitivo em cerca de 30-

45% dos casos, configurando-se assim uma síndrome de DCN concomitante. ^(15,16) Esta DCN assume intensidade moderada a severa em 3-18% dos doentes, sendo frequentemente acompanhada de alterações sensitivas na região da incisão cirúrgica, geralmente agravadas pelo movimento. A neuropatia pode desenvolver-se precocemente no pós-operatório e persistir ulteriormente, sem sofrer qualquer alteração das suas características. Porém, e apesar dos mecanismos neuropáticos potencialmente subjacentes ao seu desenvolvimento, o diagnóstico de DCPTa deverá prevalecer face ao de DCN isoladamente. ⁽¹⁵⁾

4.3. Preditores e Fatores de Risco de Desenvolvimento de DCPTa

4.3.1. Características dos Indivíduos e Comorbilidades

4.3.1.1. Idade

A análise da literatura relativa ao pós-operatório de cirurgia torácica, onde se incluem a TaC, abordagens minimamente invasivas de toracotomia e VATS, aponta para a idade como um significativo fator de risco para o desenvolvimento de DCPC. De facto, verificou-se que os doentes que ulteriormente desenvolveram DCPC eram tendencialmente mais jovens, sendo este um achado independente demonstrado em vários estudos. ^(10,17,18,20)

Contudo, existem igualmente estudos ⁽²⁴⁾, em que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os doentes que desenvolveram DCPTa, no que respeita a esta variável demográfica.

4.3.1.2. Género

Relativamente à consideração do género como eventual fator de risco para DCPC, apenas 7 dos 37 estudos analisados numa meta-análise recente ⁽²⁰⁾ encontraram diferenças estatisticamente significativas no desenvolvimento de DCPC.

Num outro estudo ⁽¹⁰⁾ verificou-se que a proporção de indivíduos do género feminino era maior no grupo de indivíduos que desenvolveu DCPTa, embora esta variável não tenha demonstrado estar significativamente relacionada com a intensidade de dor experienciada. Contrariamente, num estudo distinto, o género demonstrou não se encontrar associado, de um modo estatisticamente significativo com o desenvolvimento de DCPTa. ⁽²⁴⁾

Contudo, a imagem geral emergente parece apontar no sentido de que os indivíduos do género feminino, parecem encontrar-se sob um risco ligeiramente acrescido de desenvolvimento de DCPC. ^(10,20)

4.3.1.3. Índice de Massa Corporal

O índice de massa corporal (IMC) parece encontrar-se independentemente associado à DCPC, tendo alguns estudos sugerido que quantidades mais elevadas de tecido adiposo possam estar implicadas num incremento da resposta inflamatória, após trauma tecidual. ⁽²⁰⁾ Porém, outros autores ⁽²⁴⁾ não encontraram qualquer associação estatisticamente significativa entre este parâmetro e a DCPTa.

4.3.1.4. Consumo de Tabaco

A relação entre o consumo tabágico e a dor, tem sido estudada com particular detalhe. A nível molecular, pensa-se que a exposição continuada a nicotina possa eventualmente conduzir a uma dessensibilização dos recetores nicotínicos, redundando numa diminuição do limiar de dor. Considera-se adicionalmente que o tabagismo poderá interferir com a resposta ao stress e afetar a atividade do sistema nervoso simpático. ⁽²⁰⁾ Efetivamente, em alguns estudos, os doentes que vieram a desenvolver DCPC apresentavam mais frequentemente antecedentes de consumo tabágico, sendo a manutenção desse consumo até à cirurgia, associada a um acréscimo da intensidade média da DCPC reportada. ⁽¹⁰⁾

4.3.1.5. Comorbilidades

A existência de comorbilidades parece globalmente estar associada a um maior risco de desenvolvimento de DCPC, sendo descrito por alguns autores ⁽¹⁰⁾ que um maior número de comorbilidades no pré-operatório, se encontra efetivamente associado a um maior risco de desenvolvimento de DCPC. Além disto, alguns autores ⁽¹⁰⁾ descrevem inclusivamente que as comorbilidades mais frequentemente registadas nos doentes com DCPC são a Dor Crónica Pré-Existente (DCPE), sobretudo na região dorsal e cervical (42%), a hipertensão arterial (31%), que é mencionada noutro estudo ⁽²⁰⁾, assim como doença pulmonar concomitante além do CP (29%) e a osteoartrite (24%).

4.3.1.6. Resultados Reportados pelos Doentes (RRD)

4.3.1.6.1. Ansiedade, Depressão e Catastrofização da Dor

Diversos fatores pré-operatórios de cariz psicológico têm crescentemente vindo a ser reconhecidos como importantes fatores de risco, ou preditores da transição da dor aguda para crónica. Particular importância tem sido apontada à ansiedade, depressão, catastrofização da dor, distress psicológico, saúde mental e em menor monta ao medo do movimento e de perda de

funcionalidade no pós-operatório, embora o parco suporte social, pareça igualmente encontrar-se associado a um maior risco de cronificação da dor. ^(14,21,22) Tais fatores parecem igualmente constituir-se como preditores do desenvolvimento de DCPTa, considerando que a severidade crescente dos sintomas de ansiedade e depressão conjuntamente com a catastrofização da dor têm vindo a ser reportados como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de DCPC transversalmente a múltiplos campos da cirurgia. ^(14,21)

Existe igualmente referência ⁽²⁵⁾ em estudos anteriores a scores mais elevados de ansiedade e depressão nos doentes com DCPTa quando comparados com aqueles que não desenvolveram DCPTa. Parece, neste caso, importante esclarecer em que medida estes sintomas de ansiedade e depressão já estariam presentes no pré-operatório e se a sua magnitude se alterou após a cirurgia, ou se pelo contrário foram desenvolvidos pelos doentes após serem acometidos pela DCPC.

O mesmo parece ser válido para a catastrofização da dor, na medida em que, quando esta é já atributo do doente previamente à cirurgia as evidências da sua relação com o ulterior desenvolvimento de DCPC são bastante variáveis e assim sendo, não parece conclusivo que a catastrofização da dor conduza invariavelmente ao desenvolvimento de DCPC. ⁽¹⁴⁾

4.3.1.6.2. Perturbação do Sono, Hipersensibilidade, Alodinia e Resiliência

A perturbação do sono é uma realidade comum nos doentes com dor aguda ou crónica, sendo frequentemente referido que o grau de perturbação do sono se constituiu como um preditor da transição para a dor crónica. ⁽²²⁾

Recentemente, também a hipersensibilidade e alodinia, têm sido identificadas como um fator de risco para o desenvolvimento de diversas síndromes dolorosas em sobreposição. Por contraponto, a baixa sensibilidade a múltiplos estímulos parece constituir-se como um preditor de risco reduzido destas condições de sobreposição sindrómica. ⁽²²⁾

Já a resiliência, isto é, a capacidade de recuperar de um evento adverso, tem emergido como um importante e complexo fator protetor contra o desenvolvimento de dor crónica, assim como de incapacidade funcional, encontrando-se patente em alguns estudos que os doentes com maior resiliência tendem a revelar menor incapacidade e maior QDVRs. ⁽²²⁾

4.3.2. Preditores e Fatores de Risco relacionados com a Dor

4.3.2.1. Dor Crónica Pré-existente (DCPE), Dor Pré-Operatória (DPO) e Dor Neuropática Pré-existente (DNPE)

No CP, elegível para tratamento cirúrgico eletivo, a DCPE em relação com a área cirúrgica não é tão comum como em outras áreas da cirurgia (cirurgia ortopédica, cirurgia ginecológica de

patologia benigna), em que a DCPE em si mesma, frequentemente constituiu uma das principais indicações para cirurgia. ^(10,19,21)

Contudo, a associação entre a existência de DCPE (relacionada ou não com cirurgia prévia) e o desenvolvimento de DCPC, é uma realidade amplamente documentada, configurando-se como um importante fator de risco para o desenvolvimento de DCPC na decorrência do tratamento cirúrgico de CP. ^(10,14,17,18,19,20,22,25)

A existência de DCPE alocada à área cirúrgica parece ser uma realidade em até 28% dos doentes que posteriormente desenvolveram DCPTa. Contudo esta associação entre DCPE e DCPTa, parece apenas ter-se verificado em análises preliminares. ⁽²¹⁾ Outros estudos apontam à existência de um risco aumentado de DCPTa em doentes com CP, que sofriam previamente de DCPE ^(10,19), sendo a sua incidência variável entre os 17-38%, conforme a literatura analisada. ^(18,21)

Efetivamente, com base em avaliações pré-operatórias, os doentes que reportaram intensidade mais elevada de DCPE em repouso, ou durante a tosse, assim como aqueles em que a intensidade da DAP se prevê mais elevada, denotam uma maior propensão a reportar DCPTa aos 3 e 6 meses de pós-operatório ^(19,25). Porém, um outro estudo ⁽¹⁴⁾ aponta para a ausência de diferenças significativas na incidência de DCPC quando se consideram fatores como a presença ou ausência de dor pré-operatória.

A imagem geral emergente é a de que a DCPE parece constituir-se como um fator de risco independente e importante preditor do desenvolvimento de DCPTa. ^(20,21)

4.3.2.2. Dor Aguda no Pós-operatório

A DAP é um fenómeno universal após qualquer intervenção cirúrgica. A associação entre a intensidade da DAP e o subsequente desenvolvimento de DCPTa assume-se como um dos fatores mais amplamente estudados. ⁽²⁰⁾ Efetivamente a correlação da DAP com o desenvolvimento de DCPTa parece variar consideravelmente na literatura. Esta correlação parece depender do modo como a dor é avaliada e de quais das suas características são alvo de avaliação, quer relativamente à dor aguda (repouso vs em movimento), quer relativamente à dor crónica (ausência vs variação de intensidade moderada a severa). ⁽²⁰⁾

A associação mais significativa com a DCPC parece ser relativa à DAP, concretamente no que se refere à sua intensidade (moderada a severa). ^(14,20,24) Sugere-se, portanto, que a intensidade da DAP, particularmente nos primeiros dias de pós-operatório (até ao 5º dia, com enfoque no 1º e 3º) ^(17,25) e não apenas a sua mera presença ^(14,17,19,20,21,22,24,25), se encontra associada ao desenvolvimento de DCPTa aos 6 meses. Tal severidade, poderá igualmente estar relacionada com

diferenças individuais no processamento de estímulos nociceptivos e na modulação da sinalização dolorosa. ⁽²⁰⁾

4.3.3. Preditores e Fatores de Risco Relacionados com a Abordagem Cirúrgica

4.3.3.1. Tipo de Abordagem Cirúrgica

No que se refere à tipologia primária de abordagem cirúrgica (TaC vs VATS), esta parece configurar-se como um fator a tomar em consideração no desenvolvimento de DCPTa. ^(10,20,21) A TaC parece efetivamente estar, de certo modo, associada a um risco acrescido de DCPTa, quando comparada à VATS, muito embora, tal associação assumia valores de significância marginais em alguns estudos. ^(10,20) Pensa-se que tal se deva ao facto da TaC exigir incisões cirúrgicas mais extensas por natureza, aumentando assim a extensão do dano tecidular e de eventual disrupção nervosa. ^(20,24,25,26) A TaC parece igualmente associar-se a maior intensidade de DAP, quando comparada com a VATS ^(10,21), o que poderá ser importante, considerando que a DAP é em si mesma um fator de risco para DCPTa.

Contudo, importa considerar, que tanto a DCPTa, como a DCPTa com características neuropáticas (20-30%), ocorrem após cirurgia torácica, sugerindo que a DCPTa não seja unicamente devida a lesão nervosa periférica. Ademais, embora a VATS seja considerada menos invasiva do que a TaC, a incidência DCPTa decorrente de ambas, permanece igualmente elevada. ^(24,25)

Uma meta-análise recente ⁽²⁰⁾ alude ao referido acréscimo do risco de DCPTa após TaC. Todavia, não foram consideradas neste estudo, as toracotomias com extensão posterolateral e abordagens de toracotomias minimamente invasivas, poupadoras da musculatura anterior e dos nervos locais. ⁽²¹⁾ Neste sentido, alguns estudos investigaram as consequências potencialmente decorrentes de abordagens de toracotomias não clássicas, que parecem assim, mitigar o trauma gerado à parede torácica, embora os resultados não se tenham revelado estatisticamente significativos. ⁽²⁰⁾

4.3.3.2. Tipo de Procedimento Cirúrgico

O tipo específico de procedimento cirúrgico realizado, independentemente da abordagem primária a que se recorre, parece igualmente assumir-se como um fator de risco para DCPC. Efetivamente, numa meta-análise ⁽²⁰⁾ o grupo de procedimentos considerados major (pneumectomia, bilobectomia, lobectomia com recessão em cunha, pleurectomia), constitui-se como um importante preditor do desenvolvimento de DCPC.

Um dos fatores distintivos entre procedimentos major e minor é a maior extensão do dano tecidular e envolvimento adicional de diversos tipos de tecidos, conduzindo a uma convergência de

sinais nociceptivos de origem visceral em direção a vias nociceptivas somáticas, configurando uma espécie de contaminação de vias de condução de estímulos nociceptivos. ⁽²⁰⁾ Assim sendo, a principal implicação dos procedimentos major parece ser o acometimento de regiões mais extensas de parênquima pulmonar e particularmente da pleura, facilitando o subsequente desenvolvimento de dor referida (ao ombro quando acometida a pleura diafragmática e mediastínica). ^(20,24)

Outros estudos, acometem contudo, que, nenhuma associação significativa parece ter sido observada entre o tipo de procedimento cirúrgico ^(14,21) realizado, duração do mesmo ⁽¹⁴⁾ e o tempo de internamento subsequente ⁽²¹⁾, com o ulterior desenvolvimento de DCPTa.

4.3.3.3. Re-Intervenção Cirúrgica

A re-intervenção cirúrgica tem igualmente vindo a ser referida na literatura como potencial fator de risco para o desenvolvimento de DCPC, embora nem sempre com resultados consistentes ou estatisticamente significativos. ⁽²⁰⁾ Ser submetido a nova cirurgia na mesma região anatómica de cirurgia prévia, poderá redundar num efeito cumulativo de exposição aos efeitos deletérios da cirurgia conducentes ao desenvolvimento de DCPC. Todavia, isto parece não se traduzir linearmente num acréscimo do risco de DCPC, atendendo aos resultados inconsistentes reportados na literatura, pelo que outras variáveis (tipo de procedimento, intervalo entre cirurgias, terapêutica adjuvante) poderão estar envolvidas. ⁽²⁰⁾

4.3.3.4. Complicações associadas à Incisão Cirúrgica

As complicações associadas à incisão cirúrgica, assim como ao seu processo de cicatrização (infecção do local cirúrgico, deiscência e cicatrização hipertrófica ou quelóide), constituem outro dos fatores que parecem contribuir para o desenvolvimento de DCPC após cirurgia torácica, observando-se uma duplicação do risco relativo. Isoladamente, a infecção do local cirúrgico parece igualmente assumir uma associação significativa com o incremento de risco de DCPC. ^(20,21)

4.3.4. Preditores e Fatores de Risco relacionados com a DO e seu Tratamento

4.3.4.1. Estadio da DO

No que se refere ao estadio da neoplasia, os estadios mais avançados (II-IV) parecem encontrar-se associados a um risco acrescido de DCPC ⁽²⁰⁾, muito embora as evidências não sejam totalmente conclusivas. Este agrupamento de risco acrescido, de acordo com os estadios avançados de DO, poderá ser o reflexo de uma maior carga tumoral, ou de um estadio de progressão mais avançado, eventualmente metastático. ⁽²⁰⁾

Uma outra explicação para esta possível associação encontra-se relacionada com a magnitude da extensão do procedimento cirúrgico realizado. Como foi já referido, os procedimentos cirúrgicos major acarretam um maior risco de lesão dos nervos periféricos. ⁽²⁰⁾

4.3.4.2. Terapêuticas de QT e RT

Dos estudos analisados ^(20,24,25) nenhum deles aludiu à existência de evidências estatisticamente significativas no desenvolvimento e incidência de DCPC, entre os doentes que haviam sido previamente submetidos a tratamentos de QT ^(20,24,25), ou RT ^(20,25), sem que tenha sido realizada distinção entre as modalidades adjuvante ou neoadjuvante. Deste modo, não se tornou possível estabelecer definitivamente qualquer um destes, como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de DCPC.

