

Dor crónica

Introdução

A percepção da dor envolve processos biológicos complexos. É o resultado de interações complexas de factores sensoriais, emocionais e comportamentais. A dor tem uma função muito importante ao nos fazer reagir a estímulos nocivos agudos e, a experiência da dor, ensina-nos a evitar situações potencialmente perigosas que poderiam levar a lesões. A dor leva-nos também a proteger uma zona do corpo lesada, facilitando assim a cura e a restauração da função. Mas quando se torna crónica já não serve qualquer propósito protector ou restaurativo. Torna-se numa doença.

Há grandes variações individuais no desenvolvimento da dor crónica e múltiplos factores que podem influenciar a sua instalação.

Factores de risco para o desenvolvimento da dor crónica

Factores sociodemográficos associados à dor crónica

Muitos destes factores não são susceptíveis de modificação ou de intervenção médica [1]. A dor crónica é mais frequente nas mulheres, mas estas são também menos tolerantes à dor [2], o que parece ter uma base biológica que envolve os estrogénios [3]. No entanto, embora as mulheres tenham limiares de dor mais baixos e experimentem um maior somatório de dor a estímulos breves, repetidos ou dinâmicos do que os homens, as mulheres mostram uma maior adaptação a estímulos sustentados mais longos e habituação a estímulos longos repetidos [4].

A frequência da dor crónica aumenta com a idade. Também as más circunstâncias socioeconómicas se associam a uma maior frequência e a uma maior intensidade de dor crónica. Há variações geográficas e culturais na ocorrência da dor crónica. O estado de emprego, factores ocupacionais, incluindo lesões, e uma história de abuso e violência ocorrida em qualquer idade associam-se igualmente à dor crónica. Há ainda uma forte associação com locais geográficos com falta de luz e temperaturas mais baixas que pode estar relacionada, de certo modo, com menos exercício, sono de pior qualidade e tédio; baixos níveis de vitamina D podem também contribuir neste contexto para a dor crónica [1].

Factores clínicos

O factor clínico mais importante para a dor crónica num determinado local é a dor, quer aguda ou crónica noutra local anatómico [5]. Quanto mais intensa for a dor e quanto maior for o número de locais de dor, mais provável é uma consequente dor crónica intensa. Estes factos sublinham a importância da intervenção eficaz em todos os tipos de dor.

Um mau estado de saúde e uma história familiar ou pessoal de doença são outros factores de risco para a dor crónica [6]. Há factores psicológicos que também se associam à dor crónica como a ansiedade, a depressão e a tendência a somatizar os problemas psicológicos [5]. Também a catastrofização, que se caracteriza por uma tendência a exagerar a ameaça que representam os estímulos dolorosos, o sentimento de impotência no contexto da dor e uma incapacidade relativa de inibir pensamentos relacionados com a dor em antecipação, durante ou a seguir a uma experiência dolorosa, têm relação com a dor crónica [7]. As alterações do sono estão igualmente ligadas à dor crónica [8].

As crenças e atitudes sobre a dor estabelecida são importantes para identificar as pessoas que têm maior probabilidade de desenvolver dor crónica [1]. Num estudo, o uso de estratégias passivas para lidar com a dor como medicação, descanso e o uso de calor ou frio, eram mais frequentes do que as estratégias activas como o exercício [9]. O uso das estratégias passivas aumentava a probabilidade de ter níveis altos de incapacidade relacionada com a dor, mais utilização de visitas aos serviços de saúde relativamente ao uso de estratégias activas.

Factores genéticos

Demonstrou-se que a sensibilidade a uma variedade de estímulos dolorosos experimentais, térmicos, mecânicos e químicos tem uma contribuição da genética e, como a sensibilidade experimental é um preditor da dor patológica, concluiu-se que factores genéticos contribuem de forma importante para estados clínicos de dor [10]. Estudos com gémeos mostram que há uma correlação de síndromes de

dor crónica mais alta entre gémeos monozigóticos do que entre os gémeos dizigóticos, sugerindo uma influência genética no desenvolvimento dessas síndromes [11].

