



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA  
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA

C.F. - P. IVA 03051890832

**COMITATO ETICO MESSINA**

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono:090/2217347

[aoucomitatoetico@unime.it](mailto:aoucomitatoetico@unime.it)

## SINOSI

<b>Titolo Protocollo</b> (specificare ev. acronimo)	<b>Chronic Postsurgical Pain: Multivariate Prediction Model</b>
<b>Versione Protocollo</b>	V.1 – 23/03/2022
<b>Promotore</b>	SIAARTI (Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva)
<b>Centro coordinatore</b>	Azienda Ospedaliera Universitaria "G. Martino"
<b>Tipo di studio</b>	Osservazionale prospettico multicentrico
<b>Premessa</b>	<p>Il dolore post-chirurgico cronico (CPSP) è una complicanza postoperatoria comune e invalidante; è definito come un dolore che si sviluppa o aumenta di intensità dopo un intervento chirurgico e persiste per almeno 3 mesi dopo l'intervento chirurgico.</p> <p>La sindrome da CPSP colpisce milioni di persone in tutto il mondo, con un intervallo di prevalenza dal 10 al 50%, inoltre, inoltre è considerata un grave problema sanitario ma anche sociale ed economico e rappresenta una parte significativa delle prescrizioni mediche e dei costi sanitari. Inoltre, in combinazione con conseguenze psicologiche, il dolore cronico compromette significativamente la qualità della vita e la produttività, esponendo i pazienti al rischio di tossicodipendenza.</p> <p>Sono stati stabiliti diversi fattori di rischio per la CPSP, ma non è chiara la relazione con le caratteristiche della chirurgia, sebbene sia ampiamente associata a un danno iatrogeno del nervo, e la cronicizzazione sia legata al rimodellamento del sistema nervoso centrale legato a fenomeni di sensibilizzazione centrale; un ampio range interindividuale caratterizza la sensazione di dolore, inoltre, fattori psicologici come depressione, catastrofismo del dolore, umore e stress potrebbero influenzarne la percezione stessa. Sebbene la chirurgia sia un fattore determinante</p>



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA  
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA

C.F. - P. IVA 03051890832

**COMITATO ETICO MESSINA**

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono:090/2217347

[aoucomitatoetico@unime.it](mailto:aoucomitatoetico@unime.it)

	<p>nell'insorgenza del dolore cronico, alcune caratteristiche del paziente sembrano anche essere predittive di un aumento del rischio di dolore persistente.</p> <p>L'identificazione dei fattori di rischio per CPSP prima dell'intervento chirurgico potrebbe aiutare a riconoscere i pazienti a rischio più elevato utilizzando modelli di previsione del rischio e consentire strategie preventive.</p> <p>Il presente studio mira a identificare la prevalenza e i fattori di rischio della CPSP e, successivamente, sviluppare un indice di rischio per identificare i pazienti ad alto rischio considerando l'eziologia multifattoriale della CPSP.</p> <p>Un pool di voci completo è stato derivato da una ricerca sistematica della letteratura.</p> <p>La raccolta dei dati registrerà i parametri in quattro diversi momenti: valutazione preoperatoria (da 60 a 1 giorno prima della procedura programmata); valutazione del periodo perioperatorio; periodo postoperatorio (dal terzo mese successivo all'intervento).</p> <p>La variabile di outcome sarà impostata a un'intensità media del dolore NRS <math>\geq 3</math> nelle ultime 24 ore (negli ultimi tre giorni); dolore localizzato al campo chirurgico o all'area della lesione, proiettato nel territorio di innervazione di un nervo situato in quest'area, o riferito a un dermatomo, in modo che qualsiasi valore al di sopra di questo punteggio e con queste caratteristiche sia qualificato come CPSP.</p> <p>Verranno sviluppati quattro modelli di predizione separati utilizzando i dati derivati dalle indagini svolte nei relativi punti temporali per lo sviluppo dell'indice di rischio.</p>
<b>Obiettivi dello studio</b>	L'obiettivo principale di questo studio osservazionale multicentrico è stimare la prevalenza di CPSP in qualsiasi tipo di chirurgia, al fine di identificare i fattori di rischio per sviluppare un modello di previsione multivariato di CPSP.
<b>Disegno dello Studio</b>	Per raccogliere i dati verranno utilizzati moduli elettronici di segnalazione dei casi (CRF). Tutti i dati saranno anonimi e solo lo sperimentatore principale locale potrebbe abbinare pazienti e numeri di riferimento.



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA  
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA

C.F. - P. IVA 03051890832

**COMITATO ETICO MESSINA**

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono:090/2217347

[aoucomitatoetico@unime.it](mailto:aoucomitatoetico@unime.it)

Ciascun centro dovrà arruolare massimo 50 pazienti consecutivi; il periodo di arruolamento durerà 4 settimane. Ciascun centro può scegliere il periodo di arruolamento.

La raccolta dei dati registrerà i parametri in quattro diversi momenti: valutazione preoperatoria; Valutazione del periodo perioperatorio (prima dell'intervento chirurgico); Valutazione del periodo perioperatorio (dopo l'intervento chirurgico); Periodo postoperatorio.