4.3.4.3. Terapêutica analgésica com Opioides e Terapêuticas Adjuvantes

No que se refere à terapêutica pré-operatória com fármacos opióides, um estudo recente ⁽¹⁴⁾ não identificou diferenças entre os grupos de doentes que vieram ou não a desenvolver DCPC. Contrariamente, uma outra investigação ⁽¹⁸⁾ aponta à existência de uma possível associação entre o uso pré-operatório de opioides e o desenvolvimento de DCPC, tendo-se verificado que a maioria dos doentes que recorreram a esta terapêutica no pré-operatório, apresentava DCPC aos 12 meses após a cirurgia.

A terapêutica opióide no pós-operatório imediato, quando empregue com intuito preventivo da DAP, pareceu de certo modo associar-se a um aumento do risco de desenvolvimento de DCPC. ⁽¹⁸⁾ Efetivamente, verificou-se que os doentes em que esta terapêutica foi utilizada mais frequentemente no pós-operatório (27%), vieram ulteriormente a desenvolver, não apenas DCPC, mas sobretudo uma maior interferência da dor na sua capacidade funcional. O mesmo se verificou relativamente aos doentes submetidos a terapêutica opióide na unidade de cuidados pós-anestésicos, em que 91% apresentaram ulteriormente DCPC e menor capacidade funcional. ⁽¹⁸⁾ Apesar do disposto, o tempo em que o doente se encontra sob DAP de intensidade severa, parece ser mais relevante neste processo, do que o recurso a terapêutica opióide. ⁽¹⁸⁾

No que à DCN diz respeito, contactou-se que o tratamento pré-operatório com gabapentina ou pregabalina, fármacos frequentemente utilizados no tratamento da dor neuropática, não demonstrou estar significativamente associado com a redução do risco de desenvolvimento de DCPC com características neuropáticas. ⁽²⁰⁾

4.3.5. Preditores Relacionados com a Alteração das medidas de TSQ

A literatura atual sugere que a alteração da atividade do sistema nervoso central (SNC), parece constituir-se como um preditor da transição da dor aguda para dor crónica, mais concretamente, o aumento da excitabilidade e o decréscimo da inibição ⁽²²⁾. A existência de uma associação entre a inibição central e determinados mecanismos facilitadores da dor, assim como entre a primeira e a existência de DCPE, poderão assumir particular importância neste plano. ⁽²¹⁾ Três variáveis, foram apontadas como potenciais biomarcadores, podendo ser objetivamente quantificadas por TSQ, concretamente, o Limiar de Detecção de Dor por Pressão (LDDP), Modulação Condicionada da Dor (MCD) e Somação Temporal da Dor (STD), às quais tem sido atribuída associação com o desenvolvimento de DCPC. ^(21,22)

Um decréscimo da MCD, assim como a sua alteração aos 3 meses e LDDP mais baixos parecem ser preditores da transição para a DCPC. Por seu turno, a excitabilidade aumentada, medida através da STD, pare igualmente ser preditora da transição para DCPC após determinados tipos de cirurgia. ⁽²²⁾

Deste modo, ainda que de forma indireta, os TSQ providenciam um pequeno vislumbre da atividade do SNC, antes e após a cronificação da dor. ⁽²²⁾ Efetivamente, estes parecem igualmente ser úteis na identificação do tipo de fibras nervosas sensibilizadas, com base na medição dinâmica da sua respostas a diversos estímulos (mecânicos, térmicos e sensação vibratória). ⁽²⁴⁾

Efetivamente, os TSQ parecem ser capazes de confirmar a presença de dano severo causado às fibras A β , A α e C em torno da cicatriz cirúrgica. Um aumento do grau de hiperalgesia ao frio após a cirurgia, foi tipicamente associado à DCPTa, apontando assim à existência de uma sensibilização das fibras C e A δ . Todavia, parece ainda por esclarecer se esta sensibilização é diretamente causada pelo trauma cirúrgico ou pela inflamação decorrente. ⁽²⁴⁾ Contudo, a sensibilidade e especificidade do uso da variação do limiar de dor pelo frio, na previsão de DCPTa foi relativamente baixa, e no que respeita a outros limiares de deteção de dor avaliados neste estudo ⁽²⁴⁾, nenhuma diferença significativa se verificou entre os doentes com e sem DCPTa.

Considerando um outro estudo ⁽²¹⁾, a relação entre o nível pré-operatório de variáveis clínicas e experimentais e o desenvolvimento de DCPTa aos 6 meses de pós-operatório, não apontou à existência de uma associação significativa entre a LDDP, MCD e STD e o ulterior desenvolvimento de DCPTa. Especificamente na avaliação pré-operatória de todas as variáveis de TSQ analisadas, apenas a MCD revelou uma associação estatisticamente significativa com a DCPTa, acometendo para uma redução do risco relativo de cerca de 2% por cada KPa. A STD, em doentes de CP foi apenas avaliada numa reduzida amostra de estudos, e nenhuma associação entre esta e

a DCPTa foi em algum momento reportada, assim como não foi encontrada associação significativa entre a DCPTa e o LDDP. ⁽²¹⁾.

4.4. Preditores do Desenvolvimento de DCN Pós-Toracotomia

A existência de sintomas de dor neuropática previamente à cirurgia em qualquer região anatómica, possivelmente em concomitância com a subsistência de perturbação do sono, no decurso do 1º mês de pós-operatório, assim como a presença de alodinia mecânica dinâmica (ADM) aos 3 meses após a cirurgia, demonstraram constituir-se como importantes preditores precoces do nível de sintomas de dor neuropática (avaliado pelos scores do NPSI) aos 6 meses de pós-operatório. ⁽¹⁶⁾

De facto, a existência de sintomas de dor neuropática previamente à cirurgia, parece constituir-se, inclusivamente, como o mais forte preditor do ulterior desenvolvimento de DCN após toracotomia. ⁽¹⁶⁾ A perturbação do sono parece também desempenhar um papel importante, sobretudo no que se refere à cronificação dos sintomas de neuropatia. A existência de uma relação de causalidade, ao invés de uma associação recíproca, entre a perturbação do sono e o desenvolvimento de dor crónica, parece efetivamente verificar-se, sendo particularmente significativa a influência que a perturbação do sono no decurso do 1º mês de pós-operatório, parece exercer no desenvolvimento DCN. ⁽¹⁶⁾

A considerável importância do papel desempenhado pelo bem-estar físico (incluindo dor pré-existente e qualidade do sono) antes e imediatamente após a cirurgia no desenvolvimento ulterior de DCN é, de facto, a ideia fundamental emergente desta análise. ⁽¹⁶⁾ Embora o desenvolvimento de DCN pós-cirúrgica pareça ser menos dependente de fatores psicológicos pré-existent, do que de quaisquer outros preditores de DCPC, o seu desenvolvimento poderá, eventualmente, encontrar-se associado a fatores de índole física ou genética, parecendo a sua instalação, ser inclusivamente independente da magnitude do dano nervoso. ⁽¹⁶⁾

4.5. Potenciais Biomarcadoras e Assinaturas de Dor Crónica Pós-Cirúrgica

4.5.1. Biomarcadores e Transição de Dor Aguda para Dor Crónica

Os fatores biopsicossociais são amplamente tomados como importantes contribuidores, quer para o desenvolvimento, quer para a recuperação da dor crónica. Deste modo, parece lógico que os biomarcadores, ou assinaturas de biomarcadores devam incluir na sua definição, não só leituras de parâmetros biológicos, mas também de parâmetros relacionados com os fatores psicossociais e comportamentais dos indivíduos. ⁽²²⁾

Um vasto corpo de literatura tem vindo a acometer à neuroimagem, aos TSQ e a múltiplos RRD (intensidade da dor aguda, funcionalidade, incapacidade, ansiedade, depressão, sono, função cognitiva, resiliência, trauma, suporte social), como importantes preditores da cronificação da dor, muito embora, apenas tenham sido identificados construtos chave incipientes. ⁽²²⁾

Efetivamente, uma combinação entre a incapacidade, a dor e sua implicação na funcionalidade, com os fatores psicossociais e o trauma físico, tem vindo a ser proposta como o fator chave na transição para a dor crónica. Logo, a compreensão das complexas interações entre estes fatores será fundamental para a total compreensão do processo de transição para a dor crónica. ⁽²²⁾

A DCPC assume-se inequivocamente como uma das síndromes mais promissoras para levar a cabo tal análise. De facto, o estudo dos doentes antes e após a sujeição a um dano ou lesão em condições controladas (cirurgia) proporciona uma forma natural de examinar os potenciais preditores de cronificação da dor, assim como um meio de estudar as potenciais correlações entre os diversos fatores biológicos e psicológicos e a experiência individual de dor. ⁽²²⁾

4.5.1.1. Potenciais Biomarcadores Genéticos

As síndromes de dor crónica, parecem apresentar um forte componente de hereditariedade (presente em 25-50% dos casos), dependendo dos fenótipos específicos, sendo deste modo, uma importante proporção do risco de desenvolvimento de uma síndrome de dor crónica geneticamente influenciada. ⁽²²⁾

Estudos de genes candidatos têm vindo a identificar moléculas sinalizadoras e recetores, que reconhecidamente interagem com as vias nociceptivas (tabela III). Cada um destes parece estar associado a vários fenótipos de dor, com particular menção da aparente associação da COMT e MOR1 com a DCPC. ⁽²²⁾

A associação de outros potenciais genes, com fenótipos de síndromes dolorosas tem igualmente vindo a ser estudada, designadamente os genes que codificam para *ATP binding cassette subfamily B member 1* (ABCB1) e o *Brain Derived Neurotrophic factor* (BDNF), contudo, a capacidade preditiva destes face à transição para dor crónica permanece incerta. ⁽²²⁾

Recentemente, foram conduzidas investigações com o intuito de testar estas e outras variantes em *Genome-Wide Association Studies* (GWAS), com o recurso à avaliação de mais de 1M de *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP), em centenas de milhares de indivíduos. Porém, e apesar destas terem aludido a centenas de novas variantes genéticas associadas à dor, nenhuma delas demonstrou estar presente em genes candidatos como o COMT, MOR1, DRD2 ou outras variantes frequentemente estudadas. ⁽²²⁾

A influência da genética nas condições comuns de dor crónica, parece assim, ser poligénica, encontrando-se sobretudo dependente da soma de pequenos efeitos isolados de um vasto conjunto de genes e das complexas interações entre estes. Pensa-se assim que sejam estes os mecanismos eventualmente subjacentes ao risco genético de dor crónica. Encontrando paralelo nos resultados de GWAS de qualquer outra condição complexa, como a dor crónica, este traço poligénico, torna-se ainda mais plausível. ⁽²²⁾

4.6. Dor Crónica, Opióides e Sobrevivência

O tratamento cirúrgico do CP assume-se como um dos principais responsáveis pelo uso crónico de terapêutica opióide e muito embora considerando os conhecidos impactos destes fármacos a vários níveis, permanece ainda por esclarecer, em que medida o seu uso persistente após cirurgia de recessão pulmonar se encontra associado com pior sobrevida. ⁽²⁶⁾

Efetivamente, a incidência do consumo persistente de opióides 3 a 6 meses após cirurgia de lobectomia pulmonar, em doentes com CP classificado como NSCLC estadio I, parece fixar-se em torno de 27.0%, sofrendo considerável variação, de acordo com a idade, comorbilidades, características sociodemográficas e particularidades relacionadas com o tratamento médico do CP, designadamente ter ou não sido submetido a QT e RT. Adicionalmente, constatou-se que os doentes submetidos a TaC se encontrariam ulteriormente em maior risco de recorrer persistentemente a fármacos opioides para alívio da DCPTa. ⁽²⁶⁾

Sendo claro que os benefícios da terapêutica opióide suplantam claramente os riscos dela decorrentes, estes fármacos são uma fundamental opção terapêutica no tratamento da DrC e da DrTC, demonstrando significativa segurança e eficácia terapêutica. ⁽⁷⁾ Parece, todavia, existir menor consciência acerca do seu potencial efeito deletério, assim como da própria DCrC, na progressão tumoral e redução da sobrevida dos doentes, embora mais recentemente diversos estudos tenham contribuído para a geração de uma preocupação crescente face a esta possibilidade. ^(7,26)

A atividade analgésica dos opióides é mediada por recetores μ -opióides (MOR), que se encontram presentes no SNC (MOR centrais), nas células endoteliais e nas células tumorais de determinadas neoplasias malignas (MORs periféricos), concretamente do carcinoma da próstata e do CP. Estudos pré-clínicos têm providenciado evidências consistentes de que (em modelos animais) alguns dos opióides frequentemente utilizados no tratamento da DrC e DCrC, conduzem à ativação de MORs periféricos nas células endoteliais e tumorais, promovendo a progressão tumoral. ⁽⁷⁾

Os mecanismos subjacentes a tal progressão parecem estar relacionados com a promoção da angiogénese, decorrente da estimulação da proliferação endotelial e subsequente ocorrência de

migração celular, bem como por meio da ativação, no endotélio, de vias de sinalização do crescimento e sobrevivência das células tumorais (tabela IV).^(7,26)

Estudos adicionais demonstraram ainda que os opioides parecem promover quimioresistência e uma certa imunomodulação, através da supressão da atividade das células NK. A relação entre os opioides e a atividade das células NK parece depender especificamente do opióide em causa, sendo que morfina e o fentanil parecem suprimi-la, ao passo que a buprenorfina o não faz, sendo contrariamente o tramadol capaz de potenciar da atividade destas células.⁽²⁶⁾

Por si só, a dor parece também ser capaz de aumentar os níveis circulantes de opióides endógenos (endorfinas) e condicionar significativa imunossupressão. Deste modo, parece plausível que mesmo em doentes isentos de terapêutica opióide, níveis elevados de opióides endógenos possam ser capazes de ativar os MOR periféricos e de forma cruzada ativar também as vias de sinalização que influem na progressão tumoral.⁽⁷⁾

Diversas linhas de evidência sugerem que a dor, o uso sistémico de opióides e a atividade dos MOR, possam efetivamente estar associados a resultados adversos da DO. Em indivíduos com DO avançada ou metastática, estudos retrospectivos demonstraram que uma maior expressão de MORs se encontra associada com piores resultados clínicos, concretamente no que respeita ao carcinoma da próstata, estômago, esófago e ao CP, sendo a limitação da atividade destes recetores (polimorfismo A118G MOR conferente de resistência aos opioides) associada a maior sobrevida no cancro da mama.^(7,26)

Importa, portanto, considerar que os opióides parecem contribuir ativamente para a transformação fenotípica epitélio-mesenquimatosa, com tendência promoção da migração das células do CP, processo mediado pelos MOR que estas expressam e que é absolutamente crucial na progressão do CP. Estudos clínicos recentes levantaram ainda a possibilidade de que estes mecanismos possam igualmente estar implicados na nocicepção, providenciando assim uma potencial base para o desenvolvimento de alvos terapêuticos, com vista à redução dos efeitos inadvertidos da terapêutica opióide na sobrevida e na QDVs.⁽⁷⁾

Particularmente no que se refere ao CP tipo NSCLC em estadios IA e IB, a comparação da sobrevida geral e sobrevida específica da DO estratificadas para estes estadios, revelou que o uso persistente de opioides (3 a 6 meses após cirurgia) parece estar associado a uma menor sobrevida geral ($p<0.001$), assim como a uma redução da sobrevida específica da DO ($p<0.001$).⁽²⁴⁾ Já no NSCLCs de estadio avançado, a dor crónica assim como uma maior necessidade de opióides para controlo da DrC e DrTC precocemente após o diagnóstico, denotaram estar independentemente associados a uma menor sobrevida.⁽⁷⁾

Num dos estudos analisados⁽²⁶⁾ a sobrevida geral a 5 anos em doentes que não recorreram ao uso persistente de opióides foi de sensivelmente 74.1%, por contraponto àqueles em que tal

uso se verificou e nos quais foi constatada uma sobrevida geral de 62.9%, traduzindo, portanto, uma redução de 11.2%. Já a sobrevida específica da DO aos 5 anos nos doentes sem uso persistente de opióides fixou-se nos 85.9%, sofrendo esta similarmente uma redução (7.9%) entre os doentes que recorriam de modo persistente a esta terapêutica.