A percepção da dor é um traço muito complexo de natureza poligénica modulada pelo ambiente [12]. A identificação do número de genes associado à dor persistente tem crescido rapidamente.

As variações genéticas individuais também influenciam a eficácia e o perfil de efeitos indesejáveis dos fármacos usados no tratamento da dor [12]. Múltiplas cópias da CYP2D6 associam-se ao aumento da resposta à codeína e ao tramadol e, por outro lado, variantes genéticas que resultam numa baixa ou ausente actividade da CYP2D6 tornam ineficazes estes analgésicos. Outro exemplo de variações na resposta a fármacos dependentes da genética é a de que variantes não funcionantes do receptor 1 da melanocortina, que produz um fenótipo de cabelo ruivo e pele clara, se associam ao aumento da analgesia mediada pelo receptor opióide K. As mulheres ruivas comparativamente com outras pessoas necessitam de menos pentazocina, que é um opióide-K, para atingir um nível específico de analgesia do que outras pessoas, o que não acontece com os homens ruivos. Os ruivos dos dois sexos têm uma sensibilidade reduzida aos estímulos dolorosos e uma resposta analgésica aumentada ao metabolito da morfina, morfina-6-glucoronídeo, selectivo dos receptores opióides μ . Neste caso não há diferença entre os sexos [12].

Epidemiologia da dor crónica

População geral

Um estudo levado a cabo em 15 países europeus e Israel sobre a prevalência da dor crónica concluiu que cerca de 20% das pessoas com idade igual ou superior a 18 anos que participaram (recusa de 46%) sofriam de dor por ≥ 6 meses, tiveram dor no último mês e várias vezes na última semana [13].

Alguns desses doentes tinham dor crónica há vários anos com grande impacto na sua vida, resultando nomeadamente em depressão, perda ou mudança de emprego e incapacidade para trabalhar fora de casa. O tratamento da dor foi considerado insatisfatório por 40 % dos doentes. Naturalmente, foram detectadas diferenças entre os países.

Um estudo mais recente que incluiu 52 países nos vários continentes, a prevalência global de dor foi de 28% [14]. No entanto, a prevalência da dor variou muito entre os países, de 9,9% a 50,3%. Uma parte desta variação explica-se por factores sociais e económicos dos países, incluindo indicadores de desigualdade de rendimentos e de género. A variação da dor entre os países aponta para interações complexas entre os impactos conhecidos e desconhecidos pessoais, locais, económicos e políticos, assim como diferenças inerentes de linguagem, interpretações de saúde e outras idiossincrasias culturais difíceis de interpretar [14].

Um estudo realizado em Portugal a nível nacional cerca de 36% da população adulta portuguesa sofre de dor crónica [15]. Aproximadamente 50% dos indivíduos com dor crónica referem que a dor afecta de forma moderada ou grave as suas actividades domésticas e laborais, 4% perderam o emprego, 13% obtiveram reforma antecipada e a 17% foi feito o diagnóstico de depressão. Apenas 22% dos doentes com dor crónica são seguidos por um especialista e 1% são seguidos em unidades de dor crónica. Foi detectada insatisfação com o tratamento da dor crónica em 35% dos doentes.

Numa revisão de estudos realizados no Brasil a prevalência da dor crónica variou de 29,3 a 73,3%, afectando mais mulheres do que homens e o local mais frequente foi a região dorso-lombar [16].

Numa revisão sistemática de estudos realizados no Reino Unido a prevalência da dor crónica variou de 35,0% a 51,3% [17]. A prevalência da dor moderada a intensamente incapacitante foi de 10,4% a 14,3%. A distribuição por idades mostrou uma tendência para um aumento da prevalência da dor com o aumento da idade, de 14,3% no grupo dos 18 aos 25 anos a 62% nos maiores de 75 anos. A dor crónica generalizada foi de 14,2%, a dor neuropática crónica 8,2% e fibromialgia 5,4%. A dor crónica foi mais comum nas mulheres do que nos homens.

