

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**PREDITORES DE DOR AGUDA PÓS-OPERATÓRIA: RELAÇÃO ENTRE
ESTRESSE PRÉ-OPERATÓRIO MENSURADO PELA ESCALA *BRIEF-MEASURE
OF EMOTIONAL PREOPERATIVE STRESS (B-MEPS)* E DOR AGUDA PÓS-
OPERATÓRIA**

ANELISE SCHIFINO WOLMEISTER

Porto Alegre

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**PREDITORES DE DOR AGUDA PÓS-OPERATÓRIA: RELAÇÃO ENTRE
ESTRESSE PRÉ-OPERATÓRIO MENSURADO PELA ESCALABRIEF-MEASURE
OF EMOTIONAL PREOPERATIVE STRESS (B-MEPS) E DOR AGUDA PÓS-
OPERATÓRIA**

ANELISE SCHIFINO WOLMEISTER

Orientadora: Prof. Dra. Luciana Cadore Stefani

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção de Mestre em Medicina: Ciências
Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Médicas.

Porto Alegre

2018

Epígrafe:

When both patients and clinicians view pain as purely a sensory experience then management is necessarily limited to managing the sensation (and the increased prescription of pain medications). This is likely to result in a suboptimal patient response, especially when managing pain.

Agradecimentos

Ao meu incansável Marido Rafael, pela paciência, compreensão, disponibilidade e mais do que tudo incentivo. Sempre acreditando e depositando confiança no trabalho e seu valor.

À minha filha Manoela, que dividiu momentos preciosos do início da sua vida, mas que possa receber este trabalho como exemplo de amor, força de vontade e cumplicidade.

Aos meus pais, que sempre me apoiaram e deram suporte inúmeras vezes viabilizando o andamento do trabalho, sem eles esta tarefa não seria possível.

A minha irmã, pelo valioso auxílio na formatação e *design*.

À amizade, parceria e disposição e paciência da Dr. Carolina Schiavo, que me ensinou muito sobre trabalho em equipe, sem ela este trabalho não teria começado.

Carinho especial à Catarina e à Manoela que foram geradas em meio ao turbilhão de aprendizado e informação, além de toda reestruturação emocional pessoal e familiar que toda maternidade traz consigo.

À Professora Luciana, por ter acreditado e por manter-se sempre positiva e otimista, como exemplo de profissional que nos inspira.

Ao Dr. Khaio, pela incansável organização e disposição.

À Professora Andressa, que compartilhou toda experiência com muita paciência e profissionalismo.

RESUMO

Base teórica: Apesar do crescente conhecimento acerca dos mecanismos da dor e da variedade de opções terapêuticas disponíveis para sua prevenção e tratamento, seu manejo ainda é considerado subótimo, particularmente no pós-operatório. A dor aguda faz parte de uma cascata de reações fisiológicas e psicológicas protetoras e adaptativas a um insulto, e, a capacidade do indivíduo de lidar com esse insulto está intimamente relacionada as suas vulnerabilidades físicas, psíquicas e sociais. Dentre essas vulnerabilidades encontram-se características individuais como a magnitude da doença de base, aspectos emocionais, presença de dor crônica, integridade do sistema modulatório descendente da dor, neuromediadores, além do perfil genético. Portanto, aprofundar o conhecimento dos fatores associados a maneira como o paciente enfrenta o trauma cirúrgico pode melhorar o manejo imediato e a reabilitação a curto, médio e longo prazos. Visando otimizar o manejo perioperatório o grupo de pesquisa de Dor e Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre desenvolveu um instrumento para avaliação individualizada do stress emocional no pré-operatório, considerando que o mesmo ocorre quando há redução da capacidade regulatória e adaptativa (alostase) aos estressores externos. Esse instrumento, denominado Brief Measure of Emotional Preoperative Stress (B-MEPS) foi construído compilando-se quatro escalas que mensuram a carga emocional negativa e aspectos psíquicos como ansiedade, depressão e expectativa de futuro usando-se a teoria da resposta ao item. Nossa hipótese é de que pacientes altamente estressados possuem maiores níveis de dor no pós-operatório.

Objetivos: Primariamente, buscou-se avaliar se o estresse emocional no pré-operatório aferido pelo instrumento BMEPS, tem impacto na magnitude da dor aguda pós-operatória de cirurgias de médio e grande porte (urológicas, proctológicas, ortopédicas e ginecológicas) em uma coorte prospectiva. Secundariamente, realizou-se análise exploratória de fatores neurobiológicos relacionados ao paciente e ao procedimento, tendo o stress pré-operatório e a reabilitação pós operatória como desfechos.

Métodos: Estudo de coorte prospectivo realizado com pacientes acima de 18 anos submetidos a procedimentos cirúrgicos de médio a grande porte no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período entre março 2017 e março 2018. No pré-operatório foram aplicados questionários demográficos, escala de sensibilização central, escala B-MEPS e realizados testes de sensibilidade a pressão, limiar a dor e integridade do sistema inibitório endógeno, além de serem dosados marcadores séricos proteína S100 Beta (S100) e Brain Derived Neurotrophic Factor

(BDNF). A dor pós-operatória em repouso e movimento, e consumo de morfina em até 48 horas foram aferidos, assim como a escala de reabilitação QoR15. Utilizando um modelo de classes latentes, foi possível identificar pontos de corte para o desfecho stress pré-operatório e os pacientes foram divididos em dois grupos: baixo e intermediário stress e alto stress. Análise de medidas repetidas foi usada para avaliar o impacto do B-MEPS no desfecho dor ao movimento ao longo do tempo. Análise multivariada para identificar preditores de stress no pré-operatório, de consumo de morfina e reabilitação pós-operatória foram realizadas.

Resultados: 150 pacientes foram incluídos na coorte. Encontramos 23 (15%) pacientes com alto estresse emocional no pré-operatório. Variáveis significativamente relacionadas ao estresse pré-operatório foram o diagnóstico psiquiátrico prévio e o resultado do Inventário de Sensibilização Central, que identifica pacientes com processos neuroplásticos disfuncionais, classicamente relacionados a dor crônica. Respectivamente 42% e 52% dos pacientes apresentaram dor moderada-severa ao movimento em 24 e 48 horas. Análise com modelo misto de medidas repetidas mostrou um efeito significativo e sustentado do stress identificado pelo instrumento B-MEPS como preditor de dor ao movimento. História de dor crônica, câncer e baixo limiar de tolerância de dor experimental à pressão no pré-operatório também foram preditores independentes de dor no movimento no pós-operatório. Dor ao movimento moderada a severa foi o único preditor significativo negativo de reabilitação em 48 horas após a cirurgia.

Conclusão: Esses resultados confirmam que um método de triagem do estado emocional pré-operatório breve e consistente pode detectar indivíduos propensos a experimentar dor pós-operatória moderada a severa. Para que esse achado se traduza em mudanças benéficas na assistência perioperatória, podem-se utilizar intervenções não farmacológicas como otimização do preparo, melhoria na comunicação e suporte ao paciente, além de intervenções farmacológicas pontuais conforme o nível de estresse emocional no pré-operatório.

Palavras Chave: dor pós-operatória, estresse psicológico, sensibilização central, subunidade beta da proteína ligante de cálcio S100B, BDNF, Conditioned Pain Modulation

ABSTRACT

Background: Despite the growing knowledge about the mechanisms of pain and the variety of therapeutic options available for its prevention and treatment, its management is still considered suboptimal, particularly in the postoperative period. Acute pain is part of a cascade of physiological and psychological reactions that are protective and adaptive to an insult, and the individual's ability to deal with this insult is closely related to their physical, psychic, and social vulnerabilities. Among these vulnerabilities are individual characteristics such as the magnitude of the underlying disease, emotional aspects, chronic pain history, integrity of the descending pain modulatory system, neuromediators, as well as the genetic profile. Therefore, deepening the knowledge of the factors associated with how the patient faces surgical trauma can improve immediate management and rehabilitation in the short, medium and long term. To optimize the perioperative management, the Pain and Neuromodulation research group of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre developed an instrument for the individualized evaluation of emotional stress in the preoperative period, considering that the same occurs when there is a reduction of the regulatory and adaptive capacity (allostase) to external stressors. This instrument, called Brief Measure of Emotional Preoperative Stress (B-MEPS) was constructed by compiling four scales that measure the negative emotional load and psychic aspects such as anxiety, depression and future expectation using the theory of response to the item. Our hypothesis is that highly stressed patients have higher postoperative pain levels.

Objectives: Firstly, we evaluate whether the pre-operative emotional stress measured by the BMEPS instrument has an impact on the magnitude of postoperative acute pain in medium and large surgeries (urological, proctological, orthopedic and gynecological) in a prospective cohort. Secondly, we performed an exploratory analysis of neurobiological factors related to the patient and the procedure, with preoperative stress and postoperative rehabilitation as outcomes.

Methods: A prospective cohort study was performed with patients over 18 years of age submitted to medium to large surgical procedures at the Hospital de Clínicas of Porto Alegre between March 2017 and March 2018. In the preoperative period demographic questionnaires, central sensitization inventory, B-MEPS scale were applied, some tests like pressure sensitivity test, pain threshold and integrity of the endogenous inhibitory system test were realized in addition to blood samples to access serum levels of S100 beta protein (S100B) and Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Postoperative pain at rest and movement, and morphine consumption within 48 hours were measured, as well as the QoR15 rehabilitation scale. Using

a latent class model, it was possible to identify cutoff points for the preoperative stress outcome and the patients were divided into two groups: low and intermediate stress and high stress. Repeated measures analysis was used to assess the impact of B-MEPS on the outcome pain on movement over time. A multivariate analysis to identify predictors of preoperative stress, morphine consumption and postoperative rehabilitation were performed.

Results: 150 patients were included in the cohort. We found 23 (15%) patients with high preoperative emotional stress. Variables significantly related to preoperative stress were the previous psychiatric diagnosis and the result of the Central Sensitization Inventory, which identifies patients with dysfunctional neuroplastic processes, classically related to chronic pain. Respectively, 42% and 52% of the patients presented moderate-severe pain on movement in 24 and 48 hours. Analysis with a mixed model of repeated measures showed a significant and sustained effect of stress identified by the B-MEPS instrument as a predictor of pain to the movement. History of chronic pain, cancer and presence of low threshold of tolerance of experimental pain to pressure in the preoperative period were also independent predictors of pain in the postoperative period. Moderate to severe movement pain was the only significant negative predictor of rehabilitation within 48 hours after surgery.

Conclusion: These results confirm that a brief and consistent method of screening for preoperative emotional status may detect prone individuals to moderate to severe postoperative pain. To this finding translate into beneficial changes in perioperative care, non-pharmacological interventions such as optimization of preparation, improvement in communication and patient support can be used in addition to specific pharmacological interventions according to the patient level of emotional stress in the preoperative period.

Keywords: postoperative pain, psychological stress, central sensitization, beta subunit of calcium binding protein S100B, BDNF, Conditioned Pain Modulation

LISTA DE FIGURAS

Dissertação

Figura 1. Modelo esquemático da estratégia de busca na literatura.....	18
Figura 2. Escalas de avaliação da Dor.....	20
Figura 3. Etapas do processamento da dor.....	22
Figura 4. Fatores potencialmente determinantes para dor persistente pós-operatória.....	24
Figura 5. Estressores que atuam nos sistemas cerebrais durante a cirurgia e anestesia.....	26
Figura 6. Modulação do Sistema Nervoso Central.....	28
Figura 7. Estímulo heterotópico e algômetro de pressão digital.....	31
Figura 8. Continuo do estresse perioperatório.....	33
Figura 9. Fluxo de estudos da construção da Escala B-MEPS.....	34
Figura 10. Aplicativo eletrônico para cálculo do nível de estresse.....	37
Figura 11. Marco Conceitual.....	42

Artigo

Figure 1. The refined version of B-MEPS tool.....	69
Figure 2. Schematic illustration of the study protocol	70
Figure 3. Flowchart of the study.....	71
Figure 4. Acute Evoked-Movement Postoperative Pain	72

TABELAS

Dissertação

Tabela 1. Escala B-MEPS refinada	38
---	----

Artigo

Table 1. Demographic and Clinical characteristics, preoperative predictors and postoperative outcomes.....	73
Table 2. Sperman correlation matrix.....	74
Table 3. Results of Generalized Linear Model for preoperative stress (B-MEPS)	75
Table 4. MANCOVA model for pre and postoperative pain variables comparing low or high psychological stress.....	76
Table 5. Parameters estimates from repeated measures of evoked-movement pain intensity mixed model analysis.....	77
Table 6. Generalized Linear Model with dependent variable morphine consumption.....	78
Table 7. Univariate Analysis of variance for QRo-15 Rehabilitation.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviaturas da Dissertação

BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
B-MEPS	Brief Measure of Emotional Preoperative Stress
CPM	Conditioned pain modulation
COX	Ciclooxigenase
DNIC	Diffuse Noxious Inhibitory Control
DP	Desvio Padrão
EAV	Escala análogo Visual
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
GABA	Ácido gama aminobutírico
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IDATE	Inventário de Ansiedade Traço-Estado
MADRS	Escala de Sintomas Depressivos de Montgomery-Asberg
MCPG	Modelo Crédito Parcial Generalizado
NMDA	N-metil-D-aspartato
PCA	Analgesia Controlada pelo Paciente
QEF	Questionário de Expectativa de Futuro
QoR-15	Quality of Rehabilitation Questionnaire
QSC	Questionário de Sensibilização Central
S100B	Subunidade beta da proteína ligante de cálcio S100
SC	Sensibilização central
SMDD	Sistema Modulatório Descendente da dor
SNC	Sistema Nervoso Central
SRQ-20	Self-Reporting Questionnaire
SSC	Síndrome de Sensibilização Central
TRI	Teoria de Resposta ao Item

Abreviaturas do Artigo

ANCOVA	Analysis of Covariance
ASA	The American Society of Anesthesiologists physical status classification

BAI	Beck Anxiety Inventory
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
B-MEPS	Brief Measure of Emotional Preoperative Stress
CABG	Cardiac Artery Bypass Graft
CPM	Conditioned pain modulation
CSI	Central Sensitization Inventory
FSPQ	Future Self-perception Questionnaire
GPCM	Generalized Partial Credit Model
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
IRT	Item Response Theory
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MANCOVA	Multivariate Analysis of Covariance
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug
NPS	Numerical Pain Score
PPT	Pressure Pain Threshold
PPTol	Pressure Pain Tolerance
QoR15	Quality of Rehabilitation Questionnaire
SAI	Spielberger State Anxiety Inventory
SD	Standard Deviation
SRQ-20	Self-reporting Questionnaire
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
VAS	Visual Analogue Scale
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	18
2.2 Fisiopatologia do trauma cirúrgico.....	19
2.3 Dor pós-operatória e suas consequências.....	19
2.4 Anatomia e processamento da dor.....	20
2.5 Diferenças individuais na sensibilidade a dor.....	22
2.6 Fatores associados a dor pós-operatória.....	23
2.6.1 Fatores fisiopatológicos relacionados a cirurgia e anestesia.....	24
2.6.2 Sistema Modulatório Descendente da dor.....	27
2.6.3 Sensibilização central.....	28
2.6.4 Fatores Psicofísicos.....	29
2.6.4.1 <u>Testes de Quantificação da dor</u>	30
2.6.5 Fatores Emocionais: Ansiedade, Depressão e Estresse.....	32
2.6.6 Escala B-MEPS.....	34
2.6.7 Biomarcadores.....	39
2.6.7.1 <u>BDNF</u>	39
2.6.7.2 <u>S100B</u>	40
2.6.8 Reabilitação pós-operatória.....	40
3. MARCO CONCEITUAL.....	42
4. JUSTIFICATIVA.....	43
5. OBJETIVOS.....	43
5.1 Objetivo geral.....	43
5.2 Objetivos específicos	43
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
7. ARTIGO.....	53
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	79
9. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	80
10. STROBE.....	81
11. ANEXOS.....	83
Anexo A –Termo de Consentimento	

Anexo B – Questionário demográfico

Anexo C – Questionário de Sensibilização Central

Anexo D– Nova Versão Escala B-MEPS

Anexo E – Questionário de Reabilitação QoR15

Anexo F – Escala B-MEPS original

1. INTRODUÇÃO

A dor é uma questão extremamente importante na temática da saúde. Em virtude de sua representatividade, em 1995 foi introduzido o conceito de dor como o quinto sinal vital. Originalmente, o conceito surgiu da preocupação relacionada ao manejo subótimo da dor em uma tentativa de, ao se tornar uma informação essencial, ser adequadamente avaliada e manejada (1). Apesar do vasto conhecimento acerca dos mecanismos da dor e da diversidade de opções terapêuticas, a alta prevalência de dor no período pós-operatório é ainda um grande desafio (2). Além disso, a dor pós-operatória está fortemente associada a complicações clínicas, ao aumento do tempo de internação impactando conseqüentemente em desfechos econômicos. Por exemplo, a presença de dor compromete a capacidade de mobilização e tosse, aumentando a incidência de complicações respiratórias tais como atelectasias e infecções pulmonares. Além disso, o reestabelecimento da ingesta por via oral e da função intestinal também podem estar relacionadas a dor pós-operatória e aos efeitos adversos da analgesia (3). O manejo da dor perioperatória, portanto, tem se tornado determinante na qualidade do cuidado cirúrgico. O adequado manejo da dor pós-operatória é um dos pontos-chaves do programa Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), uma prática que postula alta precoce dos pacientes com vistas a redução de complicações pós-operatórias (4).

As variáveis psicológicas são capazes de influenciar a reabilitação cirúrgica de forma direta, através do efeito das emoções sobre hormônios do estresse envolvidos na cicatrização (cortisol, adrenalina, noradrenalina) e, de forma indireta, através dos hábitos de vida no pré-operatório (estresse associado à obesidade, ao tabagismo ou à ingesta de álcool) (5,6). O perfil psicológico do paciente caracterizado pela ansiedade em relação à sua saúde, como à cirurgia, à presença de dor crônica ou à maior sensibilidade à dor, associado às alterações fisiológicas causadas pela cirurgia e anestesia contribuem para elevar os níveis de estresse perioperatório (7,8). Sabe-se ainda que procedimentos de médio ou grande porte, associados a diagnósticos oncológicos ou relacionados a doenças crônicas de difícil manejo, são fatores adicionais de estresse na vida dos pacientes.

Além dos fatores acima descritos, a presença de sensibilidade aumentada a estímulos dolorosos experimentais realizados no pré-operatório também tem sido associada a dor no pós-operatório (9). Nesse contexto, é essencial compreender as diferenças relacionadas ao processamento e à percepção final da dor entre os indivíduos.

As alterações neuroplásticas a nível molecular, celular e estrutural, os fatores genéticos e a capacidade de modulação endógena do sistema nociceptivo contribuem em diferentes graus

para a manutenção das diferenças relacionadas à percepção da dor aguda e à cronificação dela (10,11). A disfunção do sistema modulatório endógeno córtico-espinal descendente da dor é também associada ao desenvolvimento de dor crônica pós-operatório (12,13) e ao maior consumo de morfina no pós-operatório (14). Uma revisão sistemática de estudos experimentais de dor revelou que o teste sensorial quantitativo pode prever até 54% da variância na experiência de dor pós-operatória (15).

Já a presença de dor pré-operatória, ansiedade, idade e tipo de cirurgia foram preditores clínicos significativos de dor pós-operatória em uma revisão sistemática qualitativa que incluiu 48 estudos (16). Uma coorte com seguimento de 5 dias, que incluiu 1490 pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos heterogêneos identificou como preditores de dor pós-operatória a presença de dor pré-operatória, expectativa de dor, medo da cirurgia e catastrofismo (17).

Pesquisas realizadas pelo Laboratório de Dor e Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre demonstraram que a perda da integridade desse sistema de modulação da dor possui correlação com neuromoduladores como o Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), o qual facilita a transmissão nociceptiva nos neurônios espinais (18). Além de marcador, o BDNF é considerado modulador da atividade neuronal e da plasticidade das vias nociceptivas ascendentes e descendentes (19). Juntamente com o BDNF, estudos acerca da S100B, uma proteína sérica altamente específica do tecido cerebral, vêm demonstrando seu possível papel como biomarcador de lesão neurológica aguda (20,21). Pacientes com dor crônica e maiores escores no Questionário de Sensibilização Central, que avalia facilitação de estímulos nociceptivos no sistema nervoso central, também apresentam deficiência no sistema modulador descendente (18). Esses achados podem estar relacionados à perda da integridade de regiões envolvidas no controle da dor associada a aspectos cognitivos e emocionais (18).

Portanto, entende-se que a grande variabilidade nos limiares de dor observada em um mesmo trauma cirúrgico e tipo de anestesia é justificada por suscetibilidades físicas, sociais e psicológicas do indivíduo presentes no período pré-operatório (22). Assim, visando compilar instrumentos que avaliam a vulnerabilidade psicológica, recentemente o mesmo grupo de pesquisa de Dor e Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre desenvolveu uma escala de mensuração do estresse pré-operatório: a Escala B-MEPS (Brief Measure of Preoperative Stress), que avalia o traço latente de estresse psicológico no pré-operatório. Esta foi construída com base em escalas que mensuram a carga emocional negativa e aspectos psíquicos como ansiedade, depressão e expectativa de futuro. A B-MEPS foi positivamente associada a dor pós-operatória e ao consumo de analgésicos em uma coorte prospectiva de pacientes submetidos a procedimentos de médio e grande porte (23).

Em 2018 foi realizado o refinamento da primeira versão da escala e a validação da nova versão comprovando sua precisão (24). Para isso, foi avaliada a capacidade discriminativa dos itens e identificados pontos de corte para uso em futuras intervenções através de uma complexa ferramenta estatística, a teoria da resposta ao item. Além disso, foi desenvolvida uma interface na internet que viabiliza a aferição do resultado de forma simples e objetiva (24).

Ainda são escassos os dados que estimem isoladamente o valor preditivo de variáveis como status psicofísico da dor, testes psicológicos e medidas de modulação central da dor em uma população homogênea de pacientes cirúrgicos. Poucos estudos foram capazes de aferir se a combinação de tais preditores possui maior relevância clínica do que medidas isoladas deles (9).

Dessa forma, o objetivo dessa dissertação é relacionar a escala BMEPS como possível preditor de dor aguda no período pós-operatório e identificar fatores individuais, cirúrgicos e anestésicos relacionados à dor moderada a intensa e à reabilitação no pós-operatório.

O seguinte artigo foi originado *The Brief Measure of Emotional Preoperative stress (B-MEPS) as a new predictive tool for Postoperative Pain: A Prospective Observational Cohort Study* e será submetido ao jornal *Clinical Journal of Pain*.

