



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI GENOVA



## **Università degli Studi di Genova**

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

### **Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici**

A.A. 2017/2018

Campus Universitario di Savona

### **“Perché ho ancora dolore?”**

**I fattori associati a sensibilizzazione centrale  
preoperatoria e la loro influenza nello sviluppo di  
dolore postchirurgico persistente dopo PTA e  
PTG: una revisione della letteratura**

Candidato:

Dott. FT, Pasinetti Dario

Relatori:

Dott. FT, OMPT, Marco Strobe

Dott. FT, OMPT, Andrea Dell’Isola



A mio fratello Gianluca,



# INDICE

<b>ABSTRACT</b> .....	7
<b>1. SCOPO DELLA TESI</b> .....	8
<b>2. INTRODUZIONE</b> .....	8
2.1 IL DOLORE PERSISTENTE POST-CHIRURGICO.....	9
2.2 RECENTI EVIDENZE TRA OA E DOLORE.....	10
2.3 SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE: BREVE ANALISI DEL FENOMENO.....	11
2.4 SGUARDO ALLA LETTERATURA: COSA MANCA E COSA AGGIUNGE DI NUOVO QUESTO STUDIO.....	13
2.5 SCOPING REVIEW.....	14
<b>3. MATERIALI E METODI</b> .....	19
3.1 PROTOCOLLO DI REVISIONE.....	19
3.2 OBIETTIVI E QUESITO DI REVISIONE.....	19
3.3 CRITERI D'INCLUSIONE ED ESCLUSIONE.....	19
3.4 STRATEGIA DI RICERCA.....	20
3.5 CRITERI DI SELEZIONE DEGLI STUDI.....	22
3.6 VALUTAZIONE DELLA VALIDITÀ INTERNA.....	22
3.7 VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELL'EVIDENZA.....	23
<b>4. RISULTATI</b> .....	24
4.1 SELEZIONE DEGLI STUDI.....	24
4.2 DESCRIZIONE DEGLI STUDI.....	27
4.2.1 <i>PROTESI D'ANCA</i> .....	27
4.2.2 <i>PROTESI DI GINOCCHIO</i> .....	28
4.3 RISCHIO DI BIAS DEGLI STUDI SELEZIONATI.....	39
4.4 QUALITÀ DELL'EVIDENZA.....	40
4.5 ANALISI DELL'ETERogeneità.....	40
4.6 FATTORI PROGNOSTICI: RISULTATI.....	46
4.6.1 <i>PROTESI D'ANCA</i> .....	46
4.6.2 <i>PROTESI DI GINOCCHIO</i> .....	47
<b>5. DISCUSSIONE</b> .....	51
5.1 <i>PROTESI D'ANCA</i> .....	51

5.2 PROTESI DI GINOCCHIO.....	54
5.3 LIMITI DELLA REVISIONE.....	61
5.4 PUNTI DI FORZA DELLA REVISIONE.....	62
5.5 IMPLICAZIONI PER LE FUTURE RICERCHE.....	62
6. CONCLUSIONI.....	64
6.1 FONTI DI FINANZIAMENTO E CONFLITTI D'INTERESSE.....	64
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>65</b>
<b>ALLEGATI.....</b>	<b>76</b>

## ABSTRACT.

**BACKGROUND.** Gli interventi chirurgici di protesi d'anca (PTA) e ginocchio (PTG) sono procedure efficaci per la risoluzione del dolore e della disabilità per osteoartrosi (OA). Tuttavia, una percentuale di pazienti sperimenta dolore persistente postchirurgico (DPPC) che non ha una causa identificata e il 50 % di coloro che sono sottoposti a revisione protesica per dolore continua a sperimentare una sintomatologia di grado severo. Negli ultimi anni la ricerca ha dimostrato come il dolore nell'OA non sia sempre di origine periferica ma possa essere modulato da fattori associati a sensibilizzazione centrale (CS) delle strutture deputate alla percezione e all'elaborazione del dolore. Inoltre, vari studi hanno trovato associazione fra la presenza di fattori psicosociali e il DPPC.

**OBIETTIVO.** Lo scopo della revisione è di analizzare l'influenza degli indicatori di CS preoperatoria e valutare la loro capacità predittiva nello sviluppo di DPPC in pazienti operati di PTA e PTG.

**METODI.** La revisione è stata condotta secondo il PRISMA statement. È stata eseguita una scoping review ricercando le revisioni sistematiche disponibili sull'argomento per valutare quali fossero le evidenze disponibili e i criteri d'inclusione ed esclusione utilizzati. La ricerca è stata eseguita su Medline, Web of Science e Science Direct da un unico revisore (DP), attraverso stringhe costruite in modo specifico per ciascun database. Sono stati inclusi studi prospettici longitudinali e cross-sectional che analizzassero fattori correlati a CS preoperatoria e follow-up di almeno 3 mesi, con sample size superiore a 200 e pubblicati dopo l'anno 2000, che avessero eseguito analisi statistica di correlazione. Sono stati invece esclusi articoli non in lingua inglese o italiana, con disegno di studio retrospettivo e che non rispettassero i criteri d'inclusione. La selezione degli studi è stata fatta per lettura di titolo, abstract e full text, dopo l'eliminazione degli articoli ripetuti dalla ricerca nelle varie banche dati. La valutazione della validità interna degli studi è stata fatta attraverso il QUIPS Tools, la valutazione della qualità dell'evidenza attraverso il GRADE Framework for Prognostic Studies.

**RISULTATI.** Le stringhe hanno prodotto 9963 articoli; dopo la lettura di titolo, abstract e full text solo 14 studi sono risultati attinenti con lo scopo della revisione e con i criteri d'inclusione ed esclusione. Gli studi hanno un rischio di bias moderato. Nei pazienti con PTA i fattori associati alla CS preoperatoria correlati allo sviluppo di DPPC sono l'intensità del dolore prechirurgico a riposo, ansia e depressione; nei pazienti con PTG sono state trovate correlazioni significative per l'intensità del dolore prechirurgico, l'intensità del dolore prechirurgico durante il movimento, la presenza di widespread pain, la kinesiofobia, il coping e l'aspettativa del dolore. La maggior parte degli indicatori presenza un'evidenza di bassa qualità. La grande eterogeneità presente negli studi per quanto riguarda outcomes, scale di valutazione e analisi statistica, la mancata pubblicazione in molti lavori dei risultati non significativi e la scelta di includere lavori solo in lingua italiana o inglese sono i limiti di questa revisione.

**CONCLUSIONI.** Vista l'evidenza disponibile è auspicabile che nella valutazione prechirurgica dei pazienti con OA sia implementato l'approccio biopsicosociale, considerando le aspettative della persona, i meccanismi di dolore e i fattori di rischio per DPPC.

In pazienti in cui siano riconosciuti fattori correlati a CS preoperatoria sarebbe utile proporre interventi conservativi, farmacologici, educativi e psicologici propedeutici alla chirurgia.

In prospettiva, è necessario individuare uno strumento sensibile e specifico che possa individuare quali siano i pazienti più responsivi all'intervento chirurgico per ridurre la possibilità di sviluppare DPPC.

## 1. SCOPO DELLA REVISIONE SISTEMATICA

Lo scopo della revisione è analizzare l'influenza della sensibilizzazione centrale (CS) preoperatoria nei pazienti sottoposti ad intervento di protesi totale d'anca (PTA) o protesi totale di ginocchio (PTG) sul dolore persistente postchirurgico (DPPC), cercando di valutare la capacità predittiva di questo parametro, affinché vi possa essere una selezione più accurata delle persone maggiormente responsive alla protesizzazione articolare.

## 2. INTRODUZIONE

L'osteoartrosi (OA) dell'anca e del ginocchio è una delle patologie muscoloscheletriche più diffuse al mondo [1; 2]. È la causa di disabilità che sta crescendo maggiormente a livello mondiale e con l'aumento dell'aspettativa di vita e dell'obesità, si prevede diventerà la quarta causa di disabilità al mondo entro il 2020 [3]. Turkiewicz et al. [4] prevedono che nel 2032 almeno 26.000 persone in più, per ogni milione di persone con età superiore ai 45 anni, si rivolgerà al medico per un consulto legato all'OA rispetto al 2012. È raro che l'OA si sviluppi prima dei 40 anni, ma in seguito l'incidenza aumenta decisamente, interessando soprattutto le donne [5]

L'OA coinvolge in modo particolare le articolazioni che sopportano il carico a livello degli arti inferiori: anca e ginocchio; la prevalenza dell'artrosi sintomatica al ginocchio nella popolazione europea si aggira attorno all' 1% nella fascia d'età compresa fra 35 e 54 anni, mentre nella popolazione over 65 anni la percentuale di artrosi sintomatica ad anca e ginocchio arriva al 40 % [6]. Il rischio di sviluppare gonartrosi e coxartrosi sintomatiche nel corso della vita è del 45% e 25 % rispettivamente [7].

Nonostante l'esistenza di numerosi trattamenti farmacologici e conservativi per migliorare i sintomi della patologia e la qualità di vita, la chirurgia di PTA e PTG è il trattamento più efficace per ridurre il dolore e migliorare la funzione legate all'OA agli arti inferiori [8]

Sebbene la maggior parte dei pazienti riferisca soddisfazione dei risultati post-chirurgici, recenti lavori indicano che l'8-17 % dei pazienti continuano a percepire dolore moderato o severo fino a 4 anni dopo PTA [9; 10] mentre Scott et al. [11] indicano una percentuale attorno al 20% nei pazienti con PTG; queste percentuali sono state confermate da Beswick et al. [12] in una revisione sistematica sul dolore persistente post-chirurgico (DPPC), nella quale gli studi analizzati avevano un follow-up che variava da 3 mesi a 5 anni.

## 2.1 IL DOLORE PERSISTENTE POST-CHIRURGICO

L'International Association for the Study of Pain (IASP) definisce DPPC il dolore che si è sviluppato dopo un intervento chirurgico e rimane oltre il tempo di normale guarigione e che è presente per almeno 3-6 mesi [13]. Il dolore dopo una protesi articolare è più determinante nella soddisfazione del paziente rispetto al recupero della funzione [14]: il fatto che molte persone continuino a provare dolore dopo un intervento chirurgico, il cui obiettivo principale è quello di risolvere la sintomatologia dolorosa, lascia i pazienti insoddisfatti [15; 16]. E questo, dopo essersi sottoposti a molti rischi legati alla natura dell'intervento, quali il sanguinamento, lo sviluppo di trombosi venose profonde e soprattutto la morte [17]. Essendo i candidati alla sostituzione protesica articolare frequentemente di età superiore ai 65 anni, lo sviluppo di comorbilità importanti legate alla funzione renale, epatica e cardiaca aumenta la probabilità di questi eventi avversi [18].

L'eziologia del DPPC ha svariate cause: può essere di tipo infettivo oppure legata a fattori anatomici come un malallineamento; in altri pazienti la revisione è necessaria a causa di una mobilizzazione dell'impianto protesico. Nella tabella sottostante (tabella 1) sono riportate le cause di revisione di PTA e PTG.

**Tabella 1: cause di revisione PTA e PTG (%), modificata da [19] e [20]**

PTA	PTG
Lussazione 30 %	Infezione: 36. 3 %
Frattura 26 %	Mobilizzazione asettica 21.6 %
Instabilità 24 %	Frattura periprotesica 13.7 %
Infezione 9 %	Instabilità 6.7 %
Dolore 6 %	Dolore 6 %
Altre 14 %	Rottura del polietilene 5.2 %
	Artrofibrosi 4.5 %
	Insufficienza del meccanismo estensorio 3,7 %
	Altre 5.9 %

La presenza di DPPC può portare alla possibilità di una revisione protesica: secondo una systematic review di Labek et al. [21] del 2011, le percentuali di un ulteriore intervento chirurgico per PTA e PTG sono molto simili e si assestano sul 6 % dopo 5 anni e attorno al 12% dopo 10 anni.

La causa del dolore tuttavia non sempre viene individuata e le revisioni chirurgiche per il dolore persistente di origine sconosciuta producono risultati inferiori rispetto alle situazioni in cui viene riscontrata una causa organica ben definita [22].

Un numero significativo di persone, in cui la revisione protesica non ha migliorato la sintomatologia dolorosa, non mostra alcuna alterazione significativa agli esami strumentali che possa giustificare la presenza, il che suggerisce vi siano molti fattori a giocare un ruolo nello sviluppo del DPPC [23]. Lo studio del dolore cronico ha subito nelle ultime due decadi un importante cambiamento, spostandosi da un modello puramente biomedico e strutturale verso un’ottica biopsicosociale che sia in grado di analizzare la complessa realtà del fenomeno “dolore” all’interno dell’esperienza di vita del paziente.

Anche nell’ambito del distretto muscoloscheletrico, il superamento della visione biomedica in molte patologie [24], ha modificato le concezioni riguardo il dolore e di conseguenza le proposte di trattamento.

Si inseriscono in questa nuova ottica gli studi che hanno cercato di individuare quali caratteristiche del paziente [25] potessero predire la presenza di DPPC: fra questi sono stati rilevati severità del dolore prechirurgico [26], dolore diffuso [27], scarsa salute mentale [28], l’aspettativa del paziente [29], catastrofizzazione del dolore [30] e presenza di comorbilità [28; 31].

Tuttavia, modelli multivariabili per l’identificazione dei fattori preoperatori di rischio sono in grado di spiegare meno del 20 % della variabilità del dolore postchirurgico cronico [24]: al momento non è stato possibile sviluppare un algoritmo con alta sensibilità e specificità capace di individuare i pazienti con maggiore probabilità di sviluppare DPPC.

## 2.2 RECENTI EVIDENZE TRA OA E DOLORE

L’OA è associata alla presenza di dolore nocicettivo, la cui intensità è legata al grado di danno articolare.

Le articolazioni sinoviali sono riccamente innervate da fibre sensitive che rispondono ad una grande varietà di segnali: la sensibilità di questi recettori è determinata da un’interazione tra il microambiente locale e gli stimoli precedenti.

I meccanismi cellulari che la controllano, coinvolgono meccanismi di trasduzione di canali ionici e di cambiamenti della trascrizione del fenotipo chimico [32].

Nei pazienti con OA vi è una debole associazione fra l’intensità del dolore e il danno tissutale [33]: il 30 % delle persone con segni radiologici di OA è asintomatico, mentre circa il 10 % dei pazienti con dolore da moderato a severo al ginocchio non ha alterazioni visibili dagli esami strumentali [34].

Dal 10 al 20 % delle persone con algie regionali sviluppano dolore diffuso [35]; inoltre è stato osservato che i pazienti con OA sono molto più sensibili agli stimoli dolorosi rispetto al gruppo di controllo di pari età [36], mentre il 70 % di chi ha gonartrosi presenta almeno un'anormalità nel profilo somatosensoriale [37]. La sensibilizzazione periferica e la sensibilizzazione centrale sono state proposte come cause del dolore nell'OA [38, 39].

Diversi sono gli elementi a supporto di questa tesi: l'allodinia e il dolore diffuso sono segni di sensibilizzazione, la cui presenza è stata ben documentata nei pazienti con OA [35].

In queste persone, un grado elevato di sensibilizzazione è stato correlato ad alti livelli di dolore, disabilità, ridotta qualità di vita, dolore diffuso [40], scarsa risposta all'intervento di sostituzione protesica articolare e ad una maggiore concentrazione di citochine infiammatorie all'interno dei tessuti periferici interessati [38].

Ulteriore supporto proviene dalla ricerca: studi condotti in laboratorio su animali, hanno evidenziato come l'attività nocicettiva proveniente dalle articolazioni sia in grado di generare una sensibilizzazione segmentale ed extrasegmentale [41].

Sebbene i risultati di questi esperimenti siano difficilmente trasferibili in toto agli esseri umani a causa della diversa evoluzione cerebrale e dell'assenza di una processazione emotiva e cognitiva del dolore, essi hanno permesso di porre l'attenzione sui cambiamenti neuroplastici, sia locali che a distanza, che si sviluppano in seguito a patologie articolari e muscoloscheletriche. Studi psicologici in soggetti con OA sintomatica hanno rilevato diffuse alterazioni nella percezione del dolore in risposta a vari stimoli [38] che hanno poco a che fare con meccanismi nocicettivi; il dolore legato all'OA è stato visto essere associato con un'aumentata attività nelle aree cerebrali implicate nella processazione della paura e delle emozioni in condizioni avverse, inclusa la corteccia cingolata anteriore, il talamo e l'amigdala [42]. Coerentemente con questi elementi è stata postulata l'esistenza di un possibile fenotipo centrale dell'OA: una revisione sistematica di Dell'Isola et al. [43] ha individuato in una coorte di pazienti con gonartrosi 6 tipi di possibili fenotipi. Quello centrale, da loro chiamato "chronic pain", mostra tutti gli elementi che sono stati approfonditi sopra e sembrerebbe avere una prevalenza tra il 16 e il 19 % nella popolazione da loro analizzata.

## 2.3 LA SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE: BREVE ANALISI DEL FENOMENO

Vi è dunque una ricerca sempre più corposa che sostiene che, in un sottogruppo di pazienti con OA, il quadro clinico sia dominato dalla sensibilizzazione delle vie dolorifiche del sistema nervoso centrale (SNC) piuttosto che da meccanismi nocicettivi [44] ove, accanto alla sensibilizzazione periferica avviene anche una SC.

Woolf definisce la SC come un'amplificazione del segnale di conduzione all'interno del SNC che favorisce l'ipersensibilità al dolore [45]: a livello spinale produce una risposta esagerata a stimoli nocicettivi, con allargamento del campo recettoriale e conseguente dolorabilità alla palpazione e dolore riferito in zone distanti dalla lesione.

L'evoluzione e il miglioramento delle tecniche di imaging hanno permesso uno studio più approfondito del SNC e del suo adattamento in presenza di questo fenomeno: studi di immagine funzionale dell'encefalo, in seguito a stimoli dolorifici, usando la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e la tomografia ad emissione di positroni (PET) mostrano un'elevata attivazione in varie zone degli emisferi [46; 47] collegate alla "pain matrix" rispetto ai controlli. Questo termine è stato introdotto per descrivere i tre maggiori sistemi che analizzano i segnali di dolore: laterale, mediale e i sistemi discendenti [48]; nei pazienti con dolore cronico è stata segnalata una maggiore attività neuronale di base nella corteccia prefrontale dorsolaterale, insula, lobo temporale, corteccia primaria, somatosensoriale [49], corteccia prefrontale mediale, corteccia cingolata anteriore e amigdala [50]. L'interazione di queste aree con i sistemi discendenti noradrenergici e serotoninergici che inibiscono gli impulsi dolorifici dalla periferia ai centri encefalici, modula la sensibilità e l'eccitabilità dei neuroni del midollo spinale [48].

Bourke et al. [51] in un articolo del 2015, analizzando il rapporto tra la CS e le sindromi funzionali somatiche hanno riassunto i vari fenotipi attraverso cui la sensibilizzazione nel SNC può manifestarsi:

- sensibilizzazione spinale (sommazione temporale, dolore diffuso e allodinia)
- aumento dell'attività della rete neurale che contribuisce alla percezione del dolore (modulazione del dolore condizionata)
- processi cognitivi ed emotivi
- disregolazione del sistema nervoso autonomo (SNA)
- disturbi del sonno
- disregolazione neuroendocrina

La conseguenza è un'alterata modulazione del dolore che provoca un'alterazione nel funzionamento dei sistemi inibitori discendenti [49], a vantaggio dei sistemi facilitatori ascendenti e discendenti [52; 53]: il risultato è un anormale processo sensoriale nell'encefalo.

L'alterata modulazione del dolore è inoltre correlata a fattori psicosociali [54]: come già accennato, la facilitazione del dolore è legata, in parte, ad una modulazione cognitivo-emozionale [55], termine che si riferisce alla capacità dei centri del lobo frontale e del romboencefalo di esercitare potenti influenze sui nuclei del tronco encefalico, inclusi quelli da cui originano i sistemi inibitori del dolore. La loro attività può quindi essere modulata da processi cognitivi quali pensieri, attenzione, emozioni,

motivazioni ed aspettative. A sostegno di questa tesi, è stata riscontrata in molti studi una forte relazione fra le variabili psicosociali [56] quali catastrofizzazione del dolore, depressione, stress, ansia, kinesiofobia, coping, isolamento sociale [54] e il dolore e la disabilità correlate all'OA [57]. La CS non è un fenomeno necessariamente ma può essere una conseguenza di stati dolorosi prolungati che modificano l'attività dei neuroni all'interno del SNC: essendo un'entità ancora in via di definizione la ricerca disponibile, al momento, può solamente ipotizzare la sua esistenza grazie alla presenza di fattori ad essa associati. Inoltre, essa non è sempre associata a dolore cronico: anche all'interno della popolazione con OA è stato evidenziato che solo una parte dei pazienti [43] sembra presentare segni di alterata modulazione centrale del dolore.

