

Dor crônica pós-operatória: fisiopatologia, fatores de risco e prevenção*

Chronic postoperative pain: pathophysiology, risk factors and prevention

Eduardo Jun Sadatsune¹, Plínio da Cunha Leal¹, Jefferson Clivatti², Rioko Kimiko Sakata³

*Recebido do Departamento de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A prevalência da dor crônica pós-operatória (DCPO) é grande, acometendo tanto cirurgias de pequeno porte como as de grande porte. Esse tema vem sendo estudado cada vez mais. O objetivo deste estudo foi descrever aspectos importantes sobre essa síndrome.

CONTEÚDO: Descrevem-se os mecanismos da DCPO, os fatores de risco para seu desenvolvimento, a prevenção e o tratamento da dor.

CONCLUSÃO: A DCPO afeta a qualidade de vida dos pacientes, é de difícil tratamento sendo a medida mais eficaz a sua prevenção. Com o melhor entendimento das bases fisiopatológicas da perpetuação da dor após um procedimento cirúrgico e dos fatores de risco, novas opções para o seu tratamento estão surgindo. Os reais benefícios da utilização de fármacos usados de forma preventiva estão sendo cada vez mais estudados. Na prevenção da dor as equipes cirúrgicas e os pacientes necessitam estar atentas nos riscos de cada procedimento, não somente no perioperatório imediato, mas também em longo prazo.

Descritores: Dor crônica, Fatores de riscos, Pós-operatório, Prevenção.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Chronic postoperative pain (CPOP) prevalence is high, and is manifested both after small and large size surgeries. This subject has been increasingly studied. This study aimed at describing major aspects of this syndrome.

CONTENTS: CPOP mechanisms, risk factors for its development, prevention and pain treatments are described.

CONCLUSION: CPOP impacts patients' quality of life is difficult to treat and the best approach is to prevent it. With a better understanding of pathophysiological bases for perpetuation of pain after a surgical procedure and of risk factors, new treatment options are appearing. The real benefits of preventive drugs are being increasingly studied. To prevent pain, surgical teams and patients have to be aware of the risks of each procedure, not only in the immediate postoperative period but also in the long run.

Keywords: Chronic pain, Postoperative period, Prevention, Risk factors.

INTRODUÇÃO

A dor crônica pós-operatória (DCPO) por muito tempo foi negligenciada pela população médica. Nos dias atuais a DCPO vem sendo cada vez mais estudada, com evolução importante.

Embora pouco documentada na literatura, a incidência de DCPO é muito variável, e ocorre tanto após cirurgias de grande complexidade, como toracotomia, como após as mais simples como hérnia inguinal e vasectomia. Após operações, entre 5% e 80% dos pacientes evoluem para dor crônica. Principalmente os procedimentos que provocam lesão de nervo estão associados com DCPO¹. A incidência após amputação de membro é de 30% a 81%; após toracotomia e hérnia inguinal, de 11,5% a 47%; após colecistectomia, de 3% a 56%²; após operação de mama, de 10% a 50%^{2,3}; após vasectomia, de 15%⁴; após cesariana, de 6% a 18% e após parto normal, de 4% a 10%⁵.

1. Residente do 3º ano em Anestesiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, SP, Brasil.

2. Preceptor de Anestesiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, SP, Brasil.

3. Professora Associada e Coordenadora do Setor de Dor da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Dra. Rioko Kimiko Sakata

Rua Três de Maio 61-51 – Vila Clementino

04044-020 São Paulo, SP.

Fone: 55 (11) 5576-4069

E-mail: riokoks.dcir@epm.br

A grande variação na incidência pode estar associada às diversas definições utilizadas para DCPO nos diversos estudos^{6,7}. Macrae define DCPO como aquela que ocorre após procedimento cirúrgico, com pelo menos dois meses de duração, e não está relacionada com a dor preexistente ao problema e sem outras causas definidas (como por exemplo, infecção)⁸. Outras causas para essa variabilidade na incidência de DCPO são a avaliação e interpretação dos tipos de síndromes dolorosas e os diversos desenhos de estudos⁷.

No quadro 1 estão descritos alguns exemplos de DCPO.

ticidade central ocorre alteração sináptica da medula espinal com amplificação da sinalização da dor¹⁰. Um estímulo nociceptivo periférico causa ativação da via intracelular das cinases no corno dorsal da medula, modificando o fluxo dos canais iônicos, e a densidade de receptores e de neurotransmissores.