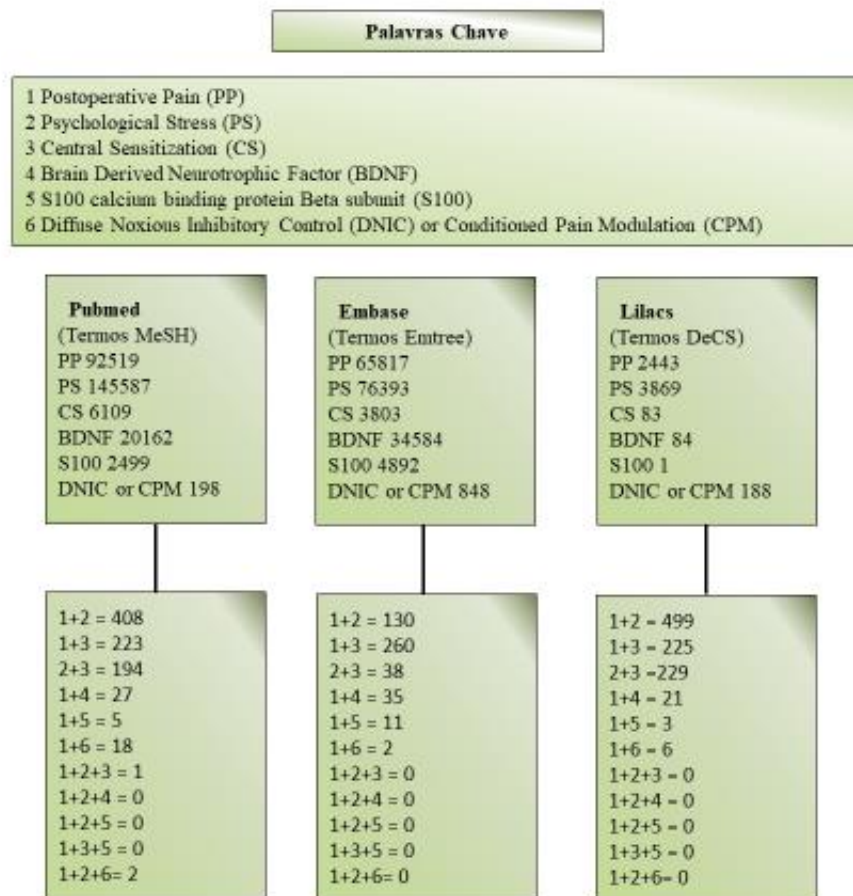
2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

A revisão da literatura teve como objetivo incluir estudos que relacionam a dor aguda pós-operatória a aspectos associados ao estresse psicológico, alterações neurobiológicas e fatores cirúrgicos e anestésicos implicados no período perioperatório.

A estratégia de busca envolveu as bases de dados PubMed, LILACS e Embase no período de 1980-2018. As referências selecionadas serviram de base para localizar outros estudos não contemplados nessa busca. Os termos de busca utilizados foram: *Postoperative Pain*, *Psychological Stress*, *Central Sensitization*, *Brain Derived Neurotrophic Factor*, *S100 calcium binding protein Beta subunit*, *Diffuse Noxious Inhibitory Control or Conditioned Pain Modulation* e suas combinações. A figura 1 mostra o fluxograma de pesquisa e o cruzamento das palavras-chave nas principais bases de dados.

Figura 1: Modelo esquemático da estratégia de busca na literatura.



2.2. Fisiopatologia do trauma cirúrgico

O evento cirúrgico desencadeia respostas fisiopatológicas com repercussões sistêmicas e metabólicas. O trauma cirúrgico provoca a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal levando ao aumento dos níveis de hormônios do estresse, especialmente glicocorticoides (25). Eventos estressores de grande intensidade são capazes de alterar os receptores de neurotransmissores como a serotonina e o ácido gama aminobutírico (GABA) ao nível do hipocampo. Essa modificação contribui para a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos em indivíduos suscetíveis (26).

No pré-operatório, os pacientes frequentemente vivenciam grande estresse emocional relacionado não só à cirurgia, mas também aos eventos envolvidos no período perioperatório (27,28). A antecipação de dor após a cirurgia é um importante gatilho para o desenvolvimento de medo e ansiedade (5). Tanto as reações comportamentais como as respostas fisiológicas ao estresse geradas pelo sistemas autonômico e endócrino podem influenciar nos desfechos pós-operatórios (29).

Originalmente, as respostas ao estresse agudo exercem um papel protetor com o intuito de manter o equilíbrio homeostático. Entretanto, respostas exacerbadas são capazes de alterar negativamente o processo de recuperação após cirurgia (30). Sabe-se que o impacto do estresse nesse período crítico do perioperatório pode elevar os níveis de dor, o tempo de internação hospitalar (23,31,32) e a supressão da resposta imunológica celular, predispondo, assim, a ocorrência de infecções (29). O organismo sinaliza a incapacidade de lidar com a experiência estressante através de alterações fisiológicas, que são capazes de comprometer a homeostase (33). A principal repercussão neuroendócrina é o aumento de cortisol (33,34). Quando em excesso, esse hormônio é capaz de reduzir a imunidade e predispor infecções através do mecanismo de inibição dos linfócitos, bem como retardar a cicatrização de feridas ao atenuar a resposta inflamatória.

2.3. Dor pós-operatória e suas consequências

A dor aguda no período pós-operatório gera impacto em diferentes sistemas do organismo contribuindo na morbimortalidade do paciente cirúrgico. O atraso na recuperação e no retorno às atividades diárias, aumento do custo de internação, diminuição da qualidade da reabilitação e piora da satisfação do paciente são, também, consequências do manejo ineficaz da dor a curto prazo. A longo prazo, a dor aguda mal manejada associada a suscetibilidades

individuais e à a agressividade do procedimento pode levar a dor crônica pós-cirúrgica (35).

Infelizmente, ainda que seja uma complicação extensamente estudada, somente 25% dos pacientes recebe tratamento adequado para dor aguda pós-operatória (2). Em virtude dessa elevada prevalência e impacto no retorno às atividades do indivíduo, a dor tem ganhado espaço no cenário de saúde pública. Por essa razão, em 1995, passou a ser considerada o quinto sinal vital. A partir de então, sua avaliação tornou-se parte do cuidado básico do paciente e ganhou espaço para registro em prontuário (1).

A avaliação e a mensuração desse sinal são informações fundamentais para o sucesso da terapêutica. Dados relativos à qualidade, localização, irradiação, duração, periodicidade e ao grau de comprometimento funcional são de suma importância para direcionamento do tratamento. Foram desenvolvidas escalas que acessam a intensidade da dor, em virtude da objetividade e clareza, as mais utilizadas são a escala analógica visual (EAV) e a escala numérica de dor (0-10). Para pacientes pediátricos, analfabetos e portadores de deficiência mental, opta-se pela escala de expressão facial (35) conforme figura 2.

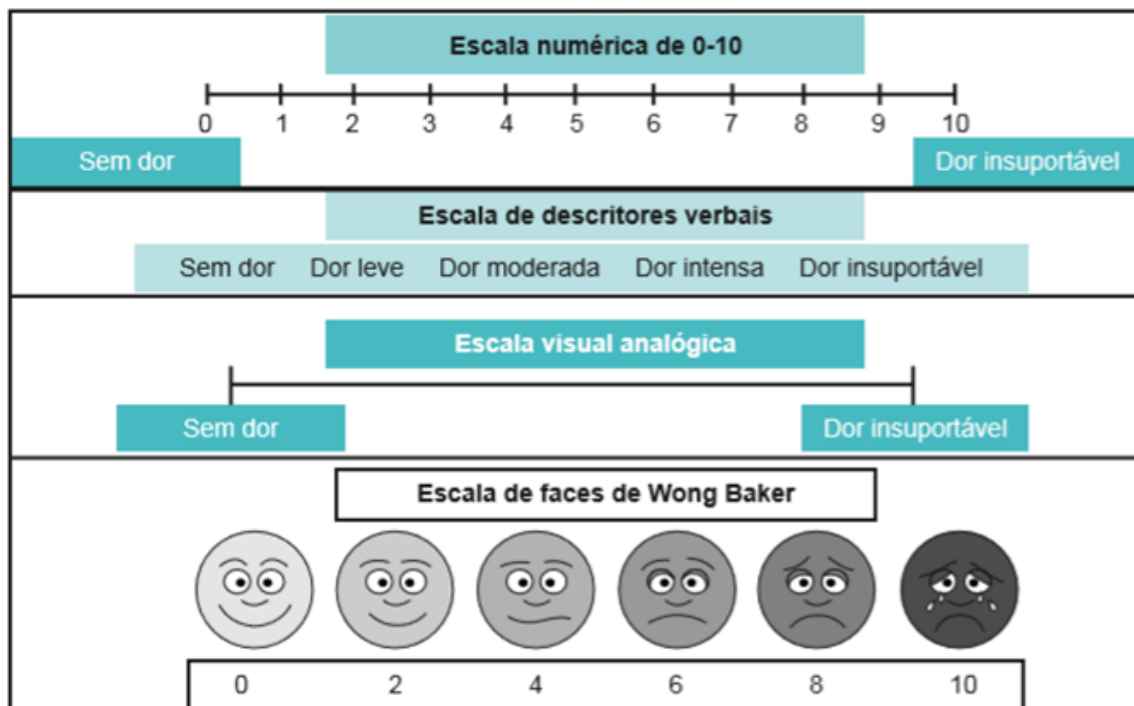


Figura 2. Escalas de avaliação da Dor.

Fonte: Rotinas em Anestesiologia e Medicina Perioperatória

2.4. Anatomia e processamento da dor

Nociceção é o termo que define a recepção, transmissão, modulação e percepção de estímulos dolorosos. O dano tecidual é capaz de desencadear uma cascata de eventos que comunica, ao sistema nervoso central, os sinais gerados na periferia.

Os nociceptores são terminações nervosas livres que captam estímulos álgicos e se distribuem em tecidos superficiais, profundos e vísceras. Essas fibras nervosas são denominadas A- δ , quando mielinizadas, e fibras tipo C, quando não mielinizadas. Os nociceptores enviam projeções axonais para o corno dorsal da medula espinal, onde ocorre sinapse com neurônios aferentes de segunda ordem. Esses cruzam para o lado contralateral da medula e ascendem para o nível do tálamo (36), onde fazem sinapse com os neurônios de terceira ordem, que enviam projeções para o córtex sensorial. Esse processo encontra-se ilustrado na figura 3.

O processamento da dor é dividido em quatro etapas:

1.Transdução: o estímulo doloroso periférico é convertido em potencial de ação pelos nociceptores. A lesão tecidual gerada pela cirurgia leva à ativação de terminações nervosas nociceptivas e de células inflamatórias (macrófagos, linfócitos, mastócitos, plaquetas) na periferia. Ocorre liberação de substância P e glutamato, responsáveis por vasodilatação e extravasamento de proteínas plasmáticas.

2.Transmissão: consiste na condução do potencial de ação da periferia até o córtex cerebral. Ocorre através dos neurônios de primeira, segunda e terceira ordem localizados no gânglio da raiz dorsal, corno dorsal da medula e tálamo, respectivamente. As principais classes de nociceptores aferentes são:

– Fibras A delta (A δ) \rightarrow mielinizadas, de médio calibre e rápida condução, representam a dor bem localizada, de caráter em pontada e em queimação, conhecida como “dor primária”.

– Fibras C \rightarrow não mielinizadas, possuem calibre pequeno e são mais lentas, conduzem estímulos variados e transmitem a dor surda, dolente, difusa, associada a aspectos afetivos e motivacionais, conhecida como “dor secundária”.

3.Modulação: consiste na ampliação ou na inibição da transmissão neural ao longo da via da dor. Essa etapa pode influenciar locais ou superiores. A área mais comum de modulação da dor é o corno dorsal da medula, onde diversos neurotransmissores, aminoácidos e neuropeptídeos são liberados pelos terminais dos neurônios primários.

4.Percepção: etapa final onde ocorre a representação cerebral da dor em suas dimensões sensorial-discriminativa, afetivo-motivacional e cognitivo-avaliativa. Ocorre integração dos estímulos com áreas do córtex somatossensorial e límbico, especificamente, córtex somatossensorial primário, secundário, ínsula, córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal e tálamo. A percepção frente a um estímulo é variável, pois depende não só do estímulo propriamente dito, mas também das expectativas e crenças prévias, do estado cognitivo e emocional do indivíduo (35).

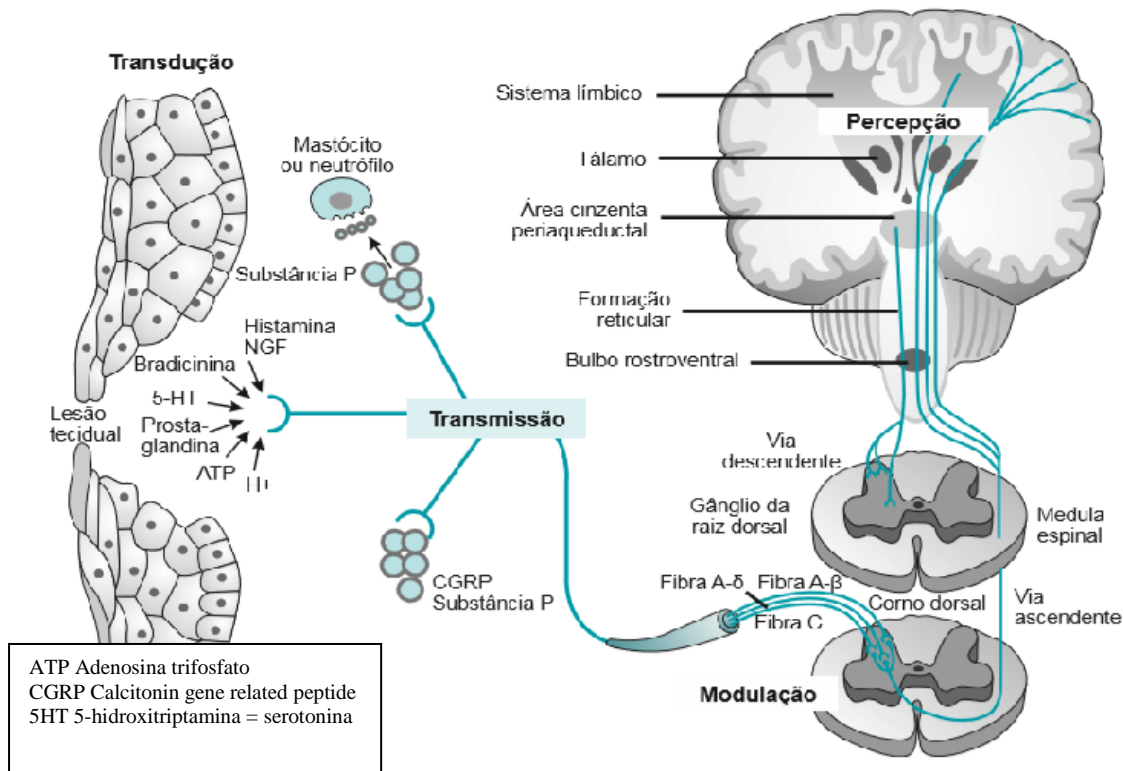


Figura 3. Etapas do processamento da dor
 Fonte: Rotinas em anestesiologia e medicina perioperatória.

2.5. Diferenças Individuais na Sensibilidade a Dor

Observações clínicas demonstram que insultos de mesma intensidade podem gerar respostas variadas entre indivíduos em relação à experiência da dor mesmo que a lesão tecidual seja correspondente. Essa variabilidade deve-se a diferenças no processamento central da informação da dor gerada na periferia (37,38). Como descrito anteriormente, mensagens neuronais desencadeadas por estímulos nocivos ascendem através de nervos periféricos, medula espinal, tronco cerebral e, finalmente, chegam ao córtex onde se tornam conscientes. Essas mensagens podem ser moduladas ao longo da via em vários pontos. Dessa forma, a mesma estimulação periférica experimental realizada em laboratório pode gerar diferentes percepções em diferentes indivíduos saudáveis. Similarmente, essa variabilidade interpessoal pode ocorrer em relação à dor, pois, ainda que seja provocada por condições clínicas semelhantes, pode ser percebida com intensidade muito variável por diferentes indivíduos (13). Tal fato foi reproduzido em estudos experimentais onde, apesar do ambiente controlado e estímulos idênticos, as respostas individuais apresentam ampla variabilidade. Tamanha oscilação é, em

parte, explicada pelas interações entre características psicológicas e biológicas individuais e envolve inúmeras proteínas que interferem no processamento nociceptivo (39,40). Dentre os parâmetros biológicos conhecidos, a interação entre fatores genéticos e ambientais contribui para a variabilidade em relação à sensibilidade à dor e à expressão da dor crônica (38).

Alguns estudos identificaram uma maior sensibilidade individual à dor em pacientes que sofrem de condições de dor crônica tais como fibromialgia (41,42), lombalgia (43), cefaleia tensional e cluster (44), síndrome do intestino irritável (45) e vulvodinia (46). Nesses estudos, foram realizadas medidas de sensibilidade à dor em regiões anatômicas não relacionadas (por exemplo, a mão em pacientes com enxaqueca), bem como modalidades de estímulo não relacionados (por exemplo, sensibilidade à dor pelo calor entre pacientes fibromiálgicos). Um mecanismo chave na modulação central da dor é o Sistema Modulatório Descendente da Dor (SMDD), um sistema de analgesia endógeno que, nessas condições de dor idiopáticas acima citadas, mostrou-se pouco eficaz. Esse sistema endógeno de modulação da dor é classicamente avaliado através do teste de modulação da dor condicionada (conditioned pain modulation - CPM) (10). O mecanismo de funcionamento do SMDD e o CPM serão melhor detalhados na seção 2.6.2 e 2.6.4.1 respectivamente.

2.6. Fatores associados a dor pós-operatória

Na literatura, já foram descritos diversos fatores associados a maiores níveis de dor no período pós-operatório. Características relacionadas ao indivíduo em si, como fatores genéticos e psicossociais, assim como características inerentes ao procedimento, como tipo, tempo cirúrgico e técnica anestésica, são importantes na avaliação final da dor (17,47). Idade avançada, sexo feminino, obesidade, depressão e história prévia de dor são exemplos de preditores independentes de dor relacionados ao paciente, enquanto depressão, vulnerabilidade psicológica, estresse e a duração da incapacidade (tempo de retorno ao trabalho) são exemplos de preditores psicossociais da dor pós-operatória (48) ilustração na figura 4.



Figura 4. Fatores potencialmente determinantes para dor persistente pós-operatória.
 Fonte: Adaptado de Treatment of acute postoperative pain. *Lancet* 2011;377(9784):2215–25

2.6.1. Fatores fisiopatológicos relacionados a Cirurgia e Anestesia

Uma ampla variedade de respostas fisiopatológicas é provocada pela dor aguda. A lesão tecidual inicia o processo através da ativação de nociceptores que desencadeiam primeiramente uma resposta inflamatória local e, subsequentemente, respostas comportamentais e fisiológicas. Após o dano tecidual, a ativação simpato-neural e neuroendócrina pode gerar efeitos potencialmente prejudiciais, tais como taquicardia, hipertensão, hiperglicemia, imunossupressão, redução do fluxo sanguíneo regional ou estase venosa, e agregação plaquetária (49). Essas respostas fisiopatológicas são potencialmente responsáveis por um aumento na morbidade de pacientes de alto risco, como aqueles portadores de múltiplas comorbidades e os que possuem baixas reservas fisiológicas, bem como nos indivíduos que serão submetidos a procedimentos de alto risco. O uso de algumas técnicas anestésicas e agentes analgésicos, tais como anestesia regional com uso de anestésicos locais, podem atenuar essas respostas fisiopatológicas de forma mais efetiva do que o uso exclusivo de analgesia sistêmica e, assim, otimizar desfechos de dor aguda pós-operatória (50).

O estudo da fisiopatologia da dor pós-operatória e o conhecimento do processo nociceptivo da dor aguda vêm sendo compreendido ao longo do tempo (47). Estudos neurofisiológicos e farmacológicos realizados em modelos animais têm avançado no

conhecimento dos mecanismos da dor gerada pela incisão cirúrgica e lesão tecidual associada (51). Tais estudos sugerem que a dor incisional possui um mecanismo diferente de outros estados de dor, sejam inflamatórios ou neuropáticos. Acredita-se que a hiperalgesia na região da incisão seja mediada pela sensibilização de fibras nociceptivas A δ e C e pela conversão de fibras A δ mecanicamente insensíveis ou silentes em fibras sensitivas após o dano tecidual (52). Outros estudos postulam o papel de receptores como (AMPA)/kainato na dor induzida pela incisão, hiperalgesia e sensibilização medular (53). Na pele e músculos danificados após incisão cirúrgica, verificam-se concentrações elevadas de lactato e baixo pH, sugerindo a contribuição de um mecanismo de dor isquêmica na dor aguda pós-operatória (54). Estudos neurofisiológicos em modelos animais demonstram aumento na taxa de atividade espontânea em neurônios do corno dorsal da medula após incisão profunda de músculos e pele. Evidenciam, dessa forma, uma provável contribuição da sensibilização neuronal central na dor pós-operatória e na hiperalgesia (47). Entretanto, o papel preciso da sensibilização central na evolução para dor persistente pós-operatória ainda é incerto.

O desenvolvimento de um estado de dor crônica após cirurgia tem sido reconhecido como uma seqüela cirúrgica e ocorre mais comumente do que se imaginava. É definido por uma dor persistente que ultrapassa o período de cicatrização esperado e está associado à lesão tecidual e inflamação por mais de 2 meses após o procedimento cirúrgico, tendo-se excluído outras causas de dor (55). Nesse sentido, a incidência varia conforme o tipo de cirurgia, porém cirurgias bastante usuais, como mastectomia, toracotomia, hernioplastia, bypass coronariano e amputação, apresentam uma incidência tão alta quanto 30 a 50% (58,59). Postula-se que a inflamação e lesão de nervos periféricos no transoperatório seja o primeiro fator responsável pelo surgimento da dor persistente. Dessa forma, com intuito de prevenir a dor persistente pós-operatória, diversos estudos buscam compreender o mecanismo de transição da dor aguda para a dor crônica (19,29,58,60). Embora diversos fatores já tenham sido identificados, nenhum deles parece ter um papel dominante. A intensidade da dor perioperatória, por exemplo, sugerida como um fator essencial, é capaz de prever menos de 20% do risco de desenvolver dor crônica (48). A figura 5 demonstra potenciais estressores do período perioperatório.

Em relação à anestesia, existem diversas opções de agentes e técnicas anestésicas. Já está bem definido na literatura que bloqueio de nervos periférico e analgesia peridural, por exemplo, são alternativas capazes de fornecer uma analgesia preemptiva, controlando a sensibilização induzida pela dor (58). Outras medidas preventivas incluem regimes analgésicos multimodais no período perioperatório lançando mão de terapias adjuvantes não opioides como

antagonistas da ciclooxigenase (COX), agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos, gabapentina, pregabalina, antagonistas NMDA, esteroides e anestesia regional com anestésicos locais (59).