Nos Estados Unidos, em 2023, a prevalência da dor crónica em adultos foi de 24,3% e 8,5% tinham dor crónica de alto impacto (34,9% dos adultos com dor crónica) [18]. A dor crónica de alto impacto foi definida como a dor que nos últimos 3 meses estava presente na maioria dos dias ou todos os dias. Tanto a dor crónica como a de alto impacto aumentavam com a idade e eram mais prevalentes nas

mulheres. A dor crónica incluindo a de alto impacto aumentaram com a diminuição do nível de organização [18].

Em estudos epidemiológicos na população geral a localização mais frequente da dor são as costas e a causa mais frequente é a artrite [13,19].

Um estudo realizado na população geral mostrou que num intervalo de 7 anos a alteração de dor crónica generalizada para ausência de dor ou vice-versa foi muito baixa. Isto sugere que a dor, uma vez estabelecida, tem grande probabilidade de persistir ou recorrer especialmente se acompanhada por outros sintomas somáticos e idade avançada [20].

Os dados disponíveis sobre a prevalência da dor crónica resultam de estudos heterogéneos muitas vezes pouco detalhados quanto à intensidade da dor ou ao tipo de dor, isto é, se é nociceptiva, neuropática, etc. Além disso, em doenças neurodegenerativas, as alterações cognitivas frequentemente associadas não permitem uma avaliação precisa da prevalência da dor crónica, provavelmente havendo uma subestimação dessa prevalência. Daqui se pode concluir que há muitas limitações nesses dados.

Os custos da dor crónica são elevados, mas variam muito entre os países, dos quais se dão alguns exemplos. Num estudo realizado na Noruega calculou-se que os custos associados à dor crónica podem atingir 4% do produto interno bruto, 80% dos quais se devem a perda de produtividade [21]. Esses custos são superiores aos custos de outros problemas de saúde. Nos EUA os custos nacionais da dor variam de 560 a 635 mil milhões de dólares e são superiores aos custos das doenças cardíacas, do cancro e da diabetes [22]. Em Portugal os custos médios por ano da dor crónica por indivíduo foi de 1883,30€, totalizando 4611,69 milhões € a nível nacional, correspondendo a 2,71% do produto nacional bruto em 2010, com 42,7% de custos directos e 57,3% de custos indirectos [23].

Doenças crónicas não oncológicas

Na esclerose múltipla a prevalência da dor tem sido estimada em percentagens muito diferentes, variando entre 29% e 86% [24]. Numa revisão sistemática, a prevalência da dor num dado momento

era de quase 50%, e 75% dos doentes referiram ter tido dor durante o mês anterior à avaliação. Associa-se a idade avançada, duração da doença, depressão, grau de incapacidade funcional e fadiga. Ocorrem vários tipos de dor nos doentes com esclerose múltipla, nomeadamente dor nas extremidades, nevralgia do trigémeo, sinal de Lhermitte, espasmos tónicos dolorosos, dor nas costas e cefaleias [24]. Estes vários tipos de dor afectam significativamente a qualidade de vida.