A sensibilização central aumenta a atividade e a densidade dos receptores AMPA e NMDA, levando a uma hiperexcitabilidade pós-sináptica. Os aumentos das sinapses glutamatérgicas no corno dorsal da medula reforçam a transmissão do estímulo nociceptivo e re-

Quadro 1 - Exemplos de procedimentos cirúrgicos e evolução para dor crônica

Amputação de membro	Dor de coto, dor de membro fantasma, síndrome miofascial
Toracotomia	Neurite intercostal, síndrome miofascial, costochondrite
Mastectomia	Neurite traumática, síndrome miofascial, ombro congelado, linfedema
Coluna	Aracnoidite, síndrome miofascial
Revascularização do miocárdio	Neurite traumática, costochondrite, síndrome miofascial
Membros	Síndrome complexa de dor regional, síndrome miofascial, ombro congelado
Hernioplastia	Neurite traumática

MECANISMOS DA DOR CRÔNICA PÓS-OPERATÓRIA

Os mecanismos da dor pós-operatória são complexos e não totalmente compreendidos. Diferentes mecanismos são responsáveis por diferentes síndromes dolorosas, mesmo em um único tipo de operação⁵.

Ocorre o processo de neuroplasticidade, que é complexo e em constante mudança na excitabilidade da membrana, reduzindo mecanismos inibitórios e aumentando a eficácia sináptica excitatória⁹. O estímulo cirúrgico, que inicia com a incisão senso mantido durante o processo inflamatório pós-operatório, e cessa somente com a cicatrização cirúrgica, provoca o processo de neuroplasticidade⁶. Existem dois tipos de neuroplasticidade: periférica e central. A periférica responsável pela hiperexcitabilidade local das terminações nociceptivas periféricas de alto limiar, ocorre a partir de mediadores inflamatórios, liberados por tecidos lesados ou células inflamatórias, por ativação de cascatas intracelulares com diminuição do limiar, podendo ocorrer à percepção de dor com um estímulo reduzido. Na neuroplas-

crutam os estímulos não nociceptivos a via da dor. A ativação da proteína cinase-C e óxido nítrico (NO) contribuem para o aumento da excitabilidade dos neurônios nociceptivos⁹. O NO induz a sensibilização dos nociceptores aumentando a liberação de prostaglandina E₂, inibindo a ação das substâncias antinociceptivas endógenas nos receptores periféricos e agindo diretamente nos nociceptores. A sensibilização central é parcialmente mediada pela ativação do receptor NMDA com subsequente produção de NO¹¹. Depois da indução da sensibilização central, a responsividade dos neurônios aumenta, mesmo aqueles que normalmente possuem uma sinapse ineficaz a estímulos inoculam, ativam a transmissão neuronal da dor¹⁰.

O mecanismo de propagação da dor pós-operatória pela lesão direta do nervo periférico é muito variável. A lesão dos nervos importantes que se localizam no campo cirúrgico da maioria dos procedimentos é provavelmente um pré-requisito para o desenvolvimento da DCPO¹⁰. Em estudo em toracotomia com e sem proteção do nervo intercostal, a avaliação da dor pós-operatória após 2 a 7 dias, foi observado menor escore de

dor em pacientes que tiveram o nervo intercostal protegido, entretanto, isso não foi observado na avaliação de 1 mês após o procedimento cirúrgico¹⁵. Em outro estudo os autores realizaram estudo eletrofisiológico em pacientes submetidos à toracotomia avaliando lesão do nervo intercostal antes e três meses após o procedimento. Os autores não observaram associação entre lesão do nervo intercostal e dor ou alteração de sensibilidade após três meses de seguimento¹³.

Fatores de risco

Vários fatores contribuem para a dor crônica pós-operatória¹⁴⁻¹⁷.

- Pré-operatórios: dor com duração maior que um mês, psicológico, genético e diabetes *mellitus*;
- Intraoperatórios: lesão de nervo, local e tipo de incisão, duração, operação repetida e complicações;
- Pós-operatórios: intensidade da dor, duração da dor, imobilização, e inatividade.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de DCPO são variáveis, podendo ser individuais e cirúrgicos. Os fatores mais importantes são a intensidade da dor e a lesão de nervo. Outros fatores associados são: sexo feminino, e fatores psicológicos (ansiedade, depressão, catastrofização, medo, postura passiva e ganho secundário).

Idade

Existe menor risco de desenvolver DCPO após toracotomia^{18,19}, operação para câncer de mama³ e abdominal eletiva²⁰ em mais jovens.