Allo stato attuale non vi sono strumenti che permettano di confermare o meno la sua presenza: l'anamnesi sembra svolgere un ruolo chiave [35], mentre recenti questionari validati (es. Central Sensitization Inventory, CSI) devono ancora dimostrare la loro affidabilità [35] e possono solo suggerire la presenza di CS.

## 2.4 SGUARDO ALLA LETTERATURA: COSA MANCA E COSA AGGIUNGE DI NUOVO QUESTO STUDIO

Negli ultimi 20 anni in letteratura molti studi si sono occupati di analizzare il rapporto tra la presenza di fattori legati alla CS prechirurgica e il DPPC nei pazienti operati di PTA e PTG.

Negli ultimi 5 anni solo Baert et al. [54] hanno eseguito una revisione sistematica nei pazienti con PTG: l'obiettivo era studiare i fattori predittivi di modulazione centrale del dolore su funzione e dolore postchirurgici; per quanto riguarda i pazienti con PTA il lavoro di Hofstede et al. [58] è stato il primo ad inserire il dolore prechirurgico dell'analisi dei fattori predittivi degli outcomes in persone sottoposte a questo tipo di chirurgia.

Vissers [59] nel 2012 ha incluso sia pazienti operati ad anca e ginocchio limitando la sua analisi ai fattori psicologici correlati allo sviluppo di dolore postoperatorio cronico, mentre Burns et al. [30] hanno scelto di studiare la sola catastrofizzazione del dolore come elemento predittivo.

Valutando la letteratura disponibile, si evince come manchi un'analisi approfondita dei fattori legati alla CS che siano predittivi del DPPC: l'unico studio che se ne occupa in modo esplicito è quello di Baert [54] che, tuttavia, limita l'analisi alla coorte di pazienti operati di PTG.

Non sono presenti revisioni sistematiche che studino questi elementi nei pazienti sottoposti a PTA: è una lacuna molto importante, considerando la grande prevalenza di questo intervento chirurgico: nel 2010, solo negli Stati Uniti si sono registrati 2.5 milioni di persone con PTA [60].

Hofstede et al. [58] limitano la loro attenzione all'intensità del dolore prechirurgico tralasciando l'analisi degli altri fattori di dolore centrale: prendono in considerazione altre caratteristiche antropometriche e cliniche.

La review di Vissers [59] si mostra parziale perché la considerazione dei soli fattori psicosociali tralascia l'approfondimento del pattern sensoriale e delle sue alterazioni collegate alla CS.

Molti fattori sono già stati individuati essere correlati allo sviluppo di DPPC: indice di massa corporea, età, comorbilità, funzione fisica prechirurgica sono solo alcuni di essi [29; 31], ma, considerando che la severità radiografica dell'OA è in grado di spiegare meno del 20% della variabilità del dolore dei pazienti con questa patologia [61] è necessario integrare nell'analisi predittiva sia fattori psicologici che cambiamenti centrali legati all'elaborazione del dolore.

Fotografata la situazione attuale, è bene sottolineare le novità che questo studio vuole aggiungere: è il primo lavoro in cui vengono analizzati i fattori predittivi legati alla CS analizzando pazienti operati di PTA e PTG: altri autori hanno già analizzato alcuni fattori predittivi ( profili sensoriali, fattori psicologici) ma solo in una delle due popolazioni; inoltre, è in assoluto la prima revisione sistematica a studiarli in modo esplicito in pazienti che hanno subito un intervento di protesica articolare all'anca.

## 2.5 SCOPING REVIEW

È stata eseguita una ricerca ecologica (scoping review) per formulare il quesito dello studio e studiare i criteri d'inclusione ed esclusione presi in considerazione nei precedenti lavori, cercando in letteratura revisioni sistematiche che analizzassero l'influenza della CS preoperatoria nello sviluppo di DCPC.

Questa scoping review è stata eseguita su:

- Medline
- Science Direct
- Web of Science
- Google Scholar, Google Search
- Atti di convegni, corsi, consulto con colleghi

Il limite temporale utilizzato è stato dal 2010 in avanti; per valutare la qualità metodologica è stata utilizzata la MOOSE (Meta-analyses of Observational Studies in Epidemiology) Checklist [62]

(**allegato 1**): è organizzata in 36 criteri divisi in 6 sezioni:

- Reporting of Background
- Reporting of Search Strategy

- Reporting of Methods
- Reporting of Results
- Reporting of Discussion
- Reporting of Conclusions.

Per ogni items vi sono due alternative: “sì” oppure “no”, a seconda che il criterio sia o meno presente nella revisione sistematica.

Non essendo stato possibile trovare in letteratura punteggi minimi di cut-off come riferimento, è stato deciso di discriminare la qualità degli studi richiedendo che almeno il 60% dei criteri per ogni sezione fosse presente.

Nella tabella (tabella 2) sono riportati i risultati della ricerca.

**Tabella 2: Analisi della qualità delle revisioni sistematiche utilizzando la MOOSE Checklist**

Studio	Reporting of Background	Reporting of Search Strategy	Reporting of Methods	Reporting of Results	Reporting of Discussion	Reporting of Conclusions	Risultato
<b>Vissers 2012</b>	6/6 100%	7/10 70%	6/8 75%	2/3 66%	3/3 100%	2/4 50%	5/6
<b>Burns 2015</b>	6/6 100%	5/10 50%	7/8 87%	2/3 66%	2/3 66%	4/4 100%	5/6
<b>Khatib 2015</b>	6/6 100%	8/10 80%	8/8 100%	2/3 66%	3/3 100%	2/4 50%	5/6
<b>Lewis 2015</b>	6/6 100%	4/10 40%	8/8 100%	3/3 100%	3/3 100%	4/4 100%	5/6
<b>Baert 2016</b>	6/6 100%	5/10 50%	8/8 100%	3/3 100%	3/3 100%	4/4 100%	5/6
<b>Longu 2016</b>	6/6 100%	4/10 40%	7/8 87 %	2/3 66%	3/3 100%	2/4 50%	4/6
<b>Harmelink 2017</b>	6/6 100%	9/10 90%	8/8 100%	3/3 100%	3/3 100%	3/4 75%	6/6
<b>Hofstede 2018</b>	6/6 100%	4/10 40%	7/8 87%	3/3 100%	3/3 100%	4/4 100%	5/6

Sia Khatib [28] che Vissers [59] si pongono come obiettivo l'influenza dei fattori psicologici sugli outcomes postchirurgici: nel primo studio la popolazione studiata è quella di coloro sottoposti a protesi di ginocchio, nel secondo vengono inclusi anche i pazienti operati di PTA. Harmelink [63] analizza i fattori prognostici degli outcomes ad un anno dall'intervento nei pazienti con PTG, mentre

Lewis [31] concentra l'attenzione sugli elementi predittivi di dolore persistente dopo PTG. Longu [64] concentra l'attenzione non solo sul dolore postchirurgico ma studia l'influenza dei fattori prechirurgici sulla funzionalità del paziente dopo PTG. Lo studio di Burns [30] analizza la catastrofizzazione del dolore come fattore di rischio per il DPPC in seguito a PTG.

L'unica revisione sistematica reperita che si occupa dei pazienti operati di PTA è quella di Hofstede [58]: anche in questo caso non vi è un'analisi settoriale sul dolore ma vengono presi in considerazione numerosi outcomes postoperatori.

Baert [54] ha condotto una revisione sistematica con lo scopo di indagare se la modulazione centrale del dolore preoperatoria ha influenza sugli outcomes in seguito a PTG.

Analizzando le revisioni sistematiche trovate l'unica che mostra un obiettivo simile a quella che stiamo costruendo è proprio quella di Baert, sebbene sia stata esclusa la popolazione operata di PTA per OA; l'altra caratteristica che lo differenzia da questo lavoro è l'inserimento della funzione come outcome studiato.

Nella tabella sottostante (tabella 3) sono presentati i criteri d'inclusione utilizzati nei vari lavori sopracitati.

**Tabella 3: Criteri d'inclusione utilizzati nelle revisioni sistematiche analizzate (continua nelle pagine seguenti)**

Studio	Criteri d'inclusione
Vissers 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>-pz sottoposti a PTA e PTG primaria per osteoartrosi</li> <li>-studi prospettici con valutazione pre- post- e periodo di follow-up di almeno 6 settimane</li> <li>-testo dell'articolo disponibile</li> <li>-articolo scritto in inglese, tedesco o olandese</li> <li>-disponibilità dei dati pre- e postoperatori (non revisioni sistematiche o metanalisi)</li> </ul>
Burns 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>-analisi della catastrofizzazione del dolore</li> <li>-pazienti con PTG</li> <li>-follow-up <math>\geq</math> 3 mesi</li> <li>-studi prospettici e longitudinali</li> <li>-articoli di ricerca originali</li> <li>-articoli in lingua inglese</li> </ul>
Khatib 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>-pz sottoposti a PTG</li> <li>-studi prospettici</li> <li>-misure preoperatorie di fattori psicologici</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>-utilizzo di uno strumento di misurazione valida per la funzione pre- e postoperatoria</li> <li>-analisi del rapporto fra i fattori psicologici preoperatori e gli outcomes postchirurgici</li> <li>- follow-up minimo a 6 mesi</li> </ul>
<b>Lewis 2015</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-pz soggetti a PTG</li> <li>-valutazione del dolore per un periodo <math>\geq 3</math> mesi</li> <li>- identificazione di fattori di rischio preoperatori e analisi della relazione tra i fattori di rischio e il dolore a 3 mesi</li> <li>-studi prospettivi, retrospettivi, cross-sectional</li> </ul>
<b>Baert 2016</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-pz con osteoartrosi al ginocchio in attesa di PTG</li> <li>-oggetto di studio è l'influenza di indici biopsicosociali di modulazione centrale del dolore sull'outcome postchirurgico</li> <li>-follow-up minimo di 6 settimane</li> <li>-articoli in inglese, francese, olandese e tedesco</li> </ul>
<b>Longu 2016</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-pazienti operati di PTG primaria unilaterale; <math>\leq 10\%</math> del campione sottoposto a PTG monocompartimentale, PTG bilaterale o protesi di revisione</li> <li>- <math>\geq 90\%</math> del campione con diagnosi di OA</li> <li>-follow-up compreso tra 6 mesi e 2 anni</li> <li>-la misura di outcome è un Patient Reported Outcome Measure (PROM) validata che esamina il dolore e/o la funzione</li> <li>-utilizzo di analisi multivariate</li> <li>-studi in inglese o francese</li> </ul>
<b>Harmelink 2017</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-studi in inglese, tedesco e olandese</li> <li>-studi pubblicati dopo il 2000</li> <li>-studi prospettivi o retrospettivi che analizzano i fattori preoperatori prognostici riguardanti dolore, funzione e/o qualità della vita</li> <li>-pazienti maggiorenni sottoposti a PTG per osteoartrosi</li> <li>-sample size <math>&gt; 200</math> pazienti</li> <li>-follow-up almeno 1 anno</li> <li>-dati analizzati tramite un'analisi multivariata</li> </ul>

	-gli studi hanno identificato fattori prognostici al baseline e riportano (o meno) un'associazione statistica con l'outcome
<b>Hofstede 2018</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-pazienti con osteoartrosi primaria sottoposti a PTA primaria</li> <li>- valutazioni pre- e postoperatorie di outcomes clinici o funzionali</li> <li>-follow-up di almeno un anno</li> </ul>

Dai vari articoli riportati si evince come la maggior parte dei lavori limiti la sua analisi ai pazienti operati per OA: solo Lewis et al [31] e Burns et al [30] non specificano la diagnosi d'inclusione. Longu et al [64] scelgono di inserire anche studi che abbiano una minima percentuale, all'interno della popolazione, di pazienti con altro intervento chirurgico dalla PTG.

Per quanto riguarda la durata del follow-up, quasi tutti i lavori hanno stabilito un'analisi superiore oppure uguale ai 3 mesi dalla chirurgia, mentre Longu [64] allunga questo periodo fino a 2 anni. Solo Vissers [59] e Baert [54] esaminano studi con analisi postchirurgica superiore a 6 settimane.

Lewis [31] e Harmelink [63] includono studi prospettici e retrospettivi mentre nelle rimanenti revisioni sistematiche i secondi non sono analizzati; Hofstede [58] non specifica alcuna tipologia di studio all'interno dei suoi criteri d'inclusione.

Tutti i lavori inseriscono come condizione indispensabile l'analisi dei fattori preoperatori e lo studio della loro influenza nel follow-up: un unico studio restringe il modello statistico utilizzato all'analisi multivariata [64].

In tre studi [54;63;64] gli autori inseriscono nei criteri d'inclusione anche articoli in lingua diversa dall'inglese e vengono inclusi anche lavori in tedesco e olandese; gli altri autori invece, o non riportano alcuna indicazione linguistica oppure limitano l'analisi degli studi ai soli lavori in lingua inglese.

Confrontando i criteri di queste revisioni con quelli che sono stati individuati per questa revisione sistematica possiamo affermare che vi sia una certa sovrapposizione e coerenza: questo perché abbiamo deciso di uniformare il più possibile i nostri criteri a quelli proposti nella letteratura; sebbene in alcuni casi noi abbiamo voluto essere ancora più selettivi per ridurre biases eventuali.

### 3. MATERIALI E METODI

La presente revisione della letteratura è stata eseguita seguendo le indicazioni metodologiche contenute nella PRISMA Checklist (**Allegato 2**).

#### 3.1 PROTOCOLLO DI REVISIONE

È stato redatto a priori un protocollo per questa revisione (**allegato 3**).

#### 3.2 OBIETTIVI E QUESITO DI REVISIONE

La revisione si propone come obiettivo l'analisi dell'effetto della presenza di fattori legati alla SC preoperatoria nei pazienti operati di PTA e PTG primaria, per OA primaria, sullo sviluppo del DPPC.

Nell'elaborare la strategia di ricerca è stato utilizzato l'acronimo PICO

PICO

P: pazienti operati di protesi d'anca e ginocchio primaria per osteoartrosi primaria

I: presenza di fattori legati alla SC preoperatoria

C: pazienti senza segni o sintomi di fattori correlati alla SC

O: sviluppo di dolore cronico postchirurgico (minimo 3 mesi dall'intervento).

#### 3.3 CRITERI D'INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

##### CRITERI D'INCLUSIONE

- Studi posteriori all'anno 2000 per i miglioramenti delle tecniche chirurgiche e dell'assistenza perichirurgica, dei materiali, dei programmi riabilitativi postoperatori [63; 65],
- Esseri umani, con età superiore ai 18 anni,
- Studi in lingua inglese e italiana,
- Studi con full-text disponibile,
- Studi che includono pazienti sottoposti a protesi d'anca (PTA) e ginocchio (PTG) primaria per osteoartrosi primaria,
- Studi prospettici e cross-sectional,

- Sample size di almeno 200 pazienti, per ridurre la possibilità di incorrere in bias di confondimento [63], il maggior problema negli studi osservazionali che richiede adeguato aggiustamento nei modelli multivariati,
- Analisi dell'influenza di fattori biopsicosociali di modulazione centrale del dolore sull'outcome postchirurgico,
- Presenza tra gli outcomes postchirugici di almeno un indice di valutazione del dolore,
- Follow-up di almeno 3 mesi dalla chirurgia,
- Disponibilità dei dati pre- e postchirurgici,
- Se studiati insieme nello stesso lavoro, possibilità di analizzare i dati separatamente per PTA e PTG.

## CRITERI D'ESCLUSIONE

- Studi su animali,
- Pazienti operati con PTA e PTG per altre motivazioni rispetto all'osteoartrosi,
- Mancanza di analisi dei fattori prechirurgici di modulazione centrale del dolore,
- Mancanza fra gli outcomes postchirugici di almeno un indice di valutazione del dolore,
- Studi che analizzano pazienti sottoposti ad altri tipi di chirurgia,
- Studi che analizzano pazienti operati di PTA e PTG insieme a pazienti sottoposti ad altro intervento chirurgico,
- Esclusione di revisioni sistematiche e metanalisi,
- Esclusione di studi con disegno retrospettivo, per possibile presenza di recall bias [28].

## 3.4 STRATEGIA DI RICERCA

Per condurre la ricerca sono state indagate le seguenti fonti:

- MEDLINE (tramite l'interfaccia PubMed)
- Web of Science
- Science Direct
- Letteratura grigia

L'indagine è stata ampliata con una ricerca manuale attraverso la bibliografia degli articoli recuperati; è stato scelto di indagare anche la letteratura grigia per assicurare maggiore sensibilità alla ricerca.

Il lavoro è stato svolto da un unico ricercatore (DP) dal 25 novembre 2018 al 18 marzo 2019.

Le specifiche stringhe e strategie di ricerca sono riportate nella tabella.

**Tabella 4: Stringhe e strategie di ricerca utilizzate (continua nella pagina seguente)**

Database	Stringhe utilizzate	Note
<b>MEDLINE (interfaccia PubMed)</b>	<pre> ((( "central sensitization" [mesh] OR "nociception [mesh] OR "pain threshold" [mesh] OR "hyperalgesia" [mesh] OR "central hyperexcitability" OR "pain modulation" OR " pain amplification" OR "spinal sensitization" OR "quantitative sensory testing" OR "pain pressure threshold" OR "cold pain threshold" OR "heat pain threshold" OR "postsynaptic potential summation/physiology [mesh] OR "conditioned pain modulation" OR "central pain processing" OR "widespread pain" OR "neuralgia [mesh] OR "neuropathic pain" OR "neuropathic symptoms" OR "sleep wake disorders" [mesh] OR " intrinsic sleep disorders" [mesh] OR "musculoskeletal pain" [mesh] OR "catastrophization" [mesh] OR "kinesiophobia" OR "fear avoidance" OR "psychological stress [mesh] OR "anxiety" [mesh] OR "anxiety disorders" [mesh] OR "depression" [mesh] OR "depression disorders" [mesh] OR "somatoform disorders" OR "preoperative pain" OR "allodynia" )) AND ( "arthroplasty" [mesh] OR "general surgery" [mesh] OR "hip arthroplasty" [mesh] OR "knee arthroplasty" [mesh] OR "osteoarthritis" [mesh] OR "hip osteoarthritis" [mesh] OR "knee osteoarthritis" [mesh] )) AND ( "postoperative pain" [mesh] OR "chronic pain" [mesh] OR "postsurgical pain" OR "chronic postsurgical pain" OR "prognosis" [mesh] OR "longitudinal studies" [mesh] OR "cohort studies" [mesh] OR "prospective studies" [mesh] OR "predictor factors" OR "prognostic factors") </pre>	Non sono stati applicati filtri alla ricerca

<b>Web of Science</b>	((( “central sensitization” OR “hyperalgesia” OR “allodynia” OR “neuropathic pain” OR “quantitative sensory testing” OR “widespread pain” OR “sleep disorders” OR “anxiety” OR “depression” OR “kinesiophobia” OR “catastrophization” )) AND ( “arthroplasty” OR “hip arthroplasty” OR “knee arthroplasty” )) AND ( (“postoperative pain” OR “chronic pain” OR “prognosis”)	
<b>Science Direct</b>	((( “central sensitization” OR “hyperalgesia” OR “allodynia” OR “neuropathic pain” OR “quantitative sensory testing” OR “widespread pain” OR “sleep disorders” OR “anxiety” OR “depression” OR “kinesiophobia” OR “catastrophization” )) AND ( “arthroplasty” OR “hip arthroplasty” OR “knee arthroplasty” )) AND ( (“postoperative pain” OR “chronic pain” OR “prognosis”)	Non sono stati applicati filtri alla ricerca

### 3.5 CRITERI DI SELEZIONE DEGLI STUDI

Lo screening degli studi inclusi verrà effettuato seguendo alcuni passaggi fondamentali:

Fase 1: Rimozione degli articoli duplicati

Fase 2: Selezione degli studi per titolo

Fase 3: Selezione degli studi dopo la lettura degli abstracts

Fase 4: Selezione degli studi dopo la lettura del full-text

Fase 5: Reporting della strategia di ricerca in una flow-chart (utilizzando il PRISMA Diagram) [66], in cui verranno riportati gli studi inclusi ed i motivi di esclusione degli studi eliminati.

### 3.6 VALUTAZIONE DELLA VALIDITÀ INTERNA

Per la valutazione della validità interna ed il rischio di BIAS degli articoli inclusi verrà utilizzata la scala Quality in Prognosis Studies (QUIPS tools), sviluppata da Hayden et al. [67]. Lo strumento considera sei domini di biases potenziali:

-study participation

-study attrition

-measurement of prognostic factors

-measurement of and controlling for confounding variables

- measurement of outcomes
- analysis approaches

Ciascuno dei sei domini contiene diversi criteri ed ognuno di essi è analizzato usando “si” (criterio soddisfatto), “no” (criterio non soddisfatto) oppure “non chiaro”. Per ciascuno dei potenziali biases, ogni studio è valutato possedere basso, moderato o alto rischio di bias. Tutti i criteri sono soppesati allo stesso modo.