Embora não seja considerada uma consequência directa da esclerose lateral amiotrófica (ELA), a dor ocorre em cerca de 70% dos doentes, em qualquer altura, no decurso doença. No entanto, é um sintoma frequentemente negligenciado nestes doentes. A dor musculoesquelética, que ocorre mais frequentemente nas fases mais avançadas da doença, pode ser aguda e transitória ou crónica e resulta primariamente da inactividade e da pressão nos doentes acamados; a dor pode ocorrer nas costas, membros, ombros e pescoço [25]. As câibras e as fasciculações ocorrem mais frequentemente nas fases iniciais da doença, podem ser muito dolorosas e ocorrem em qualquer músculo; estes sintomas podem aparecer meses antes do início da fraqueza muscular e tornam-se menos intensos com o decorrer do tempo [25]. A espasticidade é uma forma de hipertonia marcada por um aumento dos reflexos de estiramento tónico; a espasticidade pode não ser por si dolorosa, mas pode induzir câibras dolorosas e causar fadiga muscular [25]. Além disso a espasticidade pode causar mobilização involuntária de articulações rígidas. Numa revisão sistemática com meta-análise recente, a prevalência da dor crónica na ELA foi de 60% (IC 95%: 50-69%) com um alto grau de heterogeneidade entre os estudos [26]. A localização mais comum da dor foram os membros superiores incluindo ombros e extremidades. A intensidade da dor mais frequentemente reportada foi moderada a intensa e o tipo de dor mais comum foi câibras ou espasmos [26].

Na doença de Huntington (DH) a prevalência total da dor foi de 41% e associou-se significativamente com ansiedade e depressão. A ansiedade, depressão e irritabilidade estavam também associadas com a intensidade da dor [27]. Concluiu-se que se deve considerar a possibilidade de que pessoas com DH estejam com dor, em especial se tiverem sinais de ansiedade, depressão ou irritabilidade.

As estimativas da prevalência da dor na Doença de Parkinson (DP) vão de 27% a 83%. No entanto, muitas vezes não é reconhecida e conseqüentemente não é tratada. A dor pode ser o sintoma de apresentação da doença, aparecendo inicialmente no lado do corpo afectado em primeiro lugar ou mais intensamente afectado [28]. A maioria dos estudos, mas não todos, não encontraram uma relação consistente da dor com o estágio da doença ou com a sua duração. Outros factores associados à dor na DP são a idade mais jovem, o género feminino, a depressão e a gravidade das complicações motoras [28].

A seguir aos acidentes vasculares cerebrais a dor é frequente, embora não seja suficientemente enfatizada. Os dois tipos principais de dor pós-AVC são a dor central e as dores periféricas como a dor do ombro hemiplégico e dor relacionada com a espasticidade [29]. As cefaleias ocorrem em 6 a 44% dos AVC isquémicos [30].

A prevalência da dor nos doentes com DPOC varia entre 34% e 77% [31]. As localizações mais frequentes para a dor moderada a intensa nestes doentes são o tórax, os ombros, os membros superiores e o pescoço [32,33].

A prevalência da dor nas doenças cardíacas varia entre 41% e 77% [31]. Pode ser angina, claudicação, dor devido a gota, artrite, dores musculares ou devida a neuropatia diabética dolorosa [34]. Por vezes há dor nos membros inferiores, frequentemente à noite ou espasmos noturnos [34].

A prevalência da dor nos doentes em diálise é em média de 47%, com uma variação de 8% a 82% [35]. Não existem dados semelhantes quanto à prevalência da dor em estados menos avançados. No entanto, um pequeno estudo de 130 doentes com doença renal crónica, num centro médico terciário americano, a prevalência da dor aguda ou crónica foi de 70%. A principal origem da dor nestes doentes foi musculoesquelética em 62% [35].

A prevalência da dor nas pessoas infectadas com VIH varia de 30% a mais de 90%, com a frequência a aumentar com a progressão da doença, sobretudo nos estádios mais avançados da doença [36]. Cerca de 30% dos doentes na fase inicial da doença, ainda pré-SIDA, têm dor. As síndromes dolorosas

da infecção por VIH podem ser devidas: à infecção HIV ou à consequência da imunossupressão (cerca de 45%), à terapêutica da SIDA (15% a 30%) ou não terem relação com a infecção nem com as terapêuticas (25% a 40%). As síndromes mais frequentes incluem neuropatia periférica dolorosa, dor devida a sarcoma de Kaposi extenso, cefaleias, dor oral e faríngea, dor abdominal, dor torácica, artralgias e mialgias e problemas dermatológicos dolorosos [36].

