

# Il dolore cronico in Medicina Generale



*Ministero della Salute*

© Copyright 2010 by **ValueRelations**<sup>®</sup>

*Value Relations International s.r.l.*

Via G.B. Morgagni, 30

20129 Milano

Tel. +39 02 20241357 - Fax +39 02 29528200

[www.valuerelations.it](http://www.valuerelations.it)

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo  
(compresi i microfilm e le copie fotostatiche)  
senza il permesso scritto del Ministero della Salute.

## COORDINATORI

**Guido Fanelli**

*Coordinatore della Commissione Ministeriale sulla Terapia del Dolore e Cure Palliative,  
Ministero della Salute*

**Giuseppe Ventriglia**

*Medico di medicina generale, Area formazione SIMG, Pinerolo (TO)*

## AUTORI

**Franca Benini**

*Responsabile del Centro Regionale Veneto di Terapia Antalgica e Cure Palliative Pediatriche,  
Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Padova*

**Claudio Blengini**

*Medico di medicina generale, FIMMG, Dogliani (CN)*

**Cesare Bonezzi**

*Centro Terapia del Dolore, IRCCS Fondazione Maugeri, Pavia*

**Bruno Marcello Fusco**

*Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Salerno*

**Antonio Gatti**

*Istituto di Anestesia e Rianimazione, Università Tor Vergata, Roma*

**Stefano Ivis**

*Medico di medicina generale, FIMMG, Este (PD)*

**Maria Linetti**

*Formazione Continua, Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali*

**Pierangelo Lora Aprile**

*Medico di medicina generale, SIMG, Desenzano sul Garda (BS)*

**Salvatore Mangione**

*Dipartimento di Anestesiologia, Università degli Studi di Palermo*

**Mauro Martini**

*Medico di medicina generale, SNAMI, Milano*

**Rita Maria Melotti**

*Agenzia Sociale Sanitaria Regionale, Regione Emilia Romagna*

**Carlomaurizio Montecucco**

*Istituto di Reumatologia, Università degli Studi di Pavia*

**Giovanni Pittoni**

*Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Policlinico di Parma*

**William Raffaelli**

*Terapia Antalgica e Cure Palliative, AUSL Rimini*

**Alessandro Fabrizio Sabato**

*Istituto di Anestesia e Rianimazione, Università Tor Vergata, Roma*

**Gianlorenzo Scaccabarozzi**

*Dipartimento Fragilità, ASL Lecco*

**Paolo Spriano**

*Medico di medicina generale, SNAMID, Milano*

**Giuseppe Ventriglia**

*Medico di medicina generale, Area formazione SIMG, Pinerolo (TO)*

**Vittorina Zagonel**

*Oncologia Medica, Istituto Oncologico Veneto, IRCCS, Padova*

**Giovanni Zaninetta**

*Hospice Casa di Cura Domus Salutis, Brescia*

**Stefano Maria Zuccaro**

*Unità Operativa Complessa di Geriatria, Ospedale Israelitico, Roma*



---

# Indice

<b>Prefazione</b> .....	XI
<b>Introduzione</b> .....	XIII
<b>1. Il metodo didattico</b> .....	1
<b>2. Istruzioni per l'uso</b> .....	5
<b>3. La rete della terapia del dolore: il modello organizzativo e formativo</b> .....	7
• Premessa.....	8
• Soluzioni proposte.....	9
<i>Definizioni e requisiti dei Centri di Terapia del Dolore</i> .....	12
<b>4. Approccio al paziente con dolore da causa nota e guaribile: la terapia mirata del dolore</b> .....	13
• Breve valutazione del paziente.....	14
• Riconoscere i pazienti nei quali è opportuno iniziare una terapia antalgica.....	15
• Scelta del farmaco analgesico.....	15
• Collegare la scelta del farmaco analgesico all'intensità del dolore secondo le categorie della scala analgesica dell'OMS.....	16
• Modificare la terapia analgesica in base alla risposta del paziente.....	17
• Prevenire e trattare gli effetti indesiderati in caso di terapia con oppiacei.....	18
• Sospendere un trattamento analgesico.....	18

<b>5. Approccio al paziente con dolore cronico</b> .....	21
• Il Medico di Medicina Generale e il dolore cronico.....	21
<i>Anamnesi</i> .....	22
<i>Come distinguere tra dolore neuropatico e nocicettivo</i> .....	24
<i>Valutazione dell'integrità del sistema somato-sensoriale</i> .....	26
<i>Il "test ai FANS"</i> .....	29
• Consulenza con Centri di Terapia del Dolore.....	31
<i>Per quali patologie prevedere un percorso integrato di diagnosi e terapia specialistica? Quando attivare una consulenza specialistica?</i> .....	32
<i>L'attuazione dei processi diagnostici: che cosa chiedere ai vari livelli della Rete?</i> .....	33
<i>Ricoveri nei Centri di III livello per motivi di approfondimento diagnostico</i> .....	34
• L'intervento psicologico nei pazienti con dolore cronico. Quali indicazioni?.....	35
<b>6. Terapia farmacologica del dolore cronico non oncologico</b> .....	37
• Principi generali.....	38
<i>Dolore lieve-moderato: i farmaci analgesici di prima scelta</i> .....	38
<i>Dolore moderato-grave: i farmaci analgesici di prima scelta</i> .....	39
<i>Dolore lieve-moderato-grave: i farmaci "adiuvanti"</i> .....	40
<i>Considerazioni conclusive</i> .....	41
• I farmaci per il dolore cronico.....	42
<i>Paracetamolo</i> .....	42
<i>FANS tradizionali</i> .....	43
<i>FANS COX-2 selettivi (coxib)</i> .....	46
<i>Oppiacei</i> .....	48
<i>Analgesici adiuvanti</i> .....	52
<b>7. Il dolore nel paziente oncologico</b> .....	57
• Cure oncologiche, cure palliative e terapia del dolore.....	58
• Specificità del dolore nel malato oncologico.....	60
<i>Rilevanza del problema</i> .....	60
<i>Incidenza del sintomo dolore</i> .....	61

<i>Patogenesi</i> .....	61
<i>Quadri algici secondari a trattamenti terapeutici</i> .....	62
• Il percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) del malato oncologico con dolore.....	63
<i>Ove possibile, è necessario prevenire il dolore</i> .....	64
• La terapia farmacologica.....	65
<i>Criteri per utilizzare farmaci del 1° e del 2° gradino della scala OMS</i> .....	66
<i>Come si inizia una terapia con farmaci oppiacei: la titolazione</i> .....	67
• Il dolore episodico intenso (DEI) o breakthrough pain (BP).....	72
<i>Definizione</i> .....	72
<i>Caratteristiche del DEI</i> .....	73
<i>Trattamento del DEI</i> .....	73
<i>Analgesia controllata dal paziente</i> .....	74
• La rotazione degli oppiacei.....	75
• Il dolore da metastasi ossee.....	77
<i>Caratteristiche</i> .....	77
<i>Trattamento farmacologico</i> .....	77
<i>Radioterapia</i> .....	80
<i>Tecniche chirurgiche</i> .....	80
<i>Tecniche antalgiche specialistiche</i> .....	81
• Il malato oncologico nella fase avanzata di malattia con dolore.....	81
<i>Specificità del dolore nella fase avanzata di malattia</i> .....	81
<i>La valutazione e la misurazione del dolore nel malato in fase avanzata di malattia</i> .....	83
<i>Identificare i malati oncologici che in fase di progressione potrebbero ancora beneficiare di terapie oncologiche per il sollievo del dolore</i> .....	85
<i>Trattamento non farmacologico del dolore in fase di progressione</i> .....	86
• Quando richiedere l'aiuto dello specialista algologo.....	87
<i>Premessa</i> .....	87
<i>Tecniche neurolesive</i> .....	87

<i>Casi particolari nella terapia con i farmaci oppiacei</i> .....	88
<i>Vie di somministrazione alternative per farmaci antalgici</i> .....	88
<i>Metodologia di somministrazione dei farmaci</i> .....	88
<i>Radioterapia antalgica (flash antalgico)</i> .....	88
<i>Chirurgia ortopedica</i> .....	89
<i>Terapie fisiche e presidi ortesici</i> .....	89
<i>Compressioni midollari metastatiche</i> .....	89
<b>8. Indicazioni alla terapia antalgica invasiva</b> .....	91
• Premessa.....	91
• Procedure invasive “minori”.....	92
<i>Procedure utilizzate</i> .....	92
• Procedure invasive “maggiori”.....	94
<i>Procedure utilizzate</i> .....	94
• La gestione.....	99
<b>9. Informazione ed educazione al paziente con dolore cronico</b> .....	101
• Il riconoscimento dello stato di malattia.....	101
• La preparazione alla cura.....	102
• Il piano di cura.....	102
• Il follow-up.....	103
<b>10. Percorso riabilitativo per pazienti con dolore cronico e disabilità</b> .....	105
• Percorso riabilitativo.....	105
<i>Obiettivi</i> .....	106
<i>Programmi riabilitativi</i> .....	106
<i>Operatori coinvolti</i> .....	106
<i>Modalità di comunicazione</i> .....	107
<i>Strumenti di comunicazione e valutazione</i> .....	107
<i>Carattere interdisciplinare del programma</i> .....	107
<b>11. Controllo degli obiettivi nel paziente con dolore cronico non oncologico</b> .....	109
• Premessa.....	110
• Obiettivi della terapia del dolore cronico.....	111

<i>Terapia nel dolore cronico non oncologico</i> .....	111
<i>Quando controllare il raggiungimento degli obiettivi</i> .....	113
<i>Verificare gli obiettivi della terapia del dolore:</i>	
<i>definire un obiettivo realistico</i> .....	113
<i>Come giudicare l'efficacia della terapia alle scadenze</i>	
<i>di follow-up: metodo, tempi e criteri di valutazione</i> .....	114
<i>La collaborazione con lo specialista algologo:</i>	
<i>criteri di invio</i> .....	116
<b>12. Anziani e dolore</b> .....	117
• Premessa.....	117
• Aspetti epidemiologici.....	118
• L'anziano fragile.....	118
• Difficoltà diagnostiche.....	119
• Le principali sindromi dolorose nell'anziano.....	119
• Interventi.....	120
• Paure e preoccupazioni dei medici e stili di cura.....	121
• Gli oppiacei nell'anziano.....	122
• Conclusioni.....	124
<b>13. Bambini e dolore</b> .....	125
• Perché trattare il dolore nel bambino.....	125
• Valutazione del dolore nel bambino.....	126
• Quali scale di valutazione utilizzare.....	128
• Approccio terapeutico al dolore pediatrico.....	129
<i>Terapia farmacologica</i> .....	129
• Memento.....	133
<i>Paracetamolo</i> .....	133
<i>Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)</i> .....	133
<i>Oppiacei</i> .....	133
<i>Terapia non farmacologica</i> .....	134
<b>Appendice 1 – I farmaci oppiacei nella terapia del dolore</b> .....	135
• Classificazione in relazione alla potenza farmacologica.....	135
• Tolleranza e dipendenza.....	136
• Farmacogenetica.....	137

• Oppiacei e interazione con il sistema neuro-immuno-ormonale.....	138
<b>Appendice 2 – Appropriatezza d’uso degli oppiacei nel dolore cronico non oncologico.....</b>	<b>141</b>
• Cronistoria del rischio di complicanze e abuso (o altro) nei pazienti con dolore persistente.....	141
• Situazione legislativa europea.....	141
• Cenni di neurochimica della farmaco-dipendenza: meccanismi di attivazione del “rinforzo”.....	143
• Potenziale di abuso di particolari formulazioni di farmaci oppiacei.....	144
<b>Glossario.....</b>	<b>147</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>149</b>
<b>In allegato le Schede a veloce consultazione</b>	