Considerando a sobrevida geral e específica da DO, após estratificação destes doentes de acordo com o grau de exposição aos opióides, verifica-se que naqueles que recorreram a terapêutica opióide equivalente a ≤ 300 equivalentes orais de morfina (EOM), denotou-se uma sobrevida geral aos 5 anos (76%) similar à de doentes que nunca recorreram ao uso destes fármacos. Nos doentes em que se observou um consumo de doses >300 e ≤ 800 EOM, constatou-se um decréscimo na sobrevida geral aos 5 anos (64.6%), sendo o recurso a doses >800 e ≤ 1925 EOM, igualmente associado a uma redução da sobrevida geral de magnitude similar (sobrevida geral aos 5 anos de 65.6%). No que se refere a doses >1925 EOM, importa referir que se trata do intervalo em que se observou a pior taxa de sobrevida geral aos 5 anos (43.3%).⁽²⁶⁾ O uso persistente de opioides demonstrou ainda associação com uma pior sobrevida geral, assim como com menor sobrevida relacionada com a DO, entre os doentes que eram *opioide-naïve* previamente à cirurgia, potencialmente indicando, a possibilidade de generalização desta evidência, a este tipo doentes.

(26)

5. Discussão

A presente revisão analisou sistematicamente 178 artigos de investigação, tendo ulteriormente 19 destes, alusivos ao desenvolvimento DCPC no decurso do tratamento cirúrgico do CP, sido extensivamente analisados e submetidos a revisão sistemática.

De acordo com a análise da literatura disponível acerca da DCPTa, a sua incidência no decurso do tratamento cirúrgico do CP assumiu valores que oscilaram entre os 5%-92%, sendo a ampla variabilidade da incidência a marca característica. ^(10,14,15,17,20,21,24,25)

Relativamente à prevalência, apesar de igualmente se ter verificado uma considerável variabilidade, esta parece assumir menor amplitude, oscilando entre os 20.7% e os 55% aos 12 meses de pós-operatório (tabela II). Pese embora que, neste caso os valores deverão sempre ser interpretados de acordo com os diferentes momentos temporais da sua determinação. ^(14,16,25) Analogamente, importa referir que parece verificar-se uma tendência de ligeiro decréscimo da prevalência da DCPC ao longo do tempo, o que poderá aludir a um certo grau de resolução dos sintomas álgicos em alguns doentes. De resto, estes dados encontram também paralelo nas considerações apontadas por outras investigações. ^(15,24)

A imagem geral emergente é, portanto, a de que a DCPTa é uma realidade sobejamente prevalente, pelo menos no primeiro ano após a cirurgia.

Uma potencial explicação para tão ampla variabilidade na incidência e prevalência da DCPTa parece residir na sua própria definição, patente nos diversos estudos disponíveis na literatura. Efetivamente, a definição da DCPTa parece variar substancialmente sobretudo no que diz respeito aos *cutoffs* de duração e intensidade dos sintomas álgicos. ⁽²⁰⁾ Este facto vem ulteriormente a traduzir-se numa considerável variação da incidência e prevalência reportadas em amostras de doentes que seriam plausivelmente comparáveis. Atendendo a esta variabilidade na definição de DCPTa as premissas em que assenta uma potencial comparação destas variáveis (incidência e prevalência) na literatura disponível torna-se assim problemática e muito provavelmente imprecisa. ⁽²¹⁾

A adoção de uma definição uniforme da DCPTa parece assumir fundamental importância em investigações futuras, de modo a permitir a realização de análises comparativas entre as diversas investigações, facilitar meta-análises e quiçá extrapolar os resultados para diversas populações. A bem da comparabilidade de resultados, uma potencial candidata a tal definição poderá ser aquela plasmada na ICD-11 com base nas recomendações da IASP criada com o intuito de melhorar a identificação, o diagnóstico e terapêutica da DCPC. ^(5,18)

A análise concretizada nesta revisão aponta igualmente à relevância clínica da dor, tomada pelo impacto que esta acomete na QVrS dos doentes, no grau de afetação da sua funcionalidade

e no seu bem-estar físico e psicológico como importantes variáveis a considerar na definição da DCPTa. Este conceito de relevância clínica encontra-se igualmente plasmado nos referidos critérios da ICD-11, em que a severidade da dor se assume como um dos novos especificadores de dor crónica apresentados, incorporando 3 dimensões: intensidade da dor, o distress relacionado com a dor e a interferência que a dor acarreta na funcionalidade do indivíduo e nas atividades quotidianas. ⁽¹⁸⁾ Esta definição adquire assim, um carácter mais holístico, abarcando mais globalmente, a complexidade do impacto que a dor crónica impõe à QDVs dos doentes.

A identificação das regiões anatómicas mais comumente acometidas pela DCPTa, assim como das suas características mais frequentes parece assumir particular importância. Pretende-se assim tornar mais objetiva a sua descrição e contribuir para sistematização da avaliação dos doentes potencialmente em risco, com o fim último de facilitar o seu diagnóstico tão precocemente quanto possível, assumindo que o fator tempo é crucial na DCPTa e seu impacto na QDVs dos doentes.

Relativamente às características da DCPTa, a análise concretizada aponta a uma incidência de DCPTa com características neuropáticas (DCN) variável entre os 19%-74.3%. ^(5,16,24,73) Ainda que o limite superior deste intervalo possa ser elevado face aos valores mais consensualmente reportados na literatura, numa última análise das conclusões de um dos estudos analisados ⁽²⁴⁾, os autores apontam a uma incidência ajustada de até um terço de DCPTa com componente neuropática em detrimento dos 74.3%, o que, por conseguinte, se enquadra com o intervalo de maior consenso. Assim uma elevada incidência de DCPTa com componente neuropática aparenta ser a realidade prevalente. ^(10,21,24)

A componente neuropática da DCPTa parece assumir uma importante contribuição, não só para a severidade como sobretudo para a cronificação da dor e efetivamente tem sido crescente a importância atribuída ao diagnóstico precoce de sintomas de neuropatia. ^(16,19) O desenvolvimento de testes que permitam a identificação de doentes em risco de desenvolvimento DCN no pós-operatório parece assim configurar uma necessidade premente para investigações futuras, sendo a sua aplicação desejável tão cedo quanto possível e idealmente antes que os sintomas de neuropatia se tornem crónicos (>3 meses).

Subsistem ainda importantes questões acerca da definição do período, ou momentos concretos, em que decorre a instalação dos sinais de neuropatia após toracotomia, assim como em que medida a sua presença ou ausência, previamente ou precocemente após a cirurgia, pode constituir-se como preditor do grau de DCPTa com características neuropáticas (DCN). ⁽¹⁶⁾ Deste modo, a identificação do momento temporalmente mais precoce em que pode ser previsto o resultado do *continuum* algico que parece definir a DCPTa, parece ganhar importância na prática

clínica, na medida em que poderá permitir a identificação de doentes em maior risco de cronificação de dor e a implementação precoce de tratamento dirigido.

A presente análise conduziu igualmente à identificação de potenciais preditores e fatores de risco para o desenvolvimento de DCPTa e DCN na decorrência do tratamento cirúrgico eletivo do CP.

A idade jovem parece configurar-se como um fator de risco independente para o desenvolvimento de DCPTa, sendo referido como tal na maioria dos estudos analisados. Pensa-se que tal associação possa eventualmente dever-se à possibilidade de os doentes mais jovens adquirirem uma forma mais grave de DO (maior grau tumoral, estadio mais avançado) que demande tratamento mais agressivo. Adicionalmente, crê-se que possa subsistir um estado alterado de perceção e resposta à dor, ou que a cirurgia, possa em si mesma ser interpretada como um evento mais traumático, pelos doentes mais jovens. ⁽²⁰⁾

Os indivíduos do género feminino parecem igualmente encontrar-se sob um risco ligeiramente acrescido de desenvolvimento de DCPC ^(10,20,23), embora existam alguns estudos ⁽²⁴⁾ que apontem à inexistência de diferenças estatisticamente significativas. A literatura sugere como potencial explicação para este incremento de risco, a possibilidade de os indivíduos do género feminino serem dotados de determinadas respostas psicológicas e fisiológicas à dor (menores limiares de resposta a vários estímulos; ativação cerebral dependente do género) eventualmente conducentes a sensibilização e neuroplasticidade álgica central. ⁽²⁰⁾

Relativamente a preditores concretamente relacionados com a dor como fenómeno, a imagem geral emergente é a de que a DCPE parece constituir-se como um fator de risco independente e importante preditor do desenvolvimento de DCPTa. Quer no período pré-operatório, quer pós-operatório agudo, a pré-existência de dor, por si só parece efetivamente assumir-se como um dos principais preditores da transição para a dor crónica, o mesmo se verificando relativamente ao desenvolvimento de DCPTa. Estas evidências são sustentadas por diversas revisões sistemáticas da literatura, concretamente, no que se refere à dor pré e pós-operatória, numa ampla variedade de cirurgias. ⁽²²⁾

Tem sido sugerido que a dor crónica, poderá alterar os circuitos das vias modeladoras da dor, assim como sensibilizar as suas vias centrais, induzindo uma resposta desadequada no SNC após a exposição a um estímulo nociceptivo ou trauma cirúrgico. Deste modo, pensa-se que seja esta a razão subjacente à capacidade de a DCPE aumentar o risco de DCPC, apesar da patologia geradora da dor ter sido excisada ou corrigida cirurgicamente. ^(20,21)

Analogamente, também a DAP foi identificada nesta análise como um fator de risco para a DCPTa. Tem sido proposto que a DAP parcamente controlada, poderá conduzir a alterações neuroplásticas, geradoras de uma redução do limiar de estimulação neuronal dos terminais

nociceptivos periféricos, assim como a um incremento da excitabilidade do SNC e deste modo contribuir ativamente para o processo de cronificação da dor. ^(6,14,17,22) A reconhecida extensão da dor além do expectável período de resolução e cura da lesão geradora, sugere, portanto, a existência de um *continuum* algico, que se estende desde o surgimento da dor aguda até à sua cronificação, o que parece tonar-se particularmente plausível no contexto de DCPTa. ⁽¹⁵⁾

Alguns autores ⁽²⁵⁾ sugerem que a mitigação ou completa eliminação da DAP através de tratamento adequado poderá assistir na prevenção do ulterior desenvolvimento de DCPC. Porém, o que parece efetivamente verificar-se é que a severidade crescente da DAP parece configurar-se como um marcador de prognóstico, apontando aos doentes que futuramente apresentarão um pior controlo algico a longo prazo.

Diversos processos parecem estar na génese, ou pelo menos contribuir para o desenvolvimento da DCPTa, não só, concretamente a lesão tecidular gerada pela cirurgia, como também os processos inflamatórios decorrentes desta e do respetivo processo de cicatrização. ^(5,13) A lesão dos folhetos pleurais, particularmente do folheto pulmonar, assim como a compressão, estiramento ou neurotemese dos nervos intercostais ^(14,24,26) e a sua compressão adicional (potencialmente induzida pela tubuladura dos drenos inseridos cirurgicamente) parecem igualmente desempenhar um papel relevante na génese da DCPTa ^(24,25). De facto, a extensão do dano causado aos nervos intercostais, parece ser um preditor consistente da ocorrência da síndrome de DCPTa com características neuropáticas ^(14,24,26), sendo tal dano, tomado como fator crucial na patogénese de DCPTa. ⁽¹⁵⁾

Embora a análise realizada aponte à importância da abordagem cirúrgica como um promissor fator de risco para o desenvolvimento de DCPTa, quer a sua incidência, quer a sua severidade parecem ser comparáveis, independentemente da tipologia da abordagem cirúrgica (TaC ou VATS) ^(14,21,25). Efetivamente nenhum achado consistente parece ainda ter sido reportado na literatura disponível relativamente ao tipo de abordagem cirúrgica como preditor de DCPTa. Parecem, todavia, existir algumas possíveis explicações para o facto de a maioria dos estudos, não demonstrar a superioridade de um tipo de abordagem cirúrgica face aos restantes. Uma das possibilidades é a de que em determinados estudos, as incisões cirúrgicas de toracotomia sejam de menor dimensão, resultando numa dor pós-operatória similar à gerada por VATS ou cirurgia minimamente invasiva. Outra possível razão reside nas portas colocadas durante VATS, que podem igualmente resultar em compressão significativa dos nervos intercostais. Parece portanto possível que muito embora com o recurso a uma incisão de tamanho inferior, a VATS possa redundar num dano do nervo intercostal semelhante ao que seria gerado pela incisão de TaC. ⁽¹⁴⁾

Relativamente ao papel concreto do tratamento médico da DO (QT e RT) e particularmente do CP no ulterior desenvolvimento de DCPC, a principal consideração emergente da análise dos diversos estudos obtidos, é a de que parece subsistir uma relativa escassez de evidência.⁽²⁰⁾

O impacto e as implicações clínicas das variáveis psicológicas de RRD (ansiedade, depressão, catastrofização da dor) como preditores ou fatores de risco independente para o desenvolvimento de DCPTa parecem não ser ainda totalmente claros, carecendo de uma exploração mais sistemática e aprofundada, no que à cirurgia por CP diz respeito.^(14,21,25) Contudo, o estado psicológico dos doentes parece assumir particular relevância, na medida em que este parece constituir-se como um alvo óbvio de intervenção terapêutica, tanto no pré-operatório como no pós-operatório precoce, estando já demonstradas associações deste com a DCPC decorrente de cirurgia por carcinoma mamário.⁽²¹⁾

Salienta-se, que são ainda escassos os estudos que, até à data, avaliaram as possíveis associações entre a variação de medidas de TSQ avaliadas no pré e pós-operatório, e o risco de ulterior desenvolvimento de DCPTa⁽²⁵⁾, permanecendo ainda a sua capacidade preditiva por clarificar.^(21,24,25) Os diferentes métodos experimentais de avaliação dos TSQ, a inexistência de protocolos uniformizados, a variabilidade nos desenhos dos estudos realizados, assim como a variabilidade das populações estudadas, podem em certa medida explicar os achados inconsistentes acerca do valor preditivo dos TSQs no desenvolvimento de DCPC.⁽²¹⁾ Pensa-se que a uniformização dos materiais de testagem para os TSQ e a criação de protocolos de aplicação, possam ser fundamentais para concretizar a sua implementação na clínica. Contudo, parece ser inegável a importância dos mecanismos de modulação central avaliados pelos TSQ e estes poderão eventualmente vir a constituir-se como uma variável a incluir no desenvolvimento de modelos de previsão de risco de desenvolvimento de DCPC.⁽²¹⁾