Nesta secção mostra-se que a dor é frequente em muitas doenças crónicas nas quais este importante sintoma é, em muitos casos, negligenciado. No entanto, a dor é uma causa importante de sofrimento, tendo um grande impacto no bem-estar dos doentes. Foram apresentados exemplos de doenças crónicas relativamente frequentes em que a dor crónica é um sintoma importante, mas existem muitas outras em que este problema existe com o mesmo ou maior impacto, como é evidente no grupo das doenças reumáticas.

Doenças oncológicas

A dor no cancro pode ser causada pelo próprio cancro ou pelas metástases, pelos efeitos da quimioterapia, pela cirurgia e pela radioterapia.

Numa revisão sistemática da prevalência da dor em doentes com cancro, a prevalência da dor foi calculada para 4 subgrupos: doentes após o tratamento curativo, 33% [intervalo de confiança (IC) de 95% 21% a 46%]; doentes sob tratamento antineoplásico, 59% (IC 44% a 73%); doentes com doença avançada, 64% (IC 58% a 69%); doentes em todos os estados de desenvolvimento da doença, 53% (IC 43% a 63%) [37]. O tipo de cancro com a maior prevalência de dor foi o da cabeça e pescoço 70% (IC 51% a 88%), relativamente aos outros tipos de cancro não houve diferenças significativas [37].

Outra revisão sistemática e meta-análise mostrou que 38% dos doentes tinham dor moderada a intensa [38]. Nesse estudo a prevalência da dor foi mais baixa no cancro da próstata comparativamente à dos cancros da cabeça e pescoço, do pulmão e da mama. Havia uma prevalência maior nos estudos realizados na Ásia em relação aos europeus. Doentes com ECOG 2 ou 3 tinham maior prevalência de dor do que os ECOG 1. A idade e a raça não se relacionaram com a prevalência da dor [38].

Numa revisão sistemática mais recente de 444 estudos em que os doentes foram divididos em 9 grupos, a prevalência global da dor foi de 44,5%. O grupo de doentes após o tratamento curativo e o grupo de doentes virgens de tratamento tiveram menos dor do que os doentes em tratamento paliativo e os sem tratamento viável [39]. A prevalência foi também menor no grupo após o tratamento curativo do que nos grupos a fazer tratamento curativo, a receber todos os tipos de tratamento incluindo doentes em fases diferentes de tratamento. Globalmente, a prevalência da dor moderada a intensa foi de 30,6%. Os doentes em tratamento paliativo e os sem tratamento viável tiveram mais dor moderada a intensa do que os doentes após tratamento curativo, do que os doentes a receber qualquer tipo de tratamento ou com tratamento não especificado e do que os doentes em qualquer fase de tratamento. A prevalência da dor foi mais baixa no cancro da próstata do que nos doentes com cancro hematológico, do pulmão e da mama. A idade, a etnia e o ECOG não estavam associados à prevalência global da dor. A prevalência da dor em doentes em contexto de cuidados paliativos foi significativamente mais elevada do que as dos doentes em ambulatório. Os estudos da América do Sul, da Ásia e da África mostraram taxas mais altas de dor em comparação com a Europa. A África mostrou mesmo uma prevalência mais alta do que todos os outros continentes.

Barreiras ao controlo da dor crónica

A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou Cancer Pain Relief em 1986, estabelecendo as directrizes para o tratamento da dor crónica incluindo a escada analgésica [40]. Desde então, a eficácia da escada analgésica foi verificada. Por exemplo, uma revisão sistemática concluiu que 69% a 100% dos doentes com dor oncológica tinham analgesia adequada com este método [41]. No entanto, muitos estudos mostram que a dor oncológica não é convenientemente tratada. Uma revisão da literatura concluiu que quase 1 em cada 2 doentes com dor oncológica, esta não é tratada [42]. Um estudo efectuado em 15 países europeus e em Israel revelou que 56% dos doentes com cancro tinha dor moderada a intensa [13]. Outros estudos em países europeus individuais e noutras partes do mundo

mostraram a mesma coisa [43-48]. Os dados sugerem que apesar da eficácia das recomendações da OMS a dor não é adequadamente tratada, mesmo em países desenvolvidos.