---

# Prefazione

Ferruccio Fazio

*Nell'esperienza medica il dolore rappresenta una tra le manifestazioni più importanti della malattia; inoltre, fra i sintomi, è quello che tende a minare maggiormente la qualità di vita. Una sua gestione errata o del tutto assente crea conseguenze fisiche, psicologiche e sociali molto importanti e, se si calcolano le giornate lavorative perse, comporta un'importante ricaduta economica. Se a queste considerazioni si aggiunge il fatto che la forma di dolore più invalidante – quella cronica – colpisce circa il 25-30% della popolazione, si comprende come l'assistenza di questo aspetto clinico sia una vera e propria priorità per il nostro sistema sanitario.*

*Trovare il modello di gestione più funzionale per garantire cure antalgiche alla popolazione non è stato facile, come dimostra il primo tentativo effettuato nel 2001 con l'accordo in Conferenza Stato-Regioni, denominato "Ospedale senza dolore". Il progetto prevedeva che fosse l'Ospedale a fornire le adeguate risposte assistenziali mediante la creazione dei "Comitati Ospedale senza Dolore", programmi formativi del personale e informativi verso l'utenza. Per diversi motivi, tra i quali la necessità di accedere a queste prestazioni transitando per il pronto soccorso, il progetto "Ospedale senza dolore" non ha fornito i risultati sperati, lasciando insoddisfatto questo profondo bisogno dei cittadini.*

*Questa esperienza ha confermato ancora una volta che, a livello programmatico, la nuova frontiera della sanità italiana debba emanciparsi da una logica centrata sull'Ospedale come luogo di cura, per dare sempre più forza al territorio, in modo tale da rispondere nel modo più opportuno ai bisogni del cittadino.*

*Si è pensato dunque di cambiare prospettiva e implementare un nuovo e innovativo sistema organizzativo, che abbia il proprio punto di forza in una Rete assistenziale decentrata e studiata ad hoc per erogare cure antalgiche.*

*Per arrivare al progetto finale i passi fatti sono stati tanti. Ho anzitutto sentito l'esigenza di creare all'interno del dicastero da me guidato una task force dedicata a questo argomento, composta dai migliori esperti, che potesse studiare un modello di assistenza funzionale e realizzabile.*

*Il gruppo di specialisti, coordinato dal professor Guido Fanelli, ha elaborato un modello che oggi muove i primi passi. Il progetto complessivo prevede la creazione di una Rete assistenziale che coinvolga le strutture già esistenti sul territorio, al fine di rendere più accessibile la cura del dolore al paziente adulto e pediatrico senza spreco di risorse e professionalità.*

*Per fare ciò è stato assegnato un ruolo primario ai Medici di Medicina Generale (MMG), i quali, specificamente formati, potranno gestire loro stessi la maggior parte delle richieste assistenziali, così da prestare una prima risposta alle esigenze di cura e intervento sul dolore.*

*I MMG saranno inoltre in stretto contatto con Centri di Cura del Dolore specializzati e creati ad hoc, gli HUB, e centri ambulatoriali (SPOKE), verso i quali potranno indirizzare i loro pazienti se la gravità del caso lo rendesse necessario, senza dunque congestionare il pronto soccorso ospedaliero.*

*Al fine di rendere operativa al più presto questa rete assistenziale, è necessario che tutti gli interlocutori si impegnino nel processo di aggiornamento scientifico e clinico alla base del programma.*

*Questo manuale rappresenta il primo strumento messo a punto dal Ministero per favorire questo processo. Infatti, è parsa subito forte l'esigenza di mettere a disposizione dei professionisti della medicina generale uno strumento pratico e immediato, che funga da supporto decisionale nell'esame del dolore correlato alle diverse patologie.*

*A questo proposito, di particolare importanza e utilità è la trattazione sull'utilizzo dei farmaci, con un focus particolare su quelli oppiacei. Questi farmaci scontano ancora oggi una storia di pregiudizi e mancata conoscenza delle loro potenzialità, che ne ha impedito un corretto sfruttamento dal punto di vista clinico. La legislazione recentemente approvata tende proprio a migliorarne l'accesso da parte dei medici e, di conseguenza, dei pazienti.*

*Non si dimentichi, infatti, che grazie all'ordinanza emanata in data 16 giugno 2009 è oggi possibile prescrivere i farmaci oppiacei con una semplice ricetta non ripetibile. Inoltre, per la dispensazione, non è più necessaria l'identificazione del paziente, il buono d'acquisto per l'approvvigionamento e la registrazione dei movimenti di entrata e di uscita sul registro stupefacenti.*

*Le nuove norme hanno di fatto sancito lo status di farmaco a queste molecole, al fine di far superare i preconcetti che ne hanno impedito l'utilizzo. Ora, però, spetta ai medici concretizzare i risultati. Perché ciò accada, chi ha progettato questo manuale ha voluto fornire ai colleghi un primo strumento che permetterà di approfondire alcune questioni terapeutiche fondamentali.*

*Sono certo che con la disponibilità e l'impegno di tutti quella intrapresa si dimostrerà la strada giusta per ottenere grandi risultati nella gestione del dolore e un avanzamento della nostra sanità, che vuole vincere la battaglia verso il dolore inutile.*

---

# Introduzione

Guido Fanelli

*La nuova Legge sulle cure palliative e terapia del dolore approvata il 9 marzo 2010 rappresenta un grande risultato per il nostro sistema sanitario e posiziona il nostro Paese tra quelli più aggiornati in questo ambito assistenziale. Condiviso da tutte le parti politiche e voluto fortemente dal Ministero della Salute, il testo è frutto di un lungo percorso di analisi e discussione sulle cure antalgiche che ha coinvolto, primi fra tutti, gli specialisti della Commissione ministeriale da me diretta, le associazioni e i referenti istituzionali del mondo scientifico.*

*Le molteplici novità introdotte permettono di realizzare una vera e propria rivoluzione nella gestione del dolore, che coinvolge tutti i livelli assistenziali e diverse professionalità sanitarie.*

*Il testo prevede anzitutto la costruzione di una rete territoriale di strutture sanitarie e di assistenza domiciliare, che provveda a garantire le cure palliative e la terapia del dolore su base regionale, ma in maniera omogenea. Con questo sistema viene attribuito un ruolo fondamentale ai Medici di Medicina Generale (MMG), che, in base alla zona di loro competenza, sono organizzati in Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT). I MMG presteranno le cure antalgiche direttamente alla maggior parte dei propri assistiti, mentre i casi più gravi verranno indirizzati al Centro di Terapia del Dolore (HUB) attivo sul territorio, oppure negli Ambulatori di terapia antalgica (SPOKE).*

*La legge introduce anche nuove modalità di prescrizione degli oppiacei, farmaci fondamentali per la cura antalgica, ma ancora oggi poco sfruttati a livello clinico. Viene infatti definitivamente eliminato il ricettario speciale per la prescrizione degli oppiacei, pertanto, d'ora in poi, il medico di famiglia potrà prescriberli mediante una semplice ricetta.*

*Le novità riguardano naturalmente anche gli ospedali, dove, tra l'altro, i medici e gli infermieri dovranno misurare il livello di dolore e riportare i dati nella cartella clinica.*

*A livello di formazione accademica, vengono istituiti specifici percorsi universitari e master ad hoc sulla terapia del dolore, al fine di creare nuove professionalità sempre più specializzate.*

*Da queste brevi note si comprende come la nuova Legge miri a sviluppare una*

*sostanziale riforma culturale, alla base della quale c'è una nuova concezione del dolore, non più visto come sintomo da sopportare stoicamente, ma come vera e propria malattia da gestire. È evidente a tutti i medici, infatti, il ruolo invalidante che questo sintomo può avere sui pazienti, dal punto di vista sia fisico sia psicologico. Si pensi al dolore cronico, una sofferenza prolungata in grado, secondo gli studi, di modificare radicalmente abitudini di vita e apportare danni psicologici significativi.*

*Come per qualsiasi innovazione in ambito clinico, anche il successo di questo progetto dipende dalla competenza e dalla motivazione delle professionalità chiamate a collaborare. Inoltre, data la struttura territoriale del sistema assistenziale definito dalla Legge, il MMG avrà un ruolo di primaria importanza poiché si troverà a gestire la maggior parte dei pazienti che necessitano cure antalgiche, deviando invece sui centri specializzati (HUB) solo i casi più delicati e gravi.*

*Al fine di garantire al MMG l'aggiornamento necessario ad affrontare la clinica del dolore, abbiamo predisposto i migliori strumenti di formazione per familiarizzare con i sistemi di misurazione del dolore e i trattamenti, che dovranno diventare una pratica di routine.*

*Questo manuale rappresenta lo strumento di base dal quale partire. È il frutto del lavoro degli esperti italiani che, congiuntamente alle evidenze cliniche di settore, hanno voluto trasferire ai colleghi la loro esperienza nella gestione del dolore in un'ampia casistica.*

*Questo testo fungerà da riferimento per instaurare un dialogo e un confronto formativo che coinvolgerà tutti i MMG chiamati oggi a decretare con il loro impegno un altro successo e avanzamento del sistema sanitario italiano.*

---

# Il metodo didattico

*Giuseppe Ventriglia, Maria Linetti*

# 1

In tutti gli ambiti dell'universo assistenziale l'approccio integrato al paziente, condiviso tra cure primarie e livelli specialistici, è importante, ma senza dubbio nel campo della terapia del dolore la piena condivisione del percorso di cura diventa elemento essenziale di un processo assistenziale efficace.

La trattazione sistematica del tema "dolore" trova spesso uno spazio molto marginale nel corso degli studi universitari, sia pre-laurea sia di specializzazione, e gli stessi programmi di formazione continua dedicano scarsa attenzione a questo tema, che è invece estremamente importante. Le competenze specifiche necessarie per situazioni "dolorose" anche molto comuni non sono così diffuse e non è così raro incontrare pratiche basate su facili quanto scorrette "scorciatoie" metodologiche riconoscibili da atteggiamenti tipo "dottore ho male-prenda questo farmaco".

Ne deriva la scarsa attitudine alla gestione complessiva del "paziente con dolore", acuto o cronico, oncologico o meno, situazioni complesse che, per essere affrontate e superate, richiedono, da un lato, competenze scientifiche e capacità di gestire in modo consapevole le svariate situazioni cliniche che possono presentarsi all'attenzione del medico all'interno e fuori dell'ospedale e, dall'altro, la disponibilità personale a farsene carico, in presenza di risvolti di area emozionale e relazionale che tutti abbiamo ben presenti.

Il compito che s'intende assolvere con questo testo è fornire ai medici le basi di un "metodo-guida" applicabile fin dal momento del primo approccio diagnostico. I risultati attesi sono ambiziosi, perché l'utilizzo del "metodo" deve mettere il professionista sanitario in condizione di definire il più correttamente possibile l'origine, la tipologia e le caratteristiche del dolore, di inquadrarlo in funzione dello stato di salute complessivo del paziente, di individuare con precisione le indicazioni all'impiego di un determinato farmaco e di impostare la terapia secondo gli schemi più adeguati al soggetto da trattare, cercando al contempo di prevenire eventuali effetti avversi.

Un "metodo", inoltre, che da un lato aiuti a definire, condividendoli con il paziente, gli obiettivi e i tempi di risposta attesi e, dall'altro, consenta di riconoscere i soggetti per i quali potrebbe essere utile l'intervento specialistico sia per finalità diagnostiche, sia per un supporto all'impostazione terapeutica,

sia infine per la messa in atto di strategie di tipo interventistico. Questi, in estrema sintesi, sono gli obiettivi che gli Autori di questo manuale si sono impegnati a raggiungere, partendo dalla seguente riflessione.

Periodicamente ascoltiamo dichiarazioni che inneggiano all’“ospedale senza dolore” o leggiamo proposte di progetti assistenziali con obiettivi simili, ma poi, analizzandoli sul piano operativo, ci si rende conto che esiste un grande rischio di fondo: fare molto rumore e lasciare poi le cose più o meno immutate, se contestualmente non si prevede un intervento formativo organico che consenta ai medici di famiglia di acquisire tutto il vasto complesso di conoscenze e di competenze necessarie a rendere realizzabile questo cambiamento di scenario.