Solo un revisore si occuperà della valutazione qualitativa degli articoli cosicché non sarà possibile calcolare l'accordo interoperatori utilizzando la percentuale dell'accordo e la Kappa di Cohen.

### 3.7 VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELL'EVIDENZA

La qualità dell'evidenza per i fattori prognostici sarà determinata utilizzando lo strumento GRADE framework for prognostic studies [68]. Per ciascun fattore prognostico ed outcome, sarà determinato il numero degli studi con un effetto significativo positivo, quelli con un effetto significativo negativo e i lavori con effetti non significativi.

Vi sono 3 fasi dell'investigazione: exploration of association, testing independent associations, understanding and testing prognostic pathways.

Le 4 categorie di qualità utilizzate sono:

- high quality
- moderate quality
- low quality
- very low quality.

## 4. RISULTATI

### 4.1 SELEZIONE DEGLI STUDI

Le stringhe individuate e la selezione ulteriore della letteratura grigia hanno prodotto un totale di 9963 records.

Sono stati per prima cosa esclusi gli articoli duplicati (8756 articoli) comuni alle ricerche effettuate sulle varie banche date; in seguito è stata fatta una selezione per titolo e sono stati esclusi 1062 articoli che nel titolo non mostravano attinenza al quesito di ricerca e/o non erano conformi ai criteri d'inclusione.

Successivamente sono stati esclusi ulteriori 47 articoli dopo la lettura dell'abstract, perché non risultavano attinenti con lo scopo della revisione e/o con i criteri d'inclusione.

Infine, è stata fatta un'ulteriore selezione leggendo il full-text degli articoli rimanenti che ha escluso 84 articoli; le motivazioni per cui sono stati esclusi sono le seguenti:

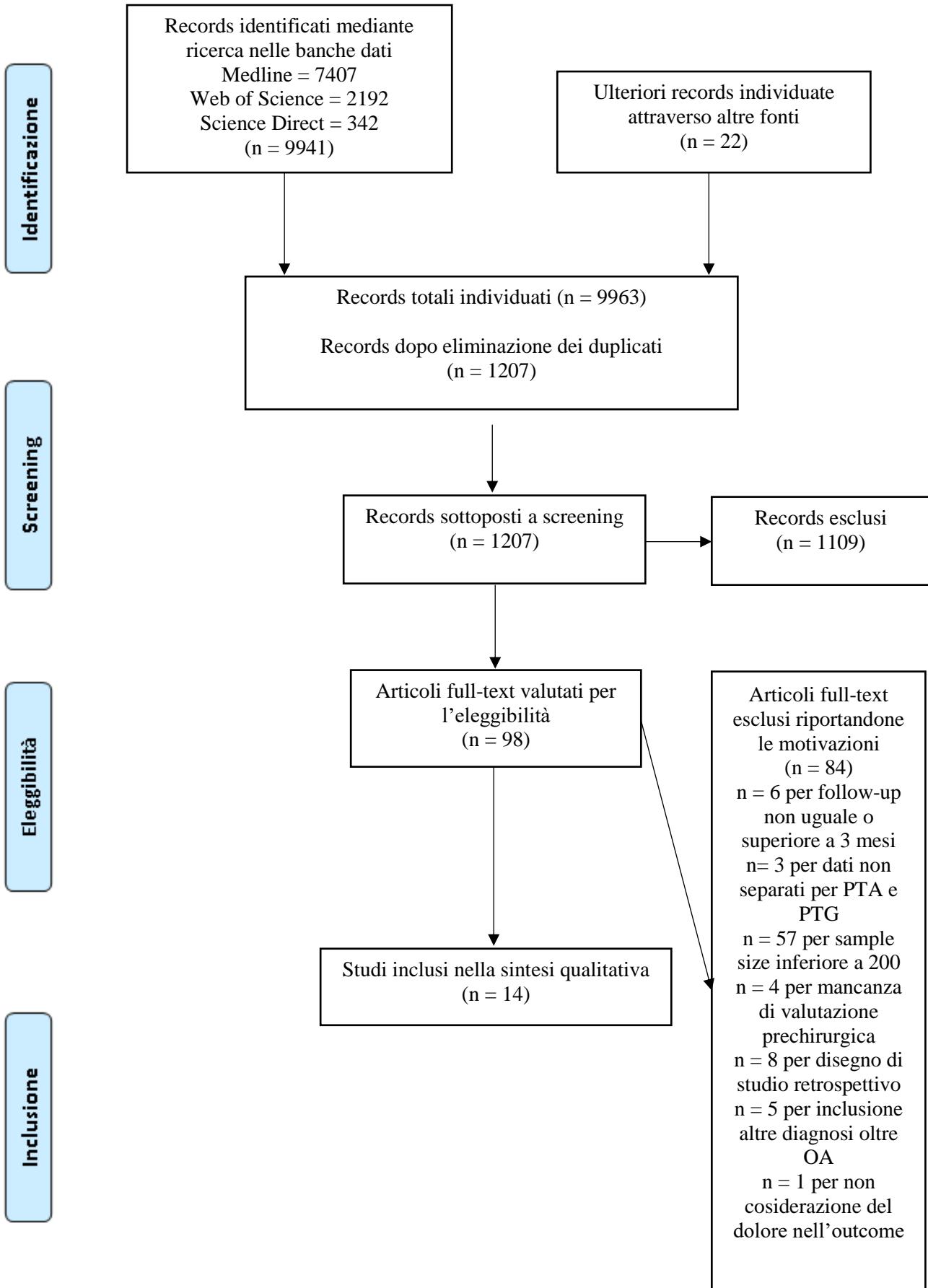
- n = 6 per follow-up dello studio non uguale o superiore a 3 mesi
- n = 3 per l'analisi non separata dei dati per i pazienti operati di PTA e PTG
- n = 57 per sample size inferiore a 200
- n = 4 per mancanza di valutazione prechirurgica
- n = 8 per disegno di studio retrospettivo
- n = 5 per inclusione di pazienti con altre diagnosi oltre OA
- n = 1 per l'assenza del dolore come outcome dello studio

Gli articoli finali che rispettano i criteri d'inclusione e non rispondono ai criteri d'esclusione, sui quali verrà effettuata la revisione, sono 14:

- **Albayrak et al., 2016 [69]**
- **Dave et al., 2017 [70]**
- **Filardo et al., 2017 [71]**
- **Lindberg et al., 2016 [72]**
- **Lingard et al., 2007 [73]**
- **Lopez- Olivo et al., 2011 [74]**
- **Noiseux et al., 2014 [75]**

- Perruccio et al., 2012 [76]
- Rice et al., 2018 [77]
- Rolfson et al. 2009 [78]
- Sayers et al., 2016 [79]
- Utrillas Compared et al., 2014 [80]
- Wylde et al., 2015 [81]
- Wylde et al., 2017 [82]

Il processo di selezione degli studi è riportato nella flowchart PRISMA (figura 1).



**Figura 1.** Flow Chart di selezione degli studi (modificata da Moher et al.)

## 4.2 DESCRIZIONE DEGLI STUDI

Dei 14 studi individuati, 10 studi [69-77; 80] analizzano i pazienti operati di PTG, 3 studi [79; 81; 82] analizzano sia i pazienti con PTA e PTG, mentre uno studio [78] analizza solamente i pazienti con PTA.

Verranno presentati i dati relativi alla popolazione operata di PTA e in seguito quelli relativi alla coorte ben più ampia di pazienti con PTG. In una tabella (tabella 5) è stata fatta un'estrazione e una sintesi dei dati di ogni articolo, nel tentativo di raggruppare e mettere in chiaro i punti principali di ognuno di essi, facilitando così l'analisi dei dati. Relativamente ai dati di follow-up, qualora nello studio fossero stati valutati più intervalli temporali è stato deciso di considerare solo l'ultimo follow-up considerato: questo per uniformare i dati dal momento che, nella maggior parte degli studi, veniva analizzato un solo intervallo postchirurgico.

### 4.2.1 PROTESI D'ANCA

In totale sono stati individuati quattro studi [78;79; 81; 82] che analizzano pazienti con PTA: tutti i lavori sono prospettici longitudinali. Il numero di pazienti analizzato è 6965 (4040 donne) e varia da 232 [82] a 6158 [78]; tutti i lavori prendono in considerazione un periodo di follow-up di 12 mesi.

L'età media dei partecipanti agli studi è di 66.9 anni: varia da 66 anni nello studio di Wylde [82] ai 69 anni nella coorte analizzata da Rolfson [78]. Per misurare l'outcome dolore in tre studi [79; 81; 82] viene utilizzato il questionario Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC), mentre uno studio ha scelto la Visual Analogue Scale (VAS). I fattori preoperatori legati alla CS valutati sono: dolore prechirurgico, ansia, depressione, quantitative sensory testing (QST) e grado di severità radiografica dell'OA. Per valutare il dolore prechirurgico sono stati utilizzate VAS [78] e WOMAC [83]; la presenza di ansia e depressione nello studio di Rolfson [78] è stata indagata tramite il questionario Euro Quality of life (EuroQoL) a cinque domini EQ-5D), la severità radiografica dell'OA è stata valutata tramite la scala Kellgren & Lawrence [82].

Tutti gli studi utilizzano misure statistiche di correlazione e associazione fra l'outcome e i fattori predittivi: solo Wylde [82] utilizza nell'analisi statistica il cambiamento pre-post nell'intensità del dolore.

I pazienti persi al follow-up sono in media il 15%: il range è 8 [78] -22 [81] %.

#### 4.2.2 PROTESI DI GINOCCHIO

Gli studi che analizzano i pazienti con PTG sono 13 [69-77; 79-82]: anche in questo caso la totalità dei lavori è strutturata secondo un disegno prospettico longitudinale.

Il numero di pazienti sottoposto a screening è 4105 (2408 donne) e varia da 202 [80] a 952 [73]; la durata del follow-up media totale è di 12,9 mesi: l'intervallo più breve analizzato è 6 mesi, in due studi [74;75], mentre quello più lungo è 24 mesi [73].

Per misurare l'outcome sono state utilizzati varie scale di valutazione: quella scelta dalla maggior parte dei lavori è la WOMAC, tre studi [69;71;76] valutano il dolore con la Numerical Rating Scale (NRS), uno utilizza il Brief Pain Inventory (BPI) [72], Lopez- Olivo [74] il Knee Society Rating System (KSRS), uno studio il Self- Complete Leeds Assessment of Neuropathic Sings and Symptoms Questionnaire (S-LANSS) [77], Utrillas Compaired [80] ha scelto sia la VAS che la divisione “Dolore” del Knee Society Score (KSS). Gli elementi legati alla CS analizzati sono: dolore prechirurgico [69; 70; 76; 77; 80], il dolore neuropatico [69; 77], il dolore diffuso [70; 71; 76], la catastrofizzazione del dolore [70; 75; 77], lo stato mentale [70; 73], la kinesiofobia [71], l’ ansia [71; 72; 74; 75; 77; 80], la depressione [71; 72; 74; 75; 77], la durata dei sintomi [71], la fatica [72], la percezione della malattia [72], lo stress e il coping [74], il QST, il dolore prechirurgico a riposo e durante il movimento [75; 79], l’aspettativa del dolore [77] e la severità radiografica dell’OA [82].

Per l’analisi del dolore prechirurgico sono state utilizzate NRS, WOMAC, KSS e VAS, il dolore neuropatico è stato studiato sottponendo i pazienti al Pain Detect Questionnaire (PDQ) e al Leeds Assessment of Neuropathic Sings and Symptoms Questionnaire (LANSS), il dolore diffuso prechirurgico è stato analizzato tramite l’utilizzo di un omuncolo in due studi [70; 76] mentre Filardo [71] ha preferito osservare il numero di articolazioni dolorose. La catastrofizzazione è stata valutata con la Pain Catastrophizing Scale (PCS), lo stato mentale è stato valutato con due diversi questionari: Mental Health Inventory- 5 (MHI-5) e Mental Health Scale (MHS); la kinesiofobia è stata studiata tramite la somministrazione della Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK). L’ansia è stato un elemento predittivo molto studiato nella coorte di studi scelti; le scale di misura utilizzate sono: State-Trait Anxiety inventory (STAI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) e Depression, Anxiety and Stress Scale 21 (DASS21). La depressione è stata valutata con Beck Depression Inventory (BDI), HADS, DASS21 e Getriatric Depression Scale (GDS); la fatica è stata studiata tramite la Lee Fatigue Scale (LFS), la percezione della malattia con la somministrazione della Brief Illness Perception Questionnaire (BIPQ). Lo stress è stato individuato con la DASS21, il coping è stato valutato con il Brief COPE Inventory; la severità radiografica dell’OA è stata studiata tramite Kellgren & Lawrence Scale. L’aspettativa del dolore a 12 mesi è stata valutata con una scala NRS e punteggio 0-10.

Tutti gli studi utilizzano misure statistiche di associazione fra fattori preoperatori e dolore: in uno studio [82] l'outcome è espresso come cambiamento tra l'intensità misurata durante il periodo prechirurgico e il follow-up.

I pazienti persi durante l'analisi postoperatoria sono in media il 17,6 %: il range varia da 4% [77] al 38% [75].

**Tabella 5: Caratteristiche e risultati degli studi inclusi nella revisione**

<b>Studio</b>	<b>Tipologia</b>	<b>Scopo</b>	<b>Pazienti</b>	<b>Follow-up</b>	<b>Pazienti persi al follow-up (%)</b>	<b>Misure predittive: indici di modulazione centrale del dolore</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Risultati</b>
<b>Albayrak 2016</b>	Studio prospettico di coorte	Identificare se le caratteristiche dei pz e i fattori clinici possono essere fattori di rischio per il DPPC dopo PTG	274 pazienti con PTG unilaterale per OA. Età: $66.8 \pm 6.7$ ; 217 donne. Divisi in due gruppi in base a NRS per DPPC: GRUPPO 1 ( $NRS \leq 3$ ) e GRUPPO 2 ( $NRS > 3$ )	22 mesi	14 %	NRS (riposo, durante l'attività, notturna) PDQ	NRS	Dolore prechirurgico B = 21.195 (CI 7.647-58.743; P < 0.001)  DPPC: 66,7 %  Dolore neuropatico: 15,3 % sample size; 22,9 % pz con dolore severo/moderato
<b>Dave 2017</b>	Studio prospettico di coorte	Valutare l'associazione fra il punteggio al Diagram Score	241 pz con PTG per OA primaria. Età: 66.4 aa; 146 donne	12 mesi	10 %	Body Pain Diagram WOMAC	WOMAC	Per ogni regione dolorosa OR 1.50 (1.19-1.88; P < 0.001)

		del dolore prechirurgico e il punteggio WOMAC a 12 mesi				PCS MHI-5		PCS > 20 OR 3.57 (1.73-7.36; P< 0.001)
<b>Filardo 2017</b>	Studio prospettico di coorte	Analizzare il ruolo dei fattori fisici e psicologici e l'intercorrelazione fra depressione, ansia e kinesifobia	200 pz (media: $65,7 \pm 9,1$ aa; 134 donne, 66 uomini) sottoposti a PTG primaria per OA	12 mesi	22 %	TSK (1 e 2)  STAI  BDI  Durata dei sintomi  Numero articolazioni dolorose	NRS  WOMAC	GLM  BDI $n^2 = 0.038$ ; P= 0.006  TSK1 $n^2 = 0.037$ ; P = 0.011  BDI+TSK1 $n^2 = 0.111$ ; P < 0.0005
<b>Lindberg 2016</b>	Studio prospettico longitudinale	Identificare sottogruppi di pz con distinte traiettorie di interferenza collegate al dolore durante il cammino e determinare quali	202 pz sottoposti a PTG per OA primaria. Età: $68 \pm 9$ aa; 138 donne) Utilizzando la GMM sono identificati 2 gruppi a seconda	12 mesi	18 %	LFS  HADS  BIPQ	BPI	Cohen's d  Depressione: 0.44  Interferenza della fatica: 0.52  Concerno: 0.76

		caratteristiche sono associate a questi sottogruppi	del livello d'interferenza del dolore nel cammino: RIC, Recurrent Interference Class (22% pz) e CIC, Continous Improvement Class (78% pz)					
<b>Lingard 2007</b>	Studio prospettico di coorte	Quantificare l'impatto indipendente dell'afflizione psicologica preoperatoria sul punteggio WOMAC a 3, 12 e 24 mesi dalla chirurgia	952 pz con OA sottoposti a PTG primaria. Divisi in 2 gruppi in base al risultato (cut off 50) alla Mental Health (MH)Scale della SF-36. Gruppo Afflitti: 172 pz, F: 113; età: 70. Gruppo Non Afflitti: 780 pz. Età: 71; 461 donne	24 mesi	28 %	MH (SF-36)	WOMAC	GLM Nessun valore correlato significativamente

<b>Lopez-Olivio 2011</b>	Studio prospettico longitudinale	Identificare potenziali barriere psicosociali ed educazionali al successo della PTG	241 pz con OA sottoposti a PTG primaria. Età: $65 \pm 9$ aa; 163 donne	6 mesi	11 %	DASS21 COPE WOMAC	WOMAC KSRS	COPE problem solving: $B = -3.8$ ; $\beta = -0.14$ ( $P = 0.03$ )  COPE dysfunction: $B = 5.6$ ; $\beta = 0.13$ ( $P = 0.04$ )  Internal Locus of Control: $B = -0.5$ ; $\beta = -0.14$ ( $P = 0.02$ )
<b>Noiseux 2014</b>	Studio prospettico longitudinale	Valutare la distribuzione del dolore pre e post chirurgia, se il dolore preoperatorio predice il dolore al follow-up di 6 mesi e se i fattori psicologici predicono il dolore postchirurgico	215 pazienti con OA sottoposti a PTG primaria. Età: $61.68 \pm 9.82$ aa; 125 donne OA K/L > 0 = 3: 172 pz. Dolore al ginocchio da > 5 aa	6 mesi	38 %	QST: -CMPS -HPT -PPTs  STAI  GDS  PCS  NRS	NRS a riposo e durante “Range of motion Pain test” (test est/flessione ginocchio operato) : OR 10.15 (2.50-41.28; $P = 0.001$ )  STAI (per ogni 5 punti nello score): OR 1.40 (1.09-1.79; $P = 0.009$ )	NRS severo durante “Range of motion Pain test” (test est/flessione ginocchio operato) : OR 10.15 (2.50-41.28; $P = 0.001$ )  STAI (per ogni 5 punti nello score): OR 1.40 (1.09-1.79; $P = 0.009$ )
<b>Perruccio 2012</b>	Studio prospettico di coorte	Studiare l'influenza delle articolazioni	494 pz operati di PTG unilaterale per OA primaria.	12 mesi	11 %	Omuncolo (valutazione	WOMAC	Dolore caviglia/piede/dita: $\beta$

		dolorose sul dolore prechirurgico e sulla funzione, sullo stato d'animo prechirurgico e sui livelli postchirurgici di dolore, funzione e stato psicologico. Valutare inoltre se l'influenza delle articolazioni dolorose sul dolore postchirurgico è mediato dallo stato psicologico	Età: 64.9 aa; 321 donne			articolazioni dolorose) WOMAC		= 0.972 (0.390-1.554)  Dolore prechirurgico: $\beta = 0.251$ (0.166-0.336)
Rice 2018	Studio prospettico di coorte	Valutare i fattori predittivi di DPPC a 6 e 12 mesi; valutare la presenza di dolore neuropatico	288 pz con diagnosi di OA primaria.  Età: 69 aa; 144 donne	12 mesi	4 %	WOMAC  LANSS  QST -TS -PPT -CPM	WOMAC  S-LANSS	Z Fisher test e OR  Dolore preoperatorio: Z = 1.84; P = 0.066  OR: 1.03 (0.99-1.07)

						PCS  BDI  STAI  Aspettativa del dolore a 12 mesi		Ansia: Z = 2.71; P = 0.007  OR: 1.81 (1.18-2.79)
<b>Rolfson 2009</b>	Studio prospettico di coorte	Valutare se ansia o depressione causano un aumento del dolore postchirurgico	6158 pz sottoposti a PTA per OA primaria. Età: 69 aa; 3571 donne	12 mesi	8 %	VAS  EQ-5D	VAS	ANCOVA Ansia e depression: P < 0.001
<b>Sayers 2016</b>	Studio prospettico di coorte	Analizzare l'associazione fra il dolore preoperatorio, il dolore acuto e cronico postchirurgico dopo PTA e PTG, confrontando le differenze fra il dolore a riposo (DAR) e dolore	Pz con OA primaria: 321 sottoposti a PTA, 316 sottoposti a PTG. PTA: età 66.2 ±10.9 aa; 189 donne PTG: età 69.1±18.6 aa; 166 donne	12 mesi	PTA: 14 %  PTG: 11 %	WOMAC (raggruppando gli items nei gruppi DAR e DNM)	WOMAC	PTA WOMAC: β= 0.195 (0.030-0.360; P = 0.02)  DAR prechirurgico: β = 0.11; P = 0.068  PTG

		nel movimento (DNM)						WOMAC: $\beta = 0.749$ (0.502-0.996; P < 0.000)  DNM prechirurgico: $\beta = 0.51$ ; P = 0.001
<b>Utrillas- Compaired 2014</b>	Studio prospettico di coorte	Stabilire se lo stress psicologico prechirurgico può predire outcomes peggiori per dolore, funzione e qualità della vita nei pz dopo PTG	202 pz con OA primaria sottoposti a PTG. Età: $73 \pm 6.35$ aa; 140 donne.	12 mesi	23 %	KSS  VAS  HADS	KSS  VAS	Dolore prechirurgico: $\beta = -$ 0.82; $R^2 = 0.31$ ; P< 0.001
<b>Wylde 2015</b>	Studio prospettico di coorte	Investigare l'associazione fra la sensibilità al dolore meccanico diffusa e il dolore a lungo termine dopo PTA e PTG; determinare inoltre se il PPT è un fattore predittivo indipendente della severità del	Pz con OA primaria: 254 sottoposti a PTA e 239 a PTG. PTA: età $66.5 \pm$ 10 aa; 149 donne PTG: età $69.1 \pm 8.2$ aa; 125 donne	12 mesi	PTA: 22 %  PTG: 25 %	PPT (misurata a livello della faccia volare dell'avambraccio controlaterale alla chirurgia)	WOMAC (distinzione fra dolore a riposo e in movimento)  QST: $\beta = -0.127$ (- 0.216- -0.038; P= 0.005)  PTG Nessuna correlazione significativa	PTA  QST: $\beta = -0.104$ (- 0.187- -0.020; P = 0.015) con WOMAC  QST: $\beta = -0.127$ (- 0.216- -0.038; P= 0.005)  PTG Nessuna correlazione significativa

		dolore postchirurgico						
<b>Wylde 2017</b>	Studio prospettico di coorte	Valutare l'associazione fra iperalgesia diffusa e OA radiografica; studiare se l'interazione fra questi due fattori è associata con la severità del dolore prechirurgico e il cambiamento del dolore a 12 mesi	PZ con OA primaria: 232 pz sottoposti a PTA e 241 pz sottoposti a PTG. PTA: età $66 \pm 10$ aa; 131 donne PTG: età $69 \pm 9$ ; 128 donne	12 mesi	PTA: 16 % PTG: 15 %	PPT (valutato a livello della faccia volare dell'avambraccio)  Severità radiografica OA (usando la scala Kellgren & Lawrence (0-4))	WOMAC	Nessuna correlazione significativa
ABBREVIAZIONI.								