Genéticos

Parece que a alteração do gene da GTP-ciclohidrolidase, presente em cerca de 15% da população, está associada à proteção contra a dor neuropática e diminuição da percepção dolorosa. A GTP-ciclohidrolidase regula a produção de tetrahydrobiopterino, cofator essencial na produção de catecolaminas, serotonina e óxido nítrico, moduladores da dor neuropática e inflamatória²¹. Há relato de história familiar de hipertensão arterial com a diminuição da percepção dolorosa, que pode estar associada ao DNA mitocondrial²², fator ainda muito controverso²³. O polimorfismo genético do gene da catecolamina-O-metiltransferase está associado com o impacto na percepção da dor e no risco de desenvolver DCPO²⁴.

Dor perioperatória

A presença de dor intensa imediatamente após a operação é um fator de risco significativo para a DCPO. Há

evidências de que o tratamento da dor aguda não só acelera a recuperação cirúrgica, mas também diminui o risco da persistência da dor²⁵. A dor aguda após cesariana é um fator de risco independente para o desenvolvimento de DCOP²⁶.

A presença de dor antes e após a amputação é preditor significativo da intensidade da dor crônica, o que sugere que o risco para dor crônica após amputação é maior em indivíduos com maiores escores de dor em todos esses momentos²⁷. A dor imediatamente antes da amputação influencia no desenvolvimento de dor em coto e dor fantasma. Entretanto, em um estudo a dor aguda após artroplastia total de joelho não associou com DCPO após seis meses²⁸.

Psicossociais

A ansiedade é um fator importante para a intensidade da dor. Pacientes ansiosos geralmente são hipersensíveis ao estímulo e psicologicamente mais reativos. A depressão está relacionada com maior intensidade de dor após a operação, levando a considerar que a melhora desses sintomas e da dor pós-operatória pode interromper o processo de cronicidade da dor²⁰. O medo das consequências da operação em longo prazo foi associado com mais dor, pior recuperação global e qualidade de vida, ao passo que o otimismo foi associado à melhor recuperação e maior qualidade de vida²⁹.

Cirúrgicos

Os pacientes submetidos à toracotomia de diferentes vias de acesso e modos de fechamento evoluíram de forma diferente¹⁸. A duração dos procedimentos cirúrgicos acima de 3 horas associa com risco aumentado para o desenvolvimento de DCPO; entretanto, cirurgias mais prolongadas provavelmente são mais complexas e de riscos²⁹.

A alteração na sensibilidade inguinal após um ano de operação depende da técnica operatória¹⁹. Diferentes técnicas para procedimentos diversos evoluem de forma variada para DCPO. Na toracoscopia por vídeo o risco é menor que na convencional. Na operação para câncer de mama com exploração axilar o risco de DCOP é maior².

Prevenção

A prevenção pode ser realizada através de:

- Operação com menos trauma;
- Evitar lesão de nervo;
- Controle do diabetes *mellitus*;
- Analgesia pré-operatória;

- Analgesia intraoperatória;
- Analgesia pós-operatória;
- Mobilização precoce;
- Melhora do retorno venoso;
- Evitar compressão de estruturas.

A prevenção precoce e tardia da dor pós-cirúrgica é um importante desafio para os anestesiológicos e cirurgiões, já que o tratamento da DCPO é difícil. Na tentativa de melhorar o seu controle no período perioperatório e prever a dor pós-operatória cada dia mais estudos são desenvolvidos sobre esse tema. É necessário educar os médicos para que medidas eficazes sejam realizadas e as operações desnecessárias e inapropriadas minimizadas³. Na dor pós-operatória é onde o médico pode influenciar de forma mais intensa³.

A prevenção da DCPO deve ser realizada não somente pelo anestesiológico, mas também pelas equipes cirúrgicas. Os pacientes submetidos à procedimentos cirúrgicos devem estar cientes do risco de desenvolvimento de DCPO, já que a sua incidência é alta. Cada procedimento cirúrgico eletivo deve ser avaliado cuidadosamente, analisando os benefícios e riscos. A equipe cirúrgica deve conhecer as diversas técnicas cirúrgicas que o paciente pode ser submetido, podendo escolher, quando possível, a técnica que expõe o paciente ao menor risco de desenvolver DCPO. A dissecação cuidadosa do campo cirúrgico evitando a lesão de nervos e diminuindo o processo inflamatório local e técnicas menos invasivas podem ser estratégias na prevenção da dor¹⁰.

Foi desenvolvida uma escala de probabilidade de risco de desenvolver DCPO citando como alguns preditores idade, sexo, dor pré-operatória, tipo de cirurgia, tamanho da incisão, nível de ansiedade entre outros. Foi validado em pacientes em nível hospitalar e ambulatorial, tendo uma boa correlação com o desenvolvimento de aguda pós-operatória³⁰. Visto que a presença de dor aguda pós-operatória está associada com o risco de evolução para dor crônica, identificando-se possíveis pacientes de risco, cada vez mais medidas preventivas como adequado tratamento intensivo da dor durante todo o período perioperatório podem ser realizadas para bloquear o desenvolvimento de DCPO.