Estudos já demonstraram uma redução de complicações pulmonares no pós-operatório de cirurgias de abdômen superior e torácica com o uso de analgesia peridural ou bloqueio paravertebral contínuo (63,64). Além disso, metanálises realizadas em pacientes submetidos a cirurgias de alto risco, como cardiotorácicas e vasculares, demonstram que o uso da analgesia peridural torácica pode reduzir complicações pulmonares, arritmias cardíacas e complicações cardíacas em geral (62).

Adicionalmente, sabe-se que, além de fatores físicos, condições psicológicas contribuem no desfecho pós-operatório e devem ser consideradas pela equipe assistente com o intuito de otimizar o resultado nesse período (63).

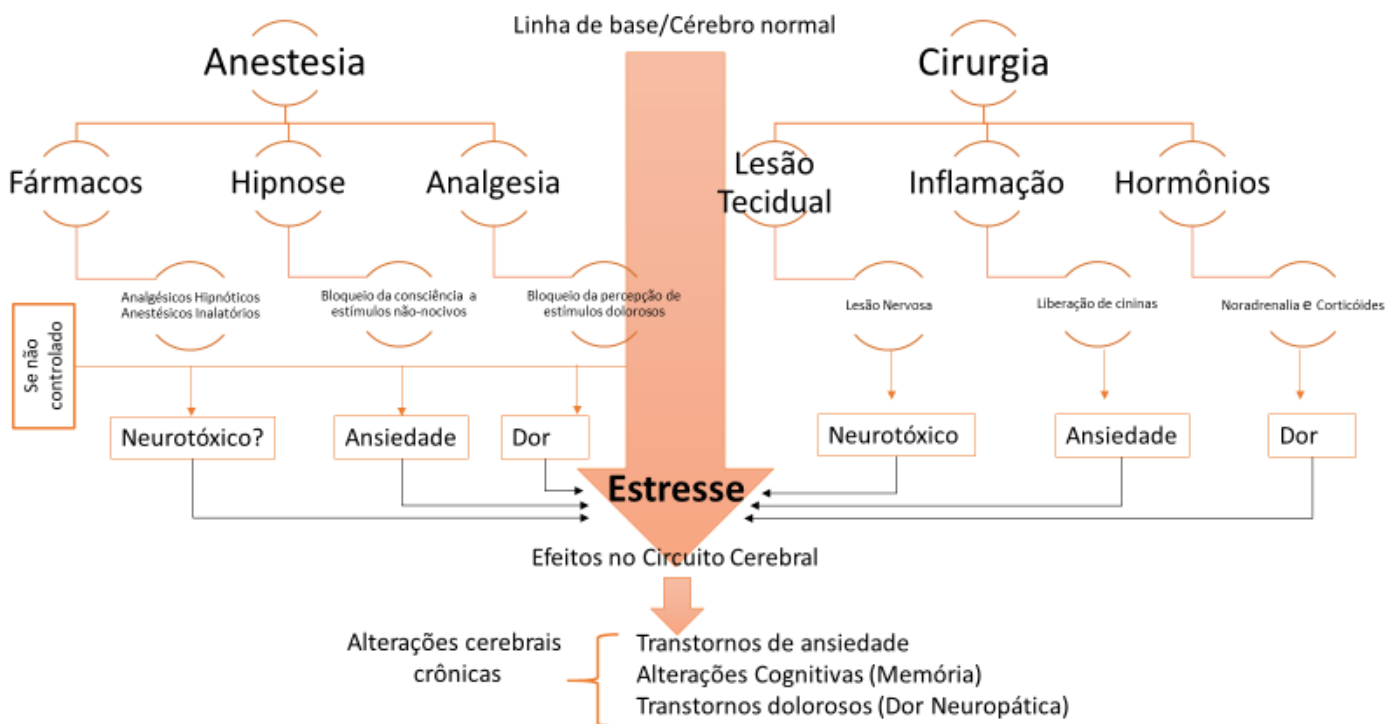


Figura 5. Estressores que atuam nos sistemas cerebrais durante a cirurgia e anestesia¹

Fonte: Adaptado de Anesthesia and perioperative stress: Consequences on neural networks and postoperative behaviors. *Prog Neurobiol* 2010;92(4):601–12.

¹ A figura resume potenciais estressores no período perioperatório. Potenciais Estressores relativos à anestesia: ansiedade como resultado da consciência transoperatória, dor resultante de analgesia inadequada e potencial neurotoxicidade. Estressores relacionados à cirurgia: dor resultante de secção ou manipulação nervosa durante o procedimento, fatores hormonais (respostas endócrinas, como epinefrina, norepinefrina, cortisol) e indução de resposta inflamatória com liberação de citocinas. A maioria dos estressores é conhecida por alterar a função cerebral e pode resultar em morbidade pós-cirúrgica persistente, como Ansiedade, Alterações Cognitivas e Dor Crônica.

2.6.2. Sistema Modulatório Descendente da dor

Em 1906, o neurofisiologista e patologista Charles Scott Sherrington realizou estudos pioneiros em animais, demonstrando que reflexos nociceptivos eram amplificados após a transecção medular (64). Assim, formava-se a ideia de que a transmissão da dor via medula espinhal seria modulada por vias descendentes, com função inibitória, originadas no cérebro, nascendo o conceito de Sistema Modulatório Descendente da Dor (SMDD) (65). Observações subsequentes demonstraram que a estimulação elétrica da substância cinzenta periaquedutal, localizada na medula espinhal, poderia produzir analgesia. Assim, estudos eletrofisiológicos e farmacológicos comprovaram a influência de vias descendentes no processamento nociceptivo envolvendo não só a substância cinzenta periaquedutal, como também a região rostral ventromedial da medula espinhal. Essa região é a saída final comum das vias descendentes oriundas de regiões cerebrais. Contraditoriamente, mais tarde descobriu-se que ela é capaz de exercer funções que facilitam a transmissão medular da dor (66).

Esses achados abriram caminho para um conceito de controle central nociceptivo bidirecional. Por um lado, media o alívio da dor em situações cuja antinocicepção é necessária para a sobrevivência, e, por outro, facilita a transmissão da dor e, assim, contribui para a manutenção de estados hiperálgicos pós lesão tecidual. A facilitação da dor colabora para uma maior atenção do indivíduo à uma região lesada e, assim, o faz protegê-la (67). O problema surge quando o sistema permanece ativado indefinidamente ou além do tempo normal de cicatrização tecidual.

Questionamentos acerca do motivo do acionamento do sistema em certos indivíduos motivaram estudos funcionais e anatômicos, que demonstram a via descendente de modulação da dor conectada a várias áreas cerebrais superiores, incluindo regiões cíngulo-frontais, amígdala e hipotálamo (68). Tal fato serve de base para justificar a interação de variáveis cognitivas e emocionais no processamento da dor e de suas influências no resultado da percepção dela (65), como ilustrado na figura 6 abaixo.



Figura 6. Modulação do Sistema Nervoso Central²

Adaptado de *Imaging CNS Modulation of Pain in Humans Physiology* 23 370-81, 2008

2.6.3. Sensibilização central

Ao processo de facilitação da passagem de estímulos nociceptivos no sistema nervoso central, denominamos Sensibilização Central (SC). Neste, acontece uma desregulação das vias da dor, assim como dos próprios neurônios, e ocorre uma hiperexcitabilidade a estímulos nocivos e não nocivos, além de uma redução no limiar da dor (69). No corno dorsal da medula, identifica-se uma sensibilização aos estímulos dolorosos repetidos e sustentados, levando à hiperalgesia secundária (definida por um aumento da resposta dolorosa evocada por estímulos ao redor da lesão) (35). Alterações relacionadas à SC foram encontradas na micróglia, astrócitos, junções comunicantes e na transcrição gênica, perpetuando o estado geral de excitação (70). A associação entre SC e alodínia (sensação de dor gerada por estímulos sensoriais que não causariam dor), hiperalgesia, expansão do campo receptivo (dor que se estende além da área de suprimento nervoso periférico) e dor excepcionalmente prolongada após a remoção do estímulo doloroso é explicada pela inibição insuficiente dos estímulos

² Percepção da dor: conceitos antigos e atuais. Esquerda: visão cartesiana da dor. De acordo com a visão cartesiana clássica, a dor era considerada um sistema rígido no qual a entrada nociceptiva era passivamente transmitida ao longo dos canais sensoriais para o cérebro. Direita: visão do século XXI da dor. A dor é reconhecida por representar uma experiência multidimensional que é influenciada pelas vias modulatórias descendentes e ascendentes.

nociceptivos aferentes e pela amplificação da resposta eferente do sistema nervoso central e periférico (71).

A SC tem sido proposta como etiologia da "Síndrome de Sensibilização Central" (SSC), que é definida por um grupo de distúrbios para os quais nenhuma causa orgânica é encontrada (70,72). Alguns transtornos como fibromialgia, síndrome da fadiga crônica, síndrome da dor miofascial, distúrbio da articulação temporomandibular, cefaleia tensional, enxaqueca, entre outros, estão altamente correlacionados, uma vez que compartilham de diversos sintomas em comum, incluindo a dor (69).

Com o intuito de avaliar a existência da SSC, sua sintomatologia e comorbidades associadas, foi desenvolvido o Questionário de Sensibilização Central (QSC), que encontra-se no Anexo 3 (73). Esse instrumento consiste em um questionário de triagem que auxilia profissionais de saúde na identificação de pacientes que apresentam sintomas que possam estar relacionados à SC nos quais a SSC deve ser considerada (69,70). A primeira parte do questionário (parte A) avalia 25 sintomas relacionados à saúde (pontuados de 0 a 4) que são comuns à SSC, com escore total variando de 0 a 100. Quanto maior o escore, maior o grau de sensibilização central. A segunda parte (parte B) não é pontuada e avalia a presença ou não de diagnóstico médico confirmado de distúrbios específicos correlacionados à SSC. O QSC foi adaptado e validado para a língua portuguesa pelo grupo de pesquisa de Dor e Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre a partir da ferramenta original *Central Sensitization Inventory*, de Mayer et al (73).

Estudos recentes demonstram uma sobreposição neurofisiológica entre os distúrbios de estresse psicológico e a Sensibilização Central, estando ambos associados à diminuição da tolerância e ao aumento da percepção da dor (74,75).

2.6.4. Fatores Psicofísicos

Como descrito anteriormente, o SMDD é um sistema endógeno de analgesia que exerce papel chave na modulação central da dor. Esse sistema pode ser acessado por meio do teste de Modulação da Dor Condicionada – Conditioned Pain Modulation (CPM), termo que deu lugar ao antes denominado Controle inibitório Nociceptivo Difuso – Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC). Evidências sugerem que alterações no CPM sejam relevantes na patogênese de distúrbios dolorosos (76).

2.6.4.1. Testes de Quantificação da dor

Classicamente, os testes que avaliam dor são realizados por meio da investigação de parâmetros farmacológicos como curva dose-resposta de fármacos, de mecanismos fisiopatológicos de síndromes dolorosas e, mais recentemente, de testes preditores de dor aguda e crônica. Tais testes desencadeiam dor através de estímulos controlados com o objetivo de quantificar a percepção da dor em humanos. Autores de uma recente revisão sistemática que avaliou estudos de dor experimental como preditora de dor pós-operatória sugerem que tais pesquisas sejam utilizadas como ferramentas adicionais à avaliação dos preditores psicológicos, com o intuito de otimizar o planejamento das estratégias de analgesia (77).

Existem testes específicos para acessar a integridade do sistema modulatório endógeno corticoespinal:

Limiar de dor a pressão: O limiar de dor pode ser avaliado por meio da algometria de pressão com dispositivo algômetro digital (ilustrado na figura 7) no antebraço, a 3 cm da fossa cubital no lado ipsilateral ao braço dominante. A pressão é gradualmente aumentada em uma taxa de 30 Kpa por segundo. O paciente é instruído a relatar o momento em que a sensação de pressão torna-se dolorosa. Nesse momento, o valor da pressão aferida em Kpa pelo algômetro é registrado, representando o limiar de dor a pressão. Para confirmação do teste, são realizadas três medidas consecutivas, e calculada a média.

CPM: Para realização desse teste, é necessária a indução de um estímulo heterotópico e a mensuração da diferença de limiar de dor antes e depois da aplicação do estímulo. Para tanto, pode-se utilizar a técnica de imersão da mão em água gelada com temperatura controlada por 30 segundos ou até não suportarem mais a dor. O paciente é orientado a classificar numericamente a intensidade da dor e a sensação de desconforto associada à imersão em uma escala análogo visual de dor (0-10 cm).

O teste CPM é usado em diferentes estudos que avaliam dor aguda e crônica pós-operatório. Em síntese, um estímulo heterotópico é provocado, e a inibição da dor resultada é avaliada. O cálculo é realizado através da diferença de valor atribuído à dor entre dois estímulos nocivos idênticos. Um doloroso quantificável é aplicado inicialmente, a seguir, repete-se o mesmo estímulo concomitantemente a outro nocivo "condicionador". Uma diminuição nos escores de dor do "teste de estímulo" indica inibição eficiente da dor, expressa como um valor CPM positivo, certificando a integridade do sistema modulatório endógeno da dor (13).

Assim, o resultado depende da diferença entre os limiares de dor a pressão antes e concomitante ao estímulo condicionante (água gelada). São observados escores negativos quando existe facilitação da dor, identificando o sistema modulador como deficiente, enquanto

escores positivos estão relacionados à integridade do sistema inibitório, ou seja, ocorre inibição da dor pelo estímulo condicionante.

Diversos estudos postulam que a dor pré-operatória e a sensibilização exercem um papel importante no desenvolvimento de dor crônica pós-operatória. O comprometimento do sistema modulatório endógeno avaliado através do CPM em procedimentos como toracotomias (10,11) e cirurgias abdominais (78) tem se mostrado como preditor de risco para o desenvolvimento de dor crônica pós-operatória severa. Outros estudos demonstraram associação entre desenvolvimento de dor crônica em pacientes submetidos à cirurgia de prótese de joelho e o aumento significativo nos testes de dor realizados no pré-operatório quando comparados a pacientes que não desenvolveram dor crônica (79). Também foi demonstrado que indivíduos com maiores níveis de catastrofismo e redução do sistema inibitório endógeno tiveram maior consumo de opioides e dor ao movimento no pós-operatório de cirurgia torácica (11).

Desse modo, acredita-se que a alteração na integridade do sistema modulatório endógeno em condições dolorosas crônicas no pré-operatório influencia os desfechos no pós-operatório. Essa disfunção está associada a inúmeros mecanismos, tais como alterações das regiões corticais envolvidas na inibição, além de fatores emocionais e cognitivos que integram vias gabaérgicas, glicinérgicas, e dos neurotransmissores noradrenalina e serotonina (80).



Figura 7. À esquerda: Estímulo Heterotópico- mão no gelo; à direita: Algômetro de Pressão Digital.

2.6.5. Fatores Emocionais: ansiedade, depressão, estresse

A dor no período pós-cirúrgico possui comportamento dinâmico e tem potencial de gerar alterações neuroplásticas em níveis molecular, celular e estrutural, o que justifica a

importância de um manejo adequado e efetivo (25), demonstrado na figura 8.

Sabe-se que o medo e a ansiedade modulam componentes tanto sensoriais como emocionais da dor (5). O estímulo nociceptivo, associado ao estresse emocional do período perioperatório, pode induzir alteração na expressão genética e na rápida sensibilização neuronal (81), podendo resultar em dano ao SNC (82) e alterações comportamentais (83).

A relação entre o estado psicológico pré-operatório e a evolução pós-operatória vem sendo extensamente investigada. Estudos demonstraram que ansiedade, depressão e distúrbios do sono podem influenciar o curso emocional no período pós-operatório (84). Níveis elevados de ansiedade na admissão hospitalar foram associados a maiores manifestações de sintomas depressivos no pós-operatório (29,85).

A ansiedade é um sintoma adaptativo fundamental diante de situações estressoras como o período perioperatório e chega a atingir 80% dos pacientes elencados para cirurgias eletivas (27,85,86). Ela representa uma condição emocional transitória em que o indivíduo vivencia sensações como tensão, apreensão, nervosismo e preocupação, e, comumente, é acompanhada de um aumento na atividade do sistema nervoso autônomo simpático (6,27,28).

Dentre os sentimentos relacionados à ansiedade, estão o medo da cirurgia e da morte, a antecipação da dor pós-operatória, o receio da incapacitação e da perda de independência, bem como a angústia de separação da família (27,87). Além de desencadear reações psicossomáticas desagradáveis, como aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, a ansiedade tem sido identificada como um importante preditor do nível de dor pós-operatória (23,31,32,88).

No período pós-operatório imediato ou até dentro de algumas semanas após a cirurgia, podem se desenvolver estados depressivos que se manifestem através de transtornos do humor ou mesmo através de sintomas somáticos como alteração do sono, fadiga e inapetência (84). A depressão pode estar presente já no pré-operatório, podendo ter sido desencadeada pelo próprio diagnóstico da doença ou mesmo em virtude das mudanças e readaptações atreladas ao próprio tratamento. A necessidade da realização de uma cirurgia tem potencial de gerar apreensão e sofrimento, uma vez que provoca um afastamento do que é familiar e conhecido e, emocionalmente, pode representar uma ameaça de isolamento, abandono e distanciamento de vivências afetivas, sociais e profissionais (89,90).

O termo resiliência é definido como a capacidade de aceitar circunstâncias que não podem ser alteradas e adaptar-se a mudanças significativas do ambiente. Os pacientes deprimidos apresentam uma menor capacidade de adaptação às demandas internas e externas e são, portanto, menos resilientes. Esses indivíduos são hiper-reativos ao estresse e apresentam

dificuldade de recuperação emocional em relação àqueles resilientes (26).

Reiterando o fato de que os aspectos psicológicos influenciam a recuperação pós-operatória, evidências correlacionam indivíduos resilientes a melhores resultados nesse processo no que se refere à dor, cicatrização de feridas, ansiedade e capacidade de enfrentamento (23,32,86,89,91).

Por essa razão, é essencial reconhecer o perfil emocional do paciente no contexto perioperatório afim de direcionar ações específicas às necessidades individuais (23). Essa etapa é imprescindível para o cuidado humanizado no processo da promoção de saúde. Ainda que já esteja bem definido o impacto da dor no processo de doença e a influência dos fatores emocionais na modulação de sua intensidade, são escassos os instrumentos que mensurem os aspectos específicos do estresse perioperatório (92).



Figura 8. Continuo do estresse perioperatório

Fonte: Adaptado de Anesthesia and perioperative stress: Consequences on neural networks and postoperative behaviors *Progress in Neurobiology* 92 (2010) 601–612

2.6.6. Escala B-MEPS (Brief Measure of Preoperative Stress)

Diante da necessidade de avaliar a intensidade do estresse pré-operatório e sua associação com dor aguda pós-operatória, o grupo de dor e neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre elaborou uma escala própria denominada Brief Measure of Preoperative Stress. Sua construção e validação foi baseada em 3 estudos individualizados (23,24) conforme detalhado abaixo na figura 9.

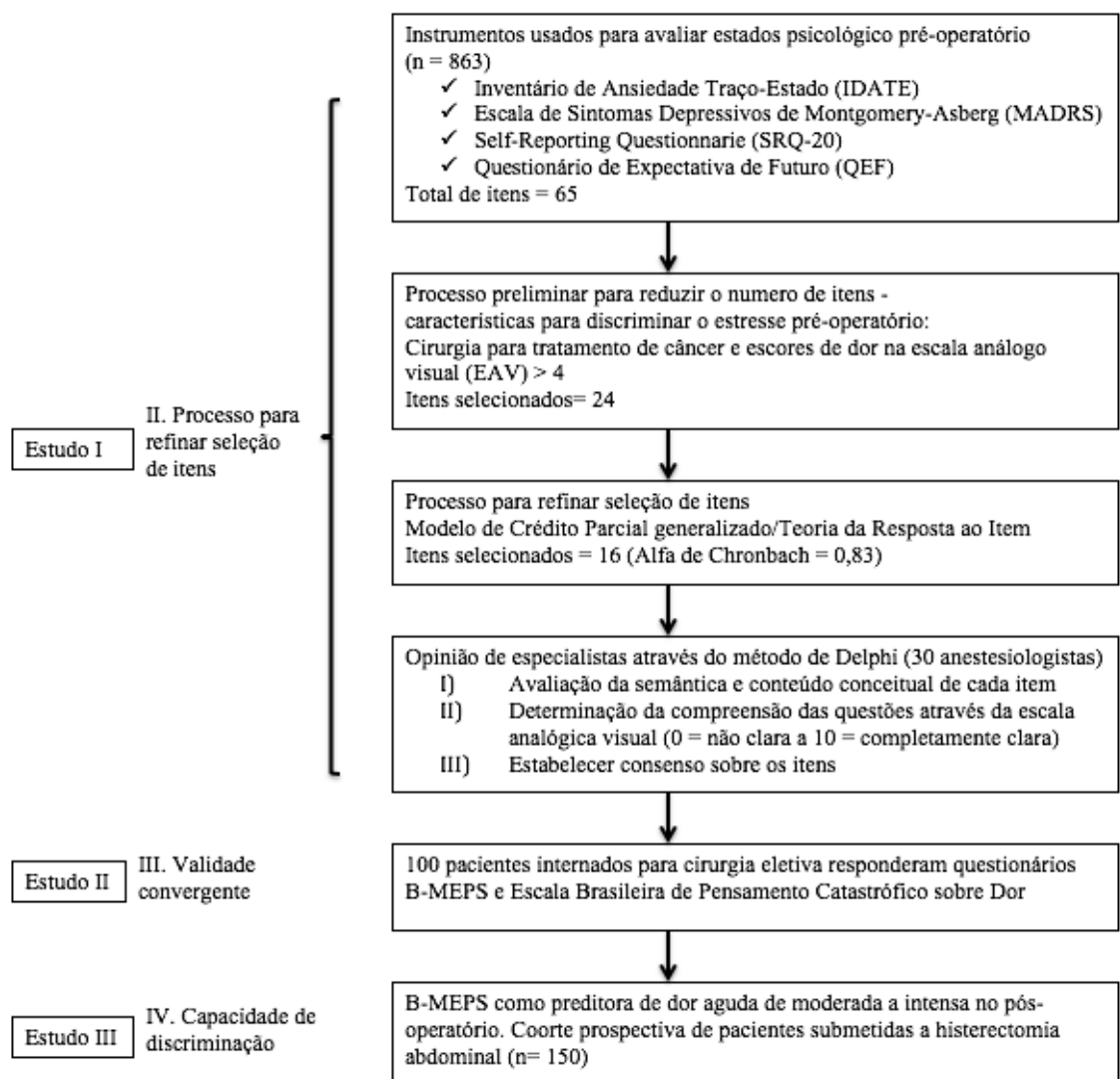


Figura 9. Fluxo de estudos da construção da Escala B-MEPS

Inicialmente, o Desenvolvimento da Escala B-MEPS utilizou 863 pacientes, submetidos a cirurgias eletivas sob anestesia geral ou bloqueio neuroaxial no HCPA. O estado psicológico

dos pacientes foi avaliado através dos seguintes instrumentos: *Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE)*, *Escala de Sintomas Depressivos de Montgomery-Asberg (MADRS)*, *Self-Reporting Questionnaire (SRQ-20)* e *Questionário de Expectativa de Futuro (QEF)*. Esses questionários são úteis na avaliação dos níveis de sofrimento psicológico em diversas circunstâncias, inclusive no contexto perioperatório (23). Cada paciente foi avaliado através de 65 itens aplicados. Para viabilizar a redução preliminar do número de itens, foram realizadas análises de regressão linear multivariada (testando a relação entre cada item e as condições de estresse). Como critério de seleção, o item deveria exibir coeficiente da função discriminante canônica maior que 0,4 ou menor que -0,4. Assim, mantiveram-se 24 itens. Após refinamento e aprimoramento através do Coeficiente Alfa de Cronbach (instrumento usado para estimar a confiabilidade do questionário), foram removidas questões menos confiáveis. Utilizando um Alfa de Cronbach de 0,83 para uma da correlação entre todos elementos que compõem o teste, foram qualificados 15 itens. Os remanescentes foram ajustados através do Modelo de Crédito Parcial Generalizado (MCPG) da Teoria de Resposta ao Item (TRI) e avaliados por anestesiólogistas (método Delphi) em relação à semântica e ao conteúdo conceitual (validade de conteúdo) (93,94).