Pz: pazienti; DPPC: dolore persistente postchirurgico; PTG: protesi totale di ginocchio; OA: osteoartrosi; NRS: Numerical Rating Scale; PDQ: Pain DETECT Questionnaire; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; B: coefficiente di correlazione non standardizzato; PCS: Pain Catastrophizing Scale; MHI-5: Mental Health Inventory-5; RR: Relative Risk; CI: intervallo di confidenza; TSK: Tampa Scale for Kinesiophobia; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; BDI: Beck Depression Inventory; GLM: General Linear Model; GMM: Growth Mixture Modeling; LFS: Lee Fatigue Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; BIPQ: Brief Illness

Perception Questionnaire; BPI: Brief Pain Inventory; MH: Mental Health Scale; DASS21: Depression, Anxiety and Stress Scale 21; COPE: Brief COPE Inventory; KSRS: Knee Society rating System; R: correlazione;  $\beta$ = coefficiente di correlazione; QST: Quantitative Sensory Testing; CMPS: cutaneous mechanical pain sensitivity; HPT: heat pain threshold; PPT: pressure pain threshold; GDS: Geriatric Depression Scale; OR: Odds Ratio; POMS: Profile of Mood States; SF 36: Medical Outcome Study- Short Form 36; VAS: Visual Analogue Scale; KSS: Knee Society Score; LANSS: The Leeds Assessment of Neuropathic Signs and Symptoms Pain Questionnaire; TS: Temporal summation; CPM: Conditioned Pain Modulation; S-LANSS: The Self-Complete Leeds Assessment of Neuropathic Signs and Symptoms Questionnaire; EQ-5D: EuroQoL System; ANCOVA: analisi della covarianza; SEM: structural equation modeling

#### 4.3 RISCHIO DI BIAS DEGLI STUDI SELEZIONATI

La tabella sottostante (tabella 6) presenta la qualità metodologica degli studi inclusi in questa revisione sistematica. In generale, i due campi maggiori che limitano la qualità degli studi sono “study participation” and “study attrition”. Gli studi inclusi non riportano se vi siano differenze tra coloro che hanno concluso il follow-up e i pazienti che sono stati persi; la maggior parte dei lavori è a moderato rischio di bias per quanto concerne la popolazione esaminata: spesso non si riscontra una dettagliata scelta dei criteri utilizzati.

I punti di forza di questi lavori sono legati allo studio dei fattori confondenti nell’analisi statistica di correlazione e alla scelta dello strumento statistico per determinare l’associazione fra le variabili in oggetto.

Tre studi [71; 77; 78] mostrano lacune nella descrizione della popolazione presa in esame: Filardo [71] non esplica in modo approfondito i criteri d’inclusione e d’esclusione, mentre Rice e Rolfson [77; 78] non descrivono la popolazione oggetto del lavoro.

Rolfson [78] inoltre, non descrive la percentuale di pazienti persa al follow-up e neppure fornisce indicazioni sulle motivazioni al riguardo; essendo uno studio multicentrico presenta un corposo sample-size che solo in parte è in grado di compensare queste importanti lacune metodologiche.

Anche Noiseux [75] e Wylde [81] mostrano alto rischio di bias nella sezione “attrition study”: entrambi gli studi hanno una percezione di pazienti persi al follow-up superiore al 20 %, cut-off indicato come limite oltre il quale vi è una grave diminuzione della validità dei risultati [83].

**Tabella 6: Analisi della qualità interna degli studi con il Quips Tools (continua nella pagina seguente)**

Studio	Study participation	Study attrition	Prognostic factors measurement	Outcome measurement	Study confounding	Statistical analysis and reporting
<b>Albayrak, 2016</b>	Basso	Basso	Basso	Moderato	Basso	Basso
<b>Dave, 2017</b>	Moderato	Moderato	Basso	Basso	Basso	Basso
<b>Filardo, 2017</b>	Alto	Moderato	Basso	Moderato	Basso	Basso
<b>Lindberg, 2016</b>	Basso	Basso	Basso	Moderato	Basso	Basso
<b>Lingard, 2007</b>	Basso	Moderato	Basso	Basso	Basso	Basso

<b>Lopez-Olivio, 2011</b>	Basso	Moderato	Basso	Basso	Basso	Basso
<b>Noiseux, 2014</b>	Basso	Alto	Basso	Basso	Basso	Basso
<b>Perruccio 2012</b>	Moderato	Basso	Basso	Basso	Basso	Basso
<b>Rice, 2018</b>	Alto	Moderato	Basso	Basso	Basso	Basso
<b>Rolfson, 2009</b>	Alto	Alto	Basso	Basso	Moderato	Moderato
<b>Sayers, 2016</b>	Basso	Moderato	Basso	Basso	Basso	Basso
<b>Utrillas- Compaired, 2014</b>	Basso	Basso	Moderato	Basso	Moderato	Moderato
<b>Wylde, 2015</b>	Moderato	Alto	Moderato	Basso	Basso	Basso
<b>Wylde, 2017</b>	Basso	Moderato	Basso	Basso	Basso	Basso
Study partecipation= la rappresentatività del gruppo di studio; Study attrition= se le persone con i dati di follow-up rappresentano le persone incluse nello studio; Prognostic factor measurement= adeguatezza della misura dei fattori prognostici; Outcome measurement= adeguatezza della misura di outcome; Study confounding= Fattori confondenti potenziali; Statistical analysis and reporting = l'appropriatezza dell'analisi statistica e la completezza nel riportare i dati						

#### 4.4 QUALITÀ DELL'EVIDENZA

In una tabella (tabella 7) è riportato il punteggio GRADE per i fattori prognostici analizzati negli studi che analizzano i pazienti con PTA, mentre in un'altra tabella (tabella 8) è presentato il punteggio GRADE nei lavori con pazienti operati di PTG.

I fattori prevalenti che hanno innalzato la qualità degli studi sono i punteggi relativi al “bias di pubblicazione” e alla “non correttezza”; quelli che invece hanno abbassato la qualità totale delle evidenze sono: “inconsistenza”, “imprecisione” e “limitazione degli studi”.

#### 4.5 ANALISI DELL'ETEROGENEITÀ

Gli studi inclusi mostrano un'ampia eterogeneità in termini di follow-up, fattori prognostici, misure di outcome e risultati. Bisogna sottolineare riguardo all'outcome, che non vi è un'omogeneità nella

scala di misura del dolore: alcune delle misure utilizzate sono studiate per questo dominio, in altre, come la WOMAC, il fenomeno dolore è valutato in una sezione dedicata.

In alcuni studi [69; 77] è stato analizzato il dolore neuropatico ma anche per questo tipo di impairment le scale di misura utilizzate sono state differenti (LANSS vs PDQ).

Le misure statistiche utilizzate per studiare l'associazione delle variabili non sono uniformi all'interno del nostro campione; inoltre non tutti i lavori riportano i parametri stimati o gli intervalli di confidenza per le misure non significative, limitando l'interpretazione e l'applicazione della meta-analisi.

In una tabella (tabella 9) è stato fatto uno sforzo nel tentativo di mostrare la varietà di misure utilizzate per l'outcome e i fattori predittivi.

**Tabella 7: Qualità dell'evidenza negli studi PTA tramite GRADE**

OUTCOME: DOLORE POSTCHIRURGICO PTA														
FATTORI PROGNOSTICI POTENZIALI	NUMERO DI PARTECIPANTI	NUMERO DI STUDI	NUMERO DI COORTI	ANALISI STATISTICA		FASE	LIMITAZIONI STUDI	INCONSIstenZA	NON CORRETTEZZA	IMPRECISIONE	BIAS DI PUBBLICAZIONE	GRANDEZZA DELL'EFFETTO GRANDE/MODERATA	EFFETTO DOSE	QUALITÀ TOTALE
				UNIVARIATA	MULTIVARIATA									
Dolore prechirurgico	6158	1	1	+ : / 0 : 1 - : /	+ : / 0 : / - : /	2	X	NA	X	X	V	X	NA	+
Dolore prechirurgico a riposo	321	1	1	+ : 0 0 : - : 1	+ : 0 0 : / - : 1	2	V	NA	V	V	V	V	NA	+
Dolore prechirurgico in movimento	321	1	1	+ : / 0 : 1 - : /	+ : / 0 : / - : /	2	V	NA	V	V	V	X	NA	+
Ansia	6158	1	1	+ : / 0 : / - : 1	+ : / 0 : / - : 1	2	X	NA	X	X	V	V	NA	+
Depressione	6158	1	1	+ : / 0 : / - : 1	+ : / 0 : / - : 1	2	X	NA	X	X	V	V	NA	+
QST	486	2	2	+ : / 0 : 1 - : 1	+ : / 0 : / - : 1	2	X	X	V	X	X	X	NA	+
Severità radiografica OA	232	1	1	+ : 0 0 : / - : /	+ : / 0 : / - : /	1	X	NA	X	X	X	X	NA	+

Per Analisi univariata e multivariata: +, numero di effetti positivi significativi; 0, numero di effetti non significativi; -, numero di effetti negativi significativi. Per i fattori GRADE: V, non limitazioni serie; X, serie limitazioni (oppure non presente per grandezza dell'effetto grande/moderata); NA: non applicabile.

Per il giudizio di qualità totale: +, molto basso; ++, basso, +++, moderato; +++, alto.

QST: quantitative sensory testing.

**Tabella 8: Qualità dell'evidenza degli studi PTG tramite GRADE (segue nella pagina successiva)**

OUTCOME: DOLORE POSTCHIRURGICO PTG															
FATTORI PROGNOSTICI POTENZIALI	NUMERO DI PARTECIPANTI	NUMERO DI STUDI	NUMERO DI COORTI	ANALISI UNIVARIATA	STATISTICA MULTIVARIATA	FAS E	LIMITAZIONI STUDI	INCONSIstenZA	NON CORRETTEZZA	IMPRECISIONE	BIAS DI PUBBLICAZIONE	GRANDEZZA DELL'EFFETTO GRANDE/MODERATA	EFFETTO DOSE	QUALITÀ TOTALE	
Dolore prechirurgico	1499	5	5	+:/ 0:/ -:5	+:/ 0:/ -:5	2	V	V	V	X	V	V	NA	+++	
Dolore prechirurgico a riposo	531	2	2	+:/ 0:1 -:1	+:/ 0:1 -:1	2	X	X	V	V	V	X	NA	+	
Dolore prechirurgico in movimento	531	2	2	+:/ 0:/ -:2	+:/ 0:/ -:2	2	X	V	V	V	V	V	NA	+	
Dolore neuropatico	562	2	2	+:/ 0:2 -:1	+:/ 0:/ -:1	2	X	V	X	X	V	X	NA	+	
Dolore diffuso	935	3	3	+:/ 0:1 -:2	+:/ 0:/ -:2	2	X	X	V	X	V	X	NA	+	
Catastrofizzazione	950	3	3	+:/ 0:2 -:1	+:/ 0:/ -:1	2	X	V	X	V	V	X	NA	+	
Stato mentale	1193	2	2	+:/ 0:/ -:2	+:/ 0:1 -:1	2	V	X	V	X	V	X	NA	+	
Kinesiofobia	200	1	1	+:/ 0:/ -:1	+:/ 0:/ -:1	2	X	NA	V	X	X	V	NA	+	
Ansia	1348	6	6	+:/ 0:2 -:4	+:/ 0:2 -:2	2	X	X	V	X	X	X	NA	+	
Depressione	1146	5	5	+:/ 0:/ -:5	+:/ 0:2 -:2	2	X	X	V	X	V	X	NA	+	
Durata sintomo dolore	200	1	1	+:/ 0:1 -:1	+:/ 0:/ -:1	2	X	NA	V	X	V	X	NA	+	
Fatica	202	1	1	+:/ 0:/ -:1	+:/ 0:/ -:1	1	V	NA	V	X	X	X	NA	+	

Percezione della malattia	202	1	1	+:/ 0:/ -: 1	+:/ 0:/ -: /	1	V	NA	V	X	X	X	NA	+
Stress	241	1	1	+:/ 0:/ -: 1	+:/ 0: 1 -: /	1	V	NA	V	V	V	X	NA	+
Coping	241	1	1	+:/ 0:/ -: 1	+:/ 0:/ -: 1	1	V	NA	V	V	V	X	NA	+
QST	983	4	4	+:/ 0: 3 -: 1	+:/ 0: 1 -: /	2	X	V	X	X	X	V	NA	+
Aspettativa del dolore	288	1	1	+:/ 0:/ -: 1	+:/ 0:/ -: 1	2	X	NA	V	X	V	V	NA	+
Severità radiografica OA	241	1	1	+:/ 0: 1 -: /	+:/ 0: 1 -: /	2	V	NA	V	V	X	X	NA	+

Per Analisi univariata e multivariata: +, numero di effetti positivi significativi; 0, numero di effetti non significativi; -, numero di effetti negativi significativi. Per i fattori GRADE: V, non limitazioni serie; X, serie limitazioni ( oppure non presente per grandezza dell'effetto grande/moderata); NA: non applicabile.

Per il giudizio di qualità totale: +, molto basso; ++, basso, +++, moderato; +++, alto.

QST: quantitative sensory testing.

**Tabella 9: Scale di misura utilizzate per valutare outcome e fattori predittivi di CS**

Outcome	NRS WOMAC BPI KSRS S-LANSS VAS KSS	
Fattori predittivi di CS	<i>Dolore neuropatico</i> PDQ LANSS  <i>Dolore diffuso</i> Diagramma dolore corporeo Numero articolazioni dolorose Omuncolo  <i>Catastrofizzazione</i> PCS  <i>Stato mentale</i> MHI-5 MH (SF-36)  <i>Kinesiofobia</i> TSK  <i>Ansia</i> STAI HADS DASS21  <i>Aspettativa del dolore</i> Scala VAS 0-10	<i>Dolore prechirurgico</i> NRS WOMAC VAS KSS  <i>Depressione</i> BDI HADS DASS21 GDS EQ-5D  <i>Fatica</i> LFS  <i>Percezione malattia</i> BIPQ  <i>Stress</i> DASS21  <i>Coping</i> COPE
ABBREVIAZIONI		
NRS: Numerical Rating Scale; ; PDQ: Pain DETECT Questionnaire; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; PCS: Pain Catastrophizing Scale; MHI-5: Mental Health Inventory-5; TSK: Tampa Scale for Kinesiophobia; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; BDI: Beck Depression Inventory; LFS: Lee Fatigue Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; BIPQ: Brief Illness Perception Questionnaire; BPI: Brief Pain Inventory; MH: Mental Health Scale; DASS21: Depression, Anxiety and Stress Scale 21; COPE: Brief COPE Inventory; KSRS: Knee Society rating System; GDS: Geriatric Depression Scale; S-LANSS: The Self-Complete Leeds Assessment of Neuropathic Signs and Symptoms Questionnaire; LANSS: Leeds Assessment of Neuropathic Signs and Symptoms Questionnaire		

## 4.6 FATTORI PROGNOSTICI: RISULTATI

Di seguito sono presentati i risultati relativi ai vari fattori prognostici: prima verranno elencati quelli relativi ai pazienti con PTG, in seguito quelli relativi ai pazienti con PTG.

I risultati sono stati raccolti in tre macrosezioni, attraverso i quali può essere valutata la CS:

- manifestazioni cognitivo-emozionali
- manifestazioni cliniche di CS
- QST

### 4.6.1 PROTESI D'ANCA

#### *MANIFESTAZIONI COGNITIVO-EMOZIONALI*

Solo uno studio [77] ha riportato l'associazione fra ansia, depressione e dolore postchirurgico a 12 mesi dall'intervento. Vi è un'evidenza di qualità molto bassa (fase d'investigazione 2, punteggio abbassato per limitazione dello studio, non correttezza, imprecisione e punteggio aumentato per effetto grande/moderato) che la presenza di ansia e depressione sia fattore prognostico per un maggior dolore postchirurgico a un anno dopo PTA.

#### *MANIFESTAZIONI CLINICHE DI CS*

Sono stati studiati quattro fattori clinici: dolore prechirurgico, dolore prechirurgico a riposo e durante il movimento, severità radiologica di OA. L'intensità del dolore prechirurgico è stata analizzata in uno studio [77]: Rolfson riporta che esso non sia correlato all'analisi univariata con il punteggio VAS a 12 mesi; vi è un'evidenza di qualità molto bassa (fase d'investigazione 2, punteggio abbassato per limitazione dello studio, non correttezza, imprecisione) che l'intensità del dolore prechirurgico non sia collegata al dolore postoperatorio dopo 12 mesi. Uno studio [78] hanno distinto tra dolore preoperatorio a riposo e durante il movimento: gli items della sezione "pain" della WOMAC sono state raggruppate in queste due categorie. Sayers ha trovato una correlazione fra il dolore a riposo prechirurgico e l'intensità del dolore a 12 mesi sia all'analisi univariata che multivariata: vi è dunque un'evidenza di bassa qualità (fase d'investigazione 2, punteggio abbassato per mancata valutazione dell'inconsistenza, punteggio aumentato per effetto grande/moderato) che il dolore a riposo prechirurgico sia correlato al dolore postoperatorio.

Vi è invece un'evidenza di bassa qualità (fase d'investigazione 2, punteggio abbassato per mancata valutazione dell'inconsistenza) che la presenza di dolore durante il movimento prima della chirurgia non abbia alcuna associazione con il dolore postchirurgico. Solo uno studio [82] ha analizzato l'influenza della severità radiografica dell'OA sullo sviluppo di DPPC: Wylde et al. non hanno trovato associazioni significative. Vi è dunque un'evidenza di qualità molto bassa (fase d'investigazione 2, punteggio abbassato per limitazioni dello studio, non correttezza, imprecisione, bias di pubblicazione) che la gravità dell'OA mostrata dagli esami strumentali non sia correlata al dolore a 12 mesi dopo PTA.