A dor é assim deficientemente abordada devido a uma combinação de questões culturais, sociais, educacionais, políticas e religiosas. As consequências do tratamento inadequado da dor traduzem-se em efeitos adversos fisiológicos e psicológicos para o doente e tem implicações socioeconómicas. Os efeitos adversos aumentam a morbilidade e a mortalidade e diminuem a qualidade de vida [49]. A incapacidade de tratar a dor injustificada é considerada actualmente como não ética e uma violação dos direitos humanos básicos. O tratamento eficaz da dor crónica começa muitas vezes pelo tratamento da dor aguda, porque o tratamento eficaz desta pode diminuir a incidência da dor crónica [49].

As barreiras ao tratamento adequado da dor devem-se a vários factores, que se relacionam com os doentes, os profissionais de saúde e, também, nas instituições ou no sistema de saúde [49]. As barreiras ao tratamento adequado da dor diferem entre os países, mas são causadas por [49-54]:

- Relacionadas com o doente
 - Relutância em referir a dor
 - Medo de que dor signifique agravamento da doença
 - Relutância em tomar os analgésicos, sobretudo os opióides
 - Medo da adicção ou ser considerado toxicodependente
 - Preocupações com os efeitos indesejáveis
 - Preocupações com a tolerância que dificultaria o controlo da dor à medida que a doença se agrava
 - Má adesão ao regime analgésico
- Relacionadas com o médico
 - Conhecimento inadequado do tratamento da dor
 - Avaliação deficiente da dor

- Medo exagerado da adicção iatrogénica
 - Medo da adicção dos doentes
 - Preocupação com os efeitos indesejados dos opióides
 - Preocupação com a tolerância aos analgésicos
 - A atitude de profissionais de saúde de que doentes exageram a intensidade da dor;
 - A fraca correlação entre o comportamento relacionado com a dor crónica e a intensidade da dor;
 - A deficiente abordagem dos oncologistas e a pouco referenciação dos doentes para especialistas da dor ou de cuidados paliativos.
- Relacionadas com instituição/sistema de saúde
 - Baixa prioridade dada ao tratamento da dor
 - Regulamentos da acessibilidade aos opióides
 - Problemas de disponibilidade ou de acesso ao tratamento
 - Preço da medicação

Há múltiplos factores a influenciar o tratamento inadequado da dor crónica nos doentes oncológicos. Quanto aos doentes com outras patologias o problema está menos estudado, o que sugere que, dada a prevalência da dor nesses doentes e a menor atenção que lhe é dada, a situação não seja melhor. Ultrapassar estas barreiras não é fácil e exige um empenhamento prolongado e persistente. Os médicos necessitam de conhecer as suas próprias barreiras cognitivas, emocionais e comportamentais ao tratamento da dor e as barreiras potenciais impostas pelas instituições ou pelo sistema de saúde [49]. A execução de programas de educação e sensibilização dos doentes para essa questão e a melhoria do treino dos médicos no tratamento da dor poderão ajudar a quebrar as barreiras ao tratamento da dor.