Posteriormente, um estudo piloto para validação convergente da Escala B-MEPS utilizou 100 pacientes em um cenário pré-operatório. Neste, foi avaliada a validade convergente da B-MEPS: escores do B-MEPS foram correlacionados a escores na Escala de Pensamento Catastrófico sobre Dor, uma vez que ambas avaliam conceitos semelhantes.

Finalmente, a escala B-MEPS foi aplicada em uma coorte prospectiva de 150 pacientes femininas, submetidas à cirurgia de histerectomia abdominal. No dia anterior à cirurgia, cada paciente foi submetida ao teste B-MEPS, à Escala Brasileira de Pensamento Catastrófico sobre Dor, ao Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) e à avaliação sobre a presença de dor em EAV. Pacientes tiveram padronização da técnica anestésica (bloqueio peridural) e analgesia pós-operatória (dispositivo PCA- analgesia controlada pelo paciente - morfina via cateter peridural).

A dor foi quantificada através da escala analógica visual com escores variando de ausência de dor (0 cm) à pior dor possível (10 cm). Valores médios de dor obtidos às 6, 12, 18 e 24 horas após a cirurgia foram utilizados para classificar os pacientes em dois grupos: (1) ausência de dor ou dor leve (escores menores de 4 cm); e (2) dor moderada ou intensa (escores acima de 4 cm).

Achados demonstraram que, para cada aumento unitário no escore da Escala B-MEPS, a chance de relatar dor aguda moderada intensa aumenta em 20%.

Para assegurar que testes psicológicos apresentem os parâmetros de qualidade cientificamente exigidos, a American Psychological Association estabeleceu os *Standards for Education and Psychological Testing*. Assim, o desenvolvimento do instrumento B-MEPS está de acordo as premissas publicadas nesse guia padrão (95).

Dessa forma, a escala B-MEPS é o resultado do refinamento de um conjunto de itens, selecionados a partir de instrumentos clássicos que avaliam carga emocional negativa. A avaliação apresentou nível satisfatório de consistência interna e o seu escore foi correlacionado positivamente à intensidade de dor no pós-operatório (avaliada pela Escala Analógica Visual e pelo consumo de morfina).

A validação preliminar demonstrou que a Escala B-MEPS é um instrumento útil para prever resultados pós-operatórios e planejar adequadas intervenções (23).

Em 2018, o estudo *The Brief Measure of Emotional Preoperative Stress [B-MEPS]: A Framework for measuring the Emotional Level of Preoperative Stress* originou o refinamento da escala com exclusão de 3 itens (24). Neste, foi demonstrado que a Escala B-MEPS pode ser utilizada para avaliação sistemática do nível de sofrimento psíquico vinculado à cirurgia, ao perioperatório e à convalescência, como perspectiva futura. Durante o trabalho citado, foi construído um aplicativo eletrônico capaz de calcular o nível de stress, facilitando o uso da ferramenta à beira do leito, possibilitando a triagem de pacientes com altos níveis de estresse pelo anestesiológista e equipe assistente, viabilizando a implementação imediata de intervenções multidisciplinares. A ferramenta está disponível em https://rogerio.shinyapps.io/r_shiny/ e pode ser acessada para fins de pesquisa e prática clínica. A ilustração de sua interface encontra-se na figura 10.

Cientes da relação entre estresse perioperatório e dor, acredita-se que a ferramenta terá grande importância em intervenções farmacológicas (por ex. ansiolíticos) e/ou psicológicas como parte do arsenal utilizado pelos profissionais da saúde nesse período crítico (96,97).



Figura 10. Aplicativo eletrônico para cálculo do nível de estresse.

BMEPS (Brief-Measure of Emotional Preoperative Stress).

<i>PERGUNTA</i>	<i>RESPOSTA</i>
1. Estou nervoso	(1) Absolutamente não (2) Um pouco (3) Bastante (4) Muitíssimo
2. Eu me sinto indeciso	(1) Absolutamente não (2) Um pouco (3) Bastante (4) Muitíssimo
3. Estou preocupado	(1) Absolutamente não (2) Um pouco (3) Bastante (4) Muitíssimo
4. Eu me sinto confuso	(1) Absolutamente não (2) Um pouco (3) Bastante (4) Muitíssimo
5. Eu me sinto um fracassado	(1) Quase nunca (2) Frequentemente (3) Quase sempre
6. Eu me preocupo muito com coisas que realmente não importam	(1) Quase nunca (2) Frequentemente (3) Quase sempre
7. Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça.	(1) Quase nunca (2) Frequentemente (3) Quase sempre
8. Fico tenso e perturbado quando penso em meus problemas do momento	(1) Quase nunca (2) Frequentemente (3) Quase sempre
9. Você se sente infeliz?	(1) Não (2) Sim
10. Você sente desconforto no estômago?	(1) Não (2) Sim
11. Como você reage quando você está infeliz?	(1) Pareço desanimado, mas fico alegre com facilidade. (2) Fico triste e melancólico
12. Como você descreveria o seu humor deprimido?	(1) É passageiro. (2) Preciso de ajuda para resolvê-lo. (3) Não há possibilidade de solução ou esperança

Tabela 1. Escala B-MEPS refinada (24)

2.6.7. Biomarcadores

Atualmente, a medicina biomolecular representa um campo em expansão e tem se mostrado um importante aliado no progresso da pesquisa em dor. Recentemente tem se identificado mediadores neuronais que integram circuitos envolvidos na plasticidade cerebral. Tais biomarcadores não eram reconhecidos como parte do sistema nociceptivo até então (28). Assim, especula-se a possibilidade de, no futuro, utilizá-los como alvos terapêuticos.

2.6.7.1. BDNF

O Brain Derived Neurotrophic Factor é um neuromodulador (mediador que funciona como modulador das sinapses neuronais) que exerce papel importante na regulação da função do crescimento e da diferenciação neuronal (31). Trata-se de uma neurotrofina liberada pelas fibras nociceptivas aferentes primárias e pela micróglia, é capaz de influenciar a atividade sináptica a curto e a longo prazo, regulando a atividade neural e a plasticidade relacionada ao receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) em vias nociceptivas ascendentes e descendentes e tem sua ação modulada por inúmeros fatores (98,99). Em modelos animais, já foi demonstrado o aumento do BDNF e do seu receptor em casos de inflamação vesical e lesão nervosa (99,100). Em humanos, aumentos nos níveis séricos de BDNF foram relacionados à dor em paciente com pancreatite crônica (31,99). Além disso, observou-se diminuição da alodínia em pacientes que utilizaram o anticorpo anti-BDNF (101,102), bem como uma redução da hiperalgesia térmica (103).

Outra descoberta importante foi o padrão de atividade do BDNF ligado aos circuitos nociceptivos e ao gênero. Estudos em animais e em humanos já demonstraram que o sexo feminino apresenta dor mais elevada quando comparada ao sexo masculino (32,104). Por esse motivo, o BDNF vem sendo amplamente estudado na tentativa de compreender seu comportamento e variabilidade interpessoal (89,91).

Essas evidências reafirmam a hipótese de que o BDNF contribui para o desenvolvimento e a manutenção de vários estados de dor através do seu papel crítico no processo de plasticidade das vias nociceptivas. Dessa forma, torna-se interessante identificar e quantificar os valores do marcador no pré-operatório e avaliar sua associação com o perfil psíquico do paciente, além de sua experiência de dor no período pós-operatório.

Assim, uma vez que tem sido fortemente associado à modulação do processo nociceptivo, o BDNF foi incluído como uma possível variável preditora a ser investigada.

2.6.7.2. S100 Beta

As proteínas S100 compõem uma família de proteínas ligadoras do cálcio citosólico homodiméricas (105). A proteína S100 Beta é um isômero que tem expressão em várias células e exerce diversas funções regulatórias locais, tais como divisão celular, apoptose, metabolismo energético e inflamação. É considerada uma proteína constitutiva das células gliais, onde é encontrada em altas concentrações e exerce funções intra e extracelulares. Ainda, essa proteína é igualmente encontrada em níveis elevados nas células de Schwann do sistema nervoso central (20). Em virtude de sua expressão celular altamente específica do tecido cerebral, a proteína S100 B vem sendo identificada como possível biomarcador de lesões neurológicas agudas, tais como acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico e lesão cerebral traumática (20,21).

Em recente estudo do grupo de pesquisa de Dor e Neuromodulação do HCPA, foi demonstrado que pacientes fibromiálgicas com menores limiares de dor a pressão apresentavam maiores níveis séricos da proteína S100B. Esses níveis elevados podem representar alterações estruturais presentes na sensibilização central da dor crônica, indicando um possível marcador de modificação na neuroglia (106).

Dessa forma, sendo um marcador específico de dano neuronal, acredita-se que os níveis dessa proteína possam estar alterados em pacientes com síndromes dolorosas crônicas ou naqueles com disfunção do sistema endógeno modulador da dor. Por esse motivo, optamos por investigar a relação dessa variável com o desfecho pós-operatório de dor.

2.6.8. Reabilitação pós-operatória

A recuperação pós-operatória é uma etapa essencial quando se analisa o desfecho cirúrgico de uma maneira global. A reabilitação do indivíduo e a sua reinserção em atividades físicas, psíquicas e socioculturais são um excelente balisador de possíveis sequelas geradas no período perioperatório.

O período de reabilitação pós cirúrgica é compreendido como um processo que exige energia, com retorno a um estado de normalidade e integridade, definido por padrões comparativos com recuperação do controle sobre funções físicas, psicológicas, sociais e habituais, retorno aos níveis pré-operatórios de independência em atividades da vida diária e recuperação do nível ideal de bem-estar (107). Extrapolando os conceitos tradicionais de retorno da função fisiológica e física, a recuperação pós-operatória engloba ainda noções de percepção pessoal, emoção, sociabilidade, satisfação e cognição (108,109).

Ainda que o período pós-operatório transcorra com boa evolução do ponto de vista clínico e seja isento de complicações cirúrgicas, pode ocorrer um desequilíbrio na relação psicológica e física percebida pelo indivíduo. Tal evento é explicado pelo fato de alguns pacientes apresentarem um perfil psíquico vulnerável percorrendo uma trajetória de recuperação incompleta, com maior sofrimento psicológico, disfunção cognitiva prolongada e maior intensidade de dor aguda pós-operatória. Em geral, esses indivíduos vivenciam uma pior recuperação nociceptiva a longo prazo, uma vez que possuem reduzida capacidade de enfrentamento e menor senso de segurança (108,110).

Considerando o impacto que esse período pode causar na vida do paciente, não só do ponto de vista individual, como também no âmbito familiar e profissional, é de extrema importância a preocupação da equipe assistente com os cuidados de saúde relacionados à reabilitação. Resultados centrados no indivíduo avaliam a qualidade de vida, satisfação do paciente, sobrevida livre de incapacidades, assim como aspectos da experiência pós-operatória ligadas ao bem-estar, funcionamento psíquico e conforto (111).

Uma profunda compreensão acerca da fisiopatologia da resposta ao estresse cirúrgico e uma maior intervenção multidisciplinar em relação ao manejo perioperatório são pontos chave na otimização da qualidade de desfechos pós-operatórios como redução da morbidade, aceleração do processo de reabilitação e adequada utilização dos recursos em saúde (112).

Diversas escalas já foram desenvolvidas com o intuito de fornecer uma medida quantitativa do estado geral de saúde no pós-operatório. Entretanto, poucas delas foram submetidas à validação psicométrica (113). As mais estudadas são: a escala de recuperação de 9 itens (QoR-9), de 40 itens (QoR-40) e a de 15 itens (QoR-15). Aquela que realiza medidas globais mais abrangentes do estado geral de saúde de um paciente é a QoR-40, cujo escore varia de 40 a 200 pontos e contempla cinco áreas clinicamente relevantes: conforto físico, estado emocional, independência física, suporte psicológico e dor. No intuito de simplificar a avaliação dos pacientes, foi desenvolvida a escala QoR-15, cujo escore varia de 0 a 150 pontos, representando uma escala de qualidade de recuperação pós-operatória de péssima a excelente. Essa versão da escala de reabilitação possui confiabilidade estatística comparável àquela citada anteriormente (114).

A QRo15 contempla as mesmas 5 áreas já citadas e foi extensamente validada em ambiente perioperatório. Tem sido utilizada como medida de desfecho em uma série de ensaios clínicos na área de cirurgia e anestesia (114). Sua tradução validada para o português (115) pode ser acessada na íntegra no Anexo 5.

3. MARCO CONCEITUAL

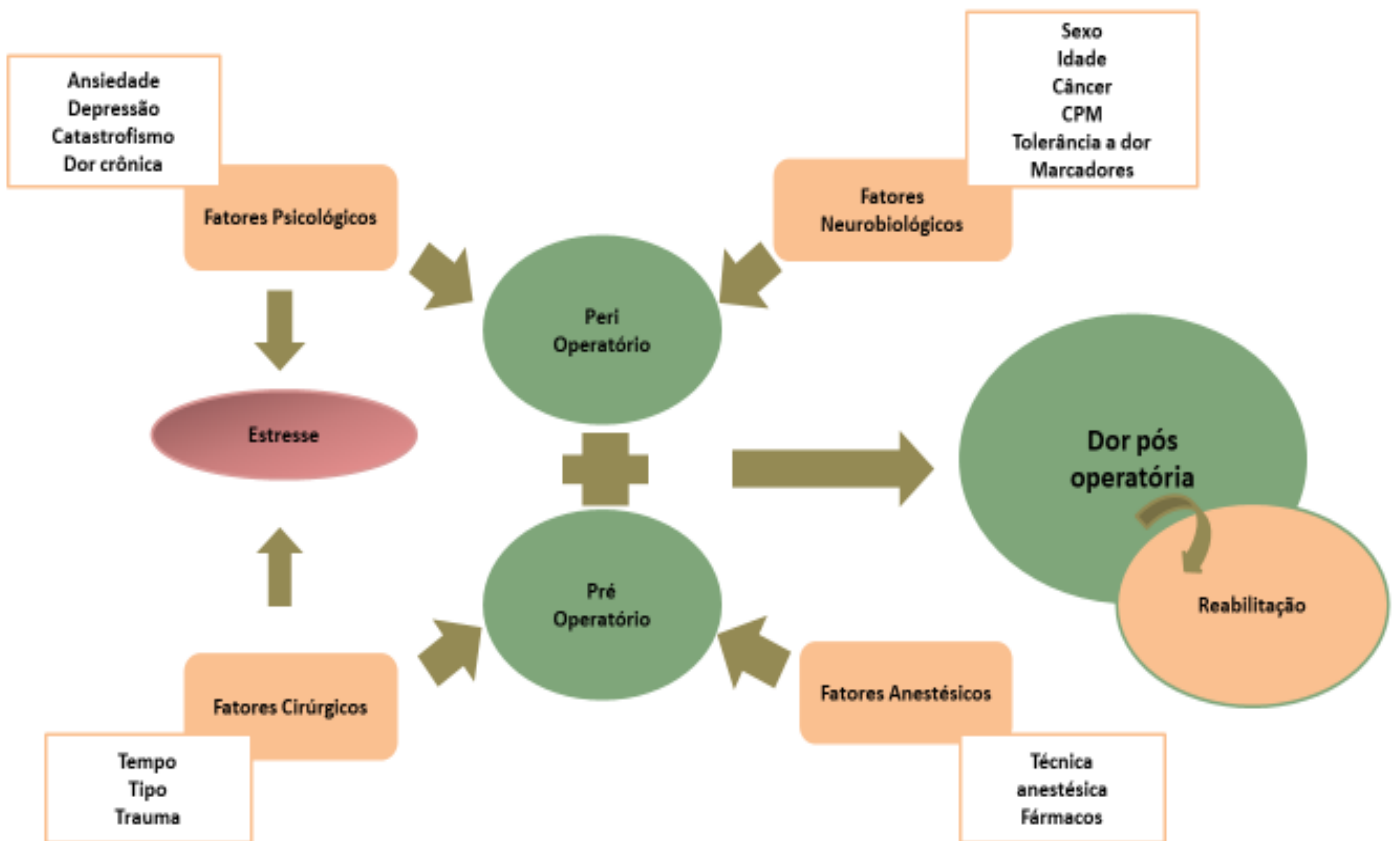


Figura 11. Marco Conceitual

4. JUSTIFICATIVA

Em virtude da alta prevalência da dor aguda mal manejada no pós-operatório e de suas potenciais consequências adversas faz-se necessário otimizar o entendimento de sua fisiopatologia e dos fatores associados à sua variabilidade.

A integração de instrumentos validados que identifiquem o perfil psíquico e que quantifiquem a resposta à dor e a capacidade de modulação endógena dela podem auxiliar no conhecimento global do paciente. Isso pode contribuir para a individualização de estratégias terapêuticas que objetivem a prevenção da dor no pós-operatório.

No período que precede o procedimento cirúrgico, a utilização de uma ferramenta adequada capaz de identificar e graduar o estresse à beira do leito é capaz de viabilizar o planejamento de estratégias e ações, não somente pela equipe anestésica, como também pela equipe cirúrgica. Ações que visem reduzir o estresse e a ansiedade pré-operatórios podem levar a comportamentos mais adaptativos frente a circunstâncias vivenciadas. Dessa forma, essas práticas têm potencial de interferir nos desfechos clínicos através de uma melhor recuperação pós-operatória, com menores níveis de dor e melhor qualidade de reabilitação.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo Geral

Avaliar se o estresse emocional pré-operatório aferido através da escala BMEPS pode prever resultados de dor aguda moderada a intensa no pós-operatório de cirurgias de médio e grande porte (urológicas, proctológicas, ortopédicas e ginecológicas) em uma coorte prospectiva.

5.2. Objetivos Específicos

- I. Identificar fatores emocionais, neurobiológicos, anestésicos e cirúrgicos associados à dor aguda moderada a intensa no período pós-operatório de cirurgias de médio e grande porte
- II. Avaliar o papel do estresse pré-operatório aferido pelo instrumento BMEPS como preditor da intensidade da dor ao movimento no pós-operatório
- III. Avaliar a relação entre limiares de dor aferidos pelo teste de dor experimental com

algometria de pressão no pré-operatório, e o estresse pré-operatório aferido pelo instrumento BMEPS

- IV. Verificar se a integridade do sistema modulatório descendente da dor avaliado pelo CPM no período pré-operatório tem influência na dor aguda moderada a intensa no pós-operatório de cirurgia de médio e grande porte, bem como sua relação com escala BMEPS
- V. Avaliar se valores séricos de biomarcadores (Proteína S100B e BDNF) coletados no pré-operatório se correlacionam com a escala BMEPS e dor aguda pós-operatória moderada a intensa em cirurgias de médio e grande porte
- VI. Identificar associação entre variáveis do pré-operatório incluindo B-MEPS e variáveis do transoperatório com o desfecho reabilitação pós-operatória aferida pela escala de reabilitação QoR15

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morone NE1 WD. Pain as the fifth vital sign: exposing the vital need for pain education. *Clin Ther.* 2013;35(11):1728–32.
2. Gramke HF1, de Rijke JM, van Kleef M, Raps F, Kessels AG, Peters ML, Sommer M MM. The prevalence of postoperative pain in a cross-sectional group of patients after day-case surgery in a university hospital. *Clin J Pain.* 2007;23(6):543–8.
3. van Boekel RLM, Warlé MC, Nielen RGC, Vissers KCP, van der Sande R, Bronkhorst EM, et al. Relationship Between Postoperative Pain and Overall 30-Day Complications in a Broad Surgical Population. *Ann Surg.* 2017;
4. Wr S, Reurings J, Keus F, Cjhm VL. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery (Review). 2011;(2).
5. Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. Vol. 10, *Journal of Pain.* 2009. p. 895–926.
6. Besson JM. The neurobiology of pain. Vol. 353, *Lancet.* 1999. p. 1610–5.
7. Davis MC. Building Emotional Resilience to Promote Health. *Am J Lifestyle Med.* 2009;3(1 Suppl.):60S–63S.
8. Lespérance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation.* 2002;105(9):1049–53.
9. Ruscheweyh R, Viehoff A, Tio J, Pogatzki-Zahn EM. Psychophysical and psychological predictors of acute pain after breast surgery differ in patients with and without pre-existing chronic pain. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000873>
10. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, Best L GM, Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, et al. Prediction of chronic post-operative pain: preoperative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain.* 2008;138:22–8.
11. Groesen K, Vase L, Pilegaard HK, Pfeiffer-Jensen M DA, Groesen K, Vase L, Pilegaard HK, Pfeiffer-Jensen M, Drewes AM. Conditioned Pain Modulation and Situational Pain Catastrophizing as Preoperative Predictors of Pain following Chest Wall Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *PLoS One.* 2014;9(2).
12. Groesen K, Fischer IW, Olesen AE DA. Can quantitative sensory testing predict responses to analgesic treatment? *Eur J Pain.* 2013;17:1267–1280.
13. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, Best L GM. Prediction of chronic post-operative pain: preoperative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain.* 2008;138:22–8.
14. Groesen K, Vase L, Pilegaard HK, Pfeiffer-Jensen M DA. Conditioned Pain Modulation and Situational Pain Catastrophizing as Preoperative Predictors of Pain following Chest Wall Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *PLoS One.* 2014;9(2).