Tratamento da dor

O tratamento pode ser feito com fármacos, medidas físicas e bloqueios¹⁷. Os medicamentos empregados são: anti-inflamatórios, paracetamol, dipirona, opioides, anticonvulsivantes, antidepressivos, bloqueador neuro-

muscular, clonidina, cetamina, e lidocaína. Diversos bloqueios podem ser realizados com injeção de medicamentos por via peridural, intra-articular, em plexo, nervo ou infiltração. As medidas físicas utilizadas são: mobilização, cinesioterapia, dessensibilização, movimentação ativa e órtese.

Geralmente são associados medicamentos e técnicas. Os anti-inflamatórios reduzem a dose necessária de opioides, diminuindo a incidência e a intensidade dos efeitos colaterais.

Pode ser realizada a analgesia preventiva, que é o tratamento iniciado antes do início da operação para prevenir as consequências físicas da transmissão nociceptiva na neuroplasticidade central. Tratamento similar, quando utilizado antes da operação tem potencial de ser mais eficaz do que após o início da incisão (analgesia preemptiva)³¹.

A gabapentina e a pregabalina são substâncias análogas ao neurotransmissor GABA (ácido gama-aminobutírico), mas não se ligam aos receptores gabaérgicos. Os gabapentinóides se ligam a uma subunidade dos canais de cálcio voltagem-dependente dos neurônios pré-sinápticos, causando mudanças na conformação, com inibição da atividade neuronal anormal, reduzindo a liberação de glutamato, noradrenalina, substância-P e outros neurotransmissores, alterando a cascata da neuroplasticidade. O uso profilático de pregabalina reduz a expressão da proteína do canal de cálcio na medula espinhal, que está correlacionada com o aumento da nocicepção e alodínia³². O uso de gabapentina em dose única uma hora antes do procedimento cirúrgico (herniorrafia e histerectomia), diminuiu o risco e a intensidade da dor crônica em 6 meses de acompanhamento^{33,34}. Foi observado também que o uso da cetamina³⁴ e gabapentina diminui o consumo de opioide no pós-operatório^{33,35}.

Em estudo com ratos foi observado que a infiltração perineural de lidocaína reduziu a dor neuropática após compressão do nervo ciático³⁶.

Estudo que avaliou três métodos de analgesia para pacientes submetidos à toracotomia observou que os pacientes com bloqueio peridural pré-operatório com bupivacaína e morfina apresentavam menos dor após seis meses, do que os pacientes com analgesia com bloqueio peridural após o procedimento e os com analgesia venosa com morfina³⁷.

Uma metanálise incluiu estudos clínicos aleatórios e duplamente encobertos de diversos tipos de procedimentos cirúrgicos sobre analgesia preemptiva, avaliando a dor aguda e crônica. Foi demonstrado que o uso de

anti-inflamatório não hormonal, opioide por via venosa e antagonistas de receptores N-Metil-D-Aspartato não apresentaram efeito preemptivo³⁸.

Parece que a analgesia multimodal com associação de medicamentos e técnicas é mais adequada para tratamento da dor, com redução de efeitos colaterais. Deve ser feita de forma preventiva e com duração suficiente para evitar sensibilização central pela dor prévia, pelo trauma cirúrgico e pela inflamação pós-operatória. Entretanto, há necessidade de estudos adequados para melhor avaliação de síndromes dolorosas crônicas pós-operatórias.