### *QST*

Due studi [81,82] hanno preso in considerazione il QST come elemento predittivo del DPPC; fra le varie misure che compongono la batteria di test entrambi hanno scelto di valutare la Pressure Pain Threshold (PPT), misurata sulla faccia volare dell'avambraccio controlaterale all'intervento chirurgico, come misura di widespread pain e di iperalgesia secondaria. I risultati ottenuti sono contrastanti: nello studio del 2015 l'analisi multivariata è significativa, mentre in quello del 2017 non mostra correlazione con il dolore a 12 mesi. Vi è un'evidenza di qualità molto bassa (fase d'investigazione 2, punteggio abbassato per limitazioni degli studi, inconsistenza, imprecisione e bias di pubblicazione) che un valore di PPT più basso prima dell'intervento chirurgico sia correlato ad un maggiore dolore postoperatorio.

#### 4.6.2 PROTESI DI GINOCCHIO

##### *MANIFESTAZIONI COGNITIVO-EMOZIONALI*

Sei studi [71; 72; 74; 75; 77; 80] hanno analizzato l'influenza dell'ansia sul DPPC; quattro lavori [71; 74; 75; 77] hanno trovato correlazione significativa all'analisi univariata mentre l'analisi multivariata di questo fattore prognostico è risultata significativa solo in due studi [75; 77]. Vi è un'evidenza molto bassa (fase d'investigazione 2, punteggio abbassato per limitazione degli studi, inconsistenza, imprecisione e bias di pubblicazione) che la presenza di ansia non sia un fattore prognostico per lo sviluppo di dolore cronico dopo PTG. Cinque studi [71; 72; 74; 75; 77] hanno studiato l'effetto della depressione prima della chirurgia sullo sviluppo di DPPC; tutti i lavori mostrano una correlazione all'analisi univariata mentre solo due autori [74; 75] riportano una correlazione significativa prendendo in esame i fattori confondenti. Vi è un'evidenza molto bassa (fase d'investigazione 2,

punteggio abbassato per limitazione degli studi, inconsistenza e imprecisione) che la presenza di depressione non sia correlata al DPPC in seguito a PTG. La catastrofizzazione del dolore è studiata da 3 lavori [70; 75; 77]: solo Dave [70] ha riscontrato una correlazione all'analisi multivariata nello sviluppo di DPPC, mentre gli altri due studi non riportano significativa nell'analisi univariata. Vi è un'evidenza molto bassa (fase d'investigazione 2, punteggio abbassato per limitazione degli studi, inconsistenza e non correttezza) che la presenza di catastrofizzazione del dolore preoperatoria non sia correlata al DPPC. Due studi [70; 73] hanno preso in considerazione lo stato mentale, valutato attraverso questionari dedicati multidominio: entrambi gli studi hanno riscontrato un'analisi univariata significativa ma solo un autore [73] riporta anche una correlazione significativa dopo la valutazione dei fattori confondenti. Vi è un'evidenza molto bassa (fase d'investigazione 2, punteggio abbassato per inconsistenza e imprecisione) che un peggior stato mentale sia correlato allo sviluppo di DPPC e vi è un'evidenza molto bassa (fase d'investigazione 2, punteggio abbassato per inconsistenza e imprecisione) che lo stato mentale preoperatorio non influenzi il dolore cronico dopo PTG. La kinesifobia è stata valutata da Filardo [71] tramite la TSK: all'analisi statistica è stata riscontrata correlazione negativa sullo sviluppo di dolore cronico; vi è un'evidenza molto bassa (fase d'investigazione 2, punteggio abbassato per limitazione dello studio, imprecisione, bias di pubblicazione e punteggio aumentato per presenza di effetto grande/moderato) che la presenza di kinesifobia prima dell'intervento chirurgico sia correlata con il DPPC.

Lindberg [72] attraverso il LFS, studia l'associazione fra la fatica, intesa come senso di difficoltà nella vita quotidiana e percezione di stanchezza diffusa, e il dolore cronico post-intervento; nello stesso lavoro viene analizzata anche la percezione di malattia come fattore di rischio tramite BIPQ. Vi è un'evidenza di qualità molto bassa (fase d'investigazione 1, punteggio abbassato per imprecisione e bias di pubblicazione) che, sia la fatica che la percezione della malattia, siano correlate al DPPC. Il coping e lo stress sono due fattori individuati come potenziali elementi correlati al dolore cronico e che sono stati analizzati da Lopez-Olivio [74]; l'analisi multivariata risulta significativa solo per quanto riguarda il coping. Vi è dunque un'evidenza di qualità molto bassa (fase d'investigazione 1) che lo stress non sia correlato allo sviluppo di DPPC. Vi è inoltre un'evidenza di qualità molto bassa (fase d'investigazione 1, punteggio abbassato per mancata valutazione dell'inconsistenza) che un coping attivo sia correlato ad una minor probabilità di sviluppare dolore cronico dopo PTG.

L'aspettativa del dolore percepito è stata oggetto di studio di Rice [77] e viene valutata tramite una domanda orale la cui risposta è stata quantificata con una scala VAS.

L'analisi multivariata risulta significativa dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti: vi è un'evidenza di qualità molto bassa (punteggio abbassato per limitazione dello studio e imprecisione,

punteggio aumentato per presenza di effetto grande/moderato) che l’aspettativa del dolore percepito sia correlata allo sviluppo di DPPC dopo PTG.

### *MANIFESTAZIONI CLINICHE DI CS*

Sono stati individuati sette fattori prognostici inclusi all’interno delle variabili cliniche; cinque studi [69; 70; 76; 77; 80] hanno preso in considerazione l’intensità del dolore prechirurgico. In tutti i lavori l’analisi multivariata risulta significativa: vi è un’evidenza di qualità moderata (fase d’investigazione 2, punteggio abbassato per limitazione degli studi e imprecisione, punteggio aumentato per presenza di effetto grande/moderato) che l’intensità del dolore prechirurgico sia correlata allo sviluppo di DPPC. Due lavori [75; 79] hanno studiato l’influenza del dolore preoperatorio a riposo (DAR) e durante il movimento (DNM) e sono stati quindi analizzati a parte rispetto agli altri; Noiseux [75] ha scelto come misura del DNM un test di estensione del ginocchio da seduto mentre Sayers [79] ha suddiviso gli items della WOMAC nelle due categorie individuate sopra. Il DAR non ha mostrato correlazione con il DPPC nell’analisi multivariata in entrambi gli studi: vi è un’evidenza di qualità molto bassa (fase d’investigazione 2, punteggio abbassato per limitazione degli studi) che l’intensità del dolore prechirurgico a riposo non è correlata a maggior dolore cronico. Il DNM ha riportato invece un’analisi multivariata significativa nei due lavori: vi è un’evidenza di bassa qualità (fase d’investigazione 2, punteggio abbassato per limitazione degli studi, punteggio aumentato per presenza di effetto grande/moderato) che l’intensità del dolore durante il movimento prima della chirurgia sia correlata al DPPC. Il dolore neuropatico come fattore di rischio è stato analizzato in due studi [69; 77]: in entrambi i casi l’analisi univariata risulta negativa per correlazione con il DPPC. Vi è un’evidenza di qualità molto bassa (fase d’investigazione 2, punteggio abbassato per limitazione degli studi, inconsistenza, non correttezza, imprecisione) che la presenza di dolore neuropatico non influisca sullo sviluppo di dolore a lungo termine dopo PTG.

La presenza di dolore diffuso (“widespread pain”) è analizzata in tre lavori [70; 71; 76]: sia Dave [70] che Perruccio [76] scelgono studiare questa misura attraverso la costruzione di mappe corporee ove misurare la diffusione della sintomatologia, mentre Filardo [71] costruisce questo parametro attraverso il numero di articolazioni dolore, oltre al ginocchio oggetto di chirurgia. Sia Dave che Perruccio riportano una correlazione significativa all’analisi multivariata e vi è dunque un’evidenza di qualità molto bassa (fase d’investigazione 2, punteggio abbassato per limitazione degli studi, inconsistenza, imprecisione) che la presenza di dolore diffuso sia correlata allo sviluppo di DPPC.

La durata della sintomatologia dolorifica è un altro fattore studiato: all’analisi univariata effettuata da Filardo [71] è risultata una correlazione non significativa. Vi è un’evidenza di qualità molto bassa

(fase d'investigazione 2, punteggio abbassato per limitazione dello studio e imprecisione) che il DPPC in seguito a PTG non sia influenzato dalla durata della sintomatologia dolorifica prima della chirurgia. La severità radiologica dell'OA è stata analizzata da Wylde [82] attraverso l'applicazione della Scala di Kellgren & Lawrence; nel suo studio l'analisi univariata della correlazione con il DPPC non è significativa. Vi è un'evidenza di qualità molto bassa (fase d'investigazione 2, punteggio abbassato per bias di pubblicazione) che la severità radiologica dell'OA non influisca sullo sviluppo di DPPC.

### *QST*

Il QST come strumento predittivo del DPPC è stato valutato in quattro studi [75; 77; 81; 82] e la maggior parte dei lavori ha utilizzato come misura la PPT. Rice [77] ha analizzato anche due fenomeni legati all'inattivazione dei sistemi inibitori del dolore centrali, quali la Sommazione Temporale (ST) e il Condizionamento Modulato del dolore (CMD). Nessuno studio ha rilevato correlazione significativa all'analisi multivariata. Vi è un'evidenza di qualità molto bassa (fase d'investigazione 2, punteggio abbassato per limitazione degli studi, imprecisione e bias di pubblicazione) che il profilo sensoriale determinato dal QST non sia correlato allo sviluppo di DPPC.

## 5. DISCUSSIONE

L'obiettivo di questa revisione era quello di analizzare i fattori preoperatori legati alla SC nei pazienti operati di PTA e PTG nello sviluppo di DPPC.

L'analisi dei risultati ottenuti è divisa in base alle due popolazioni di pazienti considerate.

### 5.1 PROTESI D'ANCA

Sono stati individuati sette fattori: dolore prechirurgico, dolore prechirurgico a riposo e durante il movimento, ansia, depressione, QST e severità radiologica dell'OA.

In base ai risultati ottenuti vi è un'evidenza di bassa qualità che il dolore preoperatorio a riposo sia correlato allo sviluppo di DPPC, vi è un'evidenza di qualità molto bassa che ansia e depressione siano correlate allo sviluppo di DPPC, vi è un'evidenza di qualità molto bassa che la severità radiologica dell'OA non sia un fattore di rischio per il dolore cronico. Per quanto riguarda il QST non è possibile giungere ad una conclusione, poiché dai due studi inclusi nella revisione risultano risultati contrastanti.

Dei quattro studi inclusi uno [78] riporta elevato rischio di bias per lo studio della popolazione e per l'aderenza allo studio, dimenticando di elencare i pazienti persi al follow-up e le motivazioni,

Il lavoro di Wylde [81] presenta limitazioni, in quanto anch'esso non descrive in modo approfondito il processo di follow-up e l'analisi dei dati non inclusi nelle statistiche conclusive; inoltre presenta una percentuale di pazienti persi del 22%. La media di pazienti persi al follow-up degli studi è del 15% con range 8-22%: considerato il cut-off del 20%, suggerito dalla letteratura per discriminare la qualità degli studi [83], è evidente come i risultati di Wylde siano da prendere con molta cautela.

La letteratura riporta che circa l'8-17 % dei pazienti riporta dolore a 4 anni dopo PTA [10]: la percentuale ricavata dai nostri studi è del 5%. Questo dato leggermente inferiore può essere spiegato con una minor durata del follow-up e con l'ipotesi che i pazienti che effettuano PTA, per la maggior parte, sono di età superiore ai 65 anni e presentano varie comorbilità che nel tempo possono peggiorare condizionando sia la percezione del dolore che la funzionalità. Problematiche legate al declino dello stato di salute a causa dell'invecchiamento possono determinare una diminuzione delle capacità psicofisiche, con il rischio di uno stile di vita sedentario, il quale è fattore predisponente l'insorgenza di dolore muscoloscheletrico [84]. Sembra che la percentuale dei pazienti con DPPC nei pazienti operati di PTA dipenda dal momento in cui viene effettuata la valutazione: fino a 6 mesi vi

è un aumento di questo valore tra il 26 e il 58 % [85], per poi ridursi ad un anno [79] e aumentare nuovamente negli anni successivi [10].

L'analisi di Hofstede et al. [58] è costruita su 5 studi e riporta risultati simili ai nostri riguardo l'influenza del dolore preoperatorio, concludendo che esso non sia un fattore correlato al DPPC. Nella sua revisione include lavori con un sample size inferiore a 200 e valuta anche la funzione e la qualità della vita all'interno degli outcomes primari, noi invece abbiamo selezionato studi con almeno 200 pazienti per ridurre il rischio di bias di confondimento. L'unico lavoro all'interno degli studi da noi inclusi che analizza il dolore preoperatorio [70] presenta un ampio sample size, ma la ridotta qualità metodologica limita la validità del risultato. È ipotizzabile che più l'intensità del dolore preoperatorio sia elevata, più vi sia la possibilità che si verifichino i fenomeni di sensibilizzazione centrale e periferica che abbiano analizzato nell'introduzione, riducendo la componente nocicettiva e tissutale che sottende la sintomatologia dolorosa.

Dalla nostra revisione risulta che il dolore a riposo sia correlato con l'intensità del DPPC: non esistono revisioni sistematiche che studino questo fattore di rischio.

Lo studio di Haverkamp [86] sembra confermare questa tendenza: i pazienti con PTA che prima della chirurgia avevano dolore notturno e a riposo, presentavano al follow-up punteggi peggiori nelle scale VAS e WOMAC. Tuttavia, il dolore a riposo potrebbe non essere correlato alla CS in quanto è un sintomo che ha anche cause periferiche: nei pazienti con OA la ricerca suggerisce soprattutto l'infiammazione articolare e la stimolazione dell'osso subcondrale [87]. Inoltre, il dolore da solo non può essere una manifestazione di SC ma deve essere associato ad altre caratteristiche: la sproporzione tra lo stimolo e la patologia, il pattern non meccanico e imprevedibile, la mancata risposta a fattori allevianti e aggravanti [88]. Lo studio di Sayers [79] incluso in questa revisione presenta una buona qualità metodologica e individua il dolore a riposo prechirurgico selezionando tra gli items proposti nella WOMAC quelli che fanno parte di questa categoria; ma questa scala di valutazione non è specifica per l'anca e quindi le risposte dei pazienti possono essere influenzate dalla possibile presenza di OA in altre articolazioni, mascherando la vera dimensione del cambiamento ottenuto con la PTA. Inoltre, la WOMAC è una scala multidominio che non esamina solo l'aspetto "dolore" e quindi la sua affidabilità nel misurare questo impairment è ridotta rispetto a scale specifiche.

Non sono disponibili studi in letteratura che analizzano l'influenza del dolore preoperatorio durante il movimento: il lavoro di Sayers [79] da noi valutato, non rileva associazione con il DPPC. Una motivazione di ciò può essere data sottolineando come il dolore durante il movimento sia stimolo-correlato e quindi potrebbe essere maggiormente condizionato da un input periferico piuttosto che da una modulazione centrale del dolore.

Dalla nostra analisi risulta un'evidenza di qualità molto bassa che depressione e ansia siano correlate allo sviluppo di DPPC: Vissers et al [59] invece non hanno rilevato alcuna evidenza, ricercando la motivazione nella grande eterogeneità delle misure utilizzate. Hofstede et al. [58] conclude che vi sia un'associazione fra depressione, ansia e dolore postchirurgico ma essa è basata su studi con alto rischio di bias e alta variabilità per le scale di misura del dolore utilizzate. Questa variabilità di risultati in letteratura può essere dovuta al sistema di misura utilizzato per valutare la presenza di ansia e depressione: nello studio di Rolfson [78] i ricercatori hanno usato il questionario EQ-5D che è uno strumento che valuta la qualità della vita primariamente e quindi può non essere adatto per valutare alterazioni dell'umore così specifiche. In altri studi infatti, vengono scelti soprattutto HADS e STAI che potrebbero avere maggiore affidabilità e potenza [89]. Un'altra motivazione plausibile potrebbe essere legata al fatto che ansia e depressione sono situazioni modificabili nel tempo e quindi il loro effetto negli studi prospettici, ove il periodo di follow-up può essere anche di parecchi mesi, potrebbe dipendere dall'oscillazione della loro intensità. In studi con altro disegno [90] si ritrova una forte associazione tra ansia, depressione e DPPC: non essendo soggetti alla variabile temporale essi riportano un'associazione significativa, valutata in un certo istante, senza l'osservazione al follow-up. Come osservato da Hassett et al. [91] nel loro studio, nei pazienti operati sia di PTA che di PTG l'ansia e la depressione sono mediati dal cambiamento nell'intensità del dolore dopo la chirurgia. Questo risultato mette in discussione la relazione di causalità tra dolore e sintomi emotivi dimostrando come non esista un rapporto univoco che sia in grado di spiegarne l'evoluzione.

È possibile aggiungere un'ulteriore motivazione che è legata alla variabilità dei criteri diagnostici utilizzati per l'identificazione di questi due quadri: la possibile contaminazione di elementi clinici comuni ad altri quadri come la catastrofizzazione e la fear-avoidance, può rendere meno facile, sia il riconoscimento di ansia e depressione, sia la loro esclusione dal quadro psicologico del paziente.

Ulteriori studi in futuro dovrebbero esaminare quali sono gli strumenti migliori per stimare la presenza di questi due quadri clinici nella popolazione di pazienti con OA.

Per quanto riguarda i risultati relativi al QST i risultati sono contrastanti fra loro e non possono portare ad una conclusione. In letteratura vi è un crescente interesse sull'utilizzo del QST nel predire il dolore postchirurgico, dopo che è stato evidenziato il suo potenziale nel predire la severità del dolore acuto post-chirurgia [92]. Nei setting chirurgici studiati vi è una conferma dell'ampia varietà di conclusioni e risultati [81]: sembra che via sia una normalizzazione dell'iperalgesia secondaria dopo PTA in alcuni studi [93] ma non sono stati eseguite revisioni sistematiche che rilevino un'associazione certa tra QST e DPPC. Una possibile spiegazione di questa situazione può essere dovuta alla ridotta capacità prognostica della maggior parte dei QST utilizzati, poiché essi sembrano essere correlati alla percezione dolorosa del momento ma non siano in grado di fornire informazioni

a lungo termine, in quanto la loro soglia può aumentare con la riduzione dell'esperienza dolorosa [93]. Lavori molto recenti hanno valutato la capacità prognostica di due misure incluse nel QST, ovvero ST e CMD, che sono segni associati a fenomeni di modulazione del dolore a livello centrale [94] ed è stata riportata una buona correlazione ( $R = 0.240$ ;  $P = 0.037$ ) con il DPPC a 12 mesi per la sola ST. Questo potrebbe indicare che all'interno della batteria di test del QST non tutte le misure hanno la stessa capacità prognostiche e non basta individuare la soglia dolorosa o la soglia dolorifica ai vari stimoli fisici applicati attraverso la cute; inoltre, i tests che analizzano i meccanismi di inibizione del dolore potrebbero avere una maggiore sensibilità nell'individuare i cambiamenti correlati alla modulazione centrale del dolore.

La severità radiografica dell'OA non sembra essere correlata al dolore postchirurgico: lo studio di Wylde [82] da noi incluso analizza il cambiamento pre/post e non l'outcome finale.

Hofstede et al [58] riportano invece una correlazione importante fra severità radiologica dell'OA e dolore, basata su lavori con basso rischio di bias; nella loro analisi qualitativa riscontrano tuttavia che in due studi [95; 96] questa associazione non sia confermata.

Questo risultato sembra essere un altro elemento a supporto della presenza di fattori associati a CS nell'OA, dato che l'alterazione periferica tissutale non fornisce informazioni sulla prognosi. Ancora una volta, è doveroso sottolineare come sia necessario implementare l'ottica biopsicosociale anche nella valutazione prechirurgica per poter stimare con maggiore sicurezza i risultati a lungo termine.

## 5.2 PROTESI DI GINOCCHIO

Sono stati individuati diciassette fattori di rischio: dolore prechirurgico, dolore prechirurgico a riposo, dolore prechirurgico durante il movimento, dolore neuropatico, dolore diffuso, durata del dolore, severità radiologica dell'OA, ansia, depressione, catastrofizzazione, stato mentale, kinesiofobia, fatica, percezione della malattia, stress, coping, aspettativa del dolore e QST.

Fra i fattori clinici vi è una moderata evidenza che l'intensità del dolore prechirurgico sia correlata allo sviluppo di DPPC, vi è un'evidenza di bassa qualità che la presenza di dolore durante il movimento sia associata al dolore cronico postchirurgico, vi è un'evidenza di qualità molto bassa che il dolore diffuso sia associato al DPPC.

Vi è un'evidenza di qualità molto bassa che la presenza di dolore a riposo, il dolore neuropatico, la durata del dolore e la severità radiografica non siano fattori di rischio per lo sviluppo di DPPC.