Un cambiamento che deve peraltro coinvolgere in modo integrato, come si è detto, le cure primarie e l’ospedale, sulla base di un progetto e di un modello organizzativo assistenziale condiviso, in grado di fornire strumenti efficaci ed efficienti alla lotta contro il dolore in tutte le sue manifestazioni.

Attenzione, però; quando si parla di cambiamento di scenari si danno in genere per scontati i cambiamenti dei singoli professionisti coinvolti, dimenticando la naturale resistenza ad attuarli e ipotizzando in modo semplicistico che il semplice fatto di partecipare a un corso più o meno interessante si traduca di per sé in un miglioramento di performance operative.

Il problema, come ben sanno gli esperti di didattica, è ben più complesso e bisogna sempre tenerne conto quando si progetta un intervento formativo destinato agli adulti e ai professionisti in particolare.

Da tempo è infatti noto che le migliori possibilità di cambiamento si realizzano solo quando, a livello formativo, si creano le condizioni che favoriscono la propensione e la motivazione a migliorare le proprie performance professionali, fattori che aumentano ancora più se si percepisce che l’attività formativa concorre a raggiungere risultati positivi anche “misurabili” (*outcomes*).

#### **Gli adulti sono motivati ad apprendere se l’attività formativa:**

- è percepita come *rilevante*
- *coinvolge* direttamente i discenti e ne consente la partecipazione attiva è orientata verso *problemi concreti* e specifici da risolvere
- *responsabilizza* verso il proprio apprendimento
- consente di *applicare* quanto appreso
- prevede cicli di *azioni e riflessioni*
- è rinforzata da *contesti organizzativi* favorevoli alla formazione e allo sviluppo professionale
- è orientata a soddisfare soprattutto le *motivazioni intrinseche*: il desiderio di migliorare il livello di autostima, la qualità della vita, la responsabilità personale, la soddisfazione sul lavoro ecc.

Per questo motivo la progettazione dell'intervento formativo inserito nel progetto "dolore" voluto dal Ministero della Salute è stata realizzata da un gruppo interdisciplinare di MMG e di specialisti operanti con differenti profili professionali a vari livelli del percorso assistenziale ai pazienti con sindromi dolorose.

Ovviamente si sono ricercate e analizzate in via preliminare le possibili criticità cognitive e operative correlate con i principali nodi decisionali di un MMG che si trovi a dover gestire questo problema, di persona e insieme agli specialisti ove opportuno.

Questo manuale, parte integrante del percorso formativo, intende fornire le principali basi cognitive dei vari aspetti del tema "dolore", ma ambisce anche a divenire uno "strumento di lavoro" per il professionista: questo è il motivo per cui ogni capitolo è corredato da alcune schede di agevole consultazione. Le attività didattiche residenziali preposte alla diffusione del contenuto formativo forniranno ulteriori conoscenze e, ci si augura, le competenze applicative indispensabili per procedere secondo un modello "progressivo" ormai ben collaudato: creare un gruppo di "formatori" che poi in modo capillare, nelle sedi periferiche di lavoro, possano incontrare i colleghi seguendo un approccio formativo di tipo tutoriale che preveda anche la possibilità, per ciascun MMG, di valutare le proprie performance e confrontarsi "tra pari" (*audit*) per raggiungere il cambiamento ai livelli desiderati.

Il testo contiene inoltre tutti gli elementi necessari alla costruzione di indicatori proxy di buona pratica clinica che, se valutati con strumenti idonei, possono "misurare" l'appropriatezza diagnostica e prescrittiva dei medici.

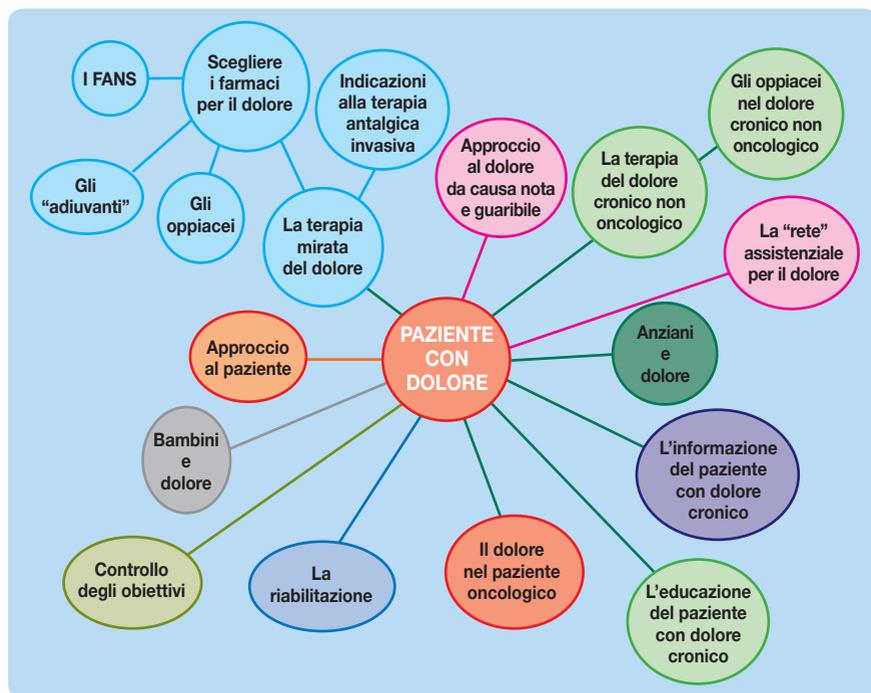
Va da sé che nella progettazione del percorso didattico si è rispettata la pertinenza (appropriatezza) dei contenuti formativi rispetto alla diversità dei ruoli dei professionisti operanti nell'ambito delle cure primarie o della medicina specialistica.

La fase iniziale del progetto prevede la "formazione dei formatori" (*Train-The-Trainers*) che, attentamente supervisionati, avranno poi la responsabilità di attuare gli interventi educativi in favore dei colleghi.

È prevista, infine, una fase di valutazione di tutto il processo formativo (*outcome evaluation*), basata su indicatori non tanto di conoscenze quanto di performance e di esiti.

Sulla base delle premesse appena illustrate, di seguito si fornisce una flow-chart che delinea il percorso cognitivo e strumentale contenuto nel manuale-guida (*Figura 1*).

**Figura 1.** Percorso cognitivo e strumentale proposto dal manuale-guida.



---

# Istruzioni per l'uso **2**

Giuseppe Ventriglia

La Legge recentemente approvata (9 marzo 2010) che riforma la rete di cure palliative e quella di cura del dolore coinvolge in modo sostanziale il MMG, che diventerà il referente fondamentale per la cura della maggioranza dei casi di dolore cronico. Al fine di approfondire le tematiche riguardanti la gestione del dolore nell'ampia casistica che deve affrontare, il progetto prevede un programma di formazione ampio e articolato che lo supporterà nella fase di implementazione del nuovo sistema di cure.

Questo manuale rappresenta lo strumento di base che accompagnerà il medico in questo percorso formativo. È stato messo a punto dai migliori specialisti con l'obiettivo di supportare il medico di famiglia nella pratica clinica algologica. A tal fine, la struttura editoriale è progettata per favorire una consultazione veloce e mirata sulle problematiche comuni in questo ambito. Il taglio pratico, veloce e "clinico", ne fa uno strumento essenziale al momento della valutazione del paziente e nella prescrizione dei farmaci algologici più adeguati.

Il libro non necessita di una lettura sequenziale dei capitoli, poiché ciascuno di essi tratta macrotematiche mirate, fornendo tutte le informazioni, cliniche e non, necessarie. Per esempio, due ampi capitoli sono dedicati rispettivamente al dolore non oncologico e a quello oncologico, dove il medico troverà tutte le informazioni per definire la diagnosi, la scelta dei farmaci più adeguati, i criteri per la valutazione del successo della terapia ecc. Un focus particolare è naturalmente dedicato all'utilizzo dei farmaci oppiacei, trattamenti di forte potenzialità terapeutica che la legge mira oggi a sfruttare. Inoltre, viene riservato ampio spazio al buon utilizzo degli strumenti (le scale) di misurazione del dolore, uno dei fattori fondamentali per approntare la corretta terapia. Infine, in due capitoli *ad hoc* viene descritto il trattamento del dolore in categorie particolari di pazienti: gli anziani e i bambini.

Per stimolare una lettura critica e attenta, ogni capitolo è preceduto da un box contenente gli "Obiettivi di lettura", che raccolgono le principali tematiche approfondite nel testo.

Inoltre, per favorire i lettori che vogliano testare la propria preparazione sull'argomento trattato e per stimolare una lettura mirata e attenta, in ciascun

capitolo è stato inserito un questionario di autovalutazione, composto da brevi e veloci quesiti sull'argomento affrontato.

Infine, una sezione che confidiamo risulti particolarmente gradita ai medici lettori è quella costituita dalle "Schede a veloce consultazione", inserite in una tasca nella retrocopertina. Si tratta di schemi, tabelle e *flow-charts* contenenti in modo schematico e puntuale le indicazioni cliniche necessarie per aiutare e rendere più veloce la fase della diagnosi e la prescrizione della terapia. Queste schede, che il medico potrà tenere a portata di mano sulla scrivania, possono essere consultate rapidamente durante la visita del paziente per indirizzare il colloquio, la visita e la prescrizione in ambito algologico.

L'auspicio degli Autori è che questo manuale, da un lato, possa favorire l'acquisizione di una buona cultura in campo algologico – spendibile nella pratica quotidiana e nel confronto con colleghi e consulenti specialisti – e, dall'altro, possa essere utilizzato come un agile ma completo riferimento scientifico nell'attività clinica del medico di famiglia.

Buona lettura.

---

# La rete della terapia del dolore: il modello organizzativo e formativo

# 3

*Rita Maria Melotti, Stefano Ivis*

## Obiettivi di lettura

- Delineare l'attuale organizzazione del SSN dedicata alla diagnosi e alla terapia del dolore.
- Richiamare gli obiettivi e i contenuti del progetto "ospedale senza dolore" e dell'attuale proposta di "ospedale-territorio senza dolore".
- Illustrare il modello di rete per il trattamento del dolore acuto e cronico basato sulle cure primarie (Medicina Generale e Pediatria), sugli ambulatori di terapia antalgica (*Spoke*) e sui centri di riferimento di terapia del dolore (*Hub*).
- Descrivere il modello formativo previsto per la preparazione dei MMG e dei Pediatri alla collaborazione alla Rete.

## Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Il Progetto "Ospedale senza dolore", che ha trovato scarsa applicazione, è stato il primo tentativo di dare una risposta concreta alle richieste dei pazienti ricoverati in ospedale, nei quali spesso il dolore veniva trascurato. Ricordi in quale anno fu sottoscritto il documento che ne prevedeva la realizzazione?
- Ciò che caratterizza il progetto "Ospedale e Territorio senza dolore" è l'istituzione di una Rete di Terapia del Dolore. "Formare i MMG su specifici percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali" è uno degli obiettivi principali: ricordi gli altri?
- A chi, oltre che ai MMG, è rivolto l'intervento formativo del progetto "Ospedale e Territorio senza dolore"?

## PREMESSA

In Italia la risposta assistenziale alla persona con dolore, nonostante l'emanazione di importanti atti normativi quali la Legge 39/99 e il progetto "Ospedale senza dolore", è scarsa e lacunosa.

Con la sottoscrizione, in data 24 maggio 2001, di un accordo su un documento di linee guida riguardante il progetto "Ospedale senza dolore", nella Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, s'intendeva dare una risposta ai bisogni di controllo del dolore di qualsiasi origine.

Le linee guida prevedevano la costituzione di un Comitato Ospedale Senza Dolore (COSD), con i seguenti compiti:

- assicurare un osservatorio specifico del dolore nelle Strutture Sanitarie e in particolare Ospedaliere;
- coordinare l'azione delle differenti equipe e la formazione continua dei professionisti sanitari;
- promuovere gli interventi idonei ad assicurare nelle Strutture Sanitarie la disponibilità dei farmaci analgesici, in particolare degli oppiacei, in coerenza con le indicazioni fornite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), assicurando inoltre la valutazione periodica del loro consumo;
- promuovere protocolli di trattamento delle differenti tipologie di dolore.