Paralelamente a outras síndromes de dor crónica, os mecanismos subjacentes à transição para DCPC permanecem subestudados. As evidências emergentes parecem ser consensuais na implicação de alterações estruturais e funcionais do SNC, do sistema nervoso periférico e até mesmo do sistema imune. Todavia, leituras objetivas acerca da fisiopatologia subjacente à dor crónica, isto é, biomarcadores do seu desenvolvimento e progressão, não foram ainda cabalmente identificados, pelo menos, com a precisão e fiabilidade, que a sua implicação na prática clínica invariavelmente exige. Atendendo a que a dor crónica é frequentemente o resultado de inúmeros processos subjacentes, agindo em concertação, parece logicamente decorrente que o uso de bioassinaturas, compostas por múltiplos biomarcadores, possa afigurar-se como uma medida particularmente promissora.⁽²²⁾

Distintamente ao que se verifica para os fatores de cariz psicológico, são escassos os estudos que se debruçaram sobre a investigação de marcadores biológicos da transição para a dor

crónica. O desenvolvimento de uma variedade de plataformas de *omica*, veio permitir a análise de uma ampla gama de fatores biológicos (variações no código genético, proteínas, lípidos, metabolitos). Contudo, apesar destes avanços, poucos estudos recorreram a tais plataformas para analisar a potencial associação destes fatores biológicos com a cronificação da dor aguda, tendo apenas analisado um reduzido número de genes e proteínas numa restrita amostra de doentes. ⁽²²⁾

A sobrevida dos doentes oncológicos e a potencial associação desta com a terapêutica opióide utilizada no tratamento da DCrC constituiu um dos temas centrais emergentes desta análise, apesar da análise desta eventual associação não ter configurado um dos objetivos inicialmente definidos. Apesar das evidências pré-clínicas que apontam a uma associação entre a terapêutica opióide e a progressão tumoral parecerem robustas, a medida em que os opioides se constituem como um mediador importante desta progressão ou apenas como meros espectadores neste complexo processo, não pode ainda ser determinada pela análise da literatura disponível.⁽⁷⁾ Efetivamente o atual entendimento acerca dos efeitos adversos, quer da dor, quer da terapêutica opióide, na progressão tumoral e na sobrevida global dos doentes, é no mínimo parco, incompleto, de complexa interpretação, e de todo não definitivo. ⁽⁷⁾ Deste modo, não é de todo claro se a redução da sobrevida observada em doentes oncológicos submetidos a terapêutica opióide é exclusivamente devida ao tratamento com opióides, à DCrC, ou à conjugação de ambos. Considerando o forte impacto da DCrC na QDVRs, e porventura nas *outcomes* do tratamento da DO, a compreensão exata da interceção entre a biologia da dor e a terapêutica opióide com a progressão da DO e sobrevida dos doentes, assumirá grande importância, na medida em que, quer a DCrC, quer o tratamento com opióides, parecem contribuir de forma independente para a redução da sobrevida. ⁽⁷⁾

6. Conclusão

A presente revisão sistemática parece demonstrar que apesar dos mais recentes desenvolvimentos no tratamento cirúrgico do CP, a incidência da DCPTa assume ainda valores elevados, apesar da ampla variabilidade reportada na literatura. O mesmo pode afirmar-se acerca da sua prevalência durante o primeiro ano de pós-operatório em que uma similar variabilidade se verifica. Estas premissas parecem assim apontar à necessidade da criação de modelos clínicos e implementação de estratégias de prevenção, avaliação e tratamento da DCPTa no decurso do primeiro ano de pós-operatório.

Os principais preditores e fatores de risco associados ao desenvolvimento da DCPTa emergentes desta análise foram a idade jovem, o género feminino, a DPO, DCPE, DNPE, a intensidade moderada a severa da DAP, o tipo de procedimento cirúrgico (cirurgia major) mais do que a abordagem cirúrgica, as complicações associadas à incisão cirúrgica e a condição psicológica reportada pelos doentes no perioperatório.

A identificação das regiões anatómicas mais frequentemente afetadas pela DCPTa assim como as suas características mais frequentes assume particular importância. Estudos ulteriores deverão quando possível descrever claramente a localização da dor, a sua intensidade e alterações sensitivas acompanhantes assim como os seus descritores, não olvidando o impacto que esta acarreta na funcionalidade dos indivíduos, com o intuito de melhor caracterizar a natureza da DCPTa. A componente neuropática da DCPTa mostrou-se altamente incidente e prevalente, acrescentando à severidade da dor e contribuindo ativamente para a sua cronificação. A crescente importância atribuída ao seu diagnóstico precoce, será crucial na implementação atempada de estratégias terapêuticas que reduzam o seu impacto na funcionalidade e QDVrS dos doentes de CP.

Constatou-se a existência de uma elevada heterogeneidade nos protocolos usados na literatura, assim como uma ampla variabilidade na definição da DCPTa. Crê-se que a uniformização desta definição poderá contribuir para a generalização dos resultados dos estudos existentes a populações similares, sendo uma das principais sugestões remetidas a investigações futuras pelos estudos analisados. A par do disposto, é igualmente sugerido que investigações futuras atribuam maior ênfase à DCPTa clinicamente relevante, independentemente da sua intensidade isolada.

As estratégias terapêuticas para a DAP parecem assumir um importante impacto no desenvolvimento da DCPC, pelo que uma descrição detalhada da analgesia no pós-operatório, poderá assistir na identificação de variáveis que mitiguem o desenvolvimento da DCPC.

Em suma, a consideração globalmente emergente é a de que será ainda necessário levar a cabo investigação adicional acerca da temática da DCPTa, para que possa ser possível a definição de modelos clínicos capazes de prever o desfecho do processo de *continuum* algico que decorre no

doente submetido a tratamento cirúrgico do CP. O desenvolvimento de tais modelos, a concretizar-se com o nível de fiabilidade e exatidão que a prática clínica demanda, poderá conduzir à melhoria da prática clínica, permitindo a identificação precoce dos indivíduos em risco de DCPTa, a implementação de estratégias preventivas assim como de terapêutica precoce, mitigando assim a cronificação da dor.

A melhoria da prevenção, diagnóstico e tratamento da DCPTa, poderão futuramente constituir-se como importantes pilares da melhoria da QVrS dos doentes de CP.

Apêndice

Lista de Figuras

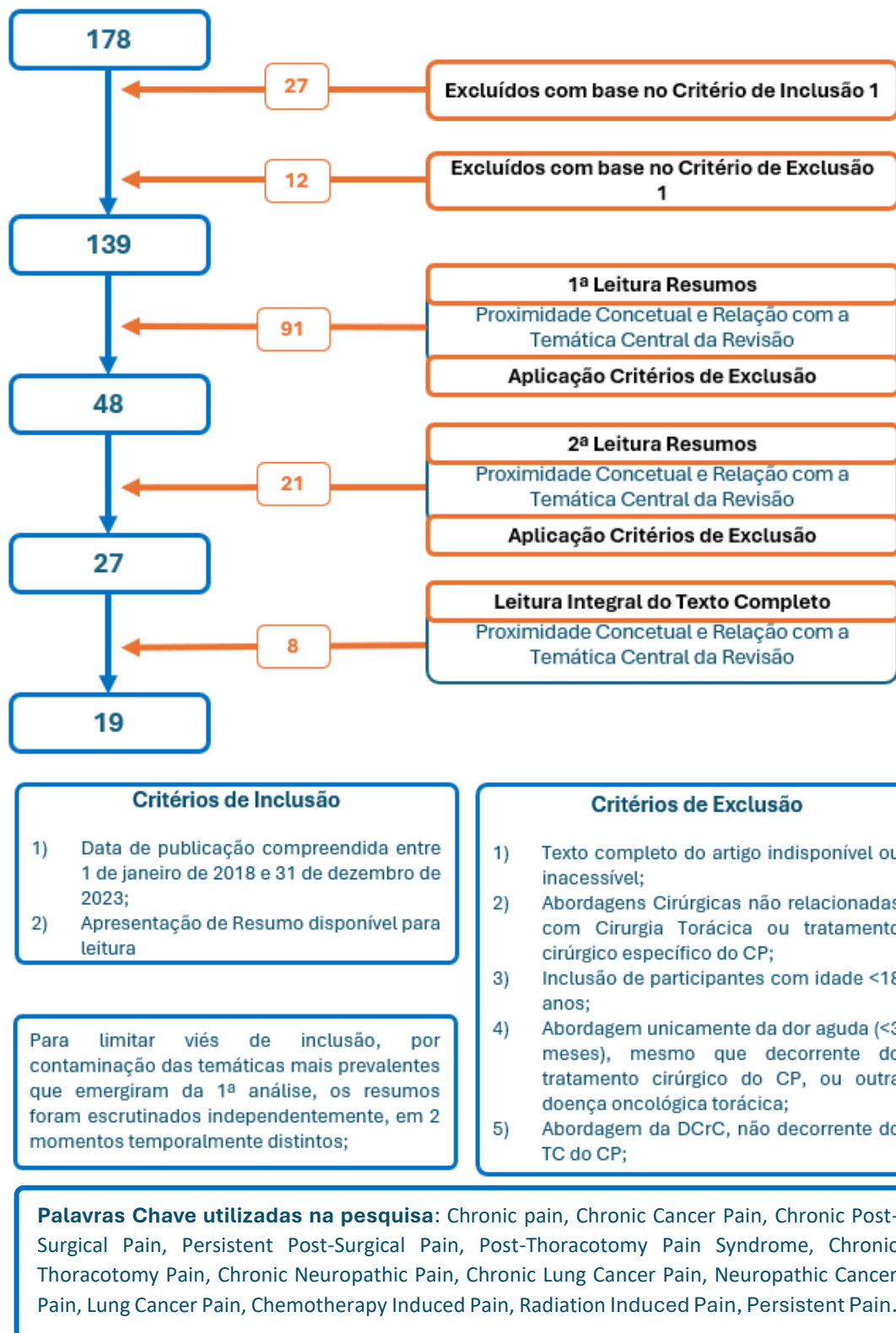


Figura 1: Fluxograma do Processo de Pesquisa e Seleção dos Artigos para Revisão Sistemática

Lista de Tabelas

Tabela I – Artigos Selecionados para Revisão Sistemática

Tabela I – Artigos Selecionados para Revisão					
Ref.	Artigo	Temática Central	Origem	Tipologia	Participantes
4	Standards for the management of cancer-related pain across Europe—A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain	DrC, DrTC, DCrC	EJP - EFIC	Revisão Sistemática	-
5	Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11)	DrC, DrTC, DCrC	PAIN - IASP	Revisão Narrativa	-
6	Pain Prevalence During Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis	DrC, DrTC, DCrC	Pubmed	Revisão Sistemática e Meta-Análise	-
7	Pain, opioid therapy, and survival: a needed discussion	Dor, Opióides e Sobrevida	PAIN - IASP	Revisão	-
10	Trajectories of Pain in Patients Undergoing Lung Cancer Surgery: A Longitudinal Prospective Study	DCPC - Toracotomia	Pubmed	Prospetivo	264
14	Predictors of one-year chronic post-surgical pain trajectories following thoracic surgery	DCPC - Toracotomia	Pubmed	Prospetivo	279
15	The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain	DrC, DrTC, DCrC, DCPC - Toracotomia	Pubmed	Revisão Narrativa	-
16	Neuropathic pain after thoracotomy: Tracking signs and symptoms before and at monthly intervals following surgery	DCPC - Toracotomia	EJP - EFIC	Prospetivo	37
17	Presurgical risk model for chronic postsurgical pain based on 6 clinical predictors: a prospective external validation	DCPC - Toracotomia	PAIN - IASP	Prospetivo	-
18	Rethinking the definition of chronic postsurgical pain: composites of patient-reported pain-related outcomes vs pain intensities alone	DrC, DrTC, DCrC	PAIN - IASP	Prospetivo	2319
19	Pain-related functional interference in patients with chronic neuropathic postsurgical pain: an analysis of registry data	DrC, DrTC, DCrC	PAIN - IASP	Prospetivo	2322
20	Risk factors for persistent pain after breast and thoracic surgeries: a systematic literature review and meta-analysis	DCPC - Toracotomia	PAIN - IASP	Revisão Sistemática e Meta-Análise	-
21	Chronic post-thoracotomy pain after lung cancer surgery: a prospective study of preoperative risk factors	DCPC - Toracotomia	Pubmed	Prospetivo	121
22	Predicting chronic postsurgical pain: current evidence and a novel program to develop predictive biomarker signatures	DCPC - Toracotomia	PAIN - IASP	Revisão Compreensiva	-
24	Identifying Patients at High Risk of Chronic Pain After Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Using Thermal Quantitative Sensory Testing	DCPC - Toracotomia	Pubmed	Prospetivo	111
25	A Prospective Study of Chronic Pain after Thoracic Surgery	DCPC - Toracotomia	Pubmed	Prospetivo	107
26	Persistent opioid use is associated with worse survival after lobectomy for stage I non-small cell lung cancer	Dor, Opióides e Sobrevida	PAIN - IASP	Retrospectivo	2884
73	Neuropathic pain: clinical classification and assessment in patients with pain due to cancer	DrC, DrTC, DCrC, DCN	PAIN - IASP	Prospetivo	350
165	Identifying goals in patients with chronic pain: A European survey	DrC, DrTC, DCrC	EJP - EFIC	Outros	487

Tabela II – Considerações sobre a Incidência e Prevalência da DrC, DCrC, DCPC, DCPTa e DCN

Tabela II – Considerações sobre a Incidência e Prevalência da DrC, DCrC, DCPC, DCPTa e DCN							
Ref.	Temática Central	Abordagem Cirúrgica	n	Incidência DCrC / DCPC	Incidência DCPTa	Prevalência DCPTa	Incidência DCN
4	DrC, DrTC, DCrC	-	-	33-40%	-	-	-
5	DrC, DCrC, DCPC	-	-	-	-	-	-
6	DrC, DrTC, DCrC	-	-	40%	-	-	-
7	Dor, Opióides e Sobrevida	-	-	-	-	-	-
10	DCPC - Toracotomia	TaC, VATS	264	-	92%	69% 1m Pop; 56% aos 5m Pop; 57% 9m Pop; 55% aos 12m POP;	-
14	DCPC - Toracotomia	TaC, VATS	279	-	8.5%	-	-
15	DrC, DrTC, DCrC, DCPC -Toracotomia	-	-	-	5-65%	-	45%
16	DCPC - Toracotomia	TaC	37	-	-	-	19%
17	DCPC - Toracotomia	TaC, RH, HV, HA	1088	-	18.0-22.1%	-	-
18	DrC, DrTC, DCrC	CG, CO, Gin, Obs, NC	2319	3.3%	-	-	-
19	DrC, DrTC, DCrC	TaC, CO, NC, CG; Gin	2322	15.3%	16.1%	-	36.8%
20	DCPC - Toracotomia	TaC, CMI, VATS	-	-	-	30.6% 3m POP; 25.2% 6m POP; 20.7% 12m POP; Cumulativa 22%;	-
21	DCPC - Toracotomia	TaC, VATS,	121	-	10-20%	46.3% aos 6m POP	-
22	DCPC - Toracotomia	-	-	10-70%	-	-	-
24	DCPC - Toracotomia	VATS	111	-	32.7%	-	74.3%
25	DCPC - Toracotomia	TaC, VATS	107	-	47% 3m TaC 33% 6m TaC 29% 3m VATS 25% 6m VATS 34% 3m Combinada TaC e VATS 27% 6m Combinada TaC e VATS	-	20-30%
26	Dor, Opióides e Sobrevida	-	2884	-	-	-	-
73	DrC, DrTC, DCrC, DCN	-	350	-	-	-	20-28.6%
165	DrC, DrTC, DCrC	-	487	-	-	-	-
Legenda: TaC: Toracotomia; VATS: Cirurgia Torácica Vídeo-Assistida; RH: Reparação Hérnia; HV: Histerectomia Vaginal; HA: Histerectomia Abdominal; CO: Cirurgia Ortopédica; CMI: Cirurgia Minimamente Invasiva; NC: Neurocirurgia; CG: Cirurgia Geral; Gin: Cirurgia Ginecológica; Obs: Cirurgia Obstétrica							