Tra i fattori legati alla modulazione cognitivo-emozionale vi è un'evidenza di qualità molto bassa che la kinesiofobia, l'aspettativa del dolore e il coping non adeguato siano fattori predittivi per lo sviluppo di DPPC. Vi è un'evidenza di qualità molto bassa che l'ansia, la depressione, la catastrofizzazione,

la fatica, la percezione della malattia e lo stress non siano fattori di rischio per lo sviluppo di dolore postchirurgico cronico dopo PTG. Riguardo allo stato mentale i risultati ottenuti non permettono di giungere ad una conclusione: i due studi analizzati sostengono affermazioni opposte.

Vi è un'evidenza di qualità molto bassa che il QST non sia un elemento predittivo per lo sviluppo di DPPC.

La media dei pazienti persi al follow-up è del 17,6 %, inferiore al cut-off già descritto in precedenza, ma il range è più ampio: dal 4 al 38 % con cinque studi che mostrano una percentuale superiore al 20 % [71; 73; 75; 80; 81].

I dati disponibili in letteratura indicano che circa il 20 % dei pazienti presentano DPPC [54]: questa percentuale sembra essere confermata anche dalla maggioranza dei nostri studi, in cui vengono riportate percentuali tra il 12 % e il 22%. Albayrak [69] tuttavia ha riportato una prevalenza del DPPC che aumenta sino al 66,7 % nel follow-up a 22 mesi: questa differenza può essere spiegata da una popolazione con maggior dolore alla base-line e con peggiori caratteristiche cliniche rispetto agli altri studi. Se si osservano i dati antropometrici, il 72 % dei pazienti rientra nel gruppo “moderata patologia sistemica” della classificazione dello stato fisico della Società Americana degli Anestesiologi (The American Society of Anesthesiologists physical status classification system). Un'altra motivazione potrebbe essere data dalla maggior presenza di fattori psicosociali nei pazienti inclusi nello studio e dalla totale assenza di persone che abbiano frequentato l'università: il grado d'istruzione infatti sembra avere un fattore protettivo nello sviluppo di DPPC [64].

La nostra revisione ha riscontrato un'associazione di moderata qualità tra il dolore prechirurgico e il DPPC: questo risultato è in linea con quelli di Longu et al. [64] e Lewis [31], che esegue anche una analisi quantitativa. Sebbene l'intensità del dolore non possa essere individuata come discriminante della presenza di SC, essa può innescare meccanismi di modulazione centrale, soprattutto quando è presente un fattore temporale importante.

A questo punto sarebbe necessario capire quale sia la strategia migliore da adottare chirurgicamente: se operare i pazienti con un livello di dolore che permetta loro di ottenere un outcome migliore, oppure operarli quanto prima per evitare un peggioramento della sintomatologia clinica.

Il dolore a riposo prechirurgico non sembra correlare allo sviluppo di DPPC: questo dato contrasta con quello riportato da Baert et al. [54] nel loro review; gli autori tuttavia sembrano mettere in discussione quest'affermazione poiché sostengono che possa interpretarsi come un elemento puramente suggestivo di modulazione centrale in quanto il dolore a riposo può essere maggiormente espressione di cause tissutali legate all'OA.

Vi è un'evidenza di bassa qualità che il dolore durante il movimento prima della chirurgia sia correlato a DPPC: lo studio di Noiseux [75] riporta un Odd Ratio (OR) con valore 10, che indica il rischio dieci

volte maggiore di avere dolore postchirurgico in presenza di dolore severo durante un test di estensione del ginocchio da seduto, rispetto ai pazienti asintomatici a questa valutazione. Questo risultato va interpretato con cautela alla luce della grande percentuale di pazienti persa al follow-up (38%) e alla natura poco funzionale del test utilizzato: infatti la scelta di utilizzare un metodo riproducibile che misura l'intensità del dolore solo durante un singolo movimento di estensione e flessione del ginocchio, impedisce di indagare il dolore durante movimenti più funzionali come il cammino, le scale o alzarsi dalla sedia. Lo studio di Sayers [79] invece discrimina gli items della WOMAC che riguardano attività di movimento per l'analisi di questo studio: il limite è che questa scala di valutazione non è specifica per il dolore e non analizza solo l'articolazione del ginocchio. Probabilmente una motivazione di questa associazione può essere dovuta alla kinesiofobia associata, sostenuta da false credenze per le quali il movimento possa peggiorare il danno strutturale. Il dolore neuropatico non sembra correlare al DPPC: non vi sono revisioni sistematiche che abbiano preso in considerazione questo aspetto prima.

I pochi studi disponibili [77] indicano come attorno al 6 % il gruppo di pazienti con dolore neuropatico prima della PTG: una percentuale molto bassa che tuttavia meriterebbe più attenzione in quanto una gestione migliore di questi pazienti potrebbe ridurre l'incidenza del DPPC. La percentuale di pazienti con dolore neuropatico è del 15,3 % nello studio di Albayrak [69], a 22 mesi dalla chirurgia e del 25 % ad un anno dall'intervento, nel lavoro di Rice [77]: queste percentuali sembrano essere in linea con i dati riportati da Drosos et al [97] che osserva un progressivo ridursi della prevalenza nel tempo, arrivando al 6 % a quattro anni dall'intervento chirurgico.

Vi è un'evidenza di qualità molto bassa che il dolore diffuso sia correlato al DPPC: questo dato conferma quanto analizzato da Lewis [31] nella sua revisione. La presenza di dolore diffuso è indice di iperalgesia secondaria e di sensibilizzazione diffusa che può indicare potenzialmente chi è predisposto allo sviluppo di dolore cronico. Manca tuttavia, uno strumento clinico riconosciuto per analizzarla: anche fra i tre studi della nostra revisione vengono utilizzate misure diverse.

Un'indicazione può arrivare da uno studio recente [98] che ha utilizzato il Widespread Pain Index (WPI) per valutare il DPPC in pazienti con PTA e PTG. Il WPI è parte di un questionario di valutazione per i pazienti con fibromialgia denominato Fibromyalgia Survey Criteria.

La durata del dolore come fattore predittivo è analizzata in un solo studio ove non vi è associazione con il DPPC e in letteratura non vi sono revisioni sistematiche che studino questo fattore di rischio.

La mancata correlazione può spiegarsi attraverso un minimo rapporto esistente tra SC e longevità della sensazione dolorifica, insieme al fatto che questo mantenersi del dolore possa essere legato ad un processo periferico di persistente mantenimento dell'infiammazione articolare. Mancano tuttavia studi che analizzino questo elemento in modo più approfondito.

Vi è un'evidenza di qualità molto bassa che la severità radiografica dell'OA non sia correlata allo sviluppo di DPPC: non sono state rilevate in letteratura revisioni sistematiche che avessero analizzato l'argomento. Lo studio di Wylde [82] sottolinea come i pazienti con basso grado di OA nella scala Kellgren & Lawrence e dolore diffuso rispondano meno bene alla chirurgia rispetto a coloro che mostrano lo stesso grado di OA e minor iperalgesia, suggerendo in questo un ruolo della SC che tuttavia necessita di ulteriori lavori per essere confermato o meno.

Analizzando i fattori legati alla modulazione cognitivo-emozionale, vi è evidenza di bassa qualità che la kinesiofobia sia in grado di predire il DPPC. Il risultato è in contrasto con quello di Baert et al. [54] dove l'associazione fra le due variabili non è riportata in nessuno dei quattro studi analizzati.

In questo caso la differenza può essere dovuta al fatto che nella nostra revisione abbiamo trovato solo un lavoro che rispondesse ai criteri d'inclusione e quindi siano necessari un numero maggiore di lavori per capire quale sia la relazione. Anche Vissers et al. [59] non hanno trovato alcuna correlazione tra kinesiofobia e DPPC; tuttavia è noto come alcune variabili psicologiche possano determinare ipervigilanza verso sensazioni come il tocco e il movimento e interferire con i sistemi di modulazione del dolore discendenti attraverso l'attività nelle aree cerebrali deputate all'anticipazione, all'attenzione agli aspetti emozionali del dolore [99].

Vi è un'evidenza di qualità molto bassa che un coping inadeguato sia un fattore di rischio per il dolore cronico dopo PTG. Anche la revisione di Baert [54] è in linea con questo risultato, mentre Vissers et al. [59] non hanno riscontrato alcuna associazione significativa. Strategie di coping inadeguate e passive portano ad un circolo vizioso che alimenta inattività e credenze, le quali attivano i processi cognitivi di modulazione centrale del dolore [99].

Vi è un'evidenza di qualità molto bassa che l'aspettativa del dolore sia correlata allo sviluppo di DPPC. Sebbene la letteratura mostri risultati discordanti [59] è stato ormai ampiamente dimostrato il ruolo dell'aspettativa, sia nella percezione del dolore, che negli effetti dei trattamenti sanitari tramite l'effetto placebo. L'influenza dell'aspettativa modula l'attività delle porzioni nocicettive dell'insula, della corteccia cingolata anteriore e del talamo che sono strettamente collegate ad aree cerebrali sede di processi cognitivi superiori, quali giudizio e critica, come la corteccia prefrontale dorso-laterale e la corteccia orbito-frontale [100].

Vi è un'evidenza di qualità molto bassa che l'ansia prechirurgica non sia correlata allo sviluppo di DPPC; questo risultato è in linea con i dati riportati da due review in letteratura [54; 59] dove si riscontra che l'ansia non sembra avere un'associazione così chiara con lo sviluppo di dolore cronico dopo PTG. Longu [64] invece conclude che l'ansia sia un fattore determinante nell'instaurarsi di DPPC. Sembra che la difficoltà nell'individuazione del rapporto fra queste due variabili sia dovuta anche all'ampia eterogeneità negli studi sulle scale di misura utilizzate: questa variabilità può in parte

spiegare la mancanza di un inquadramento chiaro per l'ansia, che può manifestarsi anche nella preoccupazione del dolore e del miglioramento della propria condizione di vita.

Analogamente vi è un'evidenza di qualità molto bassa che la depressione prechirurgica non sia un fattore di rischio per il DPPC dopo PTG. Nel lavoro di Baert [54] l'evidenza disponibile è conflittuale: in molti lavori dove l'analisi univariata è significativa, quella multivariata non conferma il rapporto indipendente della depressione. La metanalisi di Lewis [31] è nel solco dei risultati proposti da Vissers [59]: entrambi non riconoscono una correlazione indipendente della depressione sul DPPC. Anche in questo caso il lavoro di Longu [64] fornisce risultati diversi: viene infatti rilavata associazione fra la depressione prechirurgica e il dolore cronico. La spiegazione della correlazione viene attribuita ad una minor compliance nel percorso riabilitativo e quindi alla percezione di un outcome peggiore.

Questa motivazione tuttavia non basta per spiegare il rapporto con il dolore cronico; è necessario ancora una volta sottolineare come svolga un ruolo fondamentale tutta la modulazione centrale del dolore, in questo caso mediata dalla riduzione dei sistemi monoaminergici che regolano l'attività del sistema limbico [101], fondamentale nella processazione dello stimolo doloroso. È necessario inoltre sottolineare l'ampia variabilità delle scale di valutazione utilizzate sia nelle revisioni in letteratura, che all'interno della nostra: diventa indispensabile cercare di uniformare gli strumenti identificativi, cercando di individuare quelli più sensibili a questo disturbo nella fascia anziana della popolazione. Vi è un'evidenza di qualità molto bassa che la catastrofizzazione del dolore non sia correlata all'insorgenza del DPPC: sui 3 studi individuati solo uno [62] riporta un'analisi multivariata significativa. Questo risultato è in contrasto con i dati presenti in letteratura, ove tutte le revisioni sistematiche disponibili riportano una forte associazione della catastrofizzazione con il dolore cronico postchirurgico. Un lavoro del 2015 [30] analizza in modo specifico questa relazione e conferma quanto già sostenuto dai precedenti studi. Una possibile spiegazione di questa divergenza deriva dalla ridotta qualità degli studi da noi inclusi, che non riportano associazioni significative [75; 77]; un'altra possibile causa è che la catastrofizzazione del dolore è un'esperienza multidimensionale che racchiude elementi di ruminazione, magnificazione e impotenza [30]. Tutti gli studi hanno utilizzato la PCS per valutarla ma nell'analisi postchirurgica sono state inserite variabili precliniche come ansia e depressione che possono contenere alcuni aspetti della catastrofizzazione e rendere più difficile la sua individuazione come quadro psicologico definito.

Vi è un'evidenza di qualità molto bassa che la fatica non sia un elemento predittivo del DPPC nei pazienti con PTG. Non sono presenti in letteratura revisioni sistematiche che abbiano considerato questa variabile e quindi questo è il primo lavoro che ha cercato di studiarla. Lo studio di Lindberg [72] ha scelto la LFS per analizzarla: lo strumento potrebbe essere non adatto allo scopo, in quanto la

scala è stata validata in popolazioni con patologie oncologiche e infezione da immunodeficienza acquisita (HIV) [102] e quindi sarebbe necessario studiare i valori psicométrici su pazienti con OA. Vi è un'evidenza di qualità molto bassa che la percezione della malattia sia un elemento predittivo del DPPC nei pazienti con PTG. Solo la revisione di Vissers [59] include studi che hanno analizzato questo aspetto psicologico e il risultato coincide con il nostro. Gli studi da loro analizzati utilizzano per la valutazione della percezione della malattia una “Likert Scale” mentre Lindberg [72] ha scelto il BIPQ, che non è stato mai validato nella popolazione di pazienti con OA. La mancanza di associazione con il DPPC può essere spiegata con il fatto che entrambi gli strumenti non abbiano buone capacità psicométriche nell'analizzare il fenomeno nei pazienti con PTG, sebbene la “Likert Scale” venga utilizzata in molti ambiti della ricerca medico-scientifica. La percezione alterata del corpo è uno degli aspetti legati alla CS, favorita dal persistere di sensazioni anormali e all'apparenza non collegabili a fattori chiari: in futuro sarebbero auspicabili studi con largo sample size che provino a fare ulteriore chiarezza su questo elemento.

Vi è un'evidenza di bassa qualità che lo stress preoperatorio non sia correlato all'insorgenza del dolore cronico dopo PTG. Il risultato è in linea con quello di Vissers [59], quale individua un unico lavoro [102] nel quale viene utilizzata la scala “Perceived Stress”. Una possibile spiegazione di questa mancanza di correlazione è sia data dalla natura multidimensionale dello stress, sia dall'età media della popolazione sottoposta a PTG che, nella maggior parte degli studi, è composta da persone in età pensionabile, ove gli stressors della vita lavorativa sono ridotti e la cui vita è caratterizzata da una routine maggiore rispetto a chi è più giovane.

Vi è un'evidenza conflittuale riguardo allo stato mentale preoperatorio come fattore correlato allo sviluppo di DPPC: non è possibile pertanto giungere ad una conclusione. La maggior parte delle revisioni sistematiche analizzano questo elemento: Lewis [31] rileva una correlazione significativa nella sua meta-analisi, mentre a risultati opposto giungono le conclusioni di Longu [64] e Vissers [59]. Anche in questo caso l'eterogeneità dei risultati può essere spiegata dall'ampio numero di strumenti utilizzati in letteratura per valutarla: prendendo in considerazione gli studi da noi inclusi, Dave [70] utilizza il MHI-5 mentre Lingard [72] la sottosezione Mental Health dell'SF-36.

I questionari multidominio sulla qualità della vita come l'SF-36 sono stati proposti in parecchi lavori nei pazienti con OA e quindi potrebbero avere una maggior potenza nell'analisi di questo fenomeno.

Vi è un'evidenza di qualità molto bassa che il QST non sia correlato allo sviluppo di DPPC nei pazienti con PTG. Questo risultato differisce da quello di Baert [54], in cui viene sottolineato come segni di dolore diffuso quali PPT, la pressione dolorifica al calore (PDC) e la soglia elettrica di dolore (SED), siano in grado di predire maggior dolore postoperatorio. Nei quattro studi [75; 77; 81; 82] da noi inclusi solo Rice [77] ha rilevato una correlazione significativa; in tutti i lavori è stata misurata la

PPT a livello della faccia volare dell'avambraccio controlaterale al ginocchio operato. Noiseux [75] ha valutato anche la MCD e la pressione dolorifica al calore (PDC) mentre Rice [77] ha valutato sia la MCD che la ST. Una review del 2011 di Abrishami [104] analizza la correlazione fra la sensibilità agli stimoli dolorifici e il dolore postchirurgico: all'interno degli studi analizzati ne riporta uno di Lundblad [105] in cui si conclude che la SED prechirurgica è correlata a un rischio nove volte maggiore di sviluppare DPPC. La revisione include tipi di chirurgia diverse concludendo che l'unico test del QST che sembra avere una maggiore capacità predittiva è il SED.

Questa affermazione va tuttavia contestualizzata all'interno dell'ambito chirurgico generale studiato dalla revisione sistematica, in cui si sottolinea l'ulteriore necessità di studi approfonditi con analisi multivariate per stabilire il peso dei QST rispetto ad altri fattori predittivi di DPPC. Come già accennato a proposito degli studi sulla PTA, recentemente molti lavori hanno valutato l'utilizzo di questi strumenti, nati nell'ambito di ricerca, come strumenti predittivi.

I risultati sono, ancora una volta, contrastanti: alcuni evidenziano un aumento della soglia dolorifica in seguito a PTG [106], altri sostengono l'esistenza di una correlazione, come Petersen [107] che recentemente ha rilevato una forte associazione tra la ST preoperatoria e il DPPC a 12 mesi dopo PTG. L'elemento più importante che limita l'applicazione dei QST nei setting clinici è l'assenza di valori di cut-off che determinino la presenza/assenza di patologia: non sono al momento disponibili nati normativi che permettano di individuare le persone con alterato profilo sensoriale.

Studi al riguardo sono necessari.

È evidente come vi sia uno squilibrio in letteratura negli studi che analizzano PTG e PTA, nettamente a favore del primo gruppo: i fattori prognostici analizzati per i pazienti con protesi d'anca sono esigui, così come gli studi inclusi. Una motivazione di questa situazione può essere trovata nella minore percentuale di pazienti con DPPC in seguito a PTA rispetto a quelli con PTG [12]: questo può aver spinto ricercatori e clinici ad una analisi maggiore verso l'intervento di protesica del ginocchio.

Tuttavia, essendo i due interventi chirurgici molto simili come incidenza annuale [4] e considerando che la percentuale di DPPC a quattro anni dall'intervento viene a sovrapporsi [12], la motivazione data sopra appare parziale e non chiarificatrice della situazione.

I risultati discussi sopra devono tenere conto di molti limiti: la grande eterogeneità degli studi rispetto agli outcomes utilizzati, alle diverse scale di valutazione scelte per analizzare i fattori di rischio e alle diverse analisi statistiche effettuate. Il fallimento nell'adottare misure standardizzate dell'intensità del dolore, valutando il raggiungimento o meno del minimo cambiamento clinicamente significativo (minimally clinical important difference, MCID) impedisce il confronto dei risultati.

L'unico che analizza questo fattore è Dave [70]: all'interno della discussione sottolinea che l'88% dei pazienti inclusi nello studio ha raggiunto il MCID per la sezione Pain della WOMAC e che questa percentuale scende fino al 77 % nel gruppo di coloro che mostravano dolore diffuso prechirurgico. Anche la scelta degli strumenti di misurazione ha evidenziato notevoli lacune: in molti studi il dolore è stato valutato tramite la WOMAC che è una scala di valutazione multidominio, non specifica per anca e ginocchio. Cambiamenti minimi potrebbero non essere stati realmente percepiti, in quanto le domande si riferiscono anche ad attività che possono coinvolgere poco le grandi articolazioni degli arti inferiori.

In futuro è auspicabile che vengano utilizzate scale di misura adeguate e specifiche per valutare il dolore. Allo stesso modo, in parecchi studi fattori predittivi poco studiati in letteratura come l'aspettativa del dolore, la percezione della malattia, la fatica sono stati analizzati con strumenti di misurazione non validati per la popolazione di pazienti con OA [102]; si evidenza quindi la necessità di uno sforzo ulteriore della ricerca per individuare quali siano quelli più adatti all'oggetto della misurazione.

Dal punto di vista statistico, non tutti gli studi hanno riportato le misure di stima e gli intervalli di confidenza per i fattori di rischio non significativi, limitando la possibilità di confronto e incorrendo così nel bias di pubblicazione. Anche la non omogeneità dei fattori confondenti all'interno delle analisi multivariate ha aumentato l'eterogeneità dei lavori. La maggior parte degli elementi analizzati era legata a fattori socioculturali e antropometrici e non tutti gli studi hanno inserito i vari fattori psicosociali per spiegare la varianza osservata.