Le linee guida prevedevano, inoltre, una fase di rilevazione del fabbisogno in relazione alle conoscenze già esistenti sulle tematiche del dolore, una fase informativa rivolta a tutto il personale delle Aziende Sanitarie e ai cittadini e la valutazione periodica della loro applicazione.

Nonostante l'idea progettuale fosse stata condivisa con le Regioni, nella realtà l'accordo ha trovato una scarsa applicazione; infatti, le Aziende Sanitarie che hanno attivato i COSD sono circa il 90% nel Nord, il 60% nel Centro e il 40% al Sud. La mancata realizzazione, nella quasi totalità del Paese, di quanto previsto dagli atti sopramenzionati non ha permesso di colmare le lacune nella risposta alle persone con dolore, problema ancora più evidente in ambito pediatrico.

Gli studi di Breivik et al. (2006), Melotti et al. (2009) e Apolone et al. (2009) confermano che, in Italia, un italiano su quattro soffre di dolore cronico, con durata media di 7 anni, che in ospedale vi è una sottostima (21%) del dolore che è direttamente proporzionale all'intensità del dolore e che la prevalenza di sottotrattamento del dolore nel paziente oncologico è del 25%, con picchi del 55% in alcuni gruppi. Secondo i dati IMS MIDAS, anche nel 2009 è stato confermato che l'Italia è al primo posto in Europa per il consumo pro-capite di Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) e all'ultimo per quello degli oppiacei.

La mancata quantificazione dei bisogni della popolazione, una “mission” indefinita e l’assenza di requisiti minimi dei centri e ambulatori di terapia antalgica hanno portato alla situazione attuale, caratterizzata da una disomogenea distribuzione sul territorio di tali strutture, che peraltro presentano caratteristiche strutturali, dotazioni tecnologiche e modelli organizzativi assai diversificati e garantiscono prestazioni diverse, in relazione alle proprie vocazioni e non ai bisogni del bacino di utenza, come confermano i risultati dell’indagine di *benchmarking* sui centri di terapia del dolore condotta nel 2009 da FederDolore.

In questo contesto è evidente l’esistenza di una carenza di percorsi strutturati e condivisi tra specialisti, MMG e Pediatri.

Non è quindi garantita l’equità di accesso alla Terapia del dolore, per carenza sia di strutture sia di coordinamento tra Ospedale e territorio.

Si può quindi affermare che non sono attive *reti regionali strutturate di terapia del dolore*.

Un altro punto nodale sono le carenze formative: la terapia del dolore non è tra gli insegnamenti che costituiscono il *core curriculum* dei Corsi di Laurea delle Facoltà di Medicina e Chirurgia; nel percorso post-laurea, soltanto la Scuola di Specializzazione in Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva ha fra i suoi obiettivi la terapia del dolore.

La mancanza di una formazione di base e post-laurea dei professionisti che operano sul territorio e nelle strutture ospedaliere ostacola la definizione e l’attuazione di percorsi assistenziali per le principali patologie algiche.

## **SOLUZIONE PROPOSTE**

La legge prevede la realizzazione di una rete nazionale per le cure palliative e di una rete nazionale per la terapia del dolore, volte a garantire la continuità assistenziale del malato dalla struttura ospedaliera al suo domicilio e costituita dall’insieme delle strutture sanitarie, ospedaliere, territoriali e assistenziali, delle figure professionali e degli interventi diagnostici e terapeutici disponibili nelle regioni e nelle province autonome, dedicati all’erogazione delle cure palliative e al controllo del dolore in tutte le fasi della malattia.

Al fine di coordinare le azioni di cura del dolore, favorendone l’integrazione a livello territoriale, il disegno di legge prevede inoltre che il progetto “Ospedale senza dolore” assuma la denominazione di progetto “Ospedale-Territorio senza dolore”.

Con il progetto complessivo di implementazione di reti assistenziali per le cure palliative e la terapia del dolore, il Ministero della Salute intende riorganizzare e sistematizzare l’esistente, al fine di ottenere una maggiore facilità di accesso alle risorse assistenziali disponibili, in particolare rafforzando

l'offerta assistenziale nel territorio per il paziente adulto e quello pediatrico. Per raggiungere tale obiettivo s'intende sperimentare un nuovo modello organizzativo, integrato nel territorio, nel quale il livello assistenziale viene scomposto in tre nodi complementari: i Centri di riferimento di terapia del dolore (*Hub*), l'ambulatorio di terapia antalgica (*Spoke*) e il presidio ambulatoriale territoriale con competenze di terapia antalgica (gestito da un team di MMG), realizzando così le reti regionali contro il dolore acuto e cronico.

Questo modello organizzativo può essere applicato solo se si crea una rete di MMG in grado di diventare il primo riferimento per i cittadini con dolore, di garantire una prima risposta ai loro bisogni, di indirizzarli verso i Centri di riferimento o i Centri ambulatoriali in relazione alla complessità del caso.

Questo modello, oltre a fornire una risposta assistenziale appropriata nei suoi tre nodi, dovrebbe avere come ricaduta un abbattimento degli accessi al Pronto Soccorso per patologie dolorose.

In ambito pediatrico, il problema presenta criticità e peculiarità tali da rendere necessario un modello organizzativo specifico; questo prevede l'organizzazione di centri di riferimento di terapia del dolore pediatrici (*Hub*), per problemi specialistici su macroarea ospedaliera e territoriale, e l'acquisizione delle competenze per la gestione di un'ampia quota delle situazioni dolorose da parte di pediatri ospedalieri e di famiglia (in rete con il Centro di riferimento).

Affinché il modello possa diventare realtà, è necessario agire sul piano della formazione e dell'integrazione culturale dei professionisti della rete di terapia del dolore. Queste attività educazionali costituiscono la prima fase del progetto in corso di realizzazione nel 2009 in quattro Regioni (Lazio, Emilia Romagna, Veneto e Sicilia) con il coordinamento della regione Emilia Romagna.

L'obiettivo della prima fase è migliorare l'approccio al paziente con dolore acuto e cronico da parte dei MMG e pediatri delle aree di sperimentazione attraverso:

- la Formazione di Formatori (FF), MMG e pediatri, che devono acquisire le competenze per diffondere i contenuti formativi utili al superamento delle difficoltà operative dei MMG e pediatri dell'area sede di sperimentazione – area identificata in base alla presenza di centri e di ambulatori di terapia del dolore che potranno esercitare funzioni di *Hub*. Per l'identificazione dei centri *Hub* e *Spoke* sono stati utilizzati i requisiti elaborati dalla regione Emilia Romagna che coordina il progetto (Delibera della Giunta Regionale RER n. 947/09);
- l'elaborazione di una guida a rapida consultazione, aggiornabile, comprensiva di schede operative diagnostico-terapeutiche con algoritmi e flow-chart, finalizzata a supportare l'attività assistenziale dei MMG e pediatri.

Il progetto formativo complessivo è elaborato in moduli formativi distinti e al tempo stesso interdipendenti tra loro per pervenire a una preparazione dei MMG che condizioni positivamente il raggiungimento di una soluzione ottimale del trattamento del dolore e consenta di superare le disomogeneità organizzative presenti sul territorio.

Il progetto formativo si struttura su tre moduli formativi:

- la fase “*Train the Trainers*”;
- la formazione a distanza, che può comprendere l’autoformazione;
- l’aggiornamento del processo attraverso forme di implementazione culturale e di aggiornamento organizzativo in *e-learning*.

La formazione e l’integrazione culturale dei professionisti della rete di terapia del dolore non si esauriscono con la formazione dei MMG, se l’obiettivo è diffondere le conoscenze a tutti i professionisti coinvolti nel processo assistenziale.

Il Ministero dell’Istruzione, dell’Università e della Ricerca in accordo con il Ministero della Salute dovrà, come previsto nel disegno di legge, definire strategie che garantiscano un’adeguata formazione di base e specialistica del personale medico e sanitario in materia di cure palliative e di terapia del dolore.

Affinché l’impianto legislativo e la progettualità di implementazione delle reti, rispettivamente di cure palliative e di terapia del dolore, si traducano nello sviluppo su tutto il territorio nazionale di un servizio sanitario in grado di garantire la presa in carico della persona con dolore, qualunque ne sia l’eziologia, con un approccio diagnostico-terapeutico basato sulle evidenze scientifiche, appropriato e nel rispetto dell’equità di accesso, è necessario che, a livello nazionale, vengano condivisi gli obiettivi di salute della popolazione, l’approccio diagnostico-terapeutico-assistenziale dei principali quadri patologici, le modalità di connessione dei nodi della rete e delle reti, seppure nel rispetto delle autonomie regionali.

Per monitorare e valutare l’efficienza e l’efficacia delle reti si rende necessaria l’istituzione dell’Osservatorio nazionale permanente per le cure palliative e le terapie del dolore, come peraltro previsto dal disegno di legge in discussione; l’Osservatorio dovrebbe essere finalizzato alla rilevazione dell’andamento delle prescrizioni dei farmaci per la terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative (con particolare riferimento ai farmaci analgesici oppiacei), a monitorare lo stato di avanzamento della rete su tutto il territorio nazionale e il livello di omogeneità e di adeguatezza della stessa, formulando proposte per la risoluzione dei problemi e delle criticità eventualmente rilevati, anche al fine di garantire livelli omogenei di trattamento del dolore su tutto il territorio nazionale.

## Definizioni e requisiti dei Centri di Terapia del Dolore

**Hub:** Centro di riferimento di Terapia del Dolore

*Requisiti minimi:*

- 30 ore di attività ambulatoriale settimanale
- erogazione di prestazioni antalgiche invasive in day-surgery/day-hospital/degenza ordinaria, avendo a disposizione almeno 2 posti letto 2 giorni la settimana
- espletamento di consulenze nel presidio entro 24 ore
- espletamento di consulenze per pazienti in assistenza domiciliare e hospice entro 72 ore
- equipe di professionisti con competenza clinica relativa a procedure invasive di terapia antalgica (documentazione dei volumi d'attività), almeno 2 medici (dei quali 1 medico anestesista) dedicati all'attività di terapia antalgica
- definizione di percorsi diagnostico-terapeutici con protocolli/procedure basati sulle evidenze
- disponibilità di servizi di laboratorio analisi chimico-cliniche, radiologia, specialità chirurgiche e specialità mediche, assistenza psicologica
- valutazione delle performance con indicatori di processo e risultato

**Spoke:** Ambulatorio di terapia antalgica

*Requisiti minimi:*

- 18 ore di attività ambulatoriale settimanale
- espletamento di consulenze per pazienti in assistenza domiciliare e hospice entro 72 ore
- almeno 1 medico anestesista
- definizione di percorsi diagnostico-terapeutici con protocolli/procedure basati sulle evidenze
- valutazione delle performance con indicatori di processo e risultato

**AFT:** Aggregazione Funzionale Territoriale di medici di medicina generale

---

# Approccio al paziente con dolore da causa nota e guaribile: la terapia mirata del dolore 4

*Claudio Blengini, Pierangelo Lora Aprile, Mauro Martini*

## Obiettivi di lettura

Acquisire le conoscenze necessarie per:

- riconoscere i pazienti nei quali è opportuno iniziare una terapia antalgica (ovvero quali sono i criteri in base ai quali si può decidere di iniziare una terapia antalgica);
- scegliere il farmaco analgesico (ovvero quali sono i parametri in base ai quali si sceglie il farmaco analgesico necessario);
- sospendere un trattamento analgesico (ovvero quali sono i criteri che guidano la decisione di sospendere una terapia antalgica).

## Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Sapresti indicare le condizioni in cui un dolore che impedisce al paziente di svolgere le normali attività della vita quotidiana va comunque trattato, indipendentemente da eventuali approfondimenti diagnostici?
- Sapresti fare i nomi delle scale unidimensionali validate per la valutazione del dolore?
- Conosci i valori numerici che, su una scala analgesica unidimensionale, consentono di definire le varie intensità del dolore (lieve, moderata, forte, molto forte)?
- Conosci il metodo da seguire, in linea di massima, per modificare la terapia antalgica in un paziente che non ne abbia sufficiente beneficio?
- Sapresti elencare i principali effetti collaterali correlati all'impiego degli analgesici oppiacei?
- C'è un effetto collaterale degli analgesici oppiacei che si verifica sempre e che va prevenuto con un'opportuna terapia fin dalla prima prescrizione. Qual è?
- Che cosa bisogna fare se in un paziente il dolore è ben controllato, ma gli effetti indesiderati della terapia non sono tollerati?
- Sapresti indicare le condizioni che consigliano di escludere dal trattamento antalgico un paziente?
- Sapresti elencare i casi in cui a un paziente è utile sospendere la terapia antalgica?

## BREVE VALUTAZIONE DEL PAZIENTE

Il paziente che si reca nello studio di un MMG accusando dolore molte volte non è per il MMG che lo ha in cura un “paziente nuovo”, di cui non sa nulla e su cui pertanto deve cominciare *ex novo* un’anamnesi patologica prossima o remota o una diagnostica di malattia.

È questo, infatti, l’osservatorio privilegiato a disposizione del MMG. Si conosce la storia e lo scenario in cui viene rappresentata, si conoscono anche le risorse familiari e territoriali per affrontare quel determinato problema e al contempo i limiti e gli ostacoli che si presentano alla realizzazione di un progetto assistenziale per quel determinato malato in quella precisa situazione.

La prima tappa del percorso diagnostico e terapeutico di un malato con sintomatologia dolorosa serve a discriminare tra due possibilità differenti: l’episodio algico riferito dal malato si inquadra in una malattia nota e conosciuta da tempo, o può essere invece un episodio con caratteristiche e manifestazioni nuove, che pongono almeno il dubbio che non sia inquadrabile *tout court* nella malattia che già si conosce e alla quale sono stati attribuiti gli episodi dolorosi precedenti.

Il primo passo di un approccio a un malato con sintomatologia dolorosa è quindi definire se l’episodio contingente di dolore:

- sia inquadrabile nell’ennesimo episodio di riacutizzazione di una malattia nota;
- rappresenti invece la cronicizzazione persistente di un processo evolutivo di una malattia inguaribile;
- rappresenti infine il primo episodio di una nuova malattia da inquadrare e diagnosticare.

Anche nel discriminare fra queste tre possibili situazioni il MMG è di gran lunga favorito rispetto allo specialista.

Se il paziente presenta un dolore nuovo e il MMG ha dubbi su una sua corretta diagnosi o sul suo inquadramento, l’invio allo specialista per gli approfondimenti diagnostici del caso già in questa prima fase potrebbe essere l’unica scelta.

Se invece il dolore presentato dal paziente è inquadrabile nella manifestazione di una malattia già nota al MMG, è necessario impostare autonomamente la terapia analgesica di questo paziente.

È evidente che nella scelta decisionale finale giocano due fattori che hanno, di volta in volta, un peso differente: da una parte, la complessità della malattia che sottende la sintomatologia algica presentata dal paziente e, dall’altra, la sicurezza che il MMG ha nello scegliere una terapia analgesica in generale e l’esperienza che ha maturato nella gestione di una determinata patologia.

## RICONOSCERE I PAZIENTI NEI QUALI È OPPORTUNO INIZIARE UNA TERAPIA ANTALGICA

È il caso di un paziente inquadrabile in una patologia nota, per la quale sono già previste linee guida di trattamento (Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali, PDTA). Qualora il medico decida di intraprendere approfondimenti diagnostici, è comunque buona pratica clinica prescrivere una terapia analgesica iniziale se il dolore riferito dal malato interferisce in modo significativo con la qualità di vita.

Nella pratica della Medicina Generale è tuttavia utile identificare i pazienti in cui il “dolore” riferito ha necessità di essere decodificato. Pur nel rispetto del principio di credere al malato che riferisce dolore, occorre tenere presente che pazienti con diagnosi nota di sindrome depressiva e/o sindrome ansiosa possono enfatizzare il problema dolore, che in tale caso è manifestazione di un disagio psichico, che esige una risposta che non consiste nei farmaci antalgici. Un altro caso non raro è rappresentato da pazienti con la cosiddetta “sindrome da indennizzo” (pazienti con pratica assicurativa aperta post-trauma) oppure da pazienti che simulano la presenza di dolore al fine di giustificare un’assenza dal lavoro.

In sintesi, per identificare il malato che necessita di terapia antalgica si possono utilizzare un criterio di inclusione e uno di esclusione.

- **Criterio di inclusione:** si tratta con terapia antalgica il dolore che accompagna la malattia nota, causa del dolore stesso, quando questo impatta sulla tollerabilità e/o sulla qualità di vita del paziente, che non può attendere la risoluzione della sindrome algica determinata dall’efficacia della terapia causale.
- **Criterio di esclusione:** si escludono dal trattamento antalgico i pazienti per i quali vi è certezza che il dolore riferito sia un sintomo psicosomatico (depressione, stato d’ansia ecc.) oppure sia espressione di simulazione.

## SCELTA DEL FARMACO ANALGESICO

La prescrizione di una terapia analgesica in un malato con dolore richiede sempre alcune tappe di approccio essenziali e irrinunciabili: la definizione della sede e delle caratteristiche del dolore (al fine di evidenziarne le componenti nocicettiva e neuropatica o il caso di sindrome mista), la sua durata nel tempo, le possibili irradiazioni, i fattori che lo scatenano o lo riducono. Un’altra tappa irrinunciabile è ovviamente la definizione dell’intensità e della durata del sintomo. A questo fine esistono semplici scale analgesiche validate da somministrare ai pazienti per definire l’intensità del loro dolore. Nel caso di un dolore da causa nota, che verosimilmente è destinato a risolversi in poco tempo, sono

utili le scale cosiddette unidimensionali, in quanto validate e di facile applicazione. Le principali scale unidimensionali sono:

- VAS (*Visual Analogue Scale*, scala visuoanalogica), che propone un'asta di 10 cm con due estremità che corrispondono l'una a "nessun dolore" e l'altra a "il massimo dolore possibile" (oppure il massimo dolore di cui si è avuto esperienza). Questo strumento unidimensionale quantifica ciò che il malato soggettivamente percepisce come dolore oppure come sollievo nel complesso delle sue variabili fisiche e psicologiche, senza distinguere quale di queste componenti abbia un ruolo maggiore;
- VRS (*Verbal Rating Scale*, scala verbale), sempre unidimensionale, che ripropone l'asta di 10 cm in cui la scelta viene facilitata (ma anche condizionata) dalla presenza di aggettivi che quantificano il dolore. Si ottengono risultati soddisfacenti quando vi sono almeno sei livelli di intensità: nessun dolore, molto lieve, lieve, moderato, forte, molto forte;
- NRS (*Numerical Rating Scale*, scala numerica), che propone l'asta di 10 cm in cui però la scelta viene esplicitata da un numero, da zero a dieci (0 = nessun dolore, 10 = massimo dolore immaginabile).

Senza questa verifica sarebbe impossibile scegliere una terapia analgesica congrua e adeguata e la scelta del farmaco avverrebbe, come talvolta avviene, in modo empirico e senza basi razionali. Le interferenze del dolore con le normali attività della vita quotidiana, con il lavoro e con il sonno sono altrettanti elementi essenziali per valutare "l'invadenza" del dolore nella vita quotidiana del paziente e possono essere misurate, così come avviene per il dolore cronico, con strumenti opportuni, nel caso il dolore persista per molto tempo (1-3 mesi). Solo avendo indagato con attenzione e chiarito tutti questi aspetti è possibile prescrivere una terapia analgesica adeguata e valutarne l'efficacia nel tempo.

## **COLLEGARE LA SCELTA DEL FARMACO ANALGESICO ALL'INTENSITÀ DEL DOLORE SECONDO LE CATEGORIE DELLA SCALA ANALGESICA DELL'OMS**

La scelta di un farmaco analgesico non può essere fatta in modo empirico. L'utilizzo delle scale analgesiche anche solo unidimensionali è un passo fondamentale e irrinunciabile per definire la strategia terapeutica in ogni singolo paziente. Le scale analgesiche unidimensionali sono di rapida somministrazione e quindi più facilmente utilizzabili in un ambulatorio di medicina generale, dove la tempistica della visita medica è contingentata. Nella scelta del farmaco analgesico il MMG deve sempre tenere conto dell'intensità del dolore riferito dal paziente rilevata con la scala analgesica. Il medico deve sempre annotare nella cartella clinica l'intensità del dolore riferita dal paziente all'inizio del

trattamento e valutare, dopo la somministrazione della terapia, se la sintomatologia dolorosa sia stata modificata dall'assunzione di farmaci. Il paziente è il miglior conoscitore del proprio dolore, quindi il medico deve ascoltare con molta attenzione il racconto del paziente e credere a quanto questo dice. La scelta del farmaco analgesico deve tenere conto del tipo di dolore e delle sue caratteristiche, nonché dell'intensità del sintomo, con la prescrizione di farmaci di intensità progressivamente maggiore con il crescere dell'intensità del dolore. Una buona base di partenza per la scelta di un farmaco analgesico è l'utilizzo della scala analgesica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che stratifica in tre gradini i farmaci analgesici sulla base della loro potenza antidolorifica. Tale approccio, nato per il dolore oncologico, nel dolore cronico non neoplastico deve essere opportunamente modificato (come chiarito più in dettaglio nel Capitolo 7, dedicato alla terapia relativa al dolore cronico non oncologico).

Per un primo approccio si possono tenere presenti i seguenti criteri:

- *dolore di intensità lieve* ( $\leq 3$  alla scala numerica): utilizzare paracetamolo a dosaggio antalgico (1 g ogni 8 ore). Se non controindicati e se non fanno già parte della terapia causale della malattia, aggiungere un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS). In assenza di risposta, passare allo step successivo;
- *dolore di intensità moderata, forte o molto forte* ( $\geq 4$  alla scala numerica): utilizzare farmaci che associano al paracetamolo un oppiaceo per dolori non particolarmente intensi: paracetamolo-codeina oppure paracetamolo-tramadolo oppure paracetamolo-oxicodone oppure tramadolo. In assenza di risposta, passare a oppiacei per dolori forti (morfina, oxicodone, idromorfone, fentanil, buprenorfina, metadone).

## **MODIFICARE LA TERAPIA ANALGESICA IN BASE ALLA RISPOSTA DEL PAZIENTE**

La prescrizione di un farmaco analgesico va fatta come chiarito in precedenza sulla base dell'intensità del dolore. In caso di mancata o insufficiente risposta, è consigliabile incrementare il dosaggio del farmaco prescritto fino al massimo dosaggio efficace o fino alla comparsa di effetti collaterali indesiderati o mal tollerati dal paziente. È possibile che un determinato paziente non risponda o risponda poco a un dato farmaco analgesico. In questo caso esistono due opzioni: la prima è sostituire il farmaco analgesico con altro di pari potenza, ma con diverso principio attivo; la seconda è associare o passare a un analgesico di potenza maggiore. Non esiste una "ricetta universale" valida per tutti i pazienti e in tutte le occasioni; la terapia del dolore deve essere "confezionata su misura" (come un abito) per ogni singolo malato.

## PREVENIRE E TRATTARE GLI EFFETTI INDESIDERATI IN CASO DI TERAPIA CON OPIACEI

È un dato ormai consolidato come la terapia con oppiacei determini nei pazienti la comparsa di effetti collaterali indesiderati. Alcuni di questi sono transitori e tendono a scomparire nel tempo con il prosieguo della terapia per un fenomeno di tachifilassi, come per esempio la nausea e il vomito. Altri, per esempio la stipsi, compaiono precocemente e sembrano perdurare anche con il prosieguo della terapia. Tutti gli effetti indesiderati devono essere trattati alla comparsa con farmaci adeguati che successivamente possono essere sospesi all'attenuazione del sintomo.