Tabela III - Potenciais Biomarcadores da Dor Crónica Pós-Cirúrgica

Tabela III– Potenciais Biomarcadores da Dor Crónica Pós-Cirúrgica	
Genes Candidatos a Biomarcadores	
Moléculas Sinalizadores e Recetores	
• Catecol-O-Metil-Transferase (COMT) • Recetor mu-opioide 1 (MOR1) • Canal de Potássico KCNS1 • Trifosfato de Guanosina Ciclohídrose (GCH1) • Canal de Cálcio dependente da voltagem CACNG	• Recetor Colinérgico CHRNA6 • Recetor Purinérgico P2X7R • Recetor DRD2 da Dopamina • Regulador da Transcrição Ataxina 1 (ATXN1) • Outros genes associados a citocinas, antígenos leucocitários humanos (HLAs)

Tabela IV - Mecanismos e Potenciais Moléculas envolvidas na Progressão Tumoral Induzida por Opióides

Tabela IV – Mecanismos e Potenciais Moléculas envolvidas na Progressão Tumoral Induzida por Opióides	
Genes Candidatos a Biomarcadores	
Moléculas Sinalizadores e Recetores	
Proteína Cínase Ativada por Mitogénios (MAPK)	Promoção do crescimento da célula tumoral;
Proteína Cínase B (PKB)	Promoção da sobrevivência por ativação do sinal de sobrevivência PKB/Akt; Inibição da apoptose
Transdutores de Sinal e Ativadores da Transcrição tipo 3 (STAT3)	Estimulação da expressão de MOR na célula tumoral;
Proteína cínase regulada por sinalização extracelular	Promoção do crescimento da célula tumoral
Ciclina D1	Promoção da progressão co ciclo celular
Mecanismos Potencialmente Implicados	
• Síntese de Óxido Nítrico; • Ativação da Cicloxigenase 2 (COX-2); • Produção de Prostaglandina E2; • Libertação de substância P	• Ativação cruzada do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR); • Ativação cruzada do recetor do fator de crescimento vascular endotelial (VEGFR2); • Ativação mastocitária

Anexo I – Análise Estatística da Pesquisa Sistemática de Artigos de Investigação

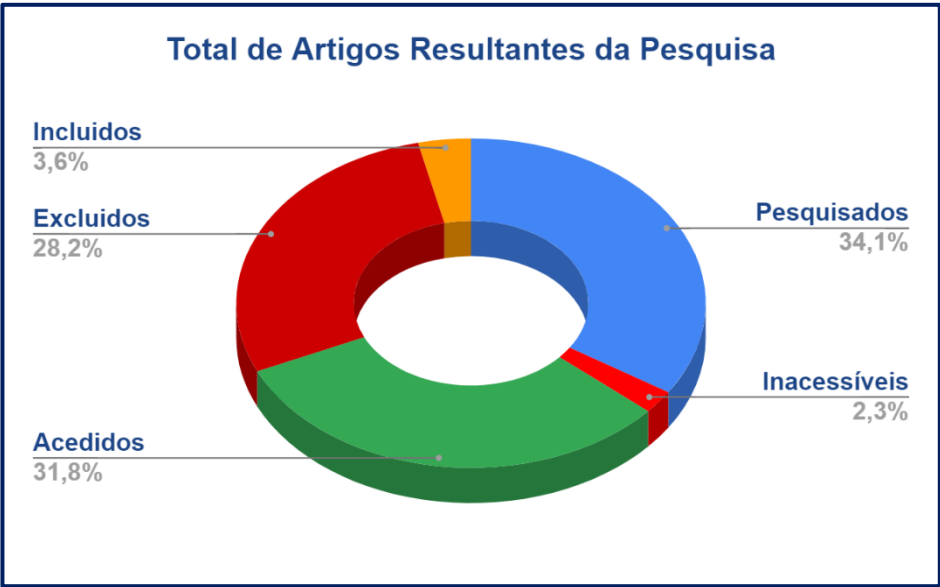


Gráfico 1: Total de Artigos Resultantes da Pesquisa Bibliográfica

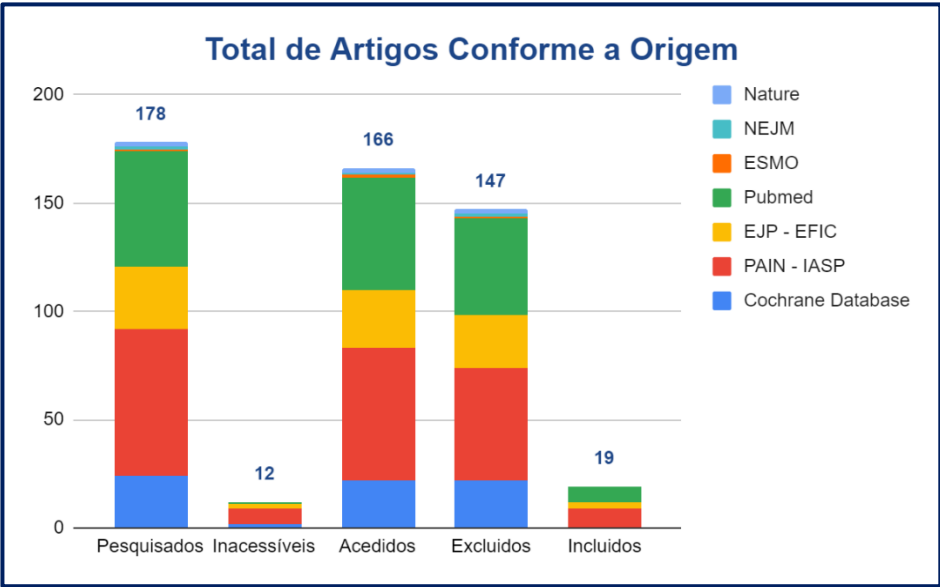


Gráfico 2: Total de Artigos Conforme a Base de Dados de Origem

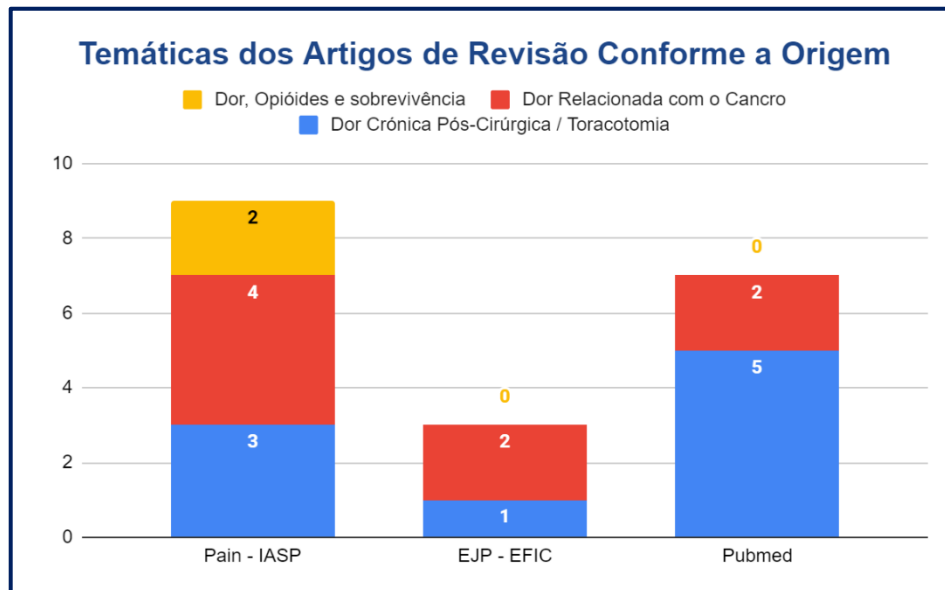


Gráfico 3: Temática Central dos Artigos Conforme a Origem



Gráfico 4: Artigos por Ano de Publicação

Referências Bibliográficas

1. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2017 Jul 1;28: iv1–iv21. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *Ca* [Internet]. 2021 Jan 1;71(1):7–33. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca* [Internet]. 2021 Feb 4;71(3):209–249. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
4. Bennett MI, Eisenberg E, Ahmedzai SH, Bhaskar A, O'Brien T, Mercadante S, Škvarč NK, Vissers K, Wirz S, Wells C, Morlion B. Standards for the management of cancer-related pain across Europe—A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain. *European Journal of Pain* [Internet]. 2019 Jan 6;23(4):660–668. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1346>
5. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* [Internet]. 2019 Jan 1;160(1):19–27. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
6. Evenepoel M, Haenen V, De Baerdemaeker T, Meeus M, Devoogdt N, Dams L, Van Dijck S, Van Der Gucht E, De Groef A. Pain Prevalence During Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pain and Symptom Management* [Internet]. 2022 Mar 1;63(3): e317–e335. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2021.09.011>
7. Novy DM, Nelson DV, Koyyalagunta D, Cata JP, Gupta P, Gupta K. Pain, opioid therapy, and survival: a needed discussion. *Pain* [Internet]. 2019 Nov 1;161(3):496–501. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001736>
8. Zylla D, Kuskowski MA, Gupta K, Gupta P. Association of opioid requirement and cancer pain with survival in advanced non-small cell lung cancer. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2014 Jul 1;113: i109–i116. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/aeu351>
9. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* [Internet]. 2018 Oct 1;29: iv166–iv191. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy152>
10. Gjeilo KH, Oksholm T, Follestad T, Wahba A, Rustøen T. Trajectories of pain in patients undergoing lung cancer surgery: a Longitudinal Prospective study. *Journal of Pain and Symptom Management* [Internet]. 2020 Apr 1;59(4):818–828.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.11.004>
11. Shi Q, Mendoza TR, Dueck AC, Ma H, Zhang J, Qian Y, Bhowmik D, Cleeland CS. Determination of mild, moderate, and severe pain interference in patients with cancer. *Pain* [Internet]. 2017 Mar 4;158(6):1108–1112. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000890>

-
12. Dingemans A m. C, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, Lantuejoul S, Peters S, Reguart N, Rudin CM, De Ruyscher D, Van Schil PE, Vansteenkiste J, Reck M. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2021 Jul 1;32(7):839–853. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.207>
 13. Gül ŞK, Tepetam H, Gül HL. Duloxetine and pregabalin in neuropathic pain of lung cancer patients. *Brain and Behavior* [Internet]. 2020 Jan 22;10(3). Available from: <https://doi.org/10.1002/brb3.1527>
 14. Liu CW, Page MG, Weinrib A, Wong D, Huang A, McRae K, Fiorellino J, Tamir D, Kahn M, Katznelson R, Ladha K, Abdallah F, Cypel M, Yasufuku K, Chan V, Parry M, Khan J, Katz J, Clarke H. Predictors of one year chronic post-surgical pain trajectories following thoracic surgery. *Journal of Anesthesia* [Internet]. 2021 May 18;35(4):505–514. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00540-021-02943-7>
 15. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain* [Internet]. 2019 Jan 1;160(1):45–52. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001413>
 16. Gandhi W, Pomares FB, Naso L, Asenjo J, Schweinhardt P. Neuropathic pain after thoracotomy: Tracking signs and symptoms before and at monthly intervals following surgery. *European Journal of Pain* [Internet]. 2020 May 19;24(7):1269–1289. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1569>
 17. Montes A, Roca G, Cantillo J, Sabate S. Presurgical risk model for chronic postsurgical pain based on 6 clinical predictors: a prospective external validation. *Pain* [Internet]. 2020 Jun 5;161(11):2611–2618. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001945>
 18. Hofer DM, Lehmann T, Zaslansky R, Harnik M, Meissner W, Stüber F, Stamer UM. Rethinking the definition of chronic postsurgical pain: composites of patient-reported pain-related outcomes vs pain intensities alone. *Pain* [Internet]. 2022 Apr 19;163(12):2457–2465. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002653>
 19. Stamer UM, Ehrler M, Lehmann T, Meissner W, Fletcher D. Pain-related functional interference in patients with chronic neuropathic postsurgical pain: an analysis of registry data. *Pain* [Internet]. 2019 Mar 21;160(8):1856–1865. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001560>
 20. Lim J, Chen D, McNicol E, Sharma L, Varaday G, Sharma A, Wilson E, Wright-Yatsko T, Yaeger L, Gilron I, Finnerup NB, Haroutounian S. Risk factors for persistent pain after breast and thoracic surgeries: a systematic literature review and meta-analysis. *Pain* [Internet]. 2021 Apr 5;163(1):3–20. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002301>
 21. Danielsen AV, Andreasen JJ, Dinesen B, Hansen J, Petersen KKS, Simonsen C, Arendt-Nielsen L. Chronic post-thoracotomy pain after lung cancer surgery: a prospective study of preoperative risk factors. *Scandinavian Journal of Pain* [Internet]. 2023 Jun 19;23(3):501–510. Available from: <https://doi.org/10.1515/sjpain-2023-0016>
 22. Sluka KA, Wager TD, Sutherland SP, Labosky PA, Balach T, Bayman EO, Berardi G, Brummett CM, Burns J, Buvanendran A, Caffo B, Calhoun VD, Clauw D, Chang A, Coffey CS, Dailey DL, Ecklund D, Fiehn O, Fisch KM, Law L a. F, Harris RE, Harte SE, Howard TD, Jacobs J, Jacobs JM, Jepsen K, Johnston N, Langefeld CD, Laurent LC, Lenzi R, Lindquist MA, Lokshin A, Kahn A, McCarthy RJ, Olivier M, Porter L, Qian WJ, Sankar CA, Satterlee J,