Nessuno dei lavori inclusi ha inserito nell'analisi multivariata la terapia antidolorifica che è un elemento sempre presente nel periodo postchirurgico: tipo di farmaco, dose e periodo di utilizzo sono fattori che non possono essere dimenticati all'interno dello studio del DPPC. Per migliorare la raccolta dati, Burns [30] incoraggia l'adozione dell'"Initiative on Methods, Measurement and Pain Assessment in Clinical Trials consensus guidelines" [108] per l'analisi degli outcome legati al dolore negli studi clinici randomizzati controllati, negli studi di coorte e negli studi caso-controllo. La mancanza di tutti questi elementi ha precluso la possibilità di effettuare una meta-analisi.

### 5.3 LIMITI DELLA REVISIONE

I limiti di questo lavoro riguardano la lingua, poiché abbiamo incluso solo articoli in inglese e italiano, sebbene vada sottolineato come la maggior parte della letteratura scientifica scritta in lingua anglosassone; l'utilizzo di sole tre banche dati per la ricerca degli articoli; la valutazione della qualità

interna degli studi e dell'evidenza disponibile fatta da un unico autore; la possibilità che alcuni articoli inclusi siano esposti al bias di pubblicazione per la mancata presentazione dei dati non significativi; la grande eterogeneità del campione di lavori che non ha reso possibile una valutazione quantitativa dei dati.

## 5.4 PUNTI DI FORZA DELLA REVISIONE

I punti di forza di questa revisione sono nella rigorosa strategia di ricerca con cui è stata eseguita, nel solco delle indicazioni contenute nel PRISMA Statement; nell'ampio numero di lavori trovati attraverso la consultazione delle tre banche dati scelte; nell'utilizzo del sistema GRADE per effettuare un giudizio sulla qualità dell'evidenza disponibile; nell'ampio numero di fattori prechirurgici analizzati, soprattutto per quanto riguarda i pazienti con PTG.

## 5.5 IMPLICAZIONI PER LE FUTURE RICERCHE.

Nonostante le limitazioni, questo lavoro ha importanti implicazioni per la pratica clinica: l'approccio biopsicosociale nell'ambito chirurgico ortopedico può portare a outcomes migliori. Dovrebbe diventare parte della valutazione prechirurgica la percezione delle aspettative del paziente, la tipologia di dolore (utilizzando gli strumenti proposti e validati dalla letteratura [109]) e un colloquio psicologico attraverso la somministrazione di questionari validati nella popolazione di pazienti con OA.

Weinrib et al. [110] hanno esaminato tutti gli strumenti psicologici disponibili come supporto per i pazienti a rischio di sviluppare DPPC e sottolineano come le future ricerche debbano tenere conto di monitorare gli effetti dei fattori a lungo termine (oltre un anno) e individuare sottogruppi di pazienti con le medesime traiettorie di dolore per poter identificare un fenotipo maggiormente responsivo ad una determinata terapia.

I risultati della revisione suggeriscono che in alcuni pazienti, in attesa di intervento di PTA o PTG con elementi legati alla SC, siano auspicabili interventi prechirurgici come la Cognitive-Behavioral Therapy (Graded Exposure e Graded Activity) o l'educazione alla neuroscienza del dolore.

L'evidenza disponibile supporta il loro utilizzo in pazienti con dolore muscoloscheletrico cronico [111], mentre i primi studi sull'applicazione di queste strategie nei pazienti con PTG sembrerebbero dare buoni risultati [112].

Ulteriori lavori sono necessari, soprattutto nei pazienti con PTA, ove la letteratura mostra ancora lacune, per chiarire la forza dell'associazione tra i fattori di modulazione centrale del dolore e lo sviluppo di DPPC.

In prospettiva, lo sforzo della ricerca dovrebbe essere quello di realizzare uno strumento con alta sensibilità e specificità che permetta di distinguere i profili ad alto rischio di fallimento per la risoluzione del dolore: questo Clinical Prediction Rules potrebbe essere in grado di stabilire coloro che necessitano di ulteriori terapie, sia farmacologiche che comportamentali/educazionali prima di sottoporsi alla chirurgia, e i pazienti che invece, è preferibile vengano curati in modo conservativo per uno squilibrio nel rapporto rischio/beneficio dell'intervento.

Dato che il 50 % dei pazienti operati di PTG che vengono sottoposti a una revisione protesica sulla base del dolore percepito, continua a sperimentarlo e spesso con un'intensità più elevata di quella iniziale [113], individuare i pazienti a rischio di fallimento chirurgico avrebbe un importante effetto contenitivo sulla spesa sanitaria, migliorando l'efficienza nella gestione di una patologia così diffusa come l'OA.

## **6. CONCLUSIONI**

Nei pazienti sottoposti a PTA vi è un'evidenza di bassa qualità che il dolore a riposo sia correlato a DPPC; vi è inoltre un'evidenza di qualità molto bassa che ansia e depressione siano predittive di dolore postchirurgico.

Nei pazienti sottoposti a PTG vi è un'evidenza di qualità moderata che il dolore prechirurgico sia correlato a DPPC; vi è un'evidenza di bassa qualità che il dolore prechirurgico durante il movimento sia predittivo di DPPC; vi è un'evidenza di qualità molto bassa che prima della chirurgia, la presenza di dolore diffuso, di kinesiofobia, di coping inadeguato e di una peggiore aspettativa del dolore sia correlata allo sviluppo di dolore postchirurgico a lungo termine.

La qualità degli studi individuati è bassa/moderata ed è presente ampia eterogeneità per quanto riguarda misure di outcomes, misure predittive, analisi statistiche e follow-up registrato; inoltre la ridotta letteratura che analizza i fattori legati alla CS nei pazienti con PTA è un fattore che suggerisce ulteriore cautela nella generalizzazione dei risultati.

Ulteriori studi, condotti con maggiore rigorosità metodologica sono necessari al fine di poter costruire uno strumento di valutazione del rischio di DPPC efficace.

### **6.1 FONTI DI FINANZIAMENTO E CONFLITTI D'INTERESSE.**

Non sono stati ricevuti finanziamenti e non sono riportati conflitti d'interesse.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011;377(9783):2115-2126.
2. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet* 2005;365(9463): 965-973.
3. Woolf AD. The bone and joint decade. strategies to reduce the burden of disease: The Bone and Joint Monitor Project. *J Rheumatol Suppl* 2003; 67: 6-9.
4. Turkiewicz A, Petersson IF, Björk J, Hawker G, Dalhberg LE, Lohmander LS, Englund M. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a population-based study with projections to year 2032. *Osteoarthr Cartil.* 2014;22(11): 1826-1832.
5. European Medical Agency (EMA); Guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis, 2010. <http://www.ema.europa.eu>.
6. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, Dragomir A, Kalsbeek WB, Luta G, Jordan JM. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1207-13.
7. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, Dragomir A, Kalsbeek WB, Luta G, Jordan JM. One in four people may develop symptomatic hip osteoarthritis in his or her lifetime. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 1372-9
8. Skou ST, Roos EM, Laursen MB, Rathleff MS, Arendt-Nielsen L, Simonsen O, et al. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *N Engl J Med.* 2015;373: 1597–1606.
9. Nikolajsen L, Brandsborg B, Lucht U, Jensen TS, Kehlet H. Chronic pain following total hip arthroplasty: a nationwide questionnaire study. *Acta Anaesthesiol Scand*, Vol. 50. England, 2006. pp. 495-500.
10. Singh JA, Lewallen D. Predictors of pain and use of pain medications following primary Total Hip Arthroplasty (THA): 5,707 THAs at 2-years and 3,289 THAs at 5-years. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11:90.
11. Scott CE, Howie CR, MacDonald D, Biant LC. Predicting dissatisfaction following total knee replacement: a prospective study of 1217 patients. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92: 1253-1258.

12. Beswick AD, Wylde V, Gooberman-Hill R, Blom A, Dieppe P. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. *BMJ Open* 2012;2(1): e000435.
13. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl* 1986; 3: S1-S266.
14. Baker PN, van der Meulen JH, Lewsey J, Gregg PJ. The role of pain and function in determining patient satisfaction after total knee replacement. Data from the National Joint Registry for England and Wales. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89: 893-900.
15. Woolhead GM, Donovan JM, Dieppe PA. Outcomes of total knee replacement: a qualitative study. *Rheumatology* 2005; 44: 1032-1037.
16. Wylde V, Dieppe P, Hewlett S, Learmonth ID. Total knee replacement: is it really an effective procedure for all? *Knee* 2007; 14: 417-423.
17. Taylor JM, Gropper MA. Critical care challenges in orthopedic surgery patients. *Crit Care Med* 2006; 34: S191-199.
18. Pola E, Papaleo P, Santoliquido A, Gasparini G, Aulisa L, De Santis E. Clinical factors associated with an increased risk of perioperative blood transfusion in nonanemic patients undergoing total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86: 57-61.
19. Postler A, Lützner C, Beyer F, Tille E, Lützner J. Analysis of total knee arthroplasty revision causes. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018; 19: 55.
20. Capòn-Garcia D, Lòpez-Pardo A, Alves-Pérez MT. Causas de cirugía de revisión en artroplastia total de cadera. Análisis epidemiológico retrospectivo. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2016; Ahead of Print.
21. Labek G, Thaler M, Janda W, Agreiter M, Stöckl B. Revision rates after total joint replacement. Cumulative results from Worldwide Joint Register Datasets. *J Bone Joint Surg Br* 2011; 93-B: 293-297.
22. Oduwole KO, Sayana MK, Onayemi F, McCarthy T, O'Byrne J. Analysis of revision procedures for failed unicompartmental knee replacement. *Ir J Med Sci* 2010; 179: 361-364.
23. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain.* 2011; 152: 566–572.

24. Sanchez-Santos MT, Garriga C, Judge A, et al. Development and validation of a clinical prediction model for patient-reported pain and function after primary total knee replacement surgery. *Sci Rep* 2018; 8: 3381.
25. Baker PN, Deehan DJ, Lees D, Jameson S, Avery PJ, Gregg PJ *et al.* The effects of surgical factors on early patient-reported outcome measures (proms) following total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94: 1058-1066.
26. Alattas SA, Smith T, Bhatti M, Wilson-Nunn D, Donell S. Greater pre-operative anxiety, pain and poorer function predict a worse outcome of a total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017 11:3403-3410.
27. Nijs J, Roussel N, Paul van Wilgen C, Koke A, Smeets R. Thinking beyond muscles and joints: therapists' and patients' attitudes and beliefs regarding chronic musculoskeletal pain are key to applying effective treatment. *Man Ther* 2013; 18: 96-102.
28. Khatib Y, Jenkin D, Naylor JM, Harris IA. Psychological Traits in Patients Waiting for Total Knee Arthroplasty. A Cross-sectional Study. *J Arthroplasty*. 2016 Aug; 31:1661-6.
29. Buijs LD, Van Beers LWAH, Scholtes VAB, Pastoors T, Sprague S, Poolman RW. Predictors of physical functioning after total hip arthroplasty: a systematic review. *BMJ Open* 2016; 6: e010725.
30. Burns LC, Ritvo SE, Ferguson MK, Clarke H, Seltzer Z, Katz J. Pain catastrophizing as a risk factor for chronic pain after total knee arthroplasty: a systematic review. *J Pain Res.* 2015; 8: 21-32.
31. Lewis GN, Rice DA, McNair PJ, Kluger M. Predictors of persistent pain after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2015; 114: 551-61.
32. Woolf CJ, Costigan M. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 7723–7730.
33. Hannah MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and the knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2000; 27: 1513-1517.
34. Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 116-119.

35. Arendt-Nielsen L. Pain sensitization in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35 (Suppl. 107): S68-S74.
36. Lee YC, Lu B, Barthon JM, Haythornthwaite JA, Smith MT, Page GG, Edwards RR. Pain sensitivity and pain reactivity in osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 320-327.
37. Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, Dieppe P. Somatosensory abnormalities in knee OA. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 535-543.
38. Bajaj P, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study. *Pain* 2001; 93: 107–14.
39. Imamura M, Imamura ST, Kaziyama HH, Targino RA, Hsing WT, de Souza LP, Cutait MM, Fregni F, Camanho GL. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1424–31.
40. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, Graven-Nielsen T. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain* 2010; 149: 573-581.
41. Schaible HG, Ebersberger A, Von Banchet GS. Mechanism of pain in arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 343-354.
42. Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Julyan PJ, Boger E, Watson A, Boyle Y, El-Deredy W, Jones AK. Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and fear. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr; 56:1345–54.
43. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, Marreiros SSP, Steuljens M. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2016; 17: 425
44. Lluch Girbes E, Nijs J, Torres-Cueco R, Lopez-Cubas C. Pain treatment for patients with osteoarthritis and central sensitization. *Phys Ther* 2013; 93: 842-851.
45. Woolf CJ. Central sensitization: implications for diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011; 152 (3 Suppl): S2-S15.
46. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1333-1343.

47. Kidd B. Mechanisms of pain in osteoarthritis. *HSSJ* 2012; 8:26-28.
48. Wippert PM, Wiebking C. Stress and alterations in the pain matrix: a biopsychological perspective on back pain and its prevention and treatment. *Int J. Environ. Res. Public Health* 2018; 15: 785.
49. Baliki MN, Petre B, Torbey S, Hernmann KM, Huang L, Schnitzer TJ, Field HL, Apkarian AV. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat. Neurosci* 2012; 15:1117-1119.
50. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, Chialvo DR. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci* 2008; 28: 1398-1403.
51. Bourke JH, Langford RM, White PD. The common link between functional somatic syndromes may be central sensitization. *Journal of Psychosomatic Research* 2015; 78:228-236.
52. Meeus M, Nijs J, Van de Wauwer N, Toeback L, Truijen S. Diffuse noxious inhibitory control is delayed in chronic fatigue syndrome: an experimental study. *Pain* 2008; 139: 439-448.
53. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychological explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 465-473.
54. Baert IAC, Lluch Girbes E, Mulder T, Nijs J, Noten S, Meeus M. Does presurgical modulation of pain influence outcome after total knee replacement? A systematic review. *Osteoarthritis and Cartilage* 2016; 24: 213-223.
55. Brosschot JF. Cognitive-emotional sensitization and somatic health complaints. *Scand J Psychol* 2002; 43: 113-121.
56. Sullivan M, Tanzer M, Stanish W, Fallaha M, Keefe FJ, Simmonds M, Dunbar M. Psychological determinants of problematic outcomes following Total Knee Arthroplasty. *Pain* 2009; 143:123–9.
57. Somers TJ, Keefe FJ, Godiwala N, Hoyler GH. Psychological factors and the pain experience of osteoarthritis patients: new findings and new directions. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 501-506.
58. Hofstede SN, Gademan MG, Vliet Vieland TPM, Nelissen RGHH, Marang-van de Mheen P. Preoperative predictors for outcomes after total hip replacement in patients with osteoarthritis: a systematic review. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2016; 17 (1): 212.
59. Vissers MM, Bussmann JB, Verhaar JAN, Busschbach JJV, Bierma-Zeinstra SMA, Reijman M. Psychological factors affecting the outcome of total hip and knee arthroplasty: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 576-588.

60. Kremers HM, Larson DR, Crowson CS, Kremers WK, Washington MS, Steiner CA, Jiranek WA, Berry DJ. Prevalence of Total hip and Knee replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am* 2015; 97: 1386-1397.
61. Murphy SL, Lyden AK, Phillips K, Clauw DJ, Williams DA. Association between pain, radiographic severity and centrally-mediated symptoms in women with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 1543-1549.
62. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283 (15): 2008-2012.
63. Harmelink KEM, Zeegers AVCM, Hullegie W, Hoogeboom TJ, Nijhuis-van der Sanden MWG, Staal JB. Are there prognostic factors for one-year outcome after total knee arthroplasty? A systematic review. *The Journal of Arthroplasty* 2017; 32: 3840-3853.
64. Longu E, Vendittoli PA, Desmeules F. Preoperative determinants of patient-reported pain and physical function levels following total knee arthroplasty: a systematic review. *The Open Orthopaedics Journal* 2016; 10: 213-231.
65. Ibrahim MS, Khan MA, Nizam I, Haddad FS. Peri-operative interventions producing better functional outcomes and enhanced recovery following total hip and knee arthroplasty: an evidence-based review. *BMC Med* 2013; 11: 37.
66. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 264-269. W264.
67. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Cotè P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013; 158: 280-286.
68. Huguet A, Hayden JA, Stinson J, McGrath PJ, Chambers CT, Tougas ME, et al. Judging the quality of evidence in reviews of prognostic factors research: adapting the GRADE framework. *Syst Rev* 2013; 2: 71.
69. Albayrak I, Apiliogullari S, Erkocak OF, Kavalci H, Ozerbil OM, Levendoglu F. Total knee arthroplasty due to knee osteoarthritis: risk factors for persistent postsurgical pain. *Journal of the National Medical Association* 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnma.2016.08.008>.

70. Dave AJ, Faith Selzer MPH, Losina E, Usiskin I, Collins JE, Lee YC, Band P, Dalury DF, Iorio R, Kindsfater K, Katz JN. The association of pre-operative body pain diagram scores with pain outcomes following total knee arthroplasty. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 25(5): 667-675.
71. Filardo G, Merli G, Roffi A, Marcacci T, Berti Ceroni F, Raboni D, Bortolotti B, Kon E, Marcacci M. Kinesiophobia and depression affect total knee arthroplasty outcome in a multivariate analysis of psychological and physical factors on 200 patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017; 25: 3417-3423.
72. Lindberg MF, Miaskovski C, RustØen T, Rosseland LA, Cooper BA, Lerdal A. Factors that can predict pain with walking, 12 months after total knee arthroplasty. A trajectory analysis of 202 patients. *Acta Orthopaedica* 2016; 87(6): 600-606.
- 73 Lingard EA, Riddle DL. Impact of psychological distress on pain and function following knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 1161-1169.
74. Lopez-Olivo MA, Landon GC, Siff SJ, Edelstein D, Pak C, Kallen MA, Stanley M, Zang H, Robinson HC, Suarez-Almazor ME. Psychological determinants of outcomes in knee replacement. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1775-1781.
75. Noiseux NO, Callaghan JJ, Clark CR, Zimmermann MB, Sluka KA, Rakel BA. Preoperative predictors of pain following total knee arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty* 2014; 29: 1383-1387.
76. Perruccio AV, Power JD, Evans HMK, Mahomed SR, Gandhi R, Mahomed NN, Davis AM. Multiple joints involvement in total knee replacement for osteoarthritis: effects on patient-reported outcomes. *Arthritis Care & Research* 2012; 64(6): 838-846.
77. Rice DA, Kluger MT, McNair PJ, Lewis GN, Somogyi AA, Borotkanics R, Barratt DT, Walker M. Persistent postoperative pain after total knee arthroplasty: a prospective cohort study of potential risk factors. *British Journal of Anaesthesia* 2018; 121(4): 804-812.
78. Rolfson O, Dalhberg LE, Nilsson J-Å, Malchau H, Garellick G. Variables determining outcome in total hip replacement surgery. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91-B: 157-161.
79. Sayers A, Wylde V, Lenguerrand E, Beswick AD, Gooberman-Hill R, Pyke M, Dieppe P, Blom AW. Rest pain and movement-evoked pain as unique constructs in hip and knee replacement. *Arthritis Care & Research* 2016; 68(2): 237-245.

80. Utrillas-Compaire A, De La Torre-Escuredo BJ, Tebar-Martínez AJ, Asúnsolo-Del Barco A. Does preoperative psychological distress influence pain, function, and quality of life after TKA? *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472: 2457-2465.
81. Wylde V, Sayers A, Lenguerrand E, Beswick AD, Gooberman-Hill R, Pyke M, Dieppe P, Blom AW. Preoperative widespread pain sensitization and chronic pain after hip and knee replacement: a cohort analysis. *PAIN* 2015; 156: 47-54.
82. Wylde V, Sayers A, Odutola A, Gooberman-Hill R, Dieppe P, Blow AW. Central sensitization as a determinant of patient's benefit from total hip and knee replacement. *Eur J Pain* 2017; 21: 357-365.
83. Dettori JR. Loss to follow-up. *Evid Based Spine Care J* 2011; 2: 7-10.
84. Semba E, Kami K. A new aspect of chronic pain as a lifestyle-related disease. *Neurobiology of pain* 2017; 6-15.
85. Erlenwein J, Muller M, Falla D, Przemeck M, Pfingsten M, Budde S, Quintel M, Petzke F. Clinical relevance of persistent postoperative pain after total hip replacement -a prospective observational cohort study. *J Pain Res* 2017; 10: 2183-2193.
86. Haverkamp D, Brokelman RB, Van Loon CJ, Van Kampen A. Timing of arthroplasty, what is the influence of nocturnal pain and pain at rest on the outcome? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013; 21: 590-594.
87. Creamer P. Current perspectives on the clinical presentation of joint pain in human OA. *Novartis Found Symp* 2004; 260: 64-74.
88. Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. Mechanism-based classifications of musculoskeletal pain: part 1 of 3: symptoms and signs of central sensitization in patients with low back ( $\pm$  leg) pain. *Man Ther*. 2012; 17: 336-344.
89. Riediger W, Doering S, Krismer M. Depression and somatization influence the outcome of total hip replacement. *International Orthopaedics* 2010; 34: 13-18.
90. 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; 22: 785-791.