CONCLUSÃO

A dor crônica pós-operatória é uma morbidade de alta incidência e afeta qualitativamente a vida dos pacientes, embora muitas vezes negligenciada pela equipe médica. A DCPO é de difícil tratamento sendo a medida mais eficaz a sua prevenção. Com o melhor entendimento das bases fisiopatológicas da perpetuação da dor após um procedimento cirúrgico e dos fatores de risco, novas opções para tratamento da dor estão surgindo. Os reais benefícios da utilização de fármacos usados de forma preventiva estão sendo cada vez mais estudados. Na prevenção da dor as equipes cirúrgicas e os pacientes necessitam estar atentas nos riscos de cada procedimento, não somente no perioperatório imediato, mas também em longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Yung PS, Hung LK, Tong CW, et al. Carpal tunnel release with a limited palmar incision: clinical results and pillar pain at 18 months follow-up. *Hand Surg* 2005;10(1):29-35.
2. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000;93(4):1123-33.
3. Fecho K, Miller NR, Merritt SA, et al. et al. Acute and persistent postoperative pain after breast surgery. *Pain Med* 2009;10(4):708-15.
4. Leslie TA, Illing RO, Cranston DW, et al. The incidence of chronic scrotal pain after vasectomy: a prospective audit. *BJU Int* 2007;100(6):1330-3.
5. Vermelis JM, Wassen MM, Fiddelaers AA, et al. Prevalence and predictors of chronic pain after labor and delivery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23(3):295-9.
6. Gerbershagen HJ, Özgür E, Dagtekin O, et al. Preoperative pain as a risk factor for chronic post-surgical pain - six month follow-up after radical prostatectomy. *Eur J Pain* 2009;13(10):1054-61.
7. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):77-86.
8. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001;87(1):88-98.
9. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10(9):895-926.
10. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent post-surgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367(9522):1618-25.
11. Burke S, Shorten GD. When pain after surgery doesn't go away. *Biochem Soc Trans* 2009;37(Pt 1):318-22.
12. Yan S, Wu N, Xiong HC, et al. Effect of bilateral intercostal nerve protection on post-thoracotomy pain relief: a prospective single-blinded randomized study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008;88(9):597-601.
13. Maguire MF, Latter JA, Mahajan R, et al. A study exploring the role of intercostal nerve damage in chronic pain after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(6):873-9.
14. Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36(1):170-80.
15. Brandsborg B, Dueholm M, Nikolajsen L, et al. A prospective study of risk factors for pain persisting 4 months after hysterectomy. *Clin J Pain* 2009;25(4):263-8.
16. Akkaya T, Ozkan D. Chronic post-surgical pain. *Agri* 2009;21(1):1-9.
17. Hompes R, Vansteenkiste F, Pottel H, et al. Chronic pain after Kugel inguinal hernia repair. *Hernia* 2008;12(2):127-32.
18. Sakakura N, Usami N, Taniguchi T, et al. Assessment of long-term postoperative pain in open thoracotomy patients: pain reduction by the edge closure technique. *Ann Thorac Surg* 2010;89(4):1064-70.
19. Kristensen AD, Pedersen TA, Hjortdal VE, et al. Chronic pain in adults after thoracotomy in childhood or youth. *Br J Anaesth* 2010;104(1):75-9.
20. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, et al. Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(10):1265-71.
21. Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, et al. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med* 2006;12(11):1269-77.
22. France CR, Taddio A, Shah VS, et al. Maternal family history of hypertension attenuates neonatal pain response. *Pain* 2009;142(3):189-93.

23. McCubbin JA. Prenatal maternal stress hormones, risk for hypertension, and the neonatal pain response. *Pain* 2009;142(3):173-4.
24. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 2005;14(1):135-43.
25. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *J Pain* 2006;7(9):626-34.
26. Sng BL, Sia AT, Quek K, et al. Incidence and risk factors for chronic pain after caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 2009;37(5):748-52.
27. Hanley MA, Jensen MP, Smith DG, et al. Preamputation pain and acute pain predict chronic pain after lower extremity amputation. *J Pain* 2007;8(2):102-9.
28. Clarke H, Kay J, Mitsakakis N, et al. Acute pain after total hip arthroplasty does not predict the development of chronic postsurgical pain 6 months later. *J Anesth* 2010;24(4):537-43.
29. Peters ML, Sommer M, de Rijke JM, et al. Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. *Ann Surg* 2007;245(3):487-94.
30. Schäfer M. Opioid/non-opioid drug combinations. An update review. *IASP. Pain* 2002;395-9.
31. Dahl JB, Møiniche S. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull* 2004;71:13-27.
32. Tuchman M, Barrett JA, Donevan S, et al. Central sensitization and Ca(V)alpha(2)delta ligands in chronic pain syndromes: pathologic processes and pharmacologic effect. *J Pain* 2010;11(12):1241-9.
33. Sen H, Sizlan A, Yanarates O, et al. A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesth Analg* 2009;109(5):1645-50.
34. Sen H, Sizlan A, Yanarates O, et al. The effects of gabapentin on acute and chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26(9):772-6.
35. Clivatti J, Sakata RK, Issy AM. Review of the use of gabapentin in the control of postoperative pain. *Rev Bras Anesthesiol* 2009;59(1):87-98.
36. Batista LM, Batista IM, Almeida JP, et al. Preemptive analgesic effect of lidocaine in a chronic neuropathic pain model. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(4):1088-92.
37. Sentürk M, Ozcan PE, Talu GK, et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2002;94(1):11-5.
38. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002;96(3):725-41.

Apresentado em 23 de outubro de 2010.

Aceito para publicação em 01 de março de 2011.