-
- Swensen AC, Vance CGT, Waljee J, Wandner LD, Williams DA, Wixson RL, Zhou ZJ. Predicting chronic postsurgical pain: current evidence and a novel program to develop predictive biomarker signatures. *Pain* [Internet]. 2023 Jun 15;164(9):1912–1926. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002938>
23. Springer JS, Karlsson P, Madsen CS, Johnsen B, Finnerup NB, Jensen TS, Nikolajsen L. Functional and structural assessment of patients with and without persistent pain after thoracotomy. *European Journal of Pain* [Internet]. 2016 Jul 28;21(2):238–249. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.919>
 24. Wang G, He M, Ji XL, Wang XL, Feng Y. Identifying patients at high risk of chronic pain after Video-Assisted Thoracoscopic Surgery using thermal quantitative sensory testing. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* [Internet]. 2022 Aug 1;36(8):2406–2411. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.03.015>
 25. Bayman EO, Parekh KR, Keech J, Selte A, Brennan TJ. A Prospective Study of Chronic Pain after Thoracic Surgery. *Anesthesiology* [Internet]. 2017 May 1;126(5):938–951. Available from: <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000001576>
 26. Nelson DB, Cata JP, Niu J, Mitchell KG, Vaporciyan AA, Antonoff MB, Hofstetter WL, Giordano SH, Sepesi B, Mehran RJ, Rice DC. Persistent opioid use is associated with worse survival after lobectomy for stage I non-small cell lung cancer. *Pain* [Internet]. 2019 May 29;160(10):2365–2373. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001630>
 27. Valenti V, Rossi R, Scarpi E, Dall'Agata M, Bassi I, Cravero P, La Manna G, Magnoni G, Marchello M, Mosconi G, Nanni O, Nava S, Pallotti MC, Rapposelli IG, Ricci M, Scrivo A, Spazzoli A, Valenti D, Zambianchi L, Caraceni A, Maltoni M. Identification of palliative care needs and prognostic factors of survival in tailoring appropriate interventions in advanced oncological, renal and pulmonary diseases: a prospective observational protocol. *BMJ Open* [Internet]. 2023 May 1;13(5):e065971. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-065971>
 28. Ohashi K, Suzuki H, Sata Y, Tanaka K, Yamamoto T, Sakairi Y, Wada H, Nakajima T, Nozaki-Taguchi N, Isono S, Shiko Y, Kawasaki Y, Yoshino I. Postoperative pain and quality of life after lung cancer surgery: a prospective observational study. *Annals of Palliative Medicine* [Internet]. 2023 Mar 1;12(2):346–355. Available from: <https://doi.org/10.21037/apm-22-207>
 29. Lu Y, Ding H, Shao C, Wang N, Shi J, Lian C, Wu J, Shangguan W. Effect of lidocaine perioperative infusion on chronic postsurgical pain in patients undergoing thoracoscopic radical pneumonectomy. *BMC Anesthesiology* [Internet]. 2022 Aug 9;22(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01795-2>
 30. Campisi A, Ciarrocchi AP, Grani G, Argnani D, Trotta M, Nesci J, Davoli F, Stella F, Salvi M. Totally thoracoscopic versus standard VATS lobectomies: perioperative differences. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery* [Internet]. 2022 Feb 28;70(7):642–650. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11748-022-01787-6>
 31. Peng J, Wang Z, Ma L, Ma W, Liu G, Zhang H, Wang Q, Zhu B, Zhao L. Incidence and influencing factors of chronic postthoracotomy pain in lung tumor patients. *Journal of Healthcare Engineering* [Internet]. 2022 Feb 24;2022:1–7. Available from: <https://doi.org/10.1155/2022/7584481>
 32. Takenaka S, Saeki A, Sukenaga N, Ueki R, Kariya N, Tatara T, Hirose M. Acute and chronic neuropathic pain profiles after video-assisted thoracic surgery. *Medicine* [Internet]. 2020 Mar 1;99(13): e19629. Available from: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019629>
-

-
33. Yoon S, Hong WP, Joo H, Kim H, Park S, Bahk JH, Lee HJ. Long-term incidence of chronic postsurgical pain after thoracic surgery for lung cancer: a 10-year single-center retrospective study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* [Internet]. 2020 Mar 17;45(5):331–336. Available from: <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-101292>
 34. Expósito-Vizcaíno S, Sánchez-Rodríguez E, Miró J. The role of physical, cognitive and social factors in pain interference with activities of daily living among individuals with chronic cancer pain. *European Journal of Cancer Care* [Internet]. 2019 Dec 11;29(2). Available from: <https://doi.org/10.1111/ecc.13203>
 35. Khoronenko V, Baskakov D, Leone M, Malanova A, Ryabov A, Pikin O, Golovashchenko M. Influence of regional anesthesia on the rate of chronic postthoracotomy pain syndrome in lung cancer patients. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* [Internet]. 2018 Jan 1;24(4):180–186. Available from: <https://doi.org/10.5761/atcs.oa.18-00044>
 36. Sugiyama Y, Iida H, Amaya F, Matsuo K, Matsuoka Y, Kojima K, Matsuno F, Hamaguchi T, Iseki M, Yamaguchi K, Takahashi Y, Hara A, Sugawara Y, Kawamata M, Tanaka S, Inagaki Y, Otsuki A, Yamazaki M, Ito H. Prevalence of chronic postsurgical pain after thoracotomy and total knee arthroplasty: a retrospective multicenter study in Japan (Japanese Study Group of Subacute Postoperative Pain). *Journal of Anesthesia* [Internet]. 2018 Mar 9;32(3):434–438. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2481-0>
 37. Werner MU, Bischoff JM. Persistent Postsurgical Pain: Evidence from Breast Cancer Surgery, Groin Hernia Repair, and Lung Cancer Surgery. *Current topics in behavioral neurosciences* [Internet]. 2014. p. 3–29. Available from: https://doi.org/10.1007/7854_2014_285
 38. Avery KNL, Blazeby JM, Chalmers KA, Batchelor TJP, Casali G, Internullo E, Krishnadas R, Evans C, West D. Impact on Health-Related Quality of Life of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for lung Cancer. *Annals of Surgical Oncology* [Internet]. 2019 Dec 1;27(4):1259–1271. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08090-4>
 39. Vujadinovic ST, Ilic N, Selakovic I, Nedeljkovic U, Krstic N, Mujovic N, Raspopovic ED, Jovanovic D. TENS improves Cisplatin-Induced neuropathy in lung cancer patients. *Medicina* [Internet]. 2022 Oct 6;58(10):1405. Available from: <https://doi.org/10.3390/medicina58101405>
 40. Hansson P, Baron R, Stubhaug A. Acute neuropathic pain: equivalent or different to chronic neuropathic pain? A call for gathering of scientifically based information on acute neuropathic pain. *Pain* [Internet]. 2019 Jul 3;160(11):2413–2414. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001650>
 41. Gewandter JS, Smith SM, Dworkin RH, Turk DC, Gan TJ, Gilron I, Hertz S, Katz NP, Markman JD, Raja SN, Rowbotham MC, Stacey BR, Strain EC, Ward DS, Farrar JT, Kroenke K, Rathmell JP, Rauck R, Brown C, Cowan P, Edwards RR, Eisenach JC, Ferguson M, Freeman R, Gray R, Giblin K, Grol-Prokopczyk H, Haythornthwaite J, Jamison RN, Martel M, McNicol E, Oshinsky ML, Sandbrink F, Scholz J, Scranton R, Simon LS, Steiner D, Verburg K, Wasan AD, Wentworth K. Research approaches for evaluating opioid sparing in clinical trials of acute and chronic pain treatments: Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials recommendations. *Pain* [Internet]. 2021 Apr 8;162(11):2669–2681. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002283>
 42. Wang Q, Liu Z, Tang S, Wu Z. Morphine suppresses the immune function of lung cancer by up-regulating MAEL expression. *BMC Pharmacology & Toxicology* [Internet]. 2022 Dec 7;23(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s40360-022-00632-z>
-

-
43. Yeo H, Choi JW, Lee S, Sim WS, Park SJ, Jeong H, Yang M, Ahn HJ, Kim JA, Lee EJ. The Lack of Analgesic Efficacy of Nefopam after Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for Lung Cancer: A Randomized, Single-Blinded, Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2022 Aug 18;11(16):4849. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm11164849>
 44. Oh TK, Kim HG, Song IA. New, long-term opioid use after lung cancer surgery is associated with reduced 2-year survival: a retrospective population-based cohort study in South Korea. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* [Internet]. 2022 Sep 12;47(11):678–683. Available from: <https://doi.org/10.1136/rapm-2022-103769>
 45. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wordliczek J. Bone pain in cancer patients: Mechanisms and current treatment. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2019 Nov 30;20(23):6047. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms20236047>
 46. Wang K, Gu Y, Liao Y, Bang S, Donnelly CR, Chen O, Tao X, Mirando AJ, Hilton MJ, Ji RR. PD-1 blockade inhibits osteoclast formation and murine bone cancer pain. *the Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2020 Jun 2;130(7):3603–3620. Available from: <https://doi.org/10.1172/jci133334>
 47. Tanaka K, Kondo T, Narita M, Muta T, Yoshida S, Sato D, Suda Y, Hamada Y, Shimizu T, Kuzumaki N, Narita M. Cancer aggravation due to persistent pain signals with the increased expression of pain-related mediators in sensory neurons of tumor-bearing mice. *Molecular Brain* [Internet]. 2023 Feb 3;16(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13041-023-01001-5>
 48. Fan LJ, Kan HM, Chen XT, Sun YY, Chen LP, Shen W. Vascular endothelial growth factor-A/vascular endothelial growth factor2 signaling in spinal neurons contributes to bone cancer pain. *Molecular Pain* [Internet]. 2022 Jan 1;18:174480692210758. Available from: <https://doi.org/10.1177/17448069221075891>
 49. Mantyh PW. Bone cancer pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* [Internet]. 2014 Jun 1;8(2):83–90. Available from: <https://doi.org/10.1097/spc.0000000000000048>
 50. Demuth M. Opioidrotation bei „mixed pain“ in der Tumorschmerztherapie. *Wiener Medizinische Wochenschrift* [Internet]. 2021 Oct 1;172(7–8):161–166. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10354-021-00889-9>
 51. Andriessen AS, Donnelly CR, Ji RR. Reciprocal interactions between osteoclasts and nociceptive sensory neurons in bone cancer pain. *Pain Reports* [Internet]. 2021 Jan 1;6(1):e867. Available from: <https://doi.org/10.1097/pr9.0000000000000867>
 52. Kyte SL, Toma W, Bagdas D, Meade JA, Schurman LD, Lichtman AH, Chen ZJ, Del Fabbro E, Fang X, Bigbee JW, Damaj MI, Gewirtz DA. Nicotine prevents and reverses Paclitaxel-Induced mechanical allodynia in a mouse model of CIPN. *the Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [Internet]. 2017 Oct 17;364(1):110–119. Available from: <https://doi.org/10.1124/jpet.117.243972>
 53. Zhou XY, Liu XY, Li Z, Guo XH. [Research progress on antitumor effect and molecular mechanism of capsaicin]. *PubMed* [Internet]. 2022 Aug 1;47(16):4277–4283. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36046853>
 54. Quintão NLM, Santin JR, Stoeberl LC, Corrêa TP, Melato J, Costa R. Pharmacological Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain: PPAR γ Agonists as a promising
-

-
- tool. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2019 Aug 28;13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00907>
55. Hammond EA, Pitz M, Shay B. Neuropathic Pain in Taxane-Induced Peripheral Neuropathy: Evidence for exercise in treatment. *Neurorehabilitation and Neural Repair* [Internet]. 2019 Jul 25;33(10):792–799. Available from: <https://doi.org/10.1177/1545968319860486>
 56. Rallis, Thomas & Papazisis, Georgios & Kesisoglou, Isaak & Paliouras, Dimitrios & Lazopoulos, A & Gogakos, A & Schizas, Nikolaos & Krimiotis, Dimitris & Barbetakis, Nikolaos & Mironidou-Tzouveleki, Maria. (2019). The importance of postoperative analgesia after major thoracic surgery interventions, protocols, applications, and the following evaluation of the patient's quality of life. *Hellenic journal of nuclear medicine*. 22 Suppl 2. 105-112. Available from: <https://www.iasp-pain.org/publications/pain-research-forum/papers-of-the-week/paper/129801-importance-postoperative-analgesia-after-major-thoracic-surgery-interventions/>
 57. Yu Y, Cui L, Qian L, Lei M, Bao Q, Zeng Q, Chen Z, Xu S, Xie J. Efficacy of perioperative intercostal analgesia via a multimodal analgesic regimen for chronic Post-Thoracotomy pain during postoperative Follow-Up: a Big-Data, Intelligence Platform-Based Analysis. *Journal of Pain Research* [Internet]. 2021 Jul 1;Volume 14:2021–2028. Available from: <https://doi.org/10.2147/jpr.s303610>
 58. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wordliczek J. Bone pain in cancer patients: Mechanisms and current treatment. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2019 Nov 30;20(23):6047. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms20236047>
 59. Wang K, Donnelly CR, Jiang C, Liao Y, Luo X, Tao X, Bang S, McGinnis A, Lee M, Hilton MJ, Ji RR. STING suppresses bone cancer pain via immune and neuronal modulation. *Nature Communications* [Internet]. 2021 Jul 27;12(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24867-2>
 60. Paice JA. A delicate balance: risks vs benefits of opioids in cancer pain. *Pain* [Internet]. 2019 Dec 4;161(3):459–460. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001773>
 61. Lederman D, Easwar J, Feldman J, Shapiro V. Anesthetic considerations for lung resection: preoperative assessment, intraoperative challenges and postoperative analgesia. *Annals of Translational Medicine* [Internet]. 2019 Aug 1;7(15):356. Available from: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.03.67>
 62. Grosen K, Petersen GL, Pfeiffer-Jensen M, Hoejsgaard A, Pilegaard HK. Persistent post-surgical pain following anterior thoracotomy for lung cancer: a cross-sectional study of prevalence, characteristics and interference with functioning†. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* [Internet]. 2012 Apr 20;43(1):95–103. Available from: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs159>
 63. Wildgaard K, Ravn J, Nikolajsen L, Jakobsen E, Jensen TS, Kehlet H. Consequences of persistent pain after lung cancer surgery: a nationwide questionnaire study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica/Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [Internet]. 2010 Nov 15;55(1):60–68. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2010.02357.x>
 64. Nelson DB, Niu J, Mitchell KG, Sepesi B, Hofstetter WL, Antonoff MB, Giordano SH, Mehran RJ, Rice DC. Persistent opioid use among the elderly after lung resection: a SEER-Medicare study. ~ the *Annals of Thoracic Surgery* [Internet]. 2020 Jan 1;109(1):194–202. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.06.095>
-

-
65. Imperatori A, Grande A, Castiglioni M, Gasperini L, Faini A, Spampatti S, Nardecchia E, Terzaghi L, Dominioni L, Rotolo N. Chest pain control with kinesiography taping after lobectomy for lung cancer: initial results of a randomized placebo-controlled study. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* [Internet]. 2016 Apr 29;23(2):223–230. Available from: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw110>
 66. Brescia AA, Harrington CA, Mazurek AA, Ward ST, Lee JSJ, Hu HM, Brummett CM, Waljee JF, Lagisetty PA, Lagisetty KH. Factors associated with new persistent opioid usage after lung resection. *the Annals of Thoracic Surgery* [Internet]. 2019 Feb 1;107(2):363–368. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.08.057>
 67. Poghosyan H, Sheldon LK, Leveille SG, Cooley ME. Health-related quality of life after surgical treatment in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review. *Lung Cancer* [Internet]. 2013 Jul 1;81(1):11–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.03.013>
 68. Grosen K, Drewes AM, Hojsgaard A, Pfeiffer-Jensen M, Hjortdal VE, Pilegaard HK. Perioperative gabapentin for the prevention of persistent pain after thoracotomy: a randomized controlled trial. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* [Internet]. 2014 Feb 26;46(1):76–85. Available from: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu032>
 69. Oksholm T, Rustoen T, Cooper B, Paul SM, Solberg S, Henriksen K, Kongerud JS, Miaskowski C. Trajectories of symptom occurrence and severity from before through five months after lung cancer surgery. *Journal of Pain and Symptom Management* [Internet]. 2015 Jun 1;49(6):995–1015. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.11.297>
 70. Shaw A, Keefe FJ. Genetic and environmental determinants of postthoracotomy pain syndrome. *Current Opinion in Anesthesiology, With Evaluated MEDLINE/Current Opinion in Anaesthesiology* [Internet]. 2008 Feb 1;21(1):8–11. Available from: <https://doi.org/10.1097/aco.0b013e3282f2daa2>
 71. Guastella V, Mick G, Soriano C, Vallet L, Escande G, Dubray C, Eschali r A. A prospective study of neuropathic pain induced by thoracotomy: Incidence, clinical description, and diagnosis. *Pain* [Internet]. 2011 Jan 1;152(1):74–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.004>
 72. Mutter RW, Liu F, Abreu A, Yorke E, Jackson A, Rosenzweig KE. Dose–Volume parameters predict for the development of chest wall pain after stereotactic body radiation for lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* [Internet]. 2012 Apr 1;82(5):1783–1790. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.03.053>
 73. Shkodra M, Brunelli C, Zecca E, Formaglio F, Bracchi P, Lo Dico S, Caputo M, Kaasa S, Caraceni A. Neuropathic pain: clinical classification and assessment in patients with pain due to cancer. *Pain* [Internet]. 2020 Sep 14;162(3):866–874. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002076>
 74. Campisi A, Ciarrocchi AP, Grani G, Argnani D, Trotta M, Nesci J, Davoli F, Stella F, Salvi M. Totally thoracoscopic versus standard VATS lobectomies: perioperative differences. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery* [Internet]. 2022 Feb 28;70(7):642–650. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11748-022-01787-6>
 75. Serednicki WT, Wrzosek A, Woron J, Garlicki J, Dobrogowski J, Jakowicka-Wordliczek J, Wordliczek J, Zajackowska R. Topical clonidine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Library* [Internet]. 2022 May 19;2022(5). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010967.pub3>
-