15. Ip HYV, Abrishami A, Peng PWH, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2009;111(3):657–77.
16. Srikandarajah S, Gilron I, Srikandarajah S GI. Systematic review of movement-evoked pain versus pain at rest in postsurgical clinical trials and meta-analyses: a fundamental distinction requiring standardized measurement. *Pain*. 2011;152(8):1734–9.
17. Sommer M, De Rijke JM, Van Kleef M, Kessels AGH, Peters ML, Geurts JW, et al. Predictors of acute postoperative pain after elective surgery. *Clin J Pain*. 2010;
18. Botelho L, Morales-Quezada L, Rozisky J, Brietzke A, Torres I, Deitos A, Fregni F CW. A Framework for Understanding the Relationship between Descending Pain Modulation, Motor Corticospinal, and Neuroplasticity Regulation Systems in Chronic Myofascial Pain. *Front Hum Neurosci*. 2016;10.
19. Sehn F, Chachamovich E, Vidor LP, Dall-Agnol L, de Souza IC, Torres IL, et al. Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Pain Catastrophizing Scale. *Pain Med [Internet]*. 2012;13(11):1425–35. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=23036076
20. Savola O, Pyhtinen J, Leino TK, Siitonen S, Niemelä O HM. Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients. *J Trauma*. 2004;56(6):1229–34.
21. Shakeri M, Mahdkhah A, Panahi F. Posttraumatic Brain Death Predictor Biomarkers; S100B Protein Levels In Accosiation With Patients Outcome. *Arch Trauma Res [Internet]*. 2013;2(2):76–80. Available from: http://www.archtrauma.com/?page=article&article_id=8549
22. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, Kranke P, Komann M, Lehman T MW euCPSP group for the CTN group of the ES of A. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(10):725–34.
23. Caumo W, Nazare Furtado Da Cunha M, Camey S, Maris De Jesus Castro S, Torres ILS, Cadore Stefani L. Development, psychometric evaluation and validation of a brief measure of emotional preoperative stress (B-MEPS) to predict moderate to intense postoperative acute pain. *Br J Anaesth*. 2016;117(5):642–9.
24. Carolina Lourenzon Schiavo, Anelise Schifino Wolmeister, Kahio Cezar Kuntz Nazario, Fabian Jonas Nickel, Stela Maris de Jesus Castro, Andressa Souza, Wolnei Caumo LCS. The Brief Measure of Emotional Preoperative Stress [B-MEPS]: A Framework for measuring the Emotional Level of Preoperative Stress. Submetido à revista *Anesthesia e Analgesia em novembro 2018*
25. Borsook D, George E, Kussman B, Becerra L. Anesthesia and perioperative stress: Consequences on neural networks and postoperative behaviors. *Prog Neurobiol [Internet]*. 2010;92(4):601–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.08.006>
26. Linthorst ACE, Reul JM. Stress and the brain: Solving the puzzle using microdialysis. Vol. 90, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2008. p. 163–73.

27. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? [Internet]. Vol. 105 Suppl, Br J Anaesth. 2010. p. i69-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148657>
28. Trang T, Beggs S, Salter MW. Brain-Derived Neurotrophic Factor from Microglia : A Molecular Substrate for Neuropathic Pain. *Neuron Glia Biol.* 2011;7(1):99–108.
29. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: An embarrassment of riches. *Neuron.* 2004;44(1):5–21.
30. Fischer M, Wille G, Klien S, Shanib H, Holle D, Gaul C, et al. Brain-derived neurotrophic factor in primary headaches. *J Headache Pain* [Internet]. 2012;13(6):469–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22584531>
31. Būchler Z-WZFWZW. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Is Upregulated and Associated with Pain in Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2001;48(8):1633–1639.
32. Stefani LC, Torres IL da S, De Souza ICC, Rozisky JR, Fregni F, Caumo W. BDNF as an effect modifier for gender effects on pain thresholds in healthy subjects. *Neurosci Lett* [Internet]. 2012;514(1):62–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2012.02.057>
33. Caumo, W., Hidalgo, M.P.L., Schmidt, A.P., Iwamoto, C.W., Adamatti, L.C., Bergmann, J., Ferreira MBC. Effect of pre-operative anxiolysis on postoperative pain response in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anaesthesia.* 2002;57(8):740–6.
34. Nickinson RSJ, Board TN, Kay PR. Post-operative anxiety and depression levels in orthopaedic surgery: a study of 56 patients undergoing hip or knee arthroplasty. *J Eval Clin Pract.* 2009;15(2):307–10.
35. Patrícia W. Gamermann; Luciana Cadore Stefani; Elaine A. Felix. Rotinas em Anestesiologia. 2017. 452-462 p.
36. Basbaum AI FH. Endogenous pain control system: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci.* 1984;7:309–38.
37. Chen AC, Dworkin SF, Haug J GJ. Human pain responsivity in a tonic pain model: psychological determinants. *Pain.* 1998;37:143–60.
38. RB. F. Social and environmental influences on pain: implications for pain genetics. The genetics of pain. In: Mogil JS, editor. Seattle, WA: IASP Press. 2004. 283-303 p.
39. Edwards CL, Filligim RB KF. Race, ethnicity and pain. *Pain.* 2001;94(2):133–7.
40. Fillighim R., Wallace MR, Herbstman D., Ribeiro-Dasilva M, Staud R. Genetic contributions to pain: a review of findings in humans. *Oral Dis.* 2008;14(8):673–82.
41. Carli G, Suman AL, Biasi G MR. Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain.* 2002;100(3):259–69.
42. Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K, Khine A GR. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain.* 2003;105(3):403–13.
43. Giesecke T, Gracely RH, Grant MAB, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain.

- Arthritis Rheum [Internet]. 2004;50(2):613–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.20063>
44. J Ladda, A Straube, S Förderreuther, P Krause TE. Headache: Increased Sensory Thresholds September 1, 2006. *cephalalgia*. 2006;26(9):1043–50.
 45. Rodrigues AC, Nicholas Verne G, Schmidt S MA. Hypersensitivity to cutaneous thermal nociceptive stimuli in irritable bowel syndrome. *Pain*. 2005;115(1–2):5–11.
 46. Giesecke J, Reed BD, Haefner HK, Giesecke T, Clauw DJ GR. Quantitative sensory testing in vulvodinia patients and increased peripheral pressure pain sensitivity. *Obstet Gynecol*. 2004;104(1):126–33.
 47. Timothy J. Brennan. Pathophysiology of Postoperative Pain. *Pain*. 2011;152(3):33–40.
 48. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet* [Internet]. 2011;377(9784):2215–25. Available from: [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L362035140%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60245-6%5Cnhttp://linksource.ebsco.com/linking.aspx?sid=EMBASE&issn=01406736&id=doi:10.1016%2FS0140-6736%2811%2960245-6&atitle=T](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L362035140%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60245-6%5Cnhttp://linksource.ebsco.com/linking.aspx?sid=EMBASE&issn=01406736&id=doi:10.1016%2FS0140-6736%2811%2960245-6&atitle=T)
 49. Carr DB GL. Acute pain. *Lancet*. 1999;353(9169):2051–8.
 50. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* [Internet]. 2001;87(1):62–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/87.1.62>
 51. Brennan TJ, Vandermeulen EP GG. Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain*. 1996;64:493–501.
 52. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK BT. Postoperative pain—clinical implications of basic research. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007(21):3–13.
 53. Zahn PK, Umali E BT. Intrathecal non-NMDA excitatory amino acid receptor antagonists inhibit pain behaviors in a rat model of postoperative pain. *Pain*. 1998;74:213–23.
 54. Kim TJ1, Freml L, Park SS BT. Lactate concentrations in incisions indicate ischemic-like conditions may contribute to postoperative pain. *J Pain*. 2007;8(1):59–66.
 55. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9522):1618–25.
 56. Macrae WA. Chronic post-surgical pain : 10 years on. *Br J Anaesth* [Internet]. 2008;101(1):77–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aen099>
 57. Burns JW, Moric M. Psychosocial factors appear to predict postoperative pain: Interesting, but how can such information be used to reduce risk? *Tech Reg Anesth Pain Manag* [Internet]. 2011;15(3):90–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.trap.2011.08.001>
 58. Lavand P. From Preemptive to Preventive Analgesia Time to Reconsider the Role of Perioperative. *Reg Anesth Pain Med*. 2011;36(1):4–6.
 59. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain : risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(5):723–44.

60. Wijeyesundera DN, Beattie WS, Austin PC, Hux JE LA. Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. *Lancet*. 2008;372:562–69.
61. Wu CL, Hurley RW, Anderson GF, Herbert R, Rowlingson AJ F LA. Effect of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality following surgery in medicare patients. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29:525–33.
62. Liu SS, Wu CL. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: A systematic update of the evidence. *Anesth Analg*. 2007;104(3):689–702.
63. Gil JA, Goodman AD, Mulcahey MK, Gil JA, Goodman AD MM. Psychological Factors Affecting Outcomes After Elective Shoulder Surgery. *J Am Acad Orthop Surg* [Internet]. 2018;1(26):98–104. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00124635-201803010-00005>
64. CS S. *The Integrative Action of the Nervous System*. Yale Univ Press. 1906;
65. Bingek, U., Schoell, E., Buchel C. Imaging pain modulation in health and disease. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:424–31.
66. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002;66:355–474.
67. Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;27:729–37.
68. Hadjipavlou G, Dunckley P, Behrens TE, Tracey I. Determining anatomical connectivities between cortical and brainstem pain processing regions in humans: A diffusion tensor imaging study in healthy controls. *Pain*. 2006;123(1–2):169–78.
69. Neblett R, Cohen H, Choy Y, Hartzell MM, Williams M, Mayer TG GR. The Central Sensitization Inventory (CSI): Establishing Clinically-Significant Values for Identifying Central Sensitivity Syndromes in an Outpatient Chronic Pain Sample. *J Pain*. 2013;14(5):438–45.
70. Caumo W, Sipmann RB, Antunes LC, Elkfury JL, Herbstrith EG, Sipmann RB, et al. The central sensitization inventory validated and adapted for a Brazilian population: Psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. *J Pain Res*. 2017;10:2109–22.
71. Yunus MB. Central Sensitivity Syndromes: A New Paradigm and Group Nosology for Fibromyalgia and Overlapping Conditions, and the Related Issue of Disease versus Illness. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37(6):339–52.
72. Woolf CJ. Central Sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2012;152(3 Supplemental):1–31.
73. Mayer T, Neblett R, Cohen H. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Pract*. 2012;12(4):276–85.
74. Adams L, Turk D. Psychosocial Factors and Central Sensitivity Syndromes. *Curr Rheumatol Rev*. 2015;11(2):96–108.
75. Katz J, Page MG, Fashler S et al. Chronic pain and the anxiety disorders: epidemiology, mechanisms and models of comorbidity and treatment. In: Marchand S, Saravane D GI, editor. *Mental health and pain: somatic and psychiatric components of*

- pain in mental health. Paris: Springer-Verlang; 2014. p. 119–55.
76. Fillingim RRETJNDAWRB. Individual differences in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): association with clinical variables. *Pain*. 2003;106(3):427–37.
 77. Warner DS, Werner MU, Mjö HN, Nielsen PR, Rudin Å. Prediction of Postoperative Pain A Systematic Review of Predictive Experimental Pain Studies [Internet]. Vol. 112, REVIEW ARTICLES *Anesthesiology*. 2010. Available from: www.anesthesiology.org.
 78. Wilder-Smith OH, Schreyer T, Scheffer GJ A-NL. Patients with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia: a pilot study. *J Pain Palliat Care Pharmacotherapy*. 2010;24(2):119–28.
 79. Petersen KK, Graven-Nielsen T, Simonsen O, Laursen MB, Arendt-Nielsen L. Preoperative pain mechanisms assessed by cuff algometry are associated with chronic postoperative pain relief after total knee replacement. *Pain*. 2016;157(7).
 80. Bushnell MC, Čeko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2015;14(7):502–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23719569><http://www.nature.com/nrn/journal/v14/n7/pdf/nrn3516.pdf>
 81. Badner NH, Nielson WR, Munk S, Kwiatkowska C, Gelb AW. Preoperative anxiety: detection and contributing factors. *Can J Anaesth*. 1990;37(4):444–7.
 82. Lipp MEN. Mecanismos neuropsicofisiológicos do stress: Teoria e aplicações clínicas, Casa do Psicólogo. 3a edição. São Paulo SP; 2003. 228 p.
 83. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*. 2004;130(4):601–30.
 84. Utrillas-Compained A, De La Torre-Escuredo BJ, Tebar-Martínez AJ, Asúnsolo-Del Barco Á. Does preoperative psychologic distress influence pain, function, and quality of life after TKA? *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(8):2457–65.
 85. Huttunen MO. The nature of stress. *Duodecim*. 1981;97(20):1722–7.
 86. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32(1):1–32.
 87. Geuze E, Westenberg HGM, Jochims A, de Kloet CS, Bohus M, Vermetten E, et al. Altered pain processing in veterans with posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(1):76–85.
 88. Theunissen M, Peters ML, Bruce J, Gramke H-F, Marcus M a. Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. *Clin J Pain*. 2012;28(9):819–41.
 89. Maranets I KZ. Preoperative anxiety and intraoperative anesthetic requirements. *Anesth Analg*. 1999;89(6):1346–51).
 90. Mavros MN, Athanasiou S, Gkegkes ID, Polyzos KA, Peppas G, Falagas ME. Do psychological variables affect early surgical recovery? *PLoS One*. 2011;6(5).

91. Egan KJ, Ready LB, Nessly M GB. Self-administration of midazolam for postoperative anxiety: a double blinded study. *Pain*. 1992;49(1):3–8.
92. Munafò MR, Stevenson J. Anxiety and surgical recovery: Reinterpreting the literature. Vol. 51, *Journal of Psychosomatic Research*. 2001. p. 589–96.
93. Peterson RA. A Meta-analysis of Cronbach’s Coefficient Alpha. *J Consum Res*. 1994;21(2):381–91.
94. Hsu C-C, Sandford BA. The Delphi Technique: Making Sense Of Consensus. *Pract Assessment, Res Eval*. 2007;12(10):1–8.
95. American Educational Research Association (AERA);, American Psychological Association, (APA); National Council on Measurement Education (NCME). *Standards for Educational and Psychological Testing*. Washington, DC: American Educational Research Association; 2014.
96. Montgomery GH, David D, Winkel G, Silverstein JH, Bovbjerg DH. The effectiveness of adjunctive hypnosis with surgical patients: A meta-analysis. *Anesth Analg*. 2002;94(6):1639–45.
97. Shipton EA. The transition from acute to chronic post surgical pain. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39(5):824–36.
98. Juraska JM. Sex differences in “cognitive” regions of the rat brain. *Psychoneuroendocrinology*. 1991;16(1–3):105–9.
99. Oddiah D, Anand P, McMahon SB RM. Rapid increase of NGF, BDNF and NT-3 mRNAs in inflamed bladder. *Neuroreport*. 1998;11(9(7)):1455–8.
100. Suter MR, Wen Y-R, Decosterd I, Ji R-R. Do glial cells control pain? *Neuron Glia Biol* [Internet]. 2007;3(03):255–68. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1740925X08000100
101. Suffeda A, Meissner W, Rosendahl J, Guntinas-Lichius O. Influence of depression, catastrophizing, anxiety, and resilience on postoperative pain at the first day after otolaryngological surgery: A prospective single center cohort observational study. *Med (United States)*. 2016;95(28).
102. Zhou XF, Deng YS, Xian CJ, Zhong JH. Neurotrophins from dorsal root ganglia trigger allodynia after spinal nerve injury in rats. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2000;12(1):100–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10651864>
103. Fukuoka T, Kondo E, Dai Y, Hashimoto N, Noguchi K. Brain-derived neurotrophic factor increases in the uninjured dorsal root ganglion neurons in selective spinal nerve ligation model. *J Neurosci* [Internet]. 2001;21(13):4891–900. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11425916
104. Li F, Zhang JW, Wei R, Luo XG, Zhang JY, Zhou XF et al. Sex-differential modulation of visceral pain by brain derived neurotrophic factor (BDNF) in rats. *Neurosci Lett*. 2010;478(3):1847–51.
105. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L BJ. Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care*. 2007;6:121–38.
106. Zanette SA, Dussan-Sarria JA, Souza A, Deitos A, Torres ILS, Caumo W. Higher

- serum S100B and BDNF levels are correlated with a lower pressure-pain threshold in fibromyalgia. *Mol Pain*. 2014;10(1):46.
107. Allvin R, Berg K, Idvall E NU. Postoperative recovery: a concept analysis. *J Adv Nurs*. 2007;57:552–8.
 108. Bowyer A, Royse C. The importance of postoperative quality of recovery: influences, assessment, and clinical and prognostic implications. *Can J Anesth Can d'anesthésie* [Internet]. 2016;63(2):176–83. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12630-015-0508-7>
 109. Berg K, Arestedt K KK. Postoperative recovery from the perspective of day surgery patients: a phenomenographic study. *Int J Nurs Sud*. 2013;50:1630–8.
 110. Royse CF, Newman S, Chung F et al. Development and feasibility of a scale to assess postoperative recovery: the post-operative quality recovery scale. *Anesthesiology*. 2010;113:892–905.
 111. Chew C, Sc BM, Macdonald N, Ch MBB, Dennis A, Ph D, et al. Minimal Clinically Important Difference for Three Quality of Recovery Scales. *Anesthesiology*. 2016;125:39–45.
 112. Carli F. Physiologic considerations of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs: implications of the stress response. *Can J Anesth Can d'anesthésie* [Internet]. 2015;62(2):110–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12630-014-0264-0>
 113. Kluivers KB, Riphagen I, Vierhout ME, Brölmann HA de VH. Systematic review on recovery specific quality-of-life instruments. *Surgery*. 2008;143(2):206–15.
 114. Myles PS. Measuring quality of recovery in perioperative clinical trials. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(4):396–401.
 115. Carolina A, Sousa G, Santos A, Santos C, Jos F. Quality of Recovery after Anesthesia : Validation of the Portuguese Version of the “ Quality of Recovery 15 ” Questionnaire. *Acta Med Port*. 2015;28(5):567–74.
 116. Lee A, Gin T. Educating patients about anaesthesia: Effect of various modes on patients' knowledge, anxiety and satisfaction. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005;18(2):205–8.

7. ARTIGO

The Brief Measure of Emotional Preoperative stress (B-MEPS) as a *new predictive tool* for Postoperative Pain: A Prospective Observational Cohort Study.

Anelise Schifino Wolmeister¹, Carolina Lourenzon Schiavo¹, Kahio Cezar Kuntz Nazario MD², Fabian Jonas Nickel MD², Stela Maris de Jesus Castro PhD³, Andressa Souza PhD⁴, Wolnei Caumo MD, PhD⁵, Luciana Cadore Stefani Md, PhD⁶

¹ Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) and Laboratory of Pain & Neuromodulation at HCPA/UFRGS

² Resident of Anaesthesia at Anaesthesia and Perioperative Medicine Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil

³ Assistant Professor, Department of Statistics, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

⁴ Laboratory of Pain & Neuromodulation, HCPA, Porto Alegre, RS, Brazil

⁵ Associate Professor, Department of Surgery, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

⁶ Professor, Department of Surgery, UFRGS School of Medicine; Anaesthesia and Perioperative Medicine Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Laboratory of Pain & Neuromodulation, HCPA, Porto Alegre, RS, Brazil

Corresponding author:

Luciana Cadore Stefani

Rua Ramiro Barcelos, 2350

90035 – Porto Alegre, RS – Brazil

lpstefani@hcpa.edu.br

Phone: +55-51-3359-8226

ABSTRACT

Background: Surgery can be considered a powerful external stressor causing the organism a cascade of physiological and psychological reactions as a protective, coordinated, and adaptive response to sensory inputs from the environment and internal inputs from the body. Recently, we've used the item response theory to develop and validated an instrument based on four psychological scales to assess the preoperative individual psychological vulnerability based on emotional stress, the Brief Measure of Emotional Preoperative Stress (B-MEPS). We hypothesized that high preoperative stress, evaluated by B-MEPS result, is associated with higher postoperative pain levels and poor rehabilitation in patients submitted to intermediate or major surgery.

Methods: We conducted a prospective, observational, cohort study of ASA 2 and 3 adult patients undergoing major urologic, gynecologic, proctologic and orthopedic surgery from March 2017 to March 2018. Preoperative assessment at the night before the surgical procedure included a demographic questionnaire and a series of questions related to current health status and chronic diseases. The BMEPs and Central Sensitivity Inventory were applied, followed by a sequence of experimental pain tests and serum biomarkers collection. Postoperative evaluation until 48h comprehended rest and movement-evoked pain and the consumption of morphine. Quality-of-Recovery was also evaluated in the 3rd postoperative day.

Results: 150 patients were included in the cohort. Using the latent class model, we found that 23 (15%) patients had high emotional preoperative stress. Variables significantly related to preoperative stress were: previous psychiatric diagnosis and Central Sensitization Inventory result. Mean evoked-movement pain in the first 12 to 48h was 95-105% higher than at rest pain. A mixed model for repeated measures showed a sustainable and significant effect of B-MEPS as movement pain predictor, independently of demographic data, comorbid conditions, preoperative pain test, type of anesthesia, and surgical duration. Previous chronic pain, cancer surgery, and pre-operative pressure pain tolerance were also independent predictors of postoperative movement pain. Moderate to severe postoperative evoked-movement pain was the only significant predictor of poor rehabilitation in 48 hours after surgery.

Conclusion: These results confirm that a brief screening method of the preoperative emotional state could detect individuals prone to experience severe postoperative pain. To translate this finding into possible beneficial changes in the perioperative assistance, the next step is to plan

specific interventions considering the level of emotional preoperative stress assessed by the B-MEPS tool.

1. Introduction

Postoperative moderate to severe pain remains one of the major concerns in spite of considerable advances in pain prevention, treatment, and management. It is worrisome that a considerable number of patients still experiences moderate to severe postoperative pain in major (1) or even minor surgeries (2) as long as it has an impact in many important outcomes such as increased rates of organ dysfunctions (3), longer hospital stays and costs. Also, acute postoperative pain is associated with poor satisfaction and rehabilitation (4) and increases the risk of developing postoperative chronic pain (5). A huge variation in postoperative pain thresholds is frequently observed in the postoperative scenario, even for similar surgical trauma and type of anesthesia. Preoperative patient's vulnerabilities such as physical, social, and psychological are implicated in this variability (5). Efforts have been done to recognize the profile of susceptible patients and implement preventive strategies. One of the most important strategies attempts to implement screening methods targeted towards individuals at a high risk of experiencing severe postoperative pain as to overcome the lack of an individualization plan (6).

There are approaches in research involving psychological factors as predictive pain factors, such as high catastrophizing levels (7), anxiety (8), surgical fear (9) besides preoperative pain, and use of opioids (9)(10). Nevertheless, it is a challenge to analyze patient's psychological profile in the preoperative period in a practical and consistent way. Recently, we've developed an instrument to assess individual psychological vulnerability based on emotional stress in the preoperative period, the Brief Measure of Emotional Preoperative Stress (B-MEPS) (11). Our rationale is that surgery can be considered a powerful external stressor causing the organism a cascade of physiological and psychological reactions as a protective, coordinated, and adaptive response to sensory inputs from the environment and internal inputs from the body (12,13). Stress occurs when environmental stressors exceed and dysregulate adaptive capacity (allostasis) (14). In order to add a feasible instrument to carry out a desirable preoperative psychological evaluation, the item response theory strategy was successfully used in the B-MEPS to group significant items from four different tools currently used to measure depression symptoms, anxiety, minor psychiatric problems, and future self-perceptions (11) such as State-Trait Anxiety Inventory (STAI), the Montgomery-€ Asberg Depression Rating

Scale (MADRS) the World Health Organization's (WHO) Self-reporting Questionnaire (SRQ-20), and the Future Self-perception Questionnaire (FSPQ).