La stipsi, invece, deve essere prevenuta fin dalla prima prescrizione di oppiacei con la prescrizione contemporanea di lassativi. La depressione respiratoria, che è sempre stata uno dei motivi che hanno scoraggiato la prescrizione degli analgesici oppiacei nella terapia del dolore, è un evento raro nei pazienti con dolore, perché il dolore stesso rappresenta il miglior stimolo a livello del centro del respiro. Se l'oppioceio viene prescritto iniziando con dosaggi bassi e titolandolo progressivamente sulla base della sintomatologia algica riferita dal paziente (effettuando correzioni di dosaggio *in itinere* con cautela e "per piccoli passi"), è quasi impossibile possa verificarsi l'evenienza di una depressione respiratoria improvvisa.

Riprendendo un'efficace espressione degli autori americani a questo proposito, "*start slow, go slow*": salvo situazioni particolari il trattamento con oppiacei deve essere iniziato con dosaggi bassi e gli incrementi della dose devono essere gradualmente proprio per prevenire o individuare immediatamente la comparsa di effetti indesiderati anche intollerabili.

## SOSPENDERE UN TRATTAMENTO ANALGESICO

Esistono molteplici situazioni che possono suggerire la necessità di sospendere un trattamento analgesico, prima fra tutte la sua inefficacia. Analogamente, la comparsa di effetti indesiderati intollerabili è un altro buon motivo per la sospensione del farmaco. In entrambi questi casi diventa indispensabile modificare la scelta del farmaco o rivalutare l'orientamento diagnostico o le scelte terapeutiche. In questi casi può essere corretto che il MMG chieda una consulenza al Centro specialistico.

In caso di utilizzo di oppiacei, deve essere monitorata con attenzione la comparsa di comportamenti rischiosi (es. scarsa adesione alle indicazioni terapeutiche, richiesta anticipata di farmaci non motivata dal peggioramento della malattia) o comportamenti che possano far pensare a un uso improprio dei farmaci o a un vero e proprio abuso. In tutti questi casi la sospensione del farmaco

è obbligatoria e l'invio del paziente per una più approfondita rivalutazione presso un Centro specialistico diventa l'unica scelta possibile.

In sintesi, i criteri per sospendere un farmaco antalgico quando questo sia di supporto al trattamento della malattia di base (causa del dolore) sono:

- il dolore è controllato dall'efficacia della terapia per la malattia di base (es. lo steroide ha controllato perfettamente la sintomatologia algica della polimialgia reumatica);
- il dolore non è stato controllato dall'antalgico scelto (cambiare strategia antalgica);
- il dolore è ben controllato, ma gli effetti indesiderati della terapia non sono tollerati dal paziente oppure hanno dato problemi di tossicità (es. aumento delle transaminasi nel caso di terapia con paracetamolo);
- il dolore è ben controllato con farmaci oppiacei, ma si sono manifestati nel paziente anomalie del comportamento (diversione, abuso ecc.).

La sospensione della terapia antalgica, nella maggioranza dei casi, è possibile senza particolari indicazioni. Anche nel caso della terapia con oppiacei, se il tempo di somministrazione è di alcune settimane e i dosaggi sono bassi, l'interruzione non costituisce un problema.

Diverso il caso in cui l'oppioaceo sia stato assunto per alcuni mesi e a dosaggi significativi (al di sopra di 60 mg equivalenti di morfina, vedi tabelle di equianalgesia nel Capitolo 7). In questo caso è prudente non sospendere del tutto l'oppioaceo, ma scalare il dosaggio giornaliero in modo da evitare la comparsa di una sindrome di astinenza.

Particolare attenzione deve essere posta in caso di richieste reiterate di farmaci oppiacei a rapido rilascio (tramadolo gocce, morfina a pronto rilascio, fentanil transmucoso) perché viene riferito malessere (non dolore) alla loro sospensione. È questo un chiaro segno di dipendenza, pertanto il paziente cerca il "flash di benessere" legato all'oppioaceo pronto e non il controllo del dolore.



# Approccio al paziente con dolore cronico **5**

## Definizione

Per dolore – secondo l'*International Association for the Study of Pain* (IASP) – s'intende: "una sgradevole esperienza sensoriale ed emotiva associata a un danno tissutale attuale o potenziale o descritto come tale".

Che cosa s'intende per dolore cronico? Per dolore cronico s'intende "un dolore che persiste più a lungo del corso naturale della guarigione che si associa a un particolare tipo di danno o di malattia".

Secondo altri studiosi, il dolore cronico è un dolore che persiste per un periodo maggiore di 3 mesi.

## IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE E IL DOLORE CRONICO

*Claudio Blengini, Cesare Bonezzi, Stefano Ivis,  
Carlomaurizio Montecucco, William Raffaeli  
(contributi di Jessica Andruccioli e Alberto Vignali)*

## Obiettivi di lettura

- Classificare il dolore in base agli elementi essenziali per la sua valutazione quali-quantitativa.
- Descrivere il dolore neuropatico, i sintomi "positivi" e il loro significato rispetto alla valutazione del trattamento nel tempo.
- Descrivere il dolore di origine infiammatoria e "meccanico-strutturale".
- Identificare le caratteristiche del dolore "persistente".
- Illustrare il trattamento, farmacologico e non farmacologico, del dolore e i criteri decisionali riferiti alle caratteristiche del dolore e dei farmaci analgici e adiuvanti disponibili.
- Identificare i soggetti in cui può essere utile richiedere la consulenza dei Centri di II o III livello.
- Identificare i soggetti che possono trarre beneficio da una consulenza psicologica a fini di supporto o di trattamento.

## Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Qual è la definizione di “dolore cronico”?
- Quali sono gli elementi essenziali che consentono di effettuare una valutazione qualitativa e quantitativa del dolore riferito da un paziente?
- Come si valuta l'integrità delle fibre del sistema somato-sensoriale? Perché è utile questa valutazione?
- A che cosa servono i test del cotone, della spilla da balia, delle provette con acqua calda e fredda? Sapresti eseguirli e decodificarne i risultati?
- Come si distingue un dolore neuropatico da un dolore nocicettivo?
- Qual è il significato dei seguenti termini: dolore neuropatico, soglia del dolore, allodinia, iperalgesia, analgesia, anestesia?
- Quali sono i sintomi “positivi” di un dolore neuropatico? Qual è il loro significato rispetto alla valutazione del trattamento nel tempo?
- Quali sono le caratteristiche distintive di un dolore di origine infiammatoria, di un dolore “meccanico-strutturale” e di un dolore “persistente”?
- Che cos'è il “test ai FANS” e quando si esegue?

Di fronte a un paziente con un dolore che persiste nel tempo, come si deve comportare il MMG? Quali sono le cose da fare, in quale ordine e con quale scopo? Il primo passo che il MMG deve fare di fronte a un dolore cronico, in un paziente la cui malattia non sia al momento diagnosticabile, o non guaribile, o in caso di dolore che persista dopo la guarigione della malattia stessa, è discriminare se il dolore che presenta il malato sia un dolore neuropatico o meno. Questa prima distinzione è una distinzione chiave che differenzia tra due tipi di dolore differenti: neuropatico e nocicettivo. Essi hanno eziopatogenesi differenti e devono essere curati in modo differente e con farmaci e terapie diverse. Escludere o confermare se il dolore presentato dal paziente ha una genesi neuropatica o meno è la pietra miliare di tutta la valutazione del dolore, in quanto il riscontro di un dolore sicuramente neuropatico implica la lesione di una via nervosa e impone l'invio del paziente a un centro specialistico per gli approfondimenti diagnostici del caso, prima, e per la prescrizione della terapia più adeguata, poi. Terapia che in questi casi risulta spesso problematica e complessa, visto che questo tipo di malati necessita frequentemente di un approccio multidisciplinare integrato per ottenere qualche risultato. Come fare quindi per capire se un dolore è di tipo neuropatico? (*Scheda 1*).

## Anamnesi

L'anamnesi è il primo dato utile e parte sempre dal rilevare il racconto che ogni paziente fa del suo dolore. Questo racconto può avere per il medico un peso differente, a livello sia diagnostico sia terapeutico, a seconda delle situazioni,

ma è comunque sempre importante che il paziente abbia il tempo di esprimere il proprio dolore e la propria sofferenza con le sue parole. Questo momento dedicato alla “raccolta della storia analgesica” assume sempre un ruolo importante nel far prendere atto al malato della disponibilità del medico all’ascolto e nel favorire il consolidamento del rapporto medico-paziente, così importante nella gestione del dolore cronico.

L’anamnesi serve quindi a capire le caratteristiche del dolore, a riconoscere dove è localizzato e dove si irradia o si diffonde, ma anche a rilevare l’intensità del sintomo, a definirne gli aspetti temporali, le sue esacerbazioni, tutti elementi, questi, che aiutano a prescrivere il farmaco ottimale alla posologia (dose/frequenza di somministrazione) appropriata. Rilevare inoltre il coinvolgimento psicologico del paziente e la sua influenza sul comportamento è un altro nodo centrale per definire la necessità di un supporto anche sul piano psicologico.

L’anamnesi ha un duplice scopo:

- diagnostico: capire dove è localizzato il dolore, dove si irradia o si diffonde;
- terapeutico: l’intensità del dolore e la sua correlazione con i diversi momenti della giornata definiscono l’andamento del sintomo nel tempo e servono a valutare l’efficacia o l’assenza di efficacia di una terapia.

Pertanto, qualsiasi sia il tipo di racconto del paziente, è importante ottenere i seguenti dati:

- da quanto tempo il paziente ha dolore e se esiste un rapporto di causa-effetto con un fattore qualsiasi (malattia, trauma, lesione ecc.);
- dove il paziente avverte il dolore principale, le sue irradiazioni e i suoi riferimenti. È fondamentale avere una mappa del dolore e, se possibile, disegnare l’area sul corpo;
- valutazione dell’intensità del dolore con una scala numerica (scala 0-10). Il valore non ha significato assoluto, o comparativo tra due persone, ma solo nella stessa persona prima e dopo un atto terapeutico. Nel dolore cronico è possibile registrare valori di dolore sempre elevati, perché il paziente teme l’abbandono terapeutico da parte del curante o perché, continuando ad avere un po’ di dolore, vuole ottenere un supplemento di cura. Molto spesso la terapia è sovradosata perché tenta di rispondere a questo messaggio del paziente. Si riscontra frequentemente un disaccordo tra intensità del dolore e recupero delle attività quotidiane;
- identificazione delle ore della giornata passate con dolore e soprattutto se il dolore è presente di notte e sveglia il paziente;
- identificazione di quanto il dolore è spontaneo o quanto è evocato da movimenti, alimenti, attività corporee (deglutizione, defecazione, masticazione ecc.). Si definisce spontaneo il dolore presente al risveglio ancora prima che il malato compia i primi movimenti o azioni;

- valutazione con scale multidimensionali della componente psicologica e delle alterazioni comportamentali. Queste scale andrebbero utilizzate e somministrate in Centri specialistici dove, al rilievo del dato, il paziente possa seguire un possibile trattamento. Si può utilizzare una scala multidimensionale riferita alle attività quotidiane per monitorare il successo di una scelta terapeutica (*Scheda 2*).

## Come distinguere tra dolore neuropatico e nocicettivo

### *1° step: l'anamnesi*

Primo quesito da porsi: il dolore è causato da una malattia nota che riporta a una lesione del sistema nervoso? Se la risposta è affermativa, esiste una probabilità del 40% che il dolore riferito dal paziente sia un dolore di tipo neuropatico.

Un secondo elemento che può aiutare a confermare o meno la diagnosi di dolore neuropatico è se la distribuzione del dolore riferita dal paziente coincida con l'innervazione di un territorio nervoso. Se vi è questa corrispondenza, esiste anche in questo caso una probabilità del 40% che il dolore sia neuropatico: a questo punto, se entrambe le ipotesi precedenti risultano vere, la probabilità passa all'80%.