-
76. O'Connell NE, Ferraro MC, Gibson W, Rice AS, Vase L, Coyle D, Eccleston C. Implanted spinal neuromodulation interventions for chronic pain in adults. Cochrane Library [Internet]. 2021 Dec 2;2022(4). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013756.pub2>
 77. Li Y, Ma J, Lu G, Dou Z, Knaggs R, Xia J, Zhao S, Dong S, Yang L. Hydromorphone for cancer pain. Cochrane Library [Internet]. 2021 Aug 5;2021(8). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011108.pub3>
 78. De C Williams AC, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. Cochrane Library [Internet]. 2020 Aug 14;2021(11). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007407.pub4>
 79. Gibson W, Wand BM, Meads C, Catley MJ, O'Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain - an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Library [Internet]. 2019 Apr 3; Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011890.pub3>
 80. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Library [Internet]. 2019 Jan 23; Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007076.pub3>
 81. Doleman B, Leonardi-Bee J, Heinink TP, Bhattacharjee D, Lund JN, Williams JP. Pre-emptive and preventive opioids for postoperative pain in adults undergoing all types of surgery. Cochrane Library [Internet]. 2018 Dec 3;2018(12). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012624.pub2>
 82. Fisher E, Law E, Dudeney J, Palermo TM, Stewart G, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. Cochrane Library [Internet]. 2018 Oct 1;2020(10). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003968.pub5>
 83. O'Connell NE, Marston L, Spencer S, DeSouza LH, Wand BM. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. Cochrane Library [Internet]. 2018 Apr 13; Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008208.pub5>
 84. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Library [Internet]. 2018 Mar 7;2020(7). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012182.pub2>
 85. Vasconcellos VF, Marta GN, Da Silva EM, Gois AF, De Castria TB, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Library [Internet]. 2020 Jan 13;2020(1). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009256.pub3>
 86. Zhou M, Chen N, He L, Yang M, Zhu C, Wu F. Oxcarbazepine for neuropathic pain. Cochrane Library [Internet]. 2017 Dec 2;2017(12). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007963.pub3>
 87. Els C, Jackson TD, Hagtvedt R, Kunyk D, Sonnenberg B, Lappi VG, Straube S. High-dose opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Library [Internet]. 2023 Mar 24;2023(3). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012299.pub3>
 88. Hickey M, Barry D, Redito J, Anand N, Bianchi N, Reneman M, Escorpizo R. Content validity of patient-reported outcome measures for patients with chronic pain: considering the patient's perspective. Pain [Internet]. 2022 May 15;164(2):252–257. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002714>

-
89. Kleykamp BA, Dworkin RH, Turk DC, Bhagwagar Z, Cowan P, Eccleston C, Ellenberg SS, Evans SR, Farrar JT, Freeman RL, Garrison LP, Gewandter JS, Goli V, Iyengar S, Jadad AR, Jensen MP, Junor R, Katz NP, Kesslak JP, Kopecky EA, Lissin D, Markman JD, McDermott MP, Mease PJ, O'Connor AB, Patel KV, Raja SN, Rowbotham MC, Sampaio C, Singh JA, Steigerwald I, Strand V, Tive LA, Tobias J, Wasan AD, Wilson HD. Benefit–risk assessment and reporting in clinical trials of chronic pain treatments: IMMPACT recommendations. *Pain* [Internet]. 2021 Sep 9;163(6):1006–1018. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002475>
 90. Jacobson KA, Giancotti LA, Lauro F, Mufti F, Salvemini D. Treatment of chronic neuropathic pain: purine receptor modulation. *Pain* [Internet]. 2020 Mar 13;161(7):1425–1441. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001857>
 91. Smith SM, Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, Eccleston C, Farrar JT, Rowbotham MC, Bhagwagar Z, Burke LB, Cowan P, Ellenberg SS, Evans SR, Freeman RL, Garrison LP, Iyengar S, Jadad A, Jensen MP, Junor R, Kamp C, Katz NP, Kesslak JP, Kopecky EA, Lissin D, Markman JD, Mease PJ, O'Connor AB, Patel KV, Raja SN, Sampaio C, Schoenfeld D, Singh J, Steigerwald I, Strand V, Tive LA, Tobias J, Wasan AD, Wilson HD. Interpretation of chronic pain clinical trial outcomes: IMMPACT recommended considerations. *Pain* [Internet]. 2020 Jun 8;161(11):2446–2461. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001952>
 92. Gewandter JS, Smith SM, Dworkin RH, Turk DC, Gan TJ, Gilron I, Hertz S, Katz NP, Markman JD, Raja SN, Rowbotham MC, Stacey BR, Strain EC, Ward DS, Farrar JT, Kroenke K, Rathmell JP, Rauck R, Brown C, Cowan P, Edwards RR, Eisenach JC, Ferguson M, Freeman R, Gray R, Giblin K, Grol-Prokopczyk H, Haythornthwaite J, Jamison RN, Martel M, McNicol E, Oshinsky ML, Sandbrink F, Scholz J, Scranton R, Simon LS, Steiner D, Verburg K, Wasan AD, Wentworth K. Research approaches for evaluating opioid sparing in clinical trials of acute and chronic pain treatments: Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials recommendations. *Pain* [Internet]. 2021 Apr 8;162(11):2669–2681. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002283>
 93. Russo MA, Baron R, Dickenson AH, Kern KU, Santarelli DM. Ambroxol for neuropathic pain: hiding in plain sight? *Pain* [Internet]. 2022 May 17;164(1):3–13. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002693>
 94. Katz N, Dworkin RH, North R, Thomson S, Eldabe S, Hayek SM, Kopell BH, Markman J, Rezaei A, Taylor RS, Turk DC, Buchser E, Fields H, Fiore G, Ferguson M, Gewandter J, Hilker C, Jain R, Leitner A, Loeser J, McNicol E, Nurmikko T, Shipley J, Singh R, Trescot A, Van Dongen R, Venkatesan L. Research design considerations for randomized controlled trials of spinal cord stimulation for pain: Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials/Institute of Neuromodulation/International Neuromodulation Society recommendations. *Pain* [Internet]. 2021 Jan 18;162(7):1935–1956. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002204>
 95. Grøvre L, Hasvik E, Haugen AJ. Impact of rescue medication in placebo-controlled trials of pharmacotherapy for neuropathic pain and low back pain. *Pain* [Internet]. 2021 Jun 17;163(3):e417–e425. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002380>
 96. Borsook D, Youssef AM, Simons L, Elman I, Eccleston C. When pain gets stuck: the evolution of pain chronification and treatment resistance. *Pain* [Internet]. 2018 Sep 17;159(12):2421–2436. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001401>
-

-
97. Bruno K, Woller SA, Miller YI, Yaksh TL, Wallace M, Beaton G, Chakravarthy K. Targeting toll-like receptor-4 (TLR4)—an emerging therapeutic target for persistent pain states. *Pain* [Internet]. 2018 Jun 7;159(10):1908–1915. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001306>
 98. Hohenschurz-Schmidt DJ, Cherkin D, Rice ASC, Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, Bair MJ, DeBar LL, Edwards RR, Farrar JT, Kerns RD, Markman JD, Rowbotham MC, Sherman KJ, Wasan AD, Cowan P, Desjardins P, Ferguson M, Freeman R, Gewandter JS, Gilron I, Grol-Prokopczyk H, Hertz SH, Iyengar S, Kamp C, Karp BI, Kleykamp BA, Loeser JD, Mackey S, Malamut R, McNicol E, Patel KV, Sandbrink F, Schmader K, Simon L, Steiner DJ, Veasley C, Vollert J. Research objectives and general considerations for pragmatic clinical trials of pain treatments: IMMPACT statement. *Pain* [Internet]. 2023 Mar 22;164(7):1457–1472. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002888>
 99. Bulls HW, Chu E, Goodin BR, Liebschutz JM, Wozniak A, Schenker Y, Merlin JS. Framework for opioid stigma in cancer pain. *Pain* [Internet]. 2021 May 13;163(2):e182–e189. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002343>
 100. Mun CJ, Suk HW, Davis MC, Karoly P, Finan P, Tennen H, Jensen MP. Investigating intraindividual pain variability: methods, applications, issues, and directions. *Pain* [Internet]. 2019 May 22;160(11):2415–2429. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001626>
 101. Roux L, Gustin SM, Newton-John TRO. To persist or not to persist? The dilemma of goal adjustment in chronic pain. *Pain* [Internet]. 2021 Sep 27;163(5):820–823. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002503>
 102. De C Williams AC, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Evidence-based psychological interventions for adults with chronic pain: precision, control, quality, and equipoise. *Pain* [Internet]. 2021 Mar 25;162(8):2149–2153. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002273>
 103. Shiers S, Price TJ. Molecular, circuit, and anatomical changes in the prefrontal cortex in chronic pain. *Pain* [Internet]. 2020 Jun 12;161(8):1726–1729. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001897>
 104. Mazereeuw G, Sullivan MD, Juurlink DN. Depression in chronic pain: might opioids be responsible? *Pain* [Internet]. 2018 Jun 13;159(11):2142–2145. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001305>
 105. Moore RA, Fisher E, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, Haroutounian S, Krane E, Rice ASC, Rowbotham M, Wallace M, Eccleston C. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management: an overview of systematic reviews. *Pain* [Internet]. 2020 May 28;162(1):S67–S79. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001941>
 106. Trost Z, France C, Anam M, Shum C. Virtual reality approaches to pain: toward a state of the science. *Pain* [Internet]. 2020 Aug 27;162(2):325–331. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002060>
 107. Gilron I, Blyth F, Smith BH. Translating clinical trials into improved real-world management of pain: convergence of translational, population-based, and primary care research. *Pain* [Internet]. 2019 Aug 19;161(1):36–42. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001684>
 108. Ballantyne JC, Koob GF. Allostasis theory in opioid tolerance. *Pain* [Internet]. 2021 Mar 22;162(9):2315–2319. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002280>
-

-
109. Palada V, Gilron I, Canlon B, Svensson CI, Kalso E. The circadian clock at the intercept of sleep and pain. *Pain* [Internet]. 2019 Dec 20;161(5):894–900. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001786>
 110. Honzel E, Murthi S, Brawn-Cinani B, Colloca G, Kier C, Varshney A, Colloca L. Virtual reality, music, and pain: developing the premise for an interdisciplinary approach to pain management. *Pain* [Internet]. 2019 Feb 25;160(9):1909–1919. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001539>
 111. Ballantyne JC, Sullivan MD, Koob GF. Refractory dependence on opioid analgesics. *Pain* [Internet]. 2019 Aug 10;160(12):2655–2660. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001680>
 112. Kjær SW, Rice ASC, Wartolowska K, Vase L. Neuromodulation: more than a placebo effect? *Pain* [Internet]. 2019 Oct 18;161(3):491–495. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001727>
 113. Hentsch L, Stancu P, Allali G, Lövblad KO, Lobrinus JA, Cocetta S, Pautex S, Uginet M, Serratrice J, Coen M. Decrease in pain perception during acute SARS-CoV-2 infection: a case series. *Pain* [Internet]. 2021 Oct 11;163(6):1019–1022. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002512>
 114. Yamaguchi S, Terahara T, Okawa K, Inakura H. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study to evaluate the efficacy and safety of newly developed diclofenac patches in patients with cancer pain. *Pain* [Internet]. 2021 Sep 25;163(7):1303–1312. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002494>
 115. Mohiuddin M, Blyth FM, Degenhardt L, Di Forti M, Eccleston C, Haroutounian S, Moore A, Rice ASC, Wallace M, Park R, Gilron I. General risks of harm with cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine possibly relevant to patients receiving these for pain management: an overview of systematic reviews. *Pain* [Internet]. 2020 Jul 13;162(1):S80–S96. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002000>
 116. Miettinen T, Sverloff J, Lappalainen OP, Linton SJ, Sipilä K, Kalso E. Sleep problems in pain patients entering tertiary pain care: the role of pain-related anxiety, medication use, self-reported diseases, and sleep disorders. *Pain* [Internet]. 2021 Sep 23;163(7):e812–e820. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002497>
 117. Ma J, Goodwani S, Acton PJ, Buggia-Prevot V, Kesler SR, Jamal I, Mahant ID, Liu Z, Mseeh F, Roth BL, Chakraborty C, Peng B, Wu Q, Jiang Y, Le K, Soth MJ, Jones P, Kavelaars A, Ray WJ, Heijnen CJ. Inhibition of dual leucine zipper kinase prevents chemotherapy-induced peripheral neuropathy and cognitive impairments. *Pain* [Internet]. 2021 Apr 15;162(10):2599–2612. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002256>
 118. Chen LH, Yeh YM, Chen YF, Hsu YH, Wang HH, Lin PC, Chang LY, Lin CCK, Chang MS, Shen MR. Targeting interleukin-20 alleviates paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Pain* [Internet]. 2020 Feb 11;161(6):1237–1254. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001831>
 119. Landmark T, Romundstad P, Butler S, Kaasa S, Borchgrevink P. Development and course of chronic widespread pain: the role of time and pain characteristics (the HUNT pain study). *Pain* [Internet]. 2019 Apr 10;160(9):1976–1981. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001585>
 120. O'Neill A, O'Sullivan K, O'Keeffe M, Hannigan A, Walsh C, Purtill H. Development of pain in older adults: a latent class analysis of biopsychosocial risk factors. *Pain* [Internet]. 2018
-

-
- Apr 23;159(8):1631–1640. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001251>
121. Eiamtanasate S, Smithiseth K, Zinboonyahgoon N, Korwisi B, Barke A, Rief W, Treede RD. The invisible cost of pain management by the current International Classification of Diseases coding system: a study in a tertiary care inpatient setting. *Pain* [Internet]. 2023 Apr 6;164(9):2009–2015. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002899>
 122. Li S, Brimmers A, Van Boekel RLM, Vissers KCP, Coenen MJH. A systematic review of genome-wide association studies for pain, nociception, neuropathy, and pain treatment responses. *Pain* [Internet]. 2023 May 5;164(9):1891–1911. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002910>
 123. Zorina-Lichtenwalter K, Bango CI, Van Oudenhove L, Čeko M, Lindquist MA, Grotzinger AD, Keller MC, Friedman NP, Wager TD. Genetic risk shared across 24 chronic pain conditions: identification and characterization with genomic structural equation modeling. *Pain* [Internet]. 2023 May 23;164(10):2239–2252. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002922>
 124. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, Bell RF, Moore RA. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Library* [Internet]. 2017 Jul 6;2020(2). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012592.pub2>
 125. Paley CA, Johnson MI, Tashani OA, Bagnall AM. Acupuncture for cancer pain in adults. *Cochrane Library* [Internet]. 2015 Oct 15;2021(3). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007753.pub3>
 126. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, Moore RA. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Library* [Internet]. 2017 Jun 9;2020(2). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007938.pub4>
 127. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Library* [Internet]. 2017 Jun 28;2019(9). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003351.pub3>
 128. Casey MB, Smart KM, Segurado R, Hearty C, Gopal H, Lowry D, Flanagan D, McCracken L, Doody C. Exercise combined with Acceptance and Commitment Therapy compared with a standalone supervised exercise programme for adults with chronic pain: a randomised controlled trial. *Pain* [Internet]. 2021 Sep 24;163(6):1158–1171. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002487>
 129. Nielsen S, Tse WC, Larance B. Opioid agonist treatment for people who are dependent on pharmaceutical opioids. *Cochrane Library* [Internet]. 2022 Sep 5;2022(9). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011117.pub3>
 130. Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, Eccleston C, Serfaty M, Stewart G, White S, Moore RA, Phillippo D, Pincus T. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *Cochrane Library* [Internet]. 2023 May 10;2023(5). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd014682.pub2>
 131. De C Williams AC, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Library* [Internet]. 2020 Aug 14;2021(11). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007407.pub4>
 132. Xu Z, Lee MC, Sheehan K, Fujii K, Rabl K, Rader G, Varney S, Sharma M, Eilers H, Kober K, Miaskowski C, Levine JD, Schumacher MA. Chemotherapy for pain: reversing inflammatory and neuropathic pain with the anticancer agent mithramycin A. *Pain*
-