Giving the importance to assess the predictive factors for postoperative pain, we intend to evaluate the impact of the psychological vulnerability in outcomes related to pain. We hypothesized that high preoperative stress, evaluated by B-MEPS measure, is associated with higher postoperative pain in patients undergone to intermediate or major surgery. This study has three aims: (1) to investigate the possible neurobiological or neurophysiological mechanisms implicated in high preoperative stress, (2) identify predictors of postoperative evoked-movement pain and morphine consume during the first 48h, and (3) analyze the influence of preoperative stress in postoperative rehabilitation.

2. Methods:

2.1 Setting and Patients

The project was submitted and approved by the local research ethics committee (Application 170091) in November 2016. We conducted a prospective, observational cohort study of ASA 2 and 3 in adult patients undergoing major urologic, gynecologic, proctologic, and orthopedic surgery from March 2017 to March 2018 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. One hundred fifty-three patients were sequentially recruited, and written consent obtained.

Exclusion criteria were the medical history of brain damage, history of intellectual disability or cooperation incapacity and personal refuse.

Study overview

All preoperative assessments were conducted by the main investigators (ASW, CLS). A schematic illustration of the study protocol is shown in figure 2.

Preoperative

Eligible patients were approached and given a patient information consent the night before surgery. Trained researchers collected the demographic and basal health questionnaire, the B-MEPS (figure 1) scale, and Central Sensitization Inventory (15). Data on the clinical and psychiatric co-morbidities, the reason for surgery, the presence of neoplasia, and the intensity of acute or chronic pain were also evaluated. The use of psychotropic and pain control medications was registered.

B-MEPS assessment: The B-MEPS tool was refined and cut-off points were identified categorizing patients according to the intensity of pre-operative psychological stress. A reduced

version with 12 items was applied to classify patients as undergoing low stress (up to 0.22 SD above average), intermediate stress (between 0.22-0.77 SD), or high stress (above 0.77 SD). An interface for practical use and bedside application was developed using Shiny applications, which is a package from *RStudio*. The tool is available at https://rogerio.shinyapps.io/r_shiny/ and could be accessed for research and clinical practice purposes. The questions are illustrated in figure 1.

Figure 1: The refined version of B-MEPS tool.

Pre-operative experimental pain tests

Pressure pain threshold (PPT) - After a brief explanation, an experimental pain test was performed using a digital pressure algometer device with a probe size of 1cm² (Biolink). Pressure algometry was performed on the patient's dominant forearm, 3 cm from the cubital fossa. The pressure was gradually increased at a rate of 0.3 Kgf per second. We asked patients to differentiate the perception of pressure versus the perception of 'onset of pain.' At this moment, the pressure value measured in Kgf on the algometer display was registered. This represents the pressure pain threshold. Three successive readings taken at intervals of 3 to 5 minutes were used to define the PPT in kgf/cm² (lb/cm²). After, the pressure stimuli were gradually increased to the maximum tolerable level and the pain pressure tolerance was then registered.

Following, patients were instructed to identify when the pressure represented a pain between 6 and 10 in a visual analog scale (VAS) and those values were registered.

Conditioned Pain Modulation Test (CPM)

The integrity of the endogenous inhibitory system was evaluated using CPM test. To test the CPM, we used the Tousignant-Laflamme et al (43) protocol. The experimental pain stimulus used was in accordance with the guidelines for the cold-pressor task (CPM- task). The CPM-task allows us to modify the descendent pain modulatory system. In order to perform it, a heterotopic stimulus was induced and the pain threshold difference from before and after the application of the stimulus was measured. For this, we used a technique of the immersion of the hand in cold water with controlled temperature for a maximum of 30 seconds or until the patient no longer bears the pain. At the same time, a pressure algometry equivalent to 6 in VAS was performed, based on the patient previous report. The patient is then asked to verbally report

the pain intensity and discomfort associated with the immersion numerically, based on the visual analog pain scale (0-10) and algometry pressure forearm. The difference between the new value in dominant arm and 6 was then calculated. Whenever the result was negative, there was pain facilitation (modulator deficient system), while positive scores represented system integrity (inhibition of pain by the conditioning stimulus).

Blood sample analysis

Blood sample was collected and later processed and stored to analyze serum S100 protein and BDNF. The blood was centrifuged for 10 minutes at 4500 rpm at 4 ° C. Plasma was frozen at -80 °C until further analysis. The concentration of serum mediators S100 and BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) were then determined using (Millipore, Missouri, USA, catalog No. EZHS100B-33K, a lower limit of detection of kit = 2.7 pg/ml) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), according to the manufacturer's instructions.

Transoperative

There was no interference in the decision of the anesthetic technique adopted. Patients were submitted to general or combined anesthesia either with spinal or epidural anesthesia. The type and amount of opioid administered intraoperatively were recorded.

Postoperative

Postoperative analgesia was carried out with multimodal analgesia. When epidural analgesia was provided, the infusion consisted of 0.125% bupivacaine for the first 48 hours. Morphine was prescribed to all patients suffering of uncontrolled pain, besides non-opioid analgesic treatment with acetaminophen (4g a day) and dipyron (4g a day), or anti-inflammatory- if not contraindicated.

Pain Assessment

Pain at rest or evoked-movement pain was assessed by a visual analog scale from zero (absence of pain) to 10 (worst possible pain) in 12, 24 and 48 hours in the postoperative period. Also, the morphine consumption was evaluated during the first 48 hours.

Rehabilitation

The Quality of Rehabilitation Questionnaire (QoR-15) was applied in the 48hs of the postoperative period. The score ranges from 0 to 150, with a higher score indicating a better rehabilitation. It measures the domains of pain, physical comfort, physical independence, psychological support, and emotional state. The original QoR-15 has been translated and validated to Portuguese (16). All data were collected using the shared electronic platform Redcap. The sequence of study protocol is resumed in figure 2.

Figure 2. Schematic illustration of the study protocol

Statistical Analysis

Demographic data are presented as the mean \pm standard deviation (SD), median (interquartile range), number (%) or 95% CI. Preoperative stress was calculated for everyone using the B-MEPS new version. Crude exploratory associations between variables were measured using Spearman rank (ρ) correlation coefficients. To explore preoperative variables possibly associated to preoperative stress as continuous variables, a *Linear Generalized Model* was run with B-MEPS results as dependent variables and demographic variables related to basal psychological status and biomarkers as independent variables.

To test the null hypothesis that high preoperative emotional stress influences postoperative pain, a MANCOVA analysis was run with preoperative pain tests result and postoperative pain measures such as resting and evoked-movement pain as dependent variables. The model was adjusted to covariates, which could interfere somehow in the postoperative pain measurement (age, years of study and cancer surgery).

The impact of preoperative stress in postoperative pain was evaluated considering the cutoff points of B-MEPS. A mixed model for the repeated measurements was done to verify differences in evoked-movement pain using time as a factor. We included variables according to biological plausibility in a stepwise condition until the final model was achieved.

For the analysis of secondary outcomes, such as predictors of morphine consumption in 48h and the Rehabilitation Result (QoR-15 result), we performed two Generalized Linear Models.

Sample size was estimate with G*Power 3.1 in 120 patients considering a medium effect size ($f=0.15$) of high stress in postoperative pain using a MANOVA model for repeated measures, with a power of 0.8 and alfa 0.05. For all statistical analyses, the significance was set at $P<0.05$. For the B-MEPS result calculation, the R statistic program version 3.2.3 was used and for correlation, a regression analysis on the SPSS version 22.0 was used.

Results

Figure 3 shows the study flow chart. 150 patients from the urology, proctology, traumatology and gynecology units of Hospital de Clínicas of Porto Alegre were included and available for the postoperative follow-up. Complete descriptive statistics for demographic and clinical characteristics, preoperative predictors, and postoperative outcomes are depicted in table 1.

Figure 3. Flowchart of the study

Table 1. Demographic and clinical characteristics, preoperative predictors, and postoperative outcomes.

Crude Association of Pre and Trans operative Predictors for Pain and Stress

Regarding potential predictors or confounding variables, Spearman's ranking correlations for preoperative, trans operative and postoperative predictors for the following outcomes are shown in table 2: BMEPS result, acute postoperative pain or rehabilitation. Notably, there was a moderate correlation between the BMEPS result and the Central Sensitivity Inventory (CSI) ($r=0.52$; $p<0.01$). The biomarker BDNF was inversely correlated to evoked-movement pain and conditioned pain modulation (CPM) response. Morphine consumption in 48h was associated with the duration of surgery. We've found no evidence of the association between QRo-15 rehabilitation questionnaire result in 48 hours and preoperative stress, but we've found a moderate negative association between rehabilitation and acute pain in 48h ($r=-0.30$; $p<0.001$)

Table 2. Spearman correlation matrix

Predictors of preoperative emotional stress (B-MEPS)

A generalized linear model was run to analyze the preoperative predictors of emotional preoperative stress (B-MEPS) result. The variables included in the model explained 28% of the BMEPS values. Preoperative psychiatric diagnosis ($p=0.012$) and Central Sensitization Inventory results ($p<0.01$) were the only significant preoperative predictors in the model (table 3).

Table 3. Results of Linear Generalized Model for preoperative stress (B-MEPS)

Primary Outcomes

Patients were categorized according to the intensity of stress: low stress [up to 0.22 standard deviations (SD) above average], intermediate stress (between 0.22-0.77 SD) or high stress (above 0.77 SD). With latent class analysis we could identify 23 patients (15%) with high stress.

Preoperative pain tests and postoperative pain measures were compared between the groups of high or low-stress patients with MANCOVA, controlling for age, years of study, and cancer surgery (table 4). The dependent variables included in the analysis had a normal distribution and the Levene test for variance homogeneity was not significant. We found a higher numerical pain scale in evoked-movement pain in 12 and 24h in high-stressed patients. No difference between preoperative pressure pain threshold, pressure pain tolerance, or conditioned pain modulation was found.

Table 4. MANCOVA model for pre and postoperative pain variables comparing low or high psychological stress

To deeply explore postoperative movement pain predictors, we ran a mixed model for repeated measures depicted in table 5. B-MEPS was added to the model as a fixed effect and time as a repeated measure. We found a moderate effect size of B-MEPs of 0.46 (standard mean difference) on evoked-pain movement. Preoperative pain, cancer diagnosis, and pressure pain tolerance were also significant variables in the final model.

Table 5. Parameters estimates from repeated measures of evoked-movement pain intensity using mixed model analysis

Also, the predictor factors of morphine consumption in 48h in the postoperative period was analyzed (table 6) in a variance analysis after residual confirmation. High stress general anesthesia, and cancer were predictors to higher postoperative morphine consumption. The morphine consumption means in the high-stress patients was 11.46 (SD 1.4) and 8.10 mg (SD 0.9) for intermediate and low-stress group.

Table 6. Generalized linear model with dependent variable morphine consumption in 48 hours.

Postoperative Rehabilitation

Finally, the predictors of rehabilitation were evaluated using the QoR-15 scale, which provides a global, patient-centered measure of recovery after anesthesia and surgery as a dependent variable. Independent variables included in the analysis were B-MEPS, years of study, cancer surgery, type of anesthesia, postoperative pain, and surgical duration. Postoperative evoked-movement pain at 48h was the only significant predictive variable ($F=15.69$; $p<0.001$) depicted in table 7.

Table 7. Results Univariate analysis of variance for QRo15 Rehabilitation

5. Discussion

The present study assessed whether preoperative emotional stress evaluated with a new tool – the B-MEPS, can predict postoperative outcomes. It was implemented in a cohort of patients undergoing major proctologic, orthopedic, gynecologic or urologic surgeries. We can highlight three related main findings. First, we reinforced the framework of perioperative stress measured by the B-MEPS tool. Second, our hypothesis that individuals with elevated preoperative emotional stress have had increased postoperative pain levels was confirmed. Third, the persistent postoperative evoked-movement pain in 48h is associated with poor postoperative rehabilitation.

Initially in this cohort, we explored predictors of preoperative psychological stress measured with B-MEPS and we demonstrated that previous psychiatric diseases and central sensitization (evaluated by Central Sensitization Inventory) were significant predictors of B-MEPS results. Central sensitization is responsible for alterations in pain sensitivity thresholds in acute and chronic pain situations (15). Therefore, we can assume that sensitized patients have a higher psychological vulnerability, which is associated to higher preoperative emotional stress. The existent psychological vulnerability in perioperative practice is a concept already established and it can be largely witnessed and observed by experienced practitioners (17). There are some few instruments designed to evaluate patient psychological profile, such as the hospital anxiety and depression scale (HADS) (18), the Spielberger State Anxiety Inventory (SAI) (19), and Beck Anxiety Inventory (BAI) (20). Nonetheless, all of them are based on the classical test theory. The B-MEPS tool has some important advantages as a valid screening tool to detect psychological vulnerability in the preoperative setting. It is an instrument constructed with powerful response item theory analysis, based on items from four other psychological scales. To begin with, it considers the individual response to each question and its relation to the latent trait stress (11) has been more accurate than a classic test theory based scale (21). We developed a digital tool, that shares an interface with the R statistical program, overcoming what would otherwise be a considerable challenge: performing a calculation based on an item response theory at the patient's bedside (22). Therefore, the B-MEPS tool provides an effective and rapid screening of the emotional profile related to stress in the perioperative period and it can be used for clinical and research purposes (22).

Next, our hypothesis that individuals with low capacity to respond to acute and prolonged stressors in a biopsychosocial perspective had a propensity to increased postoperative pain was confirmed. Evoked-movement pain along the first 24h was the main pain outcome evaluated in our cohort. Based on a recent systematic review (23) using a percentage ratio, it was found that postoperative evoked-movement pain is 95–226% more intense than pain at rest in the first 3 postoperative days. We found that mean evoked-movement pain in the first 12 to 48h was 95-105% higher than pain at rest. A mixed model for repeated measures has shown a sustainable significant effect of B-MEPS as evoked-movement pain predictor independently of demographic data, comorbid conditions, preoperative pain test, type of anesthesia, and surgical duration. We also confirmed previous chronic pain, cancer surgery, pressure pain tolerance and BDNF (with almost statistical significance $p=0.051$) as independent predictors of postoperative evoked-movement pain. This result illustrates the combination of elements which represents the psychological (B-MEPS), physical (cancer, previous pain),

psychophysical (negative association with pressure pain tolerance) and neurobiological (BDNF) complexity of postoperative pain. High stress also predicted morphine consumption, besides general anesthesia and cancer surgery.

This result confirms that a brief screening method of preoperative emotional state could detect individuals at a high risk of experiencing severe postoperative pain. Moreover, morphine consumption in 48hs was the only significant predictor of poor rehabilitation measured by QR0-15 questionnaire. Our study showed an unexpected elevated frequency of severe postoperative evoked-movement pain ($NPS \geq 7$) reaching 53% in 24h and 42% in 48h (fig 4), considering that the majority of patients received combined or regional anesthesia in a hospital with Acute Pain Service Team 24/7. This finding confirms the fragility of rest pain evaluation as the fifth vital sign and the gap between the medical prescription and patient expectation or perception, despite the heightened awareness and clinical advancements in pain management.

Psychophysiological predictors for postoperative acute or chronic pain have been the focus of extensive perioperative research. In a qualitative systematic review including 48 studies, preoperative pain, anxiety, age, and type of surgery were four significant predictors for postoperative pain (24). A cohort of 1490 patients undergoing heterogeneous surgical procedures recorded their pain until 5 days after surgery, pointing out the most important pain predictors as preoperative pain, expected pain, surgical fear, and pain catastrophizing (9). A systematic review of experimental pain studies revealed that quantitative sensory testing may predict up to 54% of the variance in postoperative pain experience (25). Grosen reported that conditioned pain modulation (CPM) predicted morphine consumption, and situational pain catastrophizing predicted evoked-movement pain intensity in patients submitted to chest wall surgery (26). In our cohort we didn't find association with CPM and stress or postoperative pain, which could be explained by the small percentage of patients with chronic pain or central sensitization.

Our study has some limitations. Primarily, the postoperative pain evaluation by the unidimensional numeric pain scale does not entirely reflect the multidimensional aspects of postoperative pain. Low pain scores do not guarantee that patients feel comfortable or able to perform the necessary activities to expedite recovery outcomes, neither high scores are always associated to poor patient's opinion on the acceptability of pain (27). Subsequently, our follow-up is limited to 48h and we did not evaluate postoperative complications. Nevertheless, our focus is to deeply understand the psychological vulnerability influence in postoperative pain, considering that adequate pain management is intrinsically linked to rehabilitation (28) and the

reduction of complications (29). Lastly, in a clinical study, it is not possible to directly assess and isolate the effect of each potential confounding factor of the dependent variables, especially because the number of predictors is elevated for such complex pain-related outcomes.

To translate this finding into possible beneficial changes in the perioperative assistance, the next step is to plan specific interventions considering the emotional preoperative stress. Several strategies could be included focusing in patient-centered outcomes. For example, simple organizational approaches based on caregiver empathic behavior reduced anxiety at the preoperative consultation visit and, thus, increased patient satisfaction after surgery (30). In a prospective three-arm randomized clinical trial with a 6-month follow-up, 124 patients scheduled for CABG (cardiac artery bypass graft) surgery were randomized to either a brief psychological pre-surgery intervention to optimize outcome expectations (EXPECT); or a psychological control intervention focusing on emotional support, but not on expectations (SUPPORT); or to a standard medical care (SMC). The intervention group was encouraged to develop personal ideas and images about their future focusing on the development of realistic expectations about the benefits of the surgery and the recovery process. They had a better mental quality of life and fitness for work within six-months and less pro-inflammatory cytokines in the postoperative period (31). More specifically, the Toronto General Hospital, in order to implement better outcomes related to pain, incorporated a multidisciplinary program focused on the early identification of patients at risk for chronic pain after surgery. They offered coordinated and comprehensive care consisting of pain physicians, nurses, psychologists, and physiotherapists. It grants the opportunity to impact patients' pain trajectories, preventing the transition from acute to chronic pain, and reducing suffering, disability, and health care costs (32).

Elevated emotional preoperative stress levels assessed by B-MEPS results could also be a trigger to individualized pharmacologic and non-pharmacological interventions in order to regulate the homeostasis between different systems such as endocrine, nervous, and immune systems (13).

Conclusion

Our results confirm that BMEPS is a consistent method of screening for preoperative emotional status and may detect individuals prone to moderate to severe postoperative pain. To translate this finding into beneficial changes in the perioperative care, non-pharmacological interventions such as emotional prepare, improvement in communication and patient support,

and even pharmacological interventions according to the level of emotional stress should be tested.

Acknowledgments

The present research was supported by the following governmental Brazilian agencies:

Research and Events Incentive Fund-Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

Postgraduate Program in Medicine Sciences at the School of Medicine of the Federal University of Rio Grande do Sul.

Postgraduate Research Group at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Conflict of Interest: None declared.

REFERENCES

1. Maier C, Nestler N, Richter H, Hardinghaus W, Pogatzki-Zahn E, Zenz M, et al. The Quality of Pain Management in German Hospitals. *Dtsch Aertzblatt Online*. 2010;
2. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJM, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain Intensity on the First Day after Surgery. *Anesthesiology*. 2013;
3. Joshi GP, Ogunnaike BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiology Clinics of North America*. 2005.
4. Coluzzi F, Bragazzi L, Di Bussolo E, Pizza G, Mattia C. Determinants of patient satisfaction in postoperative pain management following hand ambulatory day-surgery. *Minerva Med*. 2011;
5. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, et al. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;
6. Pogatzki-Zahn E, Kutschar P, Nestler N, Osterbrink J. A prospective multicentre study to improve postoperative pain: Identification of potentialities and problems. *PLoS One*. 2015;
7. Khan RS, Ahmed K, Blakeway E, Skapinakis P, Nihoyannopoulos L, MacLeod K, et al. Catastrophizing: A predictive factor for postoperative pain. *Am J Surg*. 2011;
8. Robleda G, Sillero-Sillero A, Puig T, Gich I, Baños J-E. Influence of preoperative emotional state on postoperative pain following orthopedic and trauma surgery. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2014;

9. Sommer M, De Rijke JM, Van Kleef M, Kessels AGH, Peters ML, Geurts JW, et al. Predictors of acute postoperative pain after elective surgery. *Clin J Pain*. 2010;
10. Liu SS, Buvanendran A, Rathmell JP, Sawhney M, Bae JJ, Moric M, et al. Predictors for moderate to severe acute postoperative pain after total hip and knee replacement. *Int Orthop*. 2012;
11. Caumo W, Nazare Furtado Da Cunha M, Camey S, Maris De Jesus Castro S, Torres ILS, Cadore Stefani L. Development, psychometric evaluation and validation of a brief measure of emotional preoperative stress (B-MEPS) to predict moderate to intense postoperative acute pain. *Br J Anaesth*. 2016;117(5):642–9.
12. Vollmer-Conna U, Bird KD, Yeo BW, Truskett PG, Westbrook RF, Wakefield D. Psychological factors, immune function and recovery from major surgery. *Acta Neuropsychiatr*. 2009;
13. Chapman R. Pain and Stress in a Systems Perspective. *Pain*. 2008;9(2):122–45.
14. Caumo W, Segabinazi JD, Stefani LPC. Reply: Allostatic load as an approach to support the theoretical assumptions of the Brief Measure of Emotional Preoperative Stress (B-MEPS). Vol. 118, *British Journal of Anaesthesia*. 2017. p. 638–40.
15. Caumo W, Sipmann RB. The Central Sensitization Inventory validated and adapted for a Brazilian population: psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. *J Pain Res*. 2017;10:2109–22.
16. Carolina A, Sousa G, Santos A, Santos C, Jos F. Quality of Recovery after Anesthesia: Validation of the Portuguese Version of the “ Quality of Recovery 15 ” Questionnaire. *Acta Med Port*. 2015;28(5):567–74.
17. Cousley A, Martin DS, Hoy L. Vulnerability in the perioperative patient: a concept analysis. *J Perioper Pract*. 2014;24(7–8):164–71.
18. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;
19. Badner NH, Nielson WR, Munk S, Kwiatkowska C, Gelb AW. Preoperative anxiety: detection and contributing factors. *Can J Anaesth*. 1990;37(4):444–7.
20. Erci B, Sezgin S, Kaçmaz Z. The impact of therapeutic relationship on preoperative and postoperative patient anxiety. *Aust J Adv Nurs*. 2008;
21. Yang FM, Kao ST. Item response theory for measurement validity. *Shanghai Arch psychiatry*. 2014;26(3):171–7.
22. Carolina Lourenzon Schiavo, Anelise Schifino Wolmeister, Kahio Cezar Kuntz Nazario, Fabian Jonas Nickel, Stela Maris de Jesus Castro, Andressa Souza, Wolnei Caumo LCS. The Brief Measure of Emotional Preoperative Stress [B-MEPS]: A Framework for measuring the Emotional Level of Preoperative Stress.