Referências

1. van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth* 2013;111: 13–18.
2. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. *Gend Med* 2005;2:137–145.
3. Craft R. Modulation of pain by estrogens. *Pain* 2007;132:S3–S12.
4. Hashmi JA, Davis KD. Deconstructing sex differences in pain sensitivity. *Pain* 2014; 155:10–13.
5. Smith BH, Macfarlane GJ, Torrance N. Epidemiology of chronic pain, from the laboratory to the bus stop: time to add understanding of biological mechanisms to the study of risk factors in population-based research? *Pain* 2007;127: 5–10.
6. Gran JT. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:547–61.
7. Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR. Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Rev Neurother.* May 2009; 9: 745–758.
8. Nitter AK, Pripp AH, Forseth KØ. Are sleep problems and non-specific health complaints risk factors for chronic pain? A prospective population-based study with 17 year follow-up. *Scand J Pain* 2012; 3: 210–217.
9. Rainville J, Smeets R, Bendix T, Tveito T, Poiraudreau S, Indahl A. Fear-avoidance beliefs and pain avoidance in low back pain—translating research into clinical practice. *Spine J* 2011;11:895–903.
10. Norbury TA, MacGregor AJ, Urwin J, Spector TD, McMahon SB. Heritability of responses to painful stimuli in women: a classical twin study. *Brain* 2007;130: 3041-3049.
11. Vehof J, Zavos HMS, Lachance G, Hammond CJ, Williams FMK. Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes. *Pain* 2014;155:1562–1568.
12. Diatchenko L, Nackley A, Tchivileva I, Shabalina S, Maixner W. Genetic architecture of human pain perception. *Trends Genet* 2006;23: 605–613.

-
13. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10: 287–333.
 14. Zimmer Z, Fraser K, Grol-Prokopczyk H, Zajacova A. A global study of pain prevalence across 52 countries: examining the role of country-level contextual factors. *Pain*. 2022 Sep 1;163(9):1740-1750. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002557.
 15. Castro-Lopes J, Saramago P, Romão J, Paiva MLM. Pain proposal: A dor crónica em Portugal. 2010.
 16. Vasconcelos, Fernando Holanda; Araújo, Gessi Carvalho de. Prevalence of chronic pain in Brazil: a descriptive study. *BrJP.*, 2018, 1.2: 176-179. doi.org/10.5935/2595-0118.20180034 .
 17. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*. 2016 Jun 20;6(6):e010364. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010364.
 18. Lucas JW, Sohi I. Chronic Pain and High-impact Chronic Pain in U.S. Adults, 2023. *NCHS Data Brief*. 2024 Oct;(518):CS355235. doi: 10.15620/cdc/169630.
 19. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999;354:1248:1252.
 20. Papageorgiou AC, Silman AJ, Macfarlane GJ. Chronic widespread pain in the population: a seven year follow up study. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1071–1074.
 21. Stubhaug A, Hansen JL, Hallberg S, Gustavsson A, Eggen AE, Nielsen CS. The costs of chronic pain - Long-term estimates. *Eur J Pain*. 2024 Jul;28(6):960-977. doi: 10.1002/ejp.2234.
 22. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain*. 2012 Aug;13(8):715-24. doi: 10.1016/j.jpain.2012.03.009.
 23. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, Dias CC, Castro-Lopes JM. The economic impact of chronic pain: a nationwide population-based cost-of-illness study in Portugal. *Eur J Health Econ*. 2016 Jan;17(1):87-98. doi: 10.1007/s10198-014-0659-4.

24. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: Systematic review and proposed classification. *Pain* 2008;137: 96–111.
25. Handy CR, Krudy C, Boulis N, Federici T. Pain in amyotrophic lateral sclerosis: a neglected aspect of disease. *Neurol Res Int* 2011;2011:403808.
26. Hurwitz N, Radakovic R, Boyce E, Peryer G. Prevalence of pain in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2021 Nov;22(7-8):449-458. doi: 10.1080/21678421.2021.1892765.
27. Underwood M, Bonas S, Dale M; REGISTRY Investigators of the European Huntington's Disease Network. Huntington's Disease: Prevalence and Psychological Indicators of Pain. *Mov Disord Clin Pract*. 2016 Jun 6;4(2):198-204. doi: 10.1002/mdc3.12376.
28. Sophie M, Ford B. Management of pain in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2012;26:937-948.
29. Seifert CL, Mallar Chakravarty M, Sprenger T. The complexities of pain after stroke - a review with a focus on central post-stroke pain. *Panminerva Med* 2013;55:1-10.
30. Harriott AM, Karakaya F, Ayata C. Headache after ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2020 Jan 7;94(1):e75-e86. doi: 10.1212/WNL.0000000000008591.
31. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, aids, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage* 2006;31: 58—69.
32. Bentsen SB, Rustøen T, Miaskowski C. Prevalence and characteristics of pain in patients with chronic obstructive pulmonary disease compared to the Norwegian general population. *J Pain* 2011;12: 539-545.
33. Lohne V, Heer HC, Andersen M, Miaskowski C, Kongerud J, Rustøen T. Qualitative study of pain of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung* 2010;39:226-234.
34. Johnson MJ. Management of end stage cardiac failure. *Postgrad Med J* 2007;83:395–401.

35. Pham PCT, Toscano E, Pham PMT, Pham PAT, Pham SV, Pham PTT. Pain management in patients with chronic kidney disease. *NDT Plus* 2009; 2: 111–118.
36. Breitbart W, Dibiase L. Current perspectives on pain in AIDS. *Oncology (Williston Park)* 2002;16:818-829.
37. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J (2007) Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 18:1437–1449.
38. van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, PhD, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016;51:1070-1090.
39. Snijders RAH, Brom L, Theunissen M, van den Beuken-van Everdingen MHJ. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer 2022: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 18;15(3):591. doi: 10.3390/cancers15030591.
40. <http://www.who.int/iris/handle/10665/43944>.
41. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. *JAMA* 1995;274:1870–1873.
42. Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol* 2008;19:1985–1991.
43. Torvik K, Kaasa S, Kirkevold Ø, Rustøen T. Pain in patients living in Norwegian nursing homes. *Palliat Med* 2009;23:8–16.
44. Strohbuecker B, Mayer H, Evers GCM, Sabatowski R. Pain prevalence in hospitalized patients in a German university teaching hospital. *J Pain Symptom Manag* 2005;29:498–506.
45. Larue F, Colleau SM, Brasseur L, Cleeland CS. Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. *BMJ* 1995;310:1034–1037.

46. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield A K et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994;330:592–596 .
47. Beck SL, Falkson G. Prevalence and management of cancer pain in South Africa. *Pain* 2001;94:75–84
48. Fisch MJ, Lee JW, Weiss M et al (2012) Prospective, observational study of pain and analgesic prescribing in medical oncology out patients with breast, colorectal, lung, or prostate cancer. *J Clin Oncol* 30:1980–1988
49. Zuccaro SM, Vellucci R, Sarzi-Puttini P, Cherubino P, Labianca R, Fornasari D. Barriers to pain management: focus on opioid therapy. *Clin Drug Investig.* 2012 Feb 22;32 Suppl 1:11-9. doi: 10.2165/11630040-000000000-00000.
50. Cherny NI, Baselga J, de Conno F, Radbruch L. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a report from the ESMO/EAPC Opioid Policy Initiative. *Ann Oncol* 2010;21:615–626.
51. Potter VT, Wiseman CE, Dunn SM, Boyle FM. Patient barriers to optimal cancer pain control. *Psycho-Oncology* 2003;12:153–160.
52. Hill CS. The barriers to adequate pain management with opioids analgesics. *Sem Oncol* 1993;20(suppl 1):1–5.
53. Drayer RA, Henderson J, Reidenberg M. Barriers to better pain control in hospitalized patients. *J Pain Symptom Manag* 1999;17:434–440.
54. Breuer B, Fleishman SB, Cruciani RA, Portenoy R. Medical oncologists' attitudes and practice in cancer pain management: a national survey. *J Clin Oncol* 2011;29:4769–4775.