Lo studio non prevede alcun trattamento farmacologico o non farmacologico. Una volta ottenuto il consenso si sottoporranno le partecipanti alle domande contenute nei questionari di valutazione globale del paziente e di valutazione del dolore.

Per la raccolta dei dati verranno utilizzati moduli elettronici di segnalazione dei casi (CRF). Tutti i dati saranno anonimi e solo il PI potrà abbinare pazienti e numeri di riferimento.

Per sviluppare e validare i modelli prognostici verranno seguite le linee guida sugli studi di modellizzazione prognostica dei dati dei singoli partecipanti e le raccomandazioni del Transparent Reporting of a multivariable predict model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD).

### **Popolazione**

Criterio di inclusione:

- o Età  $\geq 18$  anni
- o Pazienti in attesa di chirurgia elettiva

Criteri di esclusione:

- o Pazienti con alterazioni percettive (o sensoriali) del dolore
- o Pazienti incapaci di comunicare
- o Compromissione cognitiva
- o Conoscenza insufficiente della lingua italiana.

### **Raccolta dati**

Per raccogliere i dati verranno utilizzati moduli elettronici di segnalazione dei casi (CRF) basati sul Web. Tutti i dati saranno anonimi e solo lo sperimentatore principale locale potrebbe abbinare pazienti e numeri di riferimento.



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA  
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA

C.F. - P. IVA 03051890832

**COMITATO ETICO MESSINA**

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono:090/2217347

[aoucomitatoetico@unime.it](mailto:aoucomitatoetico@unime.it)

---

Un pool di voci completo è stato derivato da una ricerca sistematica della letteratura.

Ciascun centro dovrà arruolare massimo 50 pazienti consecutivi; il periodo di arruolamento durerà 4 settimane. Ciascun centro può scegliere quando effettuare il periodo di arruolamento.

La raccolta dei dati registrerà i parametri in quattro diversi momenti:

- valutazione preoperatoria;
- valutazione del periodo perioperatorio (prima dell'intervento chirurgico);
- valutazione del periodo perioperatorio (dopo l'intervento chirurgico);
- periodo postoperatorio.

Per quanto riguarda il follow-up post-operatorio (tre mesi dopo l'intervento) è prevista una valutazione telefonica o ambulatoriale a discrezione di ciascun centro.

Valutazione preoperatoria (da 60 a 1 giorno prima della procedura programmata)

- Età

18-35

36-55

≥55

- Sesso

Femmina

Maschio

- BMI

≤18,5 - 24,9

25 - 29,9

≥30

- Alcool o sostanze d'abuso (S/N) (specificare la sostanza)
  - Esperienza precedente di dolore NRS ≥5 per 7 giorni (S/N)
  - Presenza di patologie croniche (S/N) (se affermativo fornire l'elenco dei farmaci)
  - Trattamenti farmacologici comprensivi di integratori o nutraceutici (continuativi negli ultimi 3 mesi) (S/N) (se affermativo fornire l'elenco dei farmaci)
-



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA  
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA

C.F. - P. IVA 03051890832

**COMITATO ETICO MESSINA**

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono:090/2217347

[aoucomitatoetico@unime.it](mailto:aoucomitatoetico@unime.it)

- 
- Dolore cronico (NRS  $\geq 3$  per  $\geq 3$  mesi) (S/N)
  - Dolore neuropatico (S/N) (valutazione tramite questionario)
  - Catastrofizzazione del dolore (S/N) (valutazione tramite questionario)
  - Ansia (S/N) (valutazione tramite questionario)
  - Depressione (S/N) (valutazione tramite questionario)
  - Presenza di dolore negli ultimi tre giorni (NRS  $\geq 3$  intensità media del dolore nelle 24 ore) (S/N)

Questionari

- Valutazione del dolore neuropatico: Douleur Neuropathique en 4 domande (DN-4)
- Catastrofizzazione del dolore: scala di catastrofizzazione del dolore (PCS)
- Ansia: disturbo d'ansia generale-7 (GAD-7)
- Depressione: Beck Depression Inventory (BDI)-II

Valutazione del periodo perioperatorio

Valutazione prima dell'intervento chirurgico

- Sito dell'intervento chirurgico

Capo

Colonna vertebrale

Estremità

Torace

Addome/ventre

Sistema genito-urinario

- Tecnica chirurgica

Chirurgia aperta

Chirurgia mininvasiva

Chirurgia robotica

- Protocollo di chirurgia ERAS (S/N)

- Tecnica anestesiologicala

Generale

Spinale

Epidurale

Blocco nervoso periferico

- Analgesia preventiva/protettiva (S/N)
-



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA  
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA

C.F. - P. IVA 03051890832

**COMITATO ETICO MESSINA**

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono:090/2217347

[aoucomitatoetico@unime.it](mailto:aoucomitatoetico@unime.it)