23. Srikantharajah S, Gilron I. Systematic review of movement-evoked pain versus pain at rest in postsurgical clinical trials and meta-analyses: A fundamental distinction requiring standardized measurement. *Pain*. 2011;
24. Ip HYV, Abrishami A, Peng PWH, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2009;111(3):657–77.
25. Werner MU, Mjöbo HN, Nielsen PR, Rudin Å. Prediction of postoperative pain: A systematic review of predictive experimental pain studies. *Anesthesiology*. 2010.
26. Grosen K, Vase L, Pilegaard HK, Pfeiffer-Jensen M DA, Grosen K, Vase L, Pilegaard HK, Pfeiffer-Jensen M, Drewes AM. Conditioned Pain Modulation and Situational Pain Catastrophizing as Preoperative Predictors of Pain following Chest Wall Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *PLoS One*. 2014;9(2).
27. Van Boekel RLM, Vissers KCP, Van Der Sande R, Bronkhorst E, Lerou JGC, Steegers MAH. Moving beyond pain scores: Multidimensional pain assessment is essential for adequate pain management after surgery. *PLoS One*. 2017;
28. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg*. 2017;
29. van Boekel RLM, Warlé MC, Nielen RGC, Vissers KCP, van der Sande R, Bronkhorst EM, Lerou JGC SM. Relationship Between Postoperative Pain and Overall 30-Day Complications in a Broad Surgical Population: An Observational Study. *Ann Surg*. 2017;(Nov 13).
30. Pereira L, Figueiredo-Braga M, Carvalho IP. Preoperative anxiety in ambulatory surgery: The impact of an empathic patient-centered approach on psychological and clinical outcomes. *Patient Educ Couns*. 2016;
31. Rief W, Shedden-Mora MC, Laferton JAC, Auer C, Petrie KJ, Salzmann S, et al. Preoperative optimization of patient expectations improves long-term outcome in heart surgery patients: Results of the randomized controlled PSY-HEART trial. *BMC Med*. 2017;
32. Katz J, Weinrib A, Fashler SR, Katznelzon R, Shah BR, Ladak SS, et al. The toronto general hospital transitional pain service: Development and implementation of a multidisciplinary program to prevent chronic postsurgical pain. *J Pain Res*. 2015;8:695–702.

Figure 1: The refined version of B-MEPS tool.

Instruction to patients: “These questions aim to assess your feelings of stress related to the perioperative period”

	Item content	Response scale			
1	I am jittery	(1) not at all	(2) somewhat	(3) moderately	(4) very much so
2	I feel indecisive	(1) not at all	(2) somewhat	(3) moderately	(4) very much so
3	I am worried	(1) not at all	(2) somewhat	(3) moderately	(4) very much so
4	I feel confused	(1) not at all	(2) somewhat	(3) moderately	or very much so
5	I feel like a failure	(1) almost never	(2) often	(3) almost always	
6	I worry too much over something that really doesn't matter	(1) almost never	(2) often	(3) almost always	
7	I take disappointments so personally that I can't get them out of my mind	(1) almost never	(2) often	(3) almost always	
8	I get in a state of tension or turmoil as I think over my recent concerns and interests	(1) almost never	(2) often	(3) almost always	
9	Do you feel unhappy?	(1) No	(2) Yes		
10	Do you have feelings of discomfort in the stomach?	(1) No	(2) Yes		
11	How do you react when you are unhappy?	(1) I may look dispirited but brighten up without difficulty (2) I have pervasive feelings of sadness or feel continuous gloominess			
12	How do you describe your depressed mood	(1) Occasional sadness (2) External factors can change it (3) Being without help or hope			

Figure 2. Schematic illustration of the study protocol

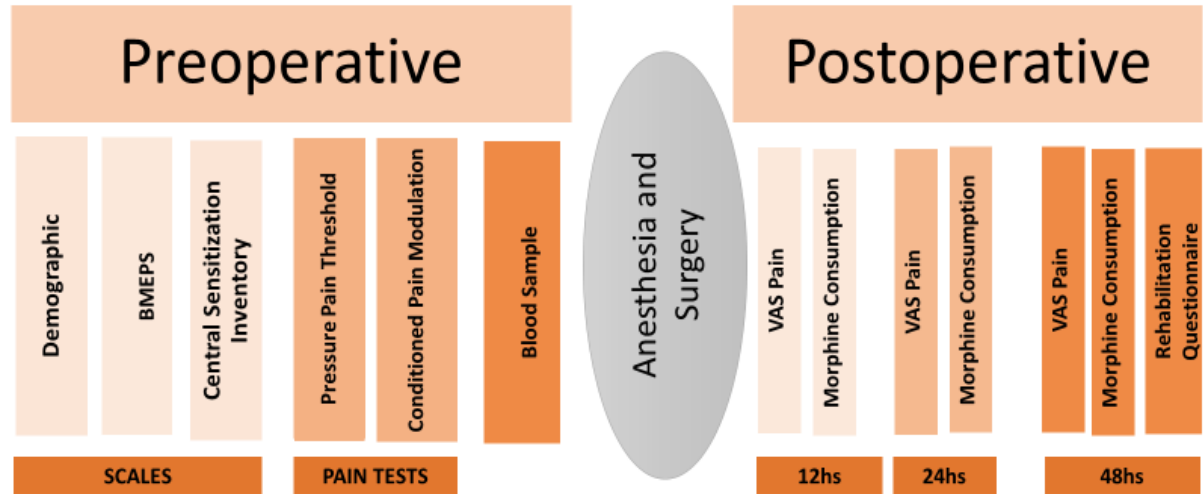


Figure 2. Schematic illustration of the study protocol. The day before scheduled surgery patients completed the Demographic, B-MEPS tool, and Central Sensitization Inventory (CSI); Then patients underwent a series of experimental pain tests: pressure pain threshold (PPT), pressure pain tolerance (PPTol) and conditioned pain modulation test (CPM) and blood sample analysis. From postoperative days 1-3 pain-related outcomes were assessed, including postoperative rest pain, movement-evoked pain intensity and morphine Rehabilitation Questionnaire (QoR15) was applied on 3rd day.

Figure 3. Flowchart of the study

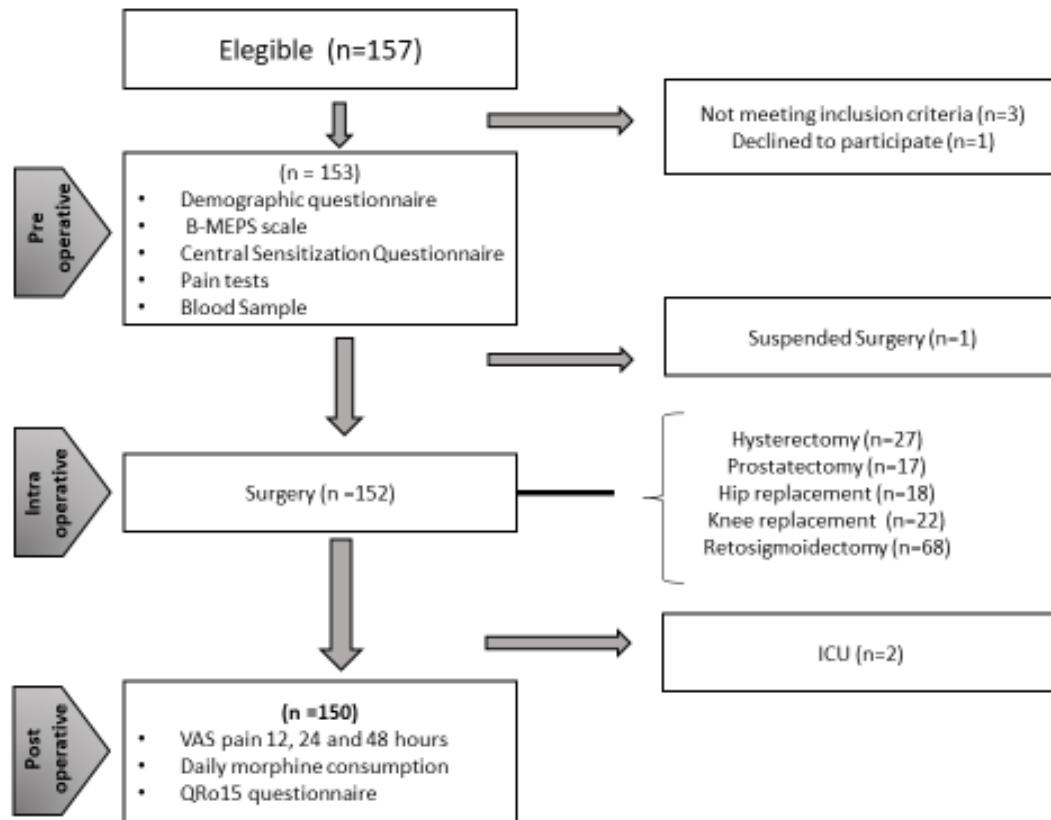
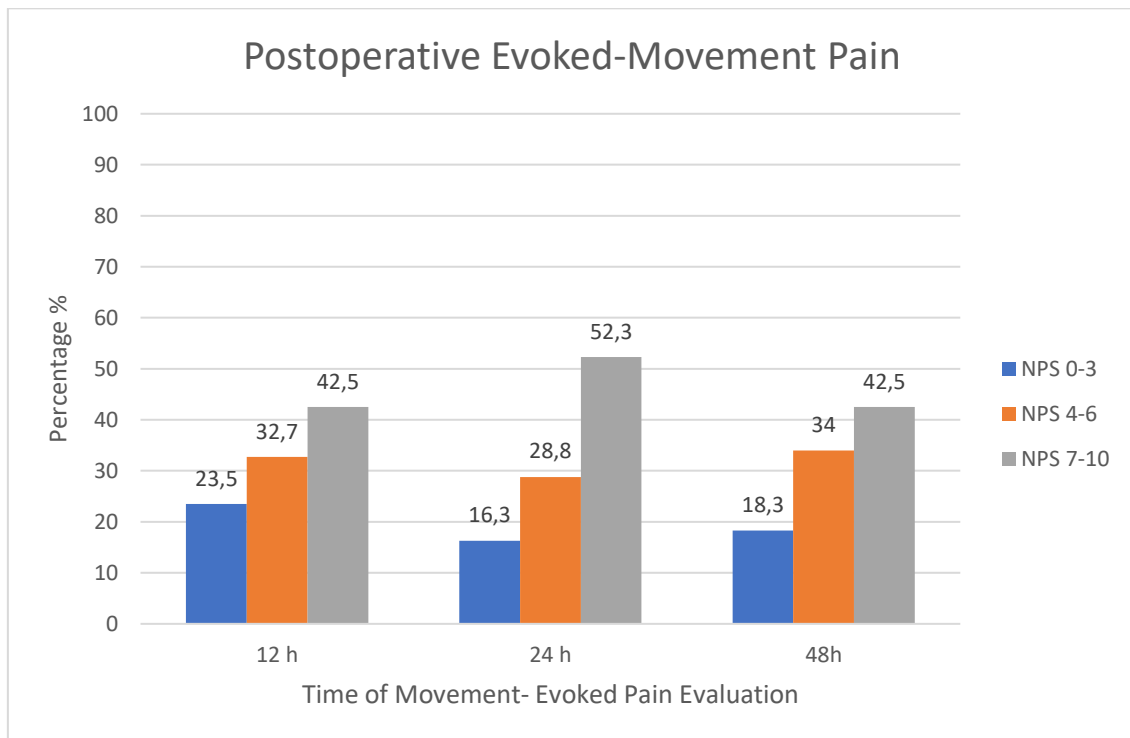


Figure 4. Acute Evoked-Movement Postoperative Pain at 12, 24 and 48h.



NPS = Numeric Pain Scale, 0-3 low pain, 4-6 moderate pain, 7-10 severe pain.

Table 1. Demographic, clinical characteristics, preoperative predictors and postoperative outcomes (n = 150)

Variables	n=150
Age (mean \pm SD)	58.2 \pm 12.1
Gender (fem)	87 (58%)
Smoking	16 (10.7%)
Alcohol intake	18 (12%)
Chronic pain	33 (22%)
Chronic pain medication	7 (4.7%)
Psychiatric diagnosis	31 (20.7%)
Cancer diagnosis	77 (51.3%)
Years of Study (P25-P75)	8 (5-11)
Preoperative pain test (mean \pm SD)	
Pressure pain threshold	2.83(1.46)
Pressure pain tolerance	7.48(2.94)
Reduction of pain scale on Conditioned pain modulation task	-1.46(2.94)
Preoperative Questionnaires	
Central Sensitization Inventory	29.41(15.71)
BMEPS	-0.21(-0.3)
Anesthesia and Surgery	
General anesthesia	16 (10.7%)
Morphine neuraxial	121 (80.7%)
Procedures	
Hysterectomy	27 (18%)
Prostatectomy	17 (11.3%)
Hip replacement	16 (10.7%)
Knee replacement	22 (14.7%)
Retosigmoidectomy	68 (45.3%)
Pain related outcomes	
Rest Pain 12h	2.88(2.98)
Rest Pain 24h	5.64(3.07)
Rest Pain 48h	2.78(2.76)
Movement Pain 12h	3.51(3.16)
Movement Pain 24h	6.33(2.83)
Movement Pain 48h	5.71(2.82)
Morphine consumption [mg]	
Morphine consumption 12h(P25-P75)	0–4
Morphine consumption 24h(P25-P75)	0-4.75
Morphine consumption 48h(P25-P75)	0–3
Rehabilitation (QRo15)	108.06 (21.55)

Table 2. Spearman Rank Correlation Matrix for Preoperative, trans operative and postoperative variables.

Variable	1.BMEPS	2.CSI	3.Pain Threshold	4. Pain Tolerance	5.CPM	6.BDNF	7.S100	8.Surgical Lengh	9.NPS Movement 48h	10.Morphine	11.QR15	12.Stay
1.BMEPS value	1											
2.Central Sensitization Inventory (CSI)	0.506	1										
3.Pressure Pain Threshold (PPT)	-0.03	-0.289	1									
4.Pressure Pain Tolerance	-0.06	-0.202	0.488	1								
5.CPM	0.026	0.013	-0.151	-0.105	1							
6.BDNF	-0.02	-0.022	0.093	0.094	0.118	1						
7.S100	-0.07	0.107	0.017	-0.054	-0.032	-0.039	1					
8.Surgical Lengh	-0.03	-0.04	0.089	0.07	-0.109	-0.193	-0.129	1				
9.NPS (0- 10) Movement Pain 48h	0.06	0.208	0.068	-0.045	-0.038	-0.106	-0.139	0.137	1			
10.Morfin Consume 48h (mg)	0.01	0.004	0.026	0.086	0.046	-0.193	-0.089	-0.25	0.185	1		
11.QOR-15 Rehabilitation	-0.08	-0.155	0.057	0.064	0.011	0.0	0.114	-0.013	-0.15	-0.085	1	
12.Lengh of stay	-0.06	-0.86	-0.137	0.005	-0.003	-0.195	-0.44	-0.407	-0.012	0.268	0.00	1

Spearman's rank correlation coefficients for all pairs of preoperative, perioperative, and postoperative study variables including predictors, confounders and outcomes. Total n for the pairwise correlations with pre-and intraoperative variables is 150. Coefficients with significance levels of 0.05 or less are printed in bold.

Table 3. Coefficients from generalized Linear model of preoperative emotional stress (BMEPS) and pre-operative predictors

	B	SE	Wald chi-square	P
Years of study	0.01	0.01	0.70	0.40
Psychiatric diagnosis [#]	0.37	0.14	6.55	0.01
Cancer diagnosis	-0.02	0.12	0.03	0.84
Preoperative pain	0.10	0.14	0.51	0.47
Central Sensitivity Inventory	0.02	0.003	46.74	0.01
Gender ^{&}	0.01	0.19	0.00	0.99
BDNF	0.07	0.0	4.42	0.78
Gender*BDNF	0.007	0.004	0.25	0.61
S100	0.0	0.1	0.44	0.50
Conditioned pain modulation	-0.04	0.02	0.03	0.86

SE Standard Error

[&]Estimate means for B-MEPs: male = -0.11, female = -0.14 (Mean difference = 0.025; p = 0.83)

[#]Estimate means for B-MEPS according to psychiatric diagnosis: presence = 0.05 (0.13); absence = 0.32 (0.08); p = 0.01

Table 4. MANCOVA model for pre and postoperative pain variables comparing low or high psychological stress according to BMEPS tool*

Dependent variable	Low Stress (std error)	High Stress (std error)	F	p
Psychophysical pain tests				
Pressure Pain Threshold	2.79(0.29)	3.11(0.31)	0.89	0.34
Pressure Pain Tolerance	7.46(0.28)	7.59(0.68)	0.03	0.86
Conditioned Pain Modulation	-1.38(0.24)	-1.91(0.59)	0.66	0.41
Postoperative Pain				
Movement Pain 12h	5.44(0.27)	6.88(0.68)	4.02	0.047
Movement Pain 24h	6,12 (0.24)	7,57(0.61)	4.75	0.031
Movement Pain 48h	5.59 (0.25)	6.24 (0.63)	1.01	0.31
Rest Pain 12h	2.68(0.26)	3.94 (0.65)	3.11	0.08
Rest Pain 24h	3.38(0.28)	4.33(0.70)	1.56	0.21
Rest Pain 48h	2.68(0.24)	3.03(0.61)	0.27	0.60

*Adjusted controlling for age, years of study and cancer surgery

Table 5. Parameters estimates from repeated measures of evoked-movement pain intensity using mixed model analysis.

Predictors		Dependent Variable: Movement pain Mean (SD)	F value	Estimate	SE	p
		5.81(0.17)				
Low/intermediate Stress			7.26			
High Stress		7.14(0.45)				
Modelo 1	BMEPS		7.26	-1.47	0.638	.022
	Time		2.86	-0,95	0,876	.278
Modelo 2	BMEPS*Time		.10	0.30	.946286	.748
	Age		.004	.001	.017	.952
	Years of Study		.456	-.032	.047	.500
Modelo 3	Chronic pain diagnosis		4.52	-0.92	.435258	.034
	Psychiatric diagnosis		.91	-0.40	.423598	.340
	Cancer diagnosis		6.17	-0.91	.368070	.014
Modelo 4	Pressure pain tolerance		8.35	-0.14	.051688	.004
	BDNF		3.83	-.00	.002571	.051
Modelo 5	Neuraxial Morphine		.263	-.29	.579211	.609
	Combined neuraxial versus general anesthesia		.109	.25	.761824	.741
	Surgery duration		3.27	.35	.193450	.071

The effect of demographic (age, years of study), pre-operative (cancer, previous pain, psychiatric disease), experimental pain tests (pressure pain tolerance), biomarkers (BDNF), anesthesia/surgery (type, morphine in neuroaxis, surgical duration) were tested in 5 models:

- Model 1: BMEPS Category and time

-Model 2: Model 1 plus age and years of study

-Model 3: Model 2 plus cancer diagnosis, chronic pain and psychiatric disease

-Model 4: Model 3 plus conditioned pain modulation, pressure pain tolerance and BDNF

-Model 5: Model 4 plus neuraxial morphine, anesthesia type, surgery duration

Effect size B-MEPs (standard mean difference) on evoked-pain movement: movement pain high stress- movement pain low stress/ SD = $7.14-5.81/2.83 = 0.46$ – moderate effect size

Table 6. Generalized linear model with dependent variable morphine consumption in 48 hours.

	Means (SE)	B (SE)	Wald chi-square	P
Low Stress	8.10 (0.9)	-3.09 (1.46)	4.46	0.035
High Stress	11.46 (1.4)			
Gender (male x female)	10.86 (1.2) 9,13 (1.12)	1.73 (1.11)	2.41	0.12
No Cancer surgery	8.5 (1.09)	2.92 (1.07)	7.41	0.026
Cancer Surgery	11.46 (1.2)			
Previous pain presence	9.75 (1.03)	0.50 (1.31)	0.14	0.70
No previous pain	10.25 (1.37)			
General Anesthesia	13.12 (1.87)	6.23 (2.27)	7.72	0.006
Regional or combined anesthesia	6.88 (1.08)			
Neuraxial morphine present	9.78 (1.28)	0.42 (1.75)	0.05	0.80
No neuraxial morphine	10.21 (1.4)			
Conditioned pain modulation		0.16 (0.17)	0.84	0.35
Pressure Pain Tolerance		0.01 (0.16)	0.00	0.92

Table 7. Result for Univariate analysis of variance for QRO15 Rehabilitation

	F	p
BMEPS result (low x high)	0.52	0.47
Years of study	0.33	0.56
Cancer Surgery	1.46	0.28
General Anesthesia (General X Regional)	0.001	0.96
Postoperative movement pain in 24 h	1.16	0.34
Postoperative movement pain in 48h	15.69	0.00
Surgical duration	0.08	0.92

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando o impacto da dor aguda pós-operatória no desfecho cirúrgico e reabilitação e a relevância do estresse pré-operatório na identificação de indivíduos vulneráveis, acreditamos que a escala B-MEPS seja uma opção inovadora no arsenal de instrumentos capazes de aprimorar o cuidado dos pacientes cirúrgicos.

Tendo se mostrado uma ferramenta comprovadamente confiável e de fácil aplicabilidade clínica, acreditamos que sua utilização traga benefícios capazes de impactar na redução da prevalência, ainda assustadoramente elevada, de dor aguda pós-operatória e suas consequências.

Infelizmente, apesar do extenso estudo e conhecimento acerca dos mecanismos da dor e da diversidade de opções terapêuticas atuais, seu manejo ainda subótimo no período pós-operatório, evidencia a necessidade de estratégias de otimização (2). A associação bem estabelecida entre dor e complicações pós-operatórias foi demonstrada através do comprometimento respiratório, com maior incidência de complicações tais como atelectasias e infecções pulmonares em virtude da menor capacidade de mobilização de secreções e tosse. O retardo no reestabelecimento da ingesta por via oral e da função intestinal também podem estar relacionadas a dor pós-operatória e aos efeitos adversos da analgesia (3). Além disso, deve-se considerar o impacto da dor no processo da doença em termos psicológicos e o risco de cronificação da mesma.