91. Hassett Al, Marshall E, Bailey AM, Moser S, Clauw DJ, Hooten WM, Urquhart A, Brummett CM. Changes in anxiety and depression are mediated by changes in pain severity in patients undergoing lower-extremity total joint arthroplasty. *Reg Anesth pain Med.* 2018; 43: 14-18.
92. Granot M. Can we predict persistent postoperative pain by testing preoperative experimental pain? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 425-430.
93. Aranda-Villalobos P, Fernandez-de-las-Penas C, Navarro-Espigares JL, Hernandez-Torres E, Villalobos M, Arendt-Nielsen L, Arroyo-Morales M. Normalization of widespread pressure pain hypersensitivity after total hip replacement in patients with hip osteoarthritis is associated with clinical and functional improvements. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1262-1270.
94. Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Simonsen O, Wilder-Smith O, Laursen MB. Presurgical assessment of temporal summation of pain predicts the development of chronic postoperative pain 12 months after total knee replacement. *PAIN* 2015; 156: 55-61.
95. Meding JB, Anderson AR, Faris PM, Keating EM, Ritter MA. Is the preoperative radiograph useful in predicting the outcome of a total hip replacement? *Clin Orthop Relat Res* 2003; 376: 156-160.
96. Nilsdotter AK, Aurell Y, Siosteen AK, Lohmander LS, Ross HP. Radiographic stage of osteoarthritis or sex of the patient does not predict one-year outcome after total hip arthroplasty. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 228-232.
97. Drosos GI, Triantafyllidou T, Ververidis A, Agelopolou C, Vogiatzaki T, Kazanos K. Persistent post-surgical pain and neuropathic pain after total knee replacement. *World J Orthop* 2015; 18: 528-536.
98. Brummett CM, Urquhart AG, Hassett AL, Tsodikov A, Hallstrom BR, Wood NI, Williams DA, Clauw DJ. Characteristics of fibromyalgia independently predict poorer long-term analgesic Outcomes following total knee and hip arthroplasty. *Arthritis Rheumatolol* 2015; 67: 1386-1394.
99. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004; 127: 835-843.
100. Atlas LY, Wager TD. How expectations shape pain. *Neuroscience Letters* 2012; 520: 140-148.
101. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The link between depression and chronic pain: neural mechanism in the brain. *Neural Plast.* 2017; 9724371.

102. Lerdal A, Kottorp A, Gay CL, Lee KA. Lee fatigue and energy scale: exploring aspects of validity in a sample of women with HIV using an application of Rasch model. *Psychiatry Res* 2013; 205: 241-246.
103. Brander VA, Stulberg SD, Adams AD, Harden RN, Bruehl S, Stanos SP, Houle T. Predicting total knee replacement pain: a prospective, observational study. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 416: 27-36.
104. Abrishami A, Chan J, Chung F, Wong J. Preoperative pain sensitivity and its correlation with postoperative pain and analgesic consumption. *Anesthesiology* 2011; 114: 445-457.
105. Lundblad H, Kreicbergs A, Jansson KA. Prediction of persistent pain after total knee replacement for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90: 166-171.
106. Wessel J. The reliability and validity of pain threshold measurements in osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 238-242.
107. Petersen KK, Simonsen O, Laursen MB, Arendt-Nielsen A. The role of preoperative radiological severity, sensory testing and temporal summation on chronic postoperative pain following total knee arthroplasty. 2018 *Clin J Pain* Ahead of Print.
108. Turk DC, Dworkin RH, Allen RR, Bellamy N, Brandenburg N, Carr DB, Cleeland C, Dionne R, Farrar JT, Galer BS, Hewitt DJ, Jadad AR, Katz NP, Kramer LD, Manning DC, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P, Quessy S, Rappaport BA, Robinson JP, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stein W, Tollett J, Witter J. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2003; 106: 337-345.
109. Nijs J, Torres-Cueco R, van Wilgen CP, Girbes EL, Struyf F, Roussel N, van Oosterwijck J, Daenen L, Kuppens K, Vanwerwegen L, Hermans L, Beckwee D, Voogt L, Clark J, Moloney N, Meeus M. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician* 2014; 17: 447-457.
110. Weinrib AZ, Azam MA, Birnie KA, Burns LC, Clarke H, Katz J. The psychology of chronic post-surgical pain: new frontiers in risk factor identification, prevention and management. *British Journal of Pain* 2017; 11: 169-177.
111. Louw A, Diener I, Butler DS, Puentedura EJ. The effect of neuroscience education on pain, disability, anxiety and stress in chronic musculoskeletal pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92: 2041-2056.

112. Yajnik M, Hill JN, Hunter OO, Howard SK, Kim TE, Harrison TK, Mariano ER. Patient education and engagement in postoperative pain management decreases opioid use following knee replacement surgery. *Patient Educ Couns*. 2019; 102: 383-387.
113. Petersen KK; Simonsen O, Laursen MB, Nielsen TA, Rasmussen S, Arendt-Nielsen L. Chronic postoperative pain after primary and revision total knee arthroplasty. *Clin J Pain* 2015; 31: 1-6.

# ALLEGATI

# ALLEGATO 1: MOOSE CHECKLIST (continua nella pagina seguente)

## MOOSE (Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology) Checklist

A reporting checklist for Authors, Editors, and Reviewers of Meta-analyses of Observational Studies. You must report the page number in your manuscript where you consider each of the items listed in this checklist. If you have not included this information, either revise your manuscript accordingly before submitting or note N/A.

Reporting Criteria	Reported (Yes/No)	Reported on Page No.
<b>Reporting of Background</b>		
Problem definition	Yes	
Hypothesis statement	Yes	
Description of Study Outcome(s)	Yes	
Type of exposure or intervention used	Yes	
Type of study design used	Yes	
Study population	Yes	
<b>Reporting of Search Strategy</b>		
Qualifications of searchers (eg, librarians and investigators)	Yes	
Search strategy, including time period included in the synthesis and keywords	Yes	
Effort to include all available studies, including contact with authors	Yes	
Databases and registries searched	Yes	
Search software used, name and version, including special features used (eg, explosion)	Yes	
Use of hand searching (eg, reference lists of obtained articles)	Yes	
List of citations located and those excluded, including justification	Yes	
Method for addressing articles published in languages other than English	Yes	
Method of handling abstracts and unpublished studies	Yes	
Description of any contact with authors	Yes	
<b>Reporting of Methods</b>		
Description of relevance or appropriateness of studies assembled for assessing the hypothesis to be tested	Yes	
Rationale for the selection and coding of data (eg, sound clinical principles or convenience)	Yes	
Documentation of how data were classified and coded (eg, multiple raters, blinding, and interrater reliability)	Yes	
Assessment of confounding (eg, comparability of cases and controls in studies where appropriate)	Yes	

Reporting Criteria	Reported (Yes/No)	Reported on Page No.
Assessment of study quality, including blinding of quality assessors; stratification or regression on possible predictors of study results	Yes	
Assessment of heterogeneity	Yes	
Description of statistical methods (eg, complete description of fixed or random effects models, justification of whether the chosen models account for predictors of study results, dose-response models, or cumulative meta-analysis) in sufficient detail to be replicated	Yes	
Provision of appropriate tables and graphics	Yes	
<b>Reporting of Results</b>		
Table giving descriptive information for each study included	Yes	
Results of sensitivity testing (eg, subgroup analysis)	Yes	
Indication of statistical uncertainty of findings	Yes	
<b>Reporting of Discussion</b>		
Quantitative assessment of bias (eg, publication bias)	Yes	
Justification for exclusion (eg, exclusion of non-English-language citations)	Yes	
Assessment of quality of included studies	Yes	
<b>Reporting of Conclusions</b>		
Consideration of alternative explanations for observed results	Yes	
Generalization of the conclusions (ie, appropriate for the data presented and within the domain of the literature review)	Yes	
Guidelines for future research	Yes	
Disclosure of funding source	Yes	

Once you have completed this checklist, please save a copy and upload it as part of your submission. DO NOT include this checklist as part of the main manuscript document. It must be uploaded as a separate file.

## ALLEGATO 2: PRISMA GUIDELINES



### PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	

Page 1 of 2



### PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>RISK OF BIAS</b>			
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097

For more information, visit: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

Page 2 of 2

## **ALLEGATO 3: PROTOCOLLO DI REVISIONE**

### **QUESITO DI RICERCA E SCOPO**

La revisione si pone l'obiettivo di analizzare l'influenza della sensibilizzazione centrale (SC) preoperatoria nei pazienti operati di protesi d'anca (PTA) e ginocchio (PTG) sullo sviluppo del dolore cronico postchirurgico (DCPC).

### **STRATEGIA DI RICERCA**

Verrà inizialmente eseguita una ricerca ecologica (scoping review) attraverso:

- Medline
- Science Direct
- Web of Science
- Google Scholar, Google Search
- Atti di convegni, corsi, consulto con colleghi

Il limite temporale è stato fissato dal 2010 in avanti; una volta rilevate le revisioni sistematiche più recenti sull'argomento è stata valutata la loro qualità utilizzando la MOOSE (Meta-analyses of Observational Studies in Epidemiology) Checklist.

Individuati i lavori di buona qualità, (non essendo presente in letteratura un valore di cut-off preciso, è stato stabilito in modo autonomo che almeno il 60% dei criteri richiesti dal MOOSE fosse soddisfatto nella review) verranno sviluppate stringhe di ricerca da ogni database indicato, senza alcun limite temporale.

Nell'elaborare la strategia di ricerca è stato utilizzato l'acronimo PICO

PICO

P: pazienti operati di protesi d'anca e ginocchio primaria per osteoartrosi primaria

I: presenza di SC preoperatoria

C: pazienti senza segni o sintomi di fattori correlati alla SC

O: sviluppo di dolore cronico postchirurgico (minimo 3 mesi dall'intervento).

Database indagati nella revisione sistematica:

- Medline (tramite interfaccia PubMed)

- Web of Science
- Science Direct

### **Medline (interfaccia PubMed)**

((("central sensitization" [mesh] OR "nociception" [mesh] OR "pain threshold" [mesh] OR "hyperalgesia" [mesh] OR "central hyperexcitability" OR "pain modulation" OR " pain amplification" OR "spinal sensitization" OR "quantitative sensory testing" OR "pain pressure threshold" OR "cold pain threshold" OR "heat pain threshold" OR "postsynaptic potential summation/physiology [mesh] OR "conditioned pain modulation" OR "central pain processing" OR "widespread pain" OR "neuralgia" [mesh] OR "neuropathic pain" OR "neuropathic symptoms" OR "sleep wake disorders" [mesh] OR " intrinsic sleep disorders" [mesh] OR "musculoskeletal pain" [mesh] OR "catastrophization" [mesh] OR "kinesiophobia" OR "fear avoidance" OR "psychological stress" [mesh] OR "anxiety" [mesh] OR "anxiety disorders" [mesh] OR "depression" [mesh] OR "depression disorders" [mesh] OR "somatoform disorders" OR "preoperative pain" OR "allodynia" )) AND ( "arthroplasty" [mesh] OR "general surgery" [mesh] OR "hip arthroplasty" [mesh] OR "knee arthroplasty" [mesh] OR "osteoarthritis" [mesh] OR "hip osteoarthritis" [mesh] OR "knee osteoarthritis" [mesh] )) AND ( "postoperative pain" [mesh] OR "chronic pain" [mesh] OR "postsurgical pain" OR "chronic postsurgical pain" OR "prognosis" [mesh] OR "longitudinal studies" [mesh] OR "cohort studies" [mesh] OR "prospective studies" [mesh] OR "predictor factors" OR "prognostic factors" )

### Razionale

- ( "central sensitization" [mesh] OR "nociception" [mesh] OR "pain threshold" [mesh] OR "hyperalgesia" [mesh] OR "central hyperexcitability" OR "pain modulation" OR " pain amplification" OR "spinal sensitization" OR "quantitative sensory testing" OR "pain pressure threshold" OR "cold pain threshold" OR "heat pain threshold" OR "postsynaptic potential summation/physiology [mesh] OR "conditioned pain modulation" OR "central pain processing" OR "widespread pain" OR "neuralgia" [mesh] OR "neuropathic pain" OR "neuropathic symptoms" OR "sleep wake disorders" [mesh] OR " intrinsic sleep disorders" [mesh] OR "musculoskeletal pain" [mesh] OR "catastrophization" [mesh] OR "kinesiophobia" OR "fear avoidance" OR "psychological stress" [mesh] OR "anxiety" [mesh]

OR “anxiety disorders” [mesh] OR “depression” [mesh] OR “depression disorders” [mesh]  
OR “somatoform disorders” OR “preoperative pain” OR “allodynia” )

- (“arthroplasty” [mesh] OR “general surgery” [mesh] OR “hip arthroplasty” [mesh] OR “knee arthroplasty” [mesh] OR “osteoarthritis” [mesh] OR “hip osteoarthritis” [mesh] OR “knee osteoarthritis” [mesh])
- ( “postoperative pain” [mesh] OR “chronic pain” [mesh] OR “postsurgical pain” OR “chronic postsurgical pain” OR “prognosis” [mesh] OR “longitudinal studies” [mesh] OR “cohort studies” [mesh] OR “prospective studies” [mesh] OR “predictor factors” OR “prognostic factors”)

1 AND 2 AND 3

## Web of Science

(( ( “central sensitization” OR “hyperalgesia” OR “allodynia” OR “neuropathic pain” OR “quantitative sensory testing” OR “widespread pain” OR “sleep disorders” OR “anxiety” OR “depression” OR “kinesiophobia” OR “catastrophization” )) AND ( “arthroplasty” OR “hip arthroplasty” OR “knee arthroplasty” )) AND ( “postoperative pain” OR “chronic pain” OR “prognosis” )

## Razionale

- “central sensitization” OR “hyperalgesia” OR “allodynia” OR “neuropathic pain” OR “quantitative sensory testing” OR “widespread pain” OR “sleep disorders” OR “anxiety” OR “depression” OR “kinesiophobia” OR “catastrophization”
- “arthroplasty” OR “hip arthroplasty” OR “knee arthroplasty”

- “postoperative pain” OR “chronic pain” OR “prognosis”

**- Science Direct**

(( (“central sensitization” OR “hyperalgesia” OR “allodynia” OR “neuropathic pain” OR “quantitative sensory testing” OR “widespread pain” OR “sleep disorders” OR “anxiety” OR “depression” OR “kinesiophobia” OR “catastrophization” )) AND ( “arthroplasty” OR “hip arthroplasty” OR “knee arthroplasty” )) AND ( “postoperative pain” OR “chronic pain” OR “prognosis”)

Razionale

- “central sensitization” OR “hyperalgesia” OR “allodynia” OR “neuropathic pain” OR “quantitative sensory testing” OR “widespread pain” OR “sleep disorders” OR “anxiety” OR “depression” OR “kinesiophobia” OR “catastrophization”

- “arthroplasty” OR “hip arthroplasty” OR “knee arthroplasty”

- “postoperative pain” OR “chronic pain” OR “prognosis”

**SCREENING E CRITERI DI SELEZIONE**

**CRITERI D’INCLUSIONE**

- Studi posteriori all’anno 2000 per i miglioramenti delle tecniche chirurgiche e dell’assistenza perichirurgica, dei materiali, dei programmi riabilitativi postoperatori [63; 65],
- Esseri umani, con età superiore ai 18 anni,
- Studi in lingua inglese e italiana,
- Studi con full-text disponibile,
- Studi che includono pazienti sottoposti a protesi d’anca (PTA) e ginocchio (PTG) primaria per osteoartrosi primaria,

- Studi prospettici e cross-sectional,
- Sample size di almeno 200 pazienti, per ridurre la possibilità di incorrere in bias di confondimento [63], il maggior problema negli studi osservazionali che richiede adeguato aggiustamento nei modelli multivariati,
- Analisi dell'influenza di fattori biopsicosociali di modulazione centrale del dolore sull'outcome postchirurgico,
- Presenza tra gli outcomes postchirugici di almeno un indice di valutazione del dolore,
- Follow-up di almeno 3 mesi dalla chirurgia,
- Disponibilità dei dati pre- e postchirurgici,
- Se studiati insieme nello stesso lavoro, possibilità di analizzare i dati separatamente per PTA e PTG.

## CRITERI D'ESCLUSIONE

- Studi su animali,
- Pazienti operati con PTA e PTG per altre motivazioni rispetto all'osteoartrosi,
- Mancanza di analisi dei fattori prechirurgici di modulazione centrale del dolore,
- Mancanza fra gli outcomes postchirugici di almeno un indice di valutazione del dolore,
- Studi che analizzano pazienti sottoposti ad altri tipi di chirurgia,
- Studi che analizzano pazienti operati di PTA e PTG insieme a pazienti sottoposti ad altro intervento chirurgico,
- Esclusione di revisioni sistematiche e metanalisi,
- Esclusione di studi con disegno retrospettivo, per possibile presenza di recall bias [28].

Lo screening degli studi inclusi verrà effettuato seguendo alcuni passaggi fondamentali:

Fase 1: Rimozione degli articoli duplicati

Fase 2: Selezione degli studi per titolo

Fase 3: Selezione degli studi dopo la lettura degli abstracts

Fase 4: Selezione degli studi dopo la lettura del full-text

Fase 5: Reporting della strategia di ricerca in una flow-chart (utilizzando il PRISMA Diagram) [32], in cui verranno riportati gli studi inclusi ed i motivi di esclusione degli studi eliminati.

## **VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA**

Il critical appraisal e l'analisi della validità interna degli studi prospettici verrà eseguita attraverso l'utilizzo della scala Quality in Prognosis Studies (QUIPS tools).

## **VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELL' EVIDENZA**

La qualità dell'evidenza per i fattori prognostici sarà determinata utilizzando lo strumento GRADE framework for prognostic studies.

Le 4 categorie di qualità utilizzate sono:

- high quality
- moderate quality
- low quality
- very low quality.

## RINGRAZIAMENTI.

“Caelum, non animum mutant qui trans mare currunt”  
Orazio (Epistulae, I, 11 v.27)

“Tu non quaesiris, scire nefas, quem mihi, quem tibi  
finem di dederint, Leuconoe, nec Babylonios  
temptaris numeros.  
Orazio (Carmina, I 11)

Queste due citazioni provenienti dal mondo latino vogliono rievocare alcuni aspetti di cui questa tesi ha trattato: le necessità di valutare la dimensione interiore dell’individuo e il tentativo di predire il futuro, o quanto meno, di provare ad interpretarlo a partire dai segni osservati nel presente.

Al termine di questo lavoro desidero ringraziare Marco Strobe, FT e Andrea Dell’Isola, FT per l’aiuto e l’indispensabile contributo regalatomi al fine di realizzare questa tesi.

Il compimento di questa tesi si è reso possibile anche grazie alla vostra guida.

Ringrazio Andrea anche per la collaborazione nella progettazione dello studio clinico presso il Policlinico San Martino di Genova: attraverso molte difficoltà, sembra tutto stia procedendo bene.

Ringrazio Angelo, Francesco e Riccardo, con i quali ho condiviso in modo particolare e unico questo percorso del Master RDM: le nostre diversità hanno trovato sintonia ed equilibrio, regalandoci momenti indelebili.

E adesso sapete che lo sgombro può essere molto saporito se associato al parmigiano nell’insalata!

Ringrazio i miei genitori, mio fratello Gianluca e Francesca per il supporto mostratomi, fiducioso continuo ad affiancarmi nella realizzazione dei miei progetti.

Ringrazio Alessio, per il sorriso con cui mi chiedeva dove stessi andando, quando partivo per Savona o mi recavo in Università per scrivere la tesi.

Ringrazio i miei amici e amiche, perché non hanno smesso di farmi proposte in questo anno e mezzo, benché spesso abbia dovuto rifiutarle.

Ringrazio Dami e Leo, i quali sono stati, in modo diverso, persone a cui ispirarsi nella professione. Ma più di ogni altro motivo, li ringrazio per la profonda amicizia che spontaneamente è cresciuta. E a Dami un ulteriore grazie per quanto “ad alte vette” abbiamo vissuto.

Ringrazio Luca e Raffaele, con i quali condividiamo screenshots e un bel pezzo di vita oramai: un papero, uno squalo e un pinguino continuo ad essere i nostri ANIMALIA guida.

Con l’augurio di continuare “a leggere il latino” all’interno delle lune che verranno.

PS: avrei potuto mettere anche un “Pedicabo et Irrumabo” di Catulliana memoria ma non avrei saputo collegarlo.

Ringrazio Sabrina, per il sorriso e la presenza che mi hanno accompagnato; il tuo entusiasmo ergerà luce e non ombra, lungo la strada che percorrerai. Ne siste gradum!