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Premedicazione (S/N)</li><li>• Protocollo di anestesia senza oppioidi OFA (S/N)</li><li>• Prescrizione analgesica postoperatoria (S/N)</li></ul> <p>Valutazione dopo l'intervento chirurgico</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dolore punteggio NRS <math>\geq 3</math> alla fine dell'intervento (S/N)</li><li>• Presenza di dolore (NRS <math>\geq 5</math> - valore medio nelle 24h) nella regione dell'operazione a riposo o durante il movimento dopo l'intervento (S/N)</li><li>• Prescrizione analgesica dopo l'intervento chirurgico</li></ul> <p><math>\leq 12</math> ore di copertura 13-24 ore di copertura <math>\geq 24</math> ore di copertura</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Complicanze chirurgiche postoperatorie (S/N)</li><li>• Complicanze infettive postoperatorie (S/N)</li><li>• Mobilitazione dopo l'intervento chirurgico <math>\leq 6</math> ore? (S/N)</li></ul> <p>Periodo postoperatorio (terzo mese dopo l'intervento chirurgico)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Valutazione del dolore: intensità media del dolore valutata tramite un NRS standard. Il punteggio di cut-off sarà fissato a <math>\geq 3</math> di intensità media del dolore negli ultimi tre giorni (S/N).</li><li>• Diagnosi di CPSP (il dolore è localizzato nel campo chirurgico o nell'area della lesione, proiettato nel territorio di innervazione di un nervo situato in quest'area, o riferito a un dermatomo) (S/N)</li><li>• Complicanze chirurgiche (S/N)</li><li>• Complicanze infettive legate alla chirurgia (S/N)</li><li>• Malignità (S/N)</li></ul> <p>Questionari:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Douleur Neuropathique en 4 domande (DN-4)</li></ul>
<b>Criteri di Inclusione</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Età <math>\geq 18</math> anni</li><li>• Pazienti da sottoporre e sottoposti a chirurgia elettiva</li></ul>
<b>Criteri di Esclusione</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pazienti con alterazioni del dolore (o sensitive)</li><li>• Pazienti incapaci di comunicare</li><li>• Pazienti con degrado cognitivo</li><li>• Pazienti con conoscenza insufficiente della lingua italiana.</li></ul>



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA  
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA

C.F. - P. IVA 03051890832

**COMITATO ETICO MESSINA**

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono:090/2217347

[aoucomitatoetico@unime.it](mailto:aoucomitatoetico@unime.it)

<b>Centri coinvolti</b>	Vedi Scheda Centri
<b>Statistica</b>	<p>Vedi Analisi Statistica</p> <p>Sviluppo dell'indice di rischio: Verranno sviluppati quattro modelli di predizione separati utilizzando i dati derivati dalle indagini svolte nei relativi punti temporali.</p> <p>(1) Versione primaria dell'indice di rischio, costituita da item, derivata da una ricerca bibliografica sistematica (compilazione del pool di item).</p> <p>(2) In una seconda fase, gli autori verificheranno le associazioni predittive tra ciascuno di questi indicatori e il criterio CPSP (screening variabile bivariata).</p> <p>(3) Gli elementi che si sono rivelati significativi nelle analisi bivariate verranno quindi analizzati in modo multivariato (analisi di regressione logistica).</p> <p>(4) In una quarta fase, gli autori salvaguarderanno i risultati delle analisi multivariate calcolando l'area sotto la curva (ROC area) del modello, quindi verrà individuato il cut-off score per un rischio elevato di sviluppare CPSP con un compromesso ottimale tra sensibilità e specificità.</p> <p>(5) Infine, gli elementi che genereranno fattori predittivi significativi nelle analisi di regressione logistica, verranno inseriti in un indice. Per ogni valore di questo indice, calcoleremo la proporzione di pazienti che hanno riportato CPSP 3 mesi dopo l'intervento chirurgico.</p> <p>Il test di Kolmogorov-Smirnov e la visualizzazione degli istogrammi verranno utilizzati per valutare la distribuzione delle variabili, i dati saranno presentati in base alla distribuzione come percentili mediani e selezionati (dal 25° al 75°) o media e deviazione standard. Le variabili categoriali saranno presentate come proporzioni. Un valore <math>P &lt; 0,05</math> sarà considerato significativo.</p> <p>La selezione graduale all'indietro (<math>p &lt; 0,05</math>) verrà utilizzata per selezionare i predittori preoperatori e intraoperatori di CPSP. Assegneremo un punteggio a ciascuna variabile selezionata in base al coefficiente di regressione al fine di sviluppare un sistema di punteggio. La convalida interna sarà condotta utilizzando il bootstrap per correggere l'ottimismo.</p>
<b>Dimensione Campionaria</b>	1500 pazienti
<b>Durata dello Studio</b>	2 anni



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA  
POLICLINICO "G. MARTINO" – MESSINA

C.F. - P. IVA 03051890832

**COMITATO ETICO MESSINA**

Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina Italia - telefono:090/2217347

[aoucomitatoetico@unime.it](mailto:aoucomitatoetico@unime.it)

<b>Assicurazione</b>	Non è richiesta copertura assicurativa
----------------------	--

Messina, 23/03/2022

IL PROPONENTE LO STUDIO

**Prof. Alberto Noto**

**Dott. Luigi Cardia**