Assim, é imperativo o manejo da dor no cenário pós cirúrgico, visando a otimização global da dor, visto que sua redução tem benefícios não somente em seu conceito nociceptivo. Afinal, suas consequências são extrapoladas a complicações clínicas e psicológicas atreladas invariavelmente a incapacidades, limitações e comprometimento da reabilitação. Além da sua íntima relação com complicações clínicas, é responsável por aumento no tempo de internação, impactando ainda em desfechos econômicos.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

O uso da Escala B-MEPS poderá servir como uma ferramenta prática e objetiva, facilmente aplicável à beira do leito no período pré-operatório. Sem dúvida, sua complexa validação sistemática capaz de aferir o nível de sofrimento psíquico vinculado a cirurgia, perioperatório e convalescência viabiliza através da interface eletrônica a avaliação do estresse dos pacientes de forma simples e individualizada.

Desta forma, pacientes com maior vulnerabilidade psicológica poderão receber atenção especial da equipe assistente, viabilizando inclusive uma triagem, para que aqueles pacientes com altos níveis de stress, possam se beneficiar de intervenções precoces. A ferramenta está disponível em https://rogerio.shinyapps.io/r_shiny/ e pode ser acessado para fins de pesquisa e prática clínica.

Há evidências de que a redução dos níveis de estresse pré-operatório esteja associada a desfechos favoráveis principalmente em relação a dor pós-cirúrgica. Ações simples como: melhorar relacionamento médico paciente, educar quanto a expectativas em relação a anestesia e cirurgia e prescrever medicação pré-anestésica, podem ser efetivas na redução do estresse psicológico, promovendo melhora na qualidade de recuperação e maior satisfação do paciente. Outras estratégias como pré-habilitação psíquica como por exemplo o uso da distração, relaxamento, musicoterapia, biofeedback, são também ações viáveis na redução do impacto do período perioperatório (116).

10. STROBE

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cohort studies*

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract pg 53 (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found pg 54
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported pg 55
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses pg 56
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper pg 56
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection pg 56
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up pg 56 (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed -
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable pg 57
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group pg 57
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias -
Study size	10	Explain how the study size was arrived at pg 59
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why -
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding pg 59 (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions pg 59 (c) Explain how missing data were addressed - (d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed - (e) Describe any sensitivity analyses pg 60
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed pg 72 (b) Give reasons for non-participation at each stage pg 72

		(c) Consider use of a flow diagram pg 72
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders pg 74 (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest - (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount) pg 74
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time -
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included pg 61 (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized pg 61 (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period -
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses pg 62
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives pg 64
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias pg 64
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence pg 65
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results pg 65
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based -

11. ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento

Nº do projeto GPPG 170091 ou CAAE 63797017.4.0000.5327

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada a participar do estudo: “Preditores de dor aguda pós-operatória: relação entre estresse pré-operatório mensurado pela escala BMEPS (Brief-Measure of Emotional Preoperative stress) e dor aguda pós-operatória”.

JUSTIFICATIVA

A presença de estresse no pré-operatório impacta na dor pós-cirúrgica. Buscamos, portanto, avaliar a relação entre o estresse no período que antecede a cirurgia e os limiares de dor e sistemas que a regulam em cada indivíduo. Isso auxiliará os profissionais da área da saúde a melhorar o atendimento do paciente no período perioperatório.

OBJETIVOS DO ESTUDO

O estudo busca avaliar se o estado emocional no pré-operatório influencia a dor no pós-operatório.

PARTICIPANTES

Serão avaliados, após assinatura do consentimento informado, pacientes de 18-70 anos submetidos a cirurgias de prótese de quadril ou joelho, histerectomia, colectomia, retossigmoidectomia ou prostatectomia.

EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Você será avaliado na noite anterior a sua cirurgia, por equipe treinada. Após o preenchimento deste consentimento informado, você responderá a questionários que serão aplicados em forma de entrevista. Esses questionários abordam perguntas sobre hábitos de vida, histórico de doenças, uso de medicações, presença de ansiedade e dor. Após, serão realizados testes para avaliar o seu grau de sensibilidade a dor por pressão, nos quais será utilizado um aparelho denominado algômetro, que irá gerar uma pressão no dorso do seu antebraço, a qual será interrompida na primeira sensação de dor. Esse teste será repetido após a imersão de sua mão em água fria. Todos os estímulos foram cuidadosamente escolhidos para produzir a sensação de dor sem causar qualquer dano ao seu corpo. Na sequência, será realizada uma coleta de sangue para avaliação de substâncias que estão sendo pesquisadas na dor (BDNF e S100 Beta). O material biológico (sangue) coletado será utilizado somente para essa finalidade e, após, será descartado. A coleta de sangue será realizada no braço. Um médico que faz parte da equipe de pesquisa fará a coleta de 10mL de sangue. Na coleta de sangue, você poderá sentir algum desconforto no local da picada da agulha. A entrevista e a aplicação dos testes têm duração média de 1 hora. Não interferiremos na anestesia, nem nos cuidados no pós-operatório. Após a cirurgia, você será questionado quanto a presença de dor.

RISCOS E CUSTOS

Você não terá custos ou despesas pela participação neste estudo, bem como não será remunerada por ela. Os riscos pela sua participação no estudo não são conhecidos, mas poderá haver incômodo diante dos questionários, pois você poderá se sentir desconfortável ao responder algumas perguntas pessoais ou sobre o seu estado de saúde e estilo de vida. Não haverá risco adicional em termos de técnica anestésica indicada. Os testes de dor realizados no período pré-operatório não causam dano ao paciente. Embora possam gerar algum grau de desconforto, o estímulo é cessado quando o paciente identifica a primeira sensação de dor, não será gerado estímulo de dor máxima. Na coleta de sangue, você poderá sentir algum desconforto no local da picada da agulha.

BENEFÍCIOS

O conhecimento de fatores que influenciam no tratamento da dor pode ajudar a definir formas de melhorar o sucesso da terapêutica, tanto para você quanto para outras pessoas. No

atual estudo, você não terá benefício direto da pesquisa de forma individual, os benefícios serão estendidos a pacientes futuros, cujos riscos poderão ser identificados e previstos, com otimização do controle da dor de forma preventiva.

DIREITO DE DESISTÊNCIA

Sua participação no estudo é totalmente voluntária, e você poderá desistir de participar a qualquer momento da pesquisa, sem qualquer prejuízo.

CONFIDENCIALIDADE

Todas as informações pessoais (dados de identificação) serão mantidas em sigilo. Os resultados deste estudo poderão ser publicados com finalidade científica de forma a manter o anonimato dos participantes. Os questionários e achados obtidos com este estudo serão armazenados por um período de cinco anos e posteriormente serão incinerados.

CONTATO DOS PESQUISADORES

Caso tenha alguma dúvida, poderá entrar em contato com as pesquisadoras Dra. Luciana Paula Cadore Stefani (13º andar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre- Serviço de Anestesia – telefone (51) 3359-8226) e/ou Anelise Schifino Wolmeister (13º andar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Serviço de Anestesia – telefone (51) 999581861), ou com o Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas - 2o andar do HCPA, sala 2227, através do telefone (51) 33597640, das 8h às 17h, de segunda à sexta.

CONSENTIMENTO

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) será fornecido uma via para a você e outra via será arquivada pelo pesquisador.

Declaro ter lido – ou me foi lido – as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo minhas dúvidas. Por este instrumento, torno-me parte, voluntariamente, do presente estudo.

Nome do participante do estudo: _____

Assinatura da participante do estudo: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Porto Alegre, ____ de _____ de 201__.

ANEXO B – Questionário Demográfico

Questionário Demográfico

Nome completo:

Telefone residencial:

Telefone celular:

E-mail:

Profissão:

() Ativo () Desempregado () Em benefício () Aposentado

Turno de atividade: () Manhã () Tarde () Noite

Telefone comercial:

Contato de familiar ou conhecido:

Sexo	() F () M	() Hipertensão () Infarto
Idade (em anos)		() Insuficiência cardíaca
Peso (em kg)		() Diabetes () Doença da
Altura (em metros)	Você tem	tireoide
Estado civil	alguma doença	() Epilepsia
Escolaridade (em anos de	diagnosticada?	() Asma () Insuficiência
estudo)		() Renal/diálise
Religiosidade		Outras:

Bebe? () S () N**Frequência?****Fuma?** () S () N**Nº cigarros/dia:****Ex-fumante?** () S () N**Quanto tempo parou (em anos):**

() Maconha () Haxixe () Cocaína () Crack

() Alucinógenos (LSD, chá de cogumelo)

() Solventes voláteis (cola, loló, lança-perfume)

() Anfetaminas (Hipofagin, Inibex, Ecstasy, Ritalina)

Já utilizou alguma destas substâncias?**Tempo de uso (em anos):**

Perguntas sobre Ansiedade e Depressão

Tem diagnóstico de doença

psiquiátrica?

Qual?

Há quanto tempo?

(em meses)

() S () N

*realizado por médicos

Faz uso de medicamento para os nervos? () S () N Qual/quais?

(1) Antidepressivo Tricíclico (2) Antidepressivo Serotonérgico (3) Inibidor da MAO (4)

Bupirona

(5) Benzodiazepínico (6) Carbamazepina (7) Fenobarbital, (8) Ácido Valpróico

Perguntas sobre Dor

Quando foi a primeira vez que você notou a presença dessa dor (dor mais importante)?

(1) Nas últimas 2 semanas (2) Dois a três meses (3) A partir de 3 a 6 meses (4) A partir de 6 meses a 1 ano (5) A partir de 1 a 2 anos (6) A partir 2 a 5 anos (7) Há mais de 5 anos

Faz uso de

medicamento para

Quantidade

Frequência

% de Alívio da

dor? () S () N

Dor

Qual/quais?

Em que hora do dia a sua dor é pior?

(1) Início da manhã (2) Final da manhã (3) Início da tarde (4) Final da tarde (5) À noite (6)

Durante o sono (7) Não varia (8) Varia, mas não tem hora

A dor lhe atrapalha para iniciar o sono?

(1) Todas as noites (2) Quase todas (3) Algumas (4) Nunca

A dor lhe acorda durante a noite?

(1) Todas as noites (2) Quase todas as noites (3) Algumas noites

Questionário de Sensibilização Central
Brazilian Portuguese Central Sensitization Inventory – BP – CSI

Os sintomas avaliados por este questionário se referem a sua presença diária ou na maioria dos dias dos últimos três meses.

Circule na coluna da direita a melhor resposta para cada questão.

PARTE A

	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
	<i>Nunca</i>	<i>Raramente</i>	<i>Às vezes</i>	<i>Frequentemente</i>	<i>Sempre</i>
1. Sinto-me cansado (a) ao acordar pela manhã.	<i>0</i> <i>Nunca</i>	<i>1</i> <i>Raramente</i>	<i>2</i> <i>Às vezes</i>	<i>3</i> <i>Frequentemente</i>	<i>4</i> <i>Sempre</i>
2. Sinto que minha musculatura está enrijecida e dolorida	<i>0</i> <i>Nunca</i>	<i>1</i> <i>Raramente</i>	<i>2</i> <i>Às vezes</i>	<i>3</i> <i>Frequentemente</i>	<i>4</i> <i>Sempre</i>
3. Tenho crises de ansiedade	<i>0</i> <i>Nunca</i>	<i>1</i> <i>Raramente</i>	<i>2</i> <i>Às vezes</i>	<i>3</i> <i>Frequentemente</i>	<i>4</i> <i>Sempre</i>
4. Costumo apertar (ranger) os dentes.	<i>0</i> <i>Nunca</i>	<i>1</i> <i>Raramente</i>	<i>2</i> <i>Às vezes</i>	<i>3</i> <i>Frequentemente</i>	<i>4</i> <i>Sempre</i>
5. Tenho diarreia e/ou prisão de ventre.	<i>0</i> <i>Nunca</i>	<i>1</i> <i>Raramente</i>	<i>2</i> <i>Às vezes</i>	<i>3</i> <i>Frequentemente</i>	<i>4</i> <i>Sempre</i>
6. Preciso de ajuda para fazer as tarefas diárias.	<i>0</i> <i>Nunca</i>	<i>1</i> <i>Raramente</i>	<i>2</i> <i>Às vezes</i>	<i>3</i> <i>Frequentemente</i>	<i>4</i> <i>Sempre</i>
7. Sou sensível à luminosidade excessiva.	<i>0</i> <i>Nunca</i>	<i>1</i> <i>Raramente</i>	<i>2</i> <i>Às vezes</i>	<i>3</i> <i>Frequentemente</i>	<i>4</i> <i>Sempre</i>
8. Canso-me facilmente ao realizar atividades diárias que exigem algum esforço físico.	<i>0</i> <i>Nunca</i>	<i>1</i> <i>Raramente</i>	<i>2</i> <i>Às vezes</i>	<i>3</i> <i>Frequentemente</i>	<i>4</i> <i>Sempre</i>
9. Sinto dor em todo o corpo	<i>0</i> <i>Nunca</i>	<i>1</i> <i>Raramente</i>	<i>2</i> <i>Às vezes</i>	<i>3</i> <i>Frequentemente</i>	<i>4</i> <i>Sempre</i>
10. Tenho dores de cabeça.	<i>0</i> <i>Nunca</i>	<i>1</i> <i>Raramente</i>	<i>2</i> <i>Às vezes</i>	<i>3</i> <i>Frequentemente</i>	<i>4</i> <i>Sempre</i>
11. Sinto desconforto e/ou ardência ao urinar.	<i>0</i> <i>Nunca</i>	<i>1</i> <i>Raramente</i>	<i>2</i> <i>Às vezes</i>	<i>3</i> <i>Frequentemente</i>	<i>4</i> <i>Sempre</i>
12. Durmo mal.	<i>0</i> <i>Nunca</i>	<i>1</i> <i>Raramente</i>	<i>2</i> <i>Às vezes</i>	<i>3</i> <i>Frequentemente</i>	<i>4</i> <i>Sempre</i>
13. Tenho dificuldade para me concentrar.	<i>0</i> <i>Nunca</i>	<i>1</i> <i>Raramente</i>	<i>2</i> <i>Às vezes</i>	<i>3</i> <i>Frequentemente</i>	<i>4</i> <i>Sempre</i>
14. Tenho problemas de pele como ressecamento, coceira e vermelhidão.	<i>0</i> <i>Nunca</i>	<i>1</i> <i>Raramente</i>	<i>2</i> <i>Às vezes</i>	<i>3</i> <i>Frequentemente</i>	<i>4</i> <i>Sempre</i>
15. O estresse piora meus sintomas.	<i>0</i> <i>Nunca</i>	<i>1</i> <i>Raramente</i>	<i>2</i> <i>Às vezes</i>	<i>3</i> <i>Frequentemente</i>	<i>4</i> <i>Sempre</i>

16. Me sinto triste ou deprimido(a).	0 <i>Nunca</i>	1 <i>Raramente</i>	2 <i>Às vezes</i>	3 <i>Frequentemente</i>	4 <i>Sempre</i>
17. Tenho pouca energia.	0 <i>Nunca</i>	1 <i>Raramente</i>	2 <i>Às vezes</i>	3 <i>Frequentemente</i>	4 <i>Sempre</i>
18. Tenho tensão muscular no pescoço e nos ombros.	0 <i>Nunca</i>	1 <i>Raramente</i>	2 <i>Às vezes</i>	3 <i>Frequentemente</i>	4 <i>Sempre</i>
19. Tenho dor no queixo.	0 <i>Nunca</i>	1 <i>Raramente</i>	2 <i>Às vezes</i>	3 <i>Frequentemente</i>	4 <i>Sempre</i>
20. Fico enjoado (a) e tonto (a) com cheiros como o de perfumes.	0 <i>Nunca</i>	1 <i>Raramente</i>	2 <i>Às vezes</i>	3 <i>Frequentemente</i>	4 <i>Sempre</i>
21. Preciso urinar frequentemente.	0 <i>Nunca</i>	1 <i>Raramente</i>	2 <i>Às vezes</i>	3 <i>Frequentemente</i>	4 <i>Sempre</i>
22. Quando vou dormir à noite sinto minhas pernas inquietas e desconfortáveis.	0 <i>Nunca</i>	1 <i>Raramente</i>	2 <i>Às vezes</i>	3 <i>Frequentemente</i>	4 <i>Sempre</i>
23. Tenho dificuldade para me lembrar das coisas.	0 <i>Nunca</i>	1 <i>Raramente</i>	2 <i>Às vezes</i>	3 <i>Frequentemente</i>	4 <i>Sempre</i>
24. Sofri trauma emocional na infância	0 <i>Nunca</i>	1 <i>Raramente</i>	2 <i>Às vezes</i>	3 <i>Frequentemente</i>	4 <i>Sempre</i>
25. Tenho dor na região pélvica	0 <i>Nunca</i>	1 <i>Raramente</i>	2 <i>Às vezes</i>	3 <i>Frequentemente</i>	4 <i>Sempre</i>

TOTAL:

Questionário de Sensibilização Central
Brazilian Portuguese Central Sensitization Inventory - BP - CSI

Você recebeu de algum médico algum (s) diagnóstico (s) dos citadas abaixo?
Preencha as colunas da direita para cada diagnóstico.

PARTE B	Não	Sim	Ano do Diagnóstico
1. Síndrome das pernas inquietas.			
2. Síndrome da fadiga crônica.			
3. Fibromialgia.			
4. Disfunção da articulação temporomandibular (ATM).			
5. Enxaqueca ou cefaleia tensional.			
6. Síndrome do intestino (côlon) irritável.			
7. Hipersensibilidade química (ex. poeira, cosméticos, poluição).			
8. Lesão cervical (incluindo lesão de chicote).			
9. Ansiedade ou ataques de pânico.			
10. Depressão.			

ANEXO D –Nova Versão da Escala B-MEPS

Responda as questões referente aos sentimentos que o senhor(a) vem apresentando em relação à cirurgia.

- | | |
|---|--|
| 1. Estou nervoso | (1) Absolutamente não (2) Um pouco
(3) Bastante (4) MUITÍSSIMO |
| 2. Eu me sinto indeciso | (1) Absolutamente não (2) Um pouco
(3) Bastante (4) MUITÍSSIMO |
| 3. Estou preocupada | (1) Absolutamente não (2) Um pouco
(3) Bastante (4) MUITÍSSIMO |
| 4. Eu me sinto confuso | (1) Absolutamente não (2) Um pouco
(3) Bastante ou MUITÍSSIMO |
| 5. Eu me sinto um fracassado | (1) Quase nunca (2) Frequentemente
(3) Quase sempre |
| 6. Eu me preocupo muito com coisas que realmente não importam | (1) Quase nunca (2) Frequentemente
(3) Quase sempre |
| 7. Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça | (1) Quase nunca (2) Frequentemente
(3) Quase sempre |
| 8. Fico tenso e perturbado quando penso em meus problemas do momento | (1) Quase nunca (2) Frequentemente
(3) Quase sempre |
| 9. Você se sente infeliz? | (1) Não (2) Sim |
| 10. Você sente desconforto no estômago? | (1) Não (2) Sim |
| 11. Como você reage quando está infeliz? | (1) Com desânimo, mas fico alegre com facilidade
(2) Fico triste e melancólico |
| 12. Como você descreveria o seu humor quando está deprimido? | (1) Sinto que é passageiro
(2) Preciso de ajuda para melhorar
(3) Sinto que não há esperança ou possibilidade de solução |

ANEXO E – Escala de Reabilitação Pós-Operatória QoR15

PARTE A

Como se tem sentido nas últimas 24 horas?

(0 a 10, sendo que: 0 = nunca [péssimo] e 10 = sempre [excelente])

- | | | | |
|--|-------|------------------------|--------|
| 1. Fui capaz de respirar facilmente | Nunca | _____ | Sempre |
| | | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | |
| 2. Fui capaz de apreciar a comida | Nunca | _____ | Sempre |
| | | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | |
| 3. Senti-me descansado/a | Nunca | _____ | Sempre |
| | | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | |
| 4. Tive uma boa noite de sono | Nunca | _____ | Sempre |
| | | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | |
| 5. Fui capaz de cuidar da minha higiene pessoal de forma autónoma | Nunca | _____ | Sempre |
| | | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | |
| 6. Fui capaz de comunicar com familiares e amigos | Nunca | _____ | Sempre |
| | | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | |
| 7. Obtive apoio do hospital, médicos e enfermeiros | Nunca | _____ | Sempre |
| | | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | |
| 8. Senti-me capaz de retomar ao trabalho ou às atividades domésticas | Nunca | _____ | Sempre |
| | | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | |
| 9. Senti-me confortável e no controle das situações | Nunca | _____ | Sempre |
| | | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | |
| 10. Senti um bem-estar geral | Nunca | _____ | Sempre |
| | | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | |

PARTE B

Nas últimas 24 horas, sentiu alguma das seguintes queixas?

(10 a 0, sendo que: 10 = nunca [excelente] e 0 = sempre [péssimo])

- | | | | |
|--|-------|------------------------|--------|
| 1. Dor moderada | Nunca | _____ | Sempre |
| | | 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 | |
| 2. Dor severa | Nunca | _____ | Sempre |
| | | 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 | |
| 3. Náuseas ou vómitos | Nunca | _____ | Sempre |
| | | 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 | |
| 4. Senti-me preocupado/a
ou ansioso/a | Nunca | _____ | Sempre |
| | | 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 | |
| 5. Senti-me triste
ou deprimido/a | Nunca | _____ | Sempre |
| | | 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 | |

ANEXO F – Escala B-MEPS original, conforme Caumo et al(23).

<i>PERGUNTA</i>	<i>RESPOSTA</i>
1. Estou nervoso	(1) Absolutamente não (2) Um pouco (3) Bastante (4) Muitíssimo
2. Eu me sinto indeciso	(1) Absolutamente não (2) Um pouco (3) Bastante (4) Muitíssimo
3. Estou preocupado	(1) Absolutamente não (2) Um pouco (3) Bastante (4) Muitíssimo
4. Eu me sinto confuso	(1) Absolutamente não (2) Um pouco (3) Bastante (4) Muitíssimo
5. Eu me sinto um fracassado	(1) Quase nunca (2) Frequentemente (3) Quase sempre
6. Eu me preocupo muito com coisas que realmente não importam	(1) Quase nunca (2) Frequentemente (3) Quase sempre
7. Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça.	(1) Quase nunca (2) Frequentemente (3) Quase sempre
8. Fico tenso e perturbado quando penso em meus problemas do momento	(1) Quase nunca (2) Frequentemente (3) Quase sempre
9. Você se sente infeliz?	(1) Não (2) Sim
10. Você sente desconforto no estômago?	(1) Não (2) Sim
11. Quando eu sair do hospital minha vida será	(1) Muito ruim (2) Boa (3) Muito Boa
12. Eu sinto que minha vida é	(1) Muito ruim (2) Boa (3) Muito Boa
13. Eu penso sobre o meu futuro com	(1) Incerteza (2) Medo (3) Otimismo
14. Como você reage quando você está infeliz?	(1) Pareço desanimado, mas fico alegre com facilidade. (2) Fico triste e melancólico
15. Como você descreveria o seu humor deprimido?	(1) É passageiro. (2) Preciso de ajuda para resolvê-lo. (3) Não há possibilidade de solução ou esperança