-
- [Internet]. 2023 Jun 27;165(1):54–74. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002972>
133. Balanaser M, Carley M, Baron R, Finnerup NB, Moore RA, Rowbotham MC, Chaparro LE, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults: systematic review and meta-analysis. *Pain* [Internet]. 2022 May 19;164(2):230–251. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002688>
 134. Boyd A, Bleakley C, Hurley DA, Gill C, Hannon-Fletcher M, Bell P, McDonough S. Herbal medicinal products or preparations for neuropathic pain. *Cochrane Library* [Internet]. 2019 Apr 2;2021(5). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010528.pub4>
 135. Martinez-Zapata MJ, Figuls MRI, Català E, Roman Y, Coello PA. Calcitonin for metastatic bone pain. *Cochrane Library* [Internet]. 2006 Jul 19;2020(9). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003223.pub2>
 136. Prospective Study of Active Pain Management in Lung Cancer Outpatients (APM) - Full text view - ClinicalTrials.gov [Internet]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01310387>
 137. ICTRP Search Portal [Internet]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200064844>
 138. Büchel C. Pain persistence and the pain modulatory system: an evolutionary mismatch perspective. *Pain* [Internet]. 2021 Oct 19;163(7):1274–1276. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002522>
 139. Nadinda PG, Van Ryckeghem DML, Peters ML. Can perioperative psychological interventions decrease the risk of postsurgical pain and disability? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain* [Internet]. 2021 Oct 26;163(7):1254–1273. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002521>
 140. Gierthmühlen J, Böhmer J, Attal N, Bouhassira D, Freynhagen R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kennedy J, Maier C, Rice ASC, Sachau J, Segerdahl M, Sindrup S, Tölle T, Treede RD, Ventzel L, Vollert J, Baron R. Association of sensory phenotype with quality of life, functionality, and emotional well-being in patients suffering from neuropathic pain. *Pain* [Internet]. 2021 Sep 23;163(7):1378–1387. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002501>
 141. Martland ME, Rashidi AS, Bennett MI, Fallon M, Jones C, Rolke R, Mulvey MR. The use of quantitative sensory testing in cancer pain assessment: A systematic review. *European Journal of Pain* [Internet]. 2020 Jan 17;24(4):669–684. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1520>
 142. Wang L, Zhou J, Liu H, Xu H, Li H, Feng Y, Tian X. Lung cancer patients with positive programmed death-ligand 1 expression endure graver postoperative pain. *European Journal of Pain* [Internet]. 2022 Nov 21;27(2):248–256. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.2056>
 143. Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krceviski-Skvarc N, Kress H, Morlion B, Perrot S, Schäfer M, Wells C, Brill S. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *European Journal of Pain* [Internet]. 2018 Sep 4;22(9):1547–1564. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1297>
 144. Eerdekens M, Kapanadze S, Koch ED, Kralidis G, Volkers G, Ahmedzai SH, Meissner W. Cancer-related chronic pain: Investigation of the novel analgesic drug candidate cebranopadol in a randomized, double-blind, noninferiority trial. *European Journal of*
-

-
- Pain [Internet]. 2019 Jan 9;23(3):577–588. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1331>
145. Rogers AH, Farris SG. A meta-analysis of the associations of elements of the fear-avoidance model of chronic pain with negative affect, depression, anxiety, pain-related disability and pain intensity. *European Journal of Pain* [Internet]. 2022 Jul 7;26(8):1611–1635. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1994>
 146. Fitzcharles MA, Eisenberg E. Medical cannabis: A forward vision for the clinician. *European Journal of Pain* [Internet]. 2018 Jan 29;22(3):485–491. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1185>
 147. Bialas P, Maier C, Klose P, Häuser W. Efficacy and harms of long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain: Systematic review and meta-analysis of open-label extension trials with a study duration ≥ 26 weeks. *European Journal of Pain* [Internet]. 2019 Nov 14;24(2):265–278. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1496>
 148. Tölle T, Fitzcharles M, Häuser W. Is opioid therapy for chronic non-cancer pain associated with a greater risk of all-cause mortality compared to non-opioid analgesics? A systematic review of propensity score matched observational studies. *European Journal of Pain* [Internet]. 2021 Feb 28;25(6):1195–1208. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1742>
 149. Diasso PDK, Frederiksen BS, Nielsen SD, Main KM, Sjøgren P, Kurita GP. Long-term opioid treatment and endocrine measures in chronic non-cancer pain patients: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pain* [Internet]. 2021 Jun 22;25(9):1859–1875. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1797>
 150. Currow DC, Clark K, Louw S, Fazekas B, Greene A, Sanderson CR. A randomized, double-blind, crossover, dose ranging study to determine the optimal dose of oral opioid to treat breakthrough pain for patients with advanced cancer already established on regular opioids. *European Journal of Pain* [Internet]. 2020 Mar 4;24(5):983–991. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1548>
 151. Toma W, Caillaud M, Patel NH, Tran TH, Donvito G, Roberts J, Bagdas D, Jackson A, Lichtman A, Gewirtz DA, Makriyannis A, Malamas MS, Damaj MI. N-acyl ethanolamine-hydrolysing acid amidase: A new potential target to treat paclitaxel-induced neuropathy. *European Journal of Pain* [Internet]. 2021 Mar 23;25(6):1367–1380. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1758>
 152. Faria J, Barbosa J, Moreira R, Queirós O, Carvalho F, Dinis-Oliveira RJ. Comparative pharmacology and toxicology of tramadol and tapentadol. *European Journal of Pain* [Internet]. 2018 Feb 19;22(5):827–844. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1196>
 153. Teckchandani S, Gowda G a. N, Raftery D, Curatolo M. Metabolomics in chronic pain research. *European Journal of Pain* [Internet]. 2020 Nov 5;25(2):313–326. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1677>
 154. Aviram J, Pud D, Gershoni T, Schiff-Keren B, Ogintz M, Vulfsons S, Yashar T, Adahan H, Brill S, Amital H, Goor-Aryeh I, Robinson D, Green L, Segal R, Fogelman Y, Tsvieli O, Yellin B, Vysotski Y, Morag O, Tashlykov V, Sheinfeld R, Goor R, Meiri D, Eisenberg E. Medical cannabis treatment for chronic pain: Outcomes and prediction of response. *European Journal of Pain* [Internet]. 2020 Nov 9;25(2):359–374. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1675>
 155. Patel K, Sutherland H, Henshaw J, Taylor JR, Brown CA, Casson AJ, Trujillo-Barreton NJ, Jones AKP, Sivan M. Effects of neurofeedback in the management of chronic pain: A
-

-
- systematic review and meta-analysis of clinical trials. *European Journal of Pain* [Internet]. 2020 Jun 30;24(8):1440–1457. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1612>
156. Reist L, Erlenwein J, Meissner W, Stammschulte T, Stüber F, Stamer UM. Dipyrrone is the preferred nonopioid analgesic for the treatment of acute and chronic pain. A survey of clinical practice in German-speaking countries. *European Journal of Pain* [Internet]. 2018 Feb 12;22(6):1103–1112. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1194>
 157. Uyama K, Ida M, Wang X, Naito Y, Kawaguchi M. Association of preoperative functional disability with chronic postsurgical pain: A prospective observational study. *European Journal of Pain* [Internet]. 2022 Feb 6;26(4):902–910. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1918>
 158. Ree A, Nilsen KB, Knardahl S, Sand T, Matre D. Sleep restriction does not potentiate placebo-induced changes in pain and cortical potentials. *European Journal of Pain* [Internet]. 2019 Aug 22;24(1):110–121. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1466>
 159. Mercadante S, Adile C, Masedu F, Marchetti P, Costanzi A, Aielli F. Factors influencing the use of opioids for breakthrough cancer pain: A secondary analysis of the IOPS-MS study. *European Journal of Pain* [Internet]. 2018 Dec 28;23(4):719–726. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1339>
 160. Häuser W, Morlion B, Vowles KE, Bannister K, Buchser E, Casale R, Chenot J, Chumbley G, Drewes AM, Dom G, Jutila L, O'Brien T, Pogatzki-Zahn E, Rakusa M, Suarez-Serrano C, Tölle T, Škvarč NK. European* clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain. *European Journal of Pain* [Internet]. 2021 Mar 2;25(5):949–968. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1736>
 161. Chumbley GM, Thompson L, Swatman JE, Urch C. Ketamine infusion for 96 hr after thoracotomy: Effects on acute and persistent pain. *European Journal of Pain* [Internet]. 2019 Feb 4;23(5):985–993. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1366>
 162. Piraccini E, Biondi G, Byrne H, Calli M, Bellantonio D, Musetti G, Maitan S. Ultrasound Guided Transversus Thoracic Plane block, Parasternal block and fascial planes hydrodissection for internal mammary post thoracotomy pain syndrome. *European Journal of Pain* [Internet]. 2018 May 31;22(9):1673–1677. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1249>
 163. Aho T, Mustonen L, Kalso E, Harno H. Douleur Neuropathique 4 (DN4) stratifies possible and definite neuropathic pain after surgical peripheral nerve lesion. *European Journal of Pain* [Internet]. 2019 Nov 12;24(2):413–422. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1498>
 164. Smith CR, Baharloo R, Nickerson P, Wallace M, Zou B, Fillingim RB, Crispin P, Parvataneni H, Gray C, Prieto H, Machuca T, Hughes S, Murad G, Rashidi P, Tighe PJ. Predicting long-term postsurgical pain by examining the evolution of acute pain. *European Journal of Pain* [Internet]. 2020 Dec 4;25(3):624–636. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1698>
 165. Goudman L, De Smedt A, Linderöth B, Eldabe S, Witkam R, Henssen D, Moens M. Identifying goals in patients with chronic pain: A European survey. *European Journal of Pain* [Internet]. 2021 Jun 20;25(9):1959–1970. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1814>
 166. Springer JS, Karlsson P, Madsen CS, Johnsen B, Finnerup NB, Jensen TS, Nikolajsen L. Functional and structural assessment of patients with and without persistent pain after
-

-
- thoracotomy. *European Journal of Pain* [Internet]. 2016 Jul 28;21(2):238–249. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.919>
167. Forouzanfar F, Amin B, Ghorbani A, Ghazavi H, Ghasemi F, Sadri K, Mehri S, Sadeghnia HR, Hosseinzadeh H. New approach for the treatment of neuropathic pain: Fibroblast growth factor 1 gene-transfected adipose-derived mesenchymal stem cells. *European Journal of Pain* [Internet]. 2017 Sep 26;22(2):295–310. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1119>
168. Dowell D, Ragan KR, Jones CM, Baldwin GT, Chou R. Prescribing opioids for pain — the new CDC Clinical Practice guideline. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022 Dec 1;387(22):2011–2013. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmp2211040>
169. Sandy-Hindmarch O, Bennett DL, Wiberg A, Furniss D, Baskozos G, Schmid AB. Systemic inflammatory markers in neuropathic pain, nerve injury, and recovery. *Pain* [Internet]. 2021 Jun 28;163(3):526–537. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002386>
170. Donnelly CR, Jiang C, Andriessen AS, Wang K, Wang Z, Ding H, Zhao J, Luo X, Lee MS, Lei YL, Maixner W, Ko MC, Ji RR. STING controls nociception via type I interferon signalling in sensory neurons. *Nature* [Internet]. 2021 Jan 13;591(7849):275–280. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03151-1>
171. Wildgaard K, Ringsted TK, Hansen HJ, Petersen RH, Kehlet H. Persistent postsurgical pain after video-assisted thoracic surgery – an observational study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica/Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [Internet]. 2016 Jan 21;60(5):650–658. Available from: <https://doi.org/10.1111/aas.12681>
172. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice ASC, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology* [Internet]. 2015 Feb 1;14(2):162–173. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70251-0)
173. Zylla D, Steele G, Gupta P. A systematic review of the impact of pain on overall survival in patients with cancer. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2017 Feb 11;25(5):1687–1698. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3614-y>
174. Hopkins KG PhD RN, Hoffman LA PhD RN, De Vito Dabbs A PhD RN, Ferson PF MD, King L MD, Dudjak LA PhD RN, Zullo TG PhD, Rosenzweig MQ PhD RN. Postthoracotomy pain syndrome following surgery for lung cancer: Symptoms and impact on quality of life. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology* [Internet]. 2015 Apr 1;6(2). Available from: <https://doi.org/10.6004/jadpro.2015.6.2.4>
175. Hochberg U, Elgueta MF, Perez J. Interventional analgesic management of lung cancer pain. *Frontiers in Oncology* [Internet]. 2017 Feb 14;7. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00017>
176. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *Journal of Pain Research* [Internet]. 2017 Sep 1;Volume 10:2287–2298. Available from: <https://doi.org/10.2147/jpr.s144066>
177. Miettinen T, Sverloff J, Lappalainen OP, Linton SJ, Sipilä K, Kalso E. Sleep problems in pain patients entering tertiary pain care: the role of pain-related anxiety, medication use, self-reported diseases, and sleep disorders. *Pain* [Internet]. 2021 Sep 23;163(7):e812–e820. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002497>
-

-
178. Firouzian S, Osborne NR. Chronic pain: breaking free from stickiness. *Pain Reports* [Internet]. 2019 May 1;4(3):e746. Available from: <https://doi.org/10.1097/pr9.0000000000000746>
 179. Ojara FW, Henrich A, Frances N, Huisinga W, Hartung N, Joerger M, Kloft C. Time-to-Event Analysis of Paclitaxel-Associated peripheral neuropathy in Advanced Non–Small-Cell lung cancer highlighting key influential Treatment/Patient factors. ~the *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*/~the *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [Internet]. 2020 Oct 2;375(3):430–438. Available from: <https://doi.org/10.1124/jpet.120.000053>
 180. Chipko C, Ojwang J, Gharai LR, Deng X, Mukhopadhyay N, Weiss E. Characterization of chest wall toxicity during long-term follow up after thoracic stereotactic body radiation therapy. *Practical Radiation Oncology* [Internet]. 2019 May 1;9(3):e338–e346. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prro.2019.01.012>
 181. Zang X, Lee JB, Deshpande K, Garbuzenko OB, Minko T, Kagan L. Prevention of paclitaxel-induced neuropathy by formulation approach. *Journal of Controlled Release* [Internet]. 2019 Jun 1;303:109–116. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.04.013>
 182. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR, Levy RM, Hunter CW. A comprehensive algorithm for management of Neuropathic pain. *Pain Medicine* [Internet]. 2019 Jun 1;20(Supplement_1):S2–S12. Available from: <https://doi.org/10.1093/pm/pnz075>

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