Terzo elemento: la ricerca delle caratteristiche del dolore, cioè la sua semantica (es. dolore riferito dal paziente come sensazione di bruciore, di scossa elettrica, di puntura di spillo).

Queste descrizioni sono state considerate per molto tempo un elemento altamente significativo per orientare la diagnosi verso un dolore neuropatico. Alla luce degli ultimi aggiornamenti, la semantica del dolore è stata nettamente ridimensionata nel suo valore predittivo di indirizzo diagnostico e il suo contributo alla diagnosi è ora ritenuto molto inferiore, non superiore al 20%.

Tuttavia, se il dolore descritto dal paziente soddisfa tutte e tre queste caratteristiche, la probabilità che il dolore sia neuropatico diventa quasi del 100%.

L'anamnesi consente dunque di raggiungere una prima base probabilistica che la diagnosi di dolore neuropatico sia verosimile (sia pure con differenti gradi di probabilità, come sopra indicato), anche se questa prima ipotesi diagnostica andrà sempre ulteriormente indagata e sostanziata.

Se, al contrario, al termine della raccolta dell'anamnesi non è possibile definire in modo chiaro un'area di rappresentazione del dolore, o se il dato non è certo perché il paziente riferisce il dolore in più sedi e quindi la sua rappresentazione anatomica non è così chiara e definita, il medico si trova di fronte a un'"incongruenza" nell'inquadramento dei dati raccolti che richiede un ulteriore approfondimento diagnostico.

Anche nel caso che l'area algica appaia topograficamente ben definita e ragionevolmente riconducibile a un definito territorio di innervazione, l'ipotesi

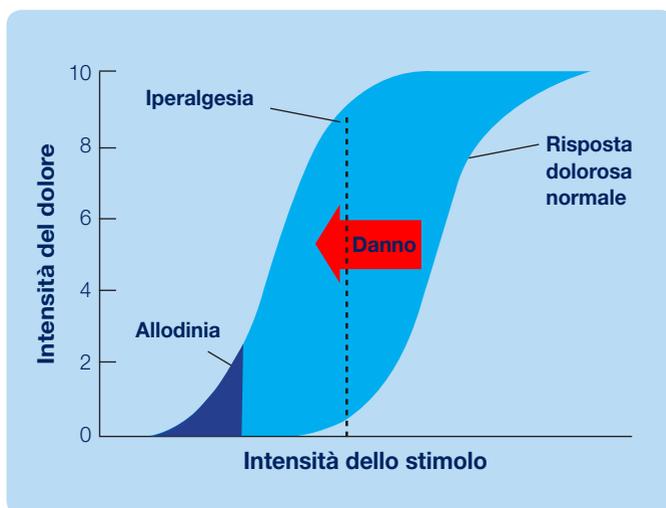
diagnostica di possibile dolore neuropatico andrà (comunque) ulteriormente testata per essere confermata o esclusa.

### 2° step: l'esame obiettivo

La valutazione dell'area del dolore ha un duplice scopo: diagnostico, in quanto l'ispezione evidenzia la presenza di eventuali lesioni trofiche o modificazioni del trofismo superficiale o profondo (massa muscolare); il disegno e l'estensione dell'area permettono di dedurre un eventuale danno neurologico. La sua valenza è anche terapeutica, in quanto la definizione dell'area di dolore permette l'utilizzo di appropriate medicazioni topiche.

#### Definizioni

- *Dolore neuropatico*: dolore che origina come diretta conseguenza di una lesione o malattia che interessa il sistema somato-sensoriale. È periferico quando la lesione e la malattia interessano il sistema periferico; è centrale quando a essere interessato è il sistema nervoso centrale.
- *Soglia del dolore*: intensità minima che uno stimolo deve avere perché sia percepito come doloroso.
- *Allodinia*: dolore in risposta a uno stimolo non doloroso (riflette un abbassamento della soglia dei recettori) [Figura 2] (Scheda 3).
- *Iperalgesia*: aumentata sensibilità al dolore (vedi Figura 2) (Scheda 3).
- *Analgesia*: assenza di dolore.
- *Anestesia*: assenza di tutte le sensazioni.



**Figura 2.**  
Differenti  
risposte a stimoli  
della stessa  
intensità in  
soggetti normali  
e in soggetti  
con iperalgesia  
o allodinia.

## Il sistema somato-sensoriale

Il sistema somato-sensoriale coinvolto nel dolore cronico è caratterizzato da:

- Fibre di piccolo calibro nocicettive di tipo C (amieliniche) e di tipo A-delta (debolmente mielinizzate). Queste fibre decorrono nei nervi periferici e hanno la cellula nel ganglio della radice posteriore e un prolungamento centripeto che raggiunge i neuroni spinali WDRN (*Wide Dynamic Range Neurons*, neuroni ad ampio spettro dinamico).
  - Il dolore delle fibre C è un dolore lento (secondo dolore) e ha le caratteristiche di dolore sordo, profondo, che brucia come calore. Si pensi al dolore da infiammazione, al dolore da lesione tessutale viscerale.
  - Il dolore delle fibre A-delta è un dolore rapido (primo dolore) e ha le caratteristiche di scarica elettrica, puntura. Si pensi al dolore trigeminale, alle scariche del nervo periferico, al dolore improvviso articolare al carico.
- Fibre di calibro maggiore di tipo A-beta (mieliniche), che trasmettono la sensibilità tattile e propriocettiva. Queste fibre hanno anch'esse la cellula nel ganglio della radice posteriore e hanno un prolungamento centripeto che risale nel midollo spinale (senza una sinapsi spinale) e invia un ramo ai neuroni WDRN.
  - Il dolore delle fibre tattili è il cosiddetto dolore-parestesia avvertito in forma di spilli o di aghi. Un esempio è la sensazione che si prova alla gamba dopo averla tenuta accavallata all'altra, o le sensazioni che si avvertono dopo ischemia dell'arto provocata da manicotto pressorio.

## Valutazione dell'integrità del sistema somato-sensoriale

La prima finalità dell'esame obiettivo di un paziente che accusa dolore è valutare l'integrità del sistema somato-sensoriale, ossia l'integrità delle fibre coinvolte nella trasmissione dell'impulso doloroso dalla sede del dolore al midollo spinale.

Sarà peraltro necessario procedere a questa valutazione tenendo conto che, rispetto a un ambulatorio specialistico, in un ambulatorio di medicina generale o di pediatria la strumentazione a disposizione del medico è ovviamente limitata e anche il tempo disponibile è ridotto.

### *Come valutare l'integrità delle fibre del sistema somato-sensoriale*

Gli strumenti sono un batuffolo di cotone (es. cotton fioc o in alternativa un monofilamento), uno spillo (di solito contenuto all'interno del martelletto per l'esame neurologico) e una provetta riempita di acqua calda (è sufficiente un contenitore di plastica tipo quello per la raccolta dell'urina).

Mediante questi strumenti si potranno valutare le tre vie di conduzione del sistema somato-sensoriale:

- le fibre A-beta responsabili del tatto e della vibrazione (cotton fioc o monofilamento);
- le fibre A-delta responsabili del dolore rapido (puntura di spillo);
- le fibre C responsabili della percezione termica (caldo e freddo).

Questo semplice strumentario consente la valutazione dell'integrità delle fibre deputate alla trasmissione somato-sensoriale.

Il tempo per eseguire questi tre test non supera il paio di minuti e sono eseguibili senza problemi da ogni MMG che si trovi di fronte a un paziente con dolore.

Riassumendo, la procedura consiste nel:

- valutare l'integrità al tatto con il cotone o il monofilamento;
- valutare la percezione del dolore con la puntura di spillo;
- valutare l'integrità della percezione del termotatto con la provetta di acqua calda.

La più significativa delle tre prove è, secondo gli studiosi, l'esame con la provetta di acqua calda.

Se il risultato dei tre test è negativo (ossia il paziente non presenta alterazioni della sensibilità nelle prove eseguite), si ha la certezza che le vie di conduzione sono integre e quindi ci si trova di fronte a un dolore nocicettivo (*Figura 3*) [*Scheda 4*].

Se invece il risultato è incerto, il medico si trova di fronte a un'“incongruenza diagnostica”, che richiede esami più approfonditi presso un ambulatorio specialistico. Se infine il risultato di questo triplice test è positivo, allora si è certamente di fronte a un dolore neuropatico e può essere necessario inviare il paziente allo specialista per un primo inquadramento diagnostico approfondito.

**Figura 3.** *Dolore nocicettivo.*

Test negativo ▶▶

Sistema sensitivo integro ▶▶

Dolore nocicettivo

*Come valutare l'intensità delle soglie del dolore evocato*

Il medico, dopo avere valutato l'integrità del sistema somato-sensoriale, deve procedere a un ulteriore approfondimento diagnostico, indagando la soglia del dolore evocato superficiale e profondo.

La soglia del dolore evocato si studia somministrando al paziente stimoli adeguati al tipo di dolore che s'intende verificare: superficiale o profondo.

Si procede a somministrare stimoli nell'area in cui il paziente riferisce dolore comparandoli con la somministrazione degli stessi nella corrispondente area sana e confrontando quindi le risposte.

- *Studio del dolore evocato superficiale*: si possono somministrare sia stimoli sottosoglia (sfioramento) sia stimoli sovrasoglia (pizzicotto, puntura).
- *Studio del dolore evocato profondo*: si possono somministrare stimoli sottosoglia (lieve pressione, movimento) o sovrasoglia (pressione elevata o movimento forzato).

Il test è positivo (soglia algica ridotta) se questi stimoli risultano dolorosi nella zona riferita come dolente dal paziente e non lo sono invece nell'area contralaterale simmetrica (nella quale il paziente non riferisce dolore).

Il test è invece negativo se lo stimolo risulta non doloroso o doloroso in eguale misura in zone topograficamente simmetriche.

#### *Dall'esame obiettivo alla scelta terapeutica*

Questo ulteriore approfondimento diagnostico ha un preciso significato perché orienta nella scelta della terapia più adeguata per controllare il dolore.

Infatti, se in un paziente con dolore nocicettivo la soglia algica al dolore evocato è normale o invece ridotta, questo dato serve a capire se esiste una componente infiammatoria nel determinismo del processo doloroso.

Una *soglia algica ridotta* è sempre indice di un processo infiammatorio e in questo caso, ma solo in questo, è raccomandata la somministrazione dei FANS (in quanto agiscono sui mediatori dell'infiammazione che sono alla base del dolore), che deve essere continuato fino alla scomparsa del dolore.

In caso contrario, cioè quando la *soglia algica è normale*, si è certi che il dolore non è generato da un importante processo infiammatorio: ne deriva che l'impiego dei FANS è inefficace e quindi non deve essere preso in considerazione. In questa situazione, essendo il dolore provocato da un'importante stimolazione dei nocicettori dovuta a un processo degenerativo, più che infiammatorio, si devono prescrivere analgesici quali il paracetamolo e/o gli oppiacei, e non i FANS.

Se il dolore è persistente e la soglia algica è normale, si può procedere a valutare l'importanza del movimento nel generare o acuire il dolore.

Se il dolore non viene generato dal movimento ed è continuo, la terapia deve essere programmata a orari fissi, modulando il dosaggio in base alla risposta.

Se il dolore invece si manifesta soltanto durante il movimento o quando il paziente effettua particolari gesti o manovre o esegue determinate attività, la somministrazione dell'analgesico può essere data in profilassi, consigliando al paziente di assumere il farmaco con congruo anticipo prima di eseguire una delle manovre o delle attività che gli provocano dolore.

## Il “test ai FANS”

Qualora la valutazione della soglia algica sia problematica, o se per qualche motivo il test sia dubbio o non diagnostico, o ancora se si ritiene che le manovre per indagare la soglia algica possano scatenare un dolore insopportabile o risultare troppo fastidiose, un’alternativa accettabile alla procedura sopraindicata è l’esecuzione del cosiddetto “test ai FANS”.

Si somministra al paziente, in assenza di specifiche controindicazioni, un FANS per almeno 3 giorni.

Se il dolore è prodotto da una patologia infiammatoria, il controllo del sintomo si mantiene per un periodo di tempo maggiore di quanto avverrebbe qualora la risposta al farmaco fosse solo di tipo strettamente antalgico. Si deve inoltre ricordare che il dolore da causa infiammatoria migliora progressivamente con la somministrazione continua del FANS.

In questo caso il test (positivo) dimostra che la soglia algica in quel paziente è ridotta per la presenza di un processo infiammatorio e in questa situazione è giustificato proseguire il FANS – salvo il verificarsi di effetti collaterali – fino alla scomparsa della sintomatologia dolorosa.

In tutti gli altri casi l’impiego dei FANS non ha basi razionali, perché manca l’elemento “infiammazione” su cui agisce con efficacia questo tipo di farmaci. La presenza o l’assenza di un processo infiammatorio che sottende alla genesi del dolore è quindi un punto chiave nella diagnostica del dolore, in particolare di quella del dolore cronico.

In Italia, per la terapia del dolore è stata evidenziata un’elevata prescrizione di FANS che va ben oltre lo stretto necessario, mentre al contrario sono ancora troppo poco utilizzati nella terapia del dolore cronico il paracetamolo e gli oppiacei (in particolare quelli deboli), da soli o in associazione.

I FANS sono estremamente efficaci come farmaci antinfiammatori e sono dotati di un discreto potere analgesico, ma sono anche gravati da numerosi effetti collaterali tossici significativi, il cui rischio aumenta con il prolungarsi della terapia.

In conclusione:

- definire se sia presente un processo infiammatorio che giustifichi l’utilizzo dei FANS è quindi un momento irrinunciabile nella diagnostica differenziale delle cause che producono dolore;
- prescrivere un FANS per un dolore dovuto a un processo infiammatorio per un periodo limitato di tempo fino alla remissione dell’infiammazione che produce dolore è una scelta logica e razionale.

Questa prescrizione generalmente deve essere limitata nel tempo fino alla scomparsa del processo infiammatorio, quindi l’assunzione del FANS deve essere interrotta, così da ridurre il rischio di effetti collaterali indesiderati.

Nelle malattie in cui il processo infiammatorio è cronico (es. le connettivo-

patie su base autoimmune), che hanno andamento persistente o ricorrente, con riacutizzazioni sintomatologiche generalizzate accompagnate da sintomatologia algica, l'utilizzo degli antinfiammatori (FANS o cortisonici) è una decisione da vagliare caso per caso.

Si deve anche tenere conto della possibilità di modulare la terapia di fondo per il controllo della malattia e avere cura di rivalutare sovente sia l'andamento sintomatologico sia la posologia della terapia antinfiammatoria che il paziente sta assumendo, apportando di volta in volta gli opportuni correttivi sulla base della risposta al trattamento riferita dal paziente. In tutti gli altri casi la prescrizione dei FANS non è indicata, perché priva di base razionale, e rischia, se prolungata nel tempo, come spesso ancora avviene, di sottoporre inutilmente il paziente al rischio di effetti collaterali indesiderati anche gravi, senza che da questa prescrizione possa trarre alcun giovamento.

Concludendo, la scelta dell'impiego del FANS deve avvenire su solide basi razionali, dopo aver individuato con l'esame obiettivo, come precedentemente descritto, se il dolore abbia come causa un processo infiammatorio.

In tutti gli altri casi è più sicuro prescrivere farmaci come il paracetamolo e gli oppiacei (deboli in prima istanza), perché queste molecole, se utilizzate alle dosi raccomandate e con gli opportuni accorgimenti prescrittivi, risultano essere di efficacia pari o superiore ai FANS e sono gravate da effetti collaterali meno gravi.

## CONSULENZA CON CENTRI DI TERAPIA DEL DOLORE

*Stefano Ivis, William Raffaeli*

### Obiettivi di lettura

- Illustrare le modalità di interazione tra i MMG e i Centri di Terapia del Dolore di II livello (*Spoke*) e III livello (*Hub*).
- Analizzare le interazioni descrivendo i diversi campi di attivazione dei processi di collaborazione suddivisi per processi finalizzati alla diagnostica, alla terapia e alla condivisione di un percorso di cura e presa in carico.

### Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Nella tua pratica professionale, di fronte a un paziente con dolore cronico, quando attivi una consulenza specialistica algologica?
- Sapresti indicare gli obiettivi raggiungibili in questi pazienti con l'intervento di un centro specialistico?
- Conosci le procedure adottate in un centro algologico a scopo diagnostico?

### Le aggregazioni funzionali territoriali della Medicina Generale e l'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI)

Gli strumenti organizzativi e operativi del MMG sono le aggregazioni funzionali territoriali della Medicina Generale e l'ADI. Entrambe vengono sviluppate in una logica distrettuale e funzionale, avvalendosi della collaborazione di altre figure professionali operanti nella rete delle cure primarie. Per quanto attiene i soggetti con problematiche correlate al dolore, l'ADI viene utilizzata in presenza di situazioni di disabilità temporanea o continua.

Obiettivo dell'assistenza primaria è facilitare l'accessibilità, la continuità e la presa in carico dei pazienti con dolore di difficile gestione. Quando necessario, questo modello di assistenza prevede modalità formalizzate di lavoro integrato con i professionisti operanti negli *Spoke* e negli *Hub*.

→

### *I Centri del dolore*

I primi modelli di Centri del dolore ideati da John Bonica più di 50 anni fa avevano la capacità di attuare, nel dolore cronico, una valutazione globale e onnicomprensiva di tutte le sue componenti. Anche gli *Spoke* e gli *Hub* sono progettati per agire in questa direzione, ma con organizzazioni, tipologie di pazienti e finalità differenti.

I pazienti tipici da inviare al centro *Hub* formato da un'equipe multidisciplinare che fa capo a un direttore specialista del settore sono quelli con dolore acuto o cronico caratterizzati dalla complessità della patologia o dalla difficoltà di inquadramento del tipo di dolore o dalla difficoltà nella selezione del trattamento elettivo con necessità di procedure specialistiche sia di routine sia innovative.

Per migliorare lo stato attuale di integrazione professionale nella gestione del dolore è indispensabile consolidare tra i Centri di Terapia del Dolore e le Unità funzionali e complesse di Medicina Generale l'adozione di alcune raccomandazioni operative da utilizzare come strumenti di gestione integrata, e cioè:

- adozione di un protocollo diagnostico-terapeutico condiviso;
- identificazione dei pazienti con dolore cronico da avviare alla gestione integrata secondo criteri di appropriatezza;
- coinvolgimento attivo dei pazienti nel percorso di cura (*patient empowerment*);
- attivazione di un sistema informativo per la valutazione del processo e degli esiti basato su indicatori identificati e condivisi dai professionisti coinvolti.

### **Per quali patologie prevedere un percorso integrato di diagnosi e terapia specialistica? Quando attivare una consulenza specialistica? (Scheda 5)**

#### *Dolore cronico senza una diagnosi di malattia causale*

Quadro clinico in attesa di precisazione della diagnosi primaria (es. dolore toracico persistente in fase di studio da mesi) che potrebbe rivelarsi una patologia reversibile (con scomparsa o persistenza di un dolore cronico come esito secondario) o non reversibile con necessità di cura continua.

#### *Finalità della richiesta di consulto diagnostico*

- Consulto diagnostico allo specialista di riferimento per la malattia causale:
  - identificazione contemporanea sia della natura della patologia primaria (percorso tradizionale) sia della natura del dolore (processo specialistico).

- Consulto terapeutico allo specialista algologo:
  - contenimento del dolore con VAS < 4 (*Hub e Spoke*);
  - monitoraggio dei processi di cura adottati (*Hub e Spoke*);
  - controllo dei fattori critici (*Hub e Spoke*);
  - gestione integrata di schemi problematici quali, per esempio, elevate dosi di oppiacei, necessità di cicliche variazioni di molecola, sospensione della cura ecc. (*Hub e Spoke*);
  - ricorso a, e monitoraggio di, strumentazioni specialistiche (*Hub*).

### *Dolore cronico con diagnosi di malattia inguaribile*

Soggetti con diagnosi di patologia primaria inguaribile (es. esiti di traumi chirurgici/stradali).

#### *Finalità della richiesta di consulto diagnostico*

- Identificazione del tipo di dolore in atto (es. nocicettivo, neuropatico periferico o centrale).

#### *Finalità della richiesta di consulto terapeutico*

- Contenimento del dolore con VAS < 4 (*Hub e Spoke*).
- Monitoraggio dei processi di cura adottati (*Hub e Spoke*).
- Controllo dei fattori critici in caso di dolore non controllato (*Hub e Spoke*).
- Gestione integrata di terapie complesse quali i farmaci oppiacei ad alte dosi, i cambi ciclici di molecola, la sospensione della cura ecc. (*Hub e Spoke*).
- Ricorso a, e monitoraggio di, strumentazioni specialistiche (*Hub*).

## **L'attuazione dei processi diagnostici: che cosa chiedere ai vari livelli della Rete?**

### *I Livello. MMG*

- Diagnostica clinica e strumentale semplice.
- Tempestivo trattamento farmacologico.
- Attivazione ADI in caso di disabilità e/o malattie concomitanti in grado di accentuarla.
- Monitoraggio e valutazione degli esiti degli interventi attraverso strumenti concordati con la Rete.
- Invio dei casi instabili o con risposta inadeguata o con patologie per le quali si è certi, fin dall'inizio, di essere in presenza di un dolore complesso o che richiede dotazioni strumentali e valutazione multispecialistica.

### *II Livello. Centro Spoke*

- Visita specialistica: identificazione del piano di cura con procedimenti invasivi.

- Interventi farmacologici: blocco anestetico regionale/periferico/lessico/spinale.

### *III Livello. Centro Hub*

- Necessità di rivalutazione della diagnostica della malattia di base; dolore di difficile controllo; esecuzione di procedure neurofisiologiche.

### **Ricoveri nei Centri di III livello per motivi di approfondimento diagnostico**

È possibile prevedere ricoveri per esecuzione di indagini specialistiche allo scopo di identificare disfunzioni del sistema sensoriale e nocicettivo, diagnosi differenziali di dolori neuropatici, identificazione di soggetti con disfunzioni dei recettori per gli oppioidi, disturbi di personalità.

Potranno essere effettuate:

- indagini neurofisiologiche per lo studio delle vie della nocicezione, quali i PESS (potenziali evocati somato-sensoriali), la LEP (elettromiografia con tecnica laser per lo studio delle fibre di conduzione C e delta), la RMN funzionale;
- test specialistici invasivi quali lo studio del sistema nervoso simpatico (infusione sistemica di bloccanti noradrenergici) o del sistema nocicettivo (blocchi spinali con anestetici, blocchi di plesso nervoso);
- indagini laboratoristiche, quali la farmacogenomica (in presenza di soggetti che non rispondano ai trattamenti con oppiacei o per la caratterizzazione di popolazione ai fini di ricerca), l'esame del liquor per *elettrofocusing* (neuropatie sensitive, patologie demielinizzanti in presenza di sospetto di neuropatia centrale) o lo studio delle nocicettine/endorfine a scopo di ricerca;
- valutazione del profilo psicologico allo scopo di identificare soggetti con disturbi d'ansia, depressione, personalità patologica, mediante somministrazione di schede di autovalutazione, questionari di inquadramento della tipologia dolorosa [tipo Mac Gill, MMPI (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*) ecc.] o colloquio clinico.

## L'INTERVENTO PSICOLOGICO NEI PAZIENTI CON DOLORE CRONICO. QUALI INDICAZIONI?

William Raffaelli

(contributi di Jessica Andruccioli e Alberto Vignali)

### Obiettivi di lettura

- Descrivere le correlazioni tra dolore cronico e disturbi psichici.
- Definire le indicazioni per un intervento psicologico o psicoterapeutico di supporto.

### Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Quali obiettivi si possono raggiungere nel paziente con dolore grazie a una consulenza psicologica?
- Sapresti indicare le categorie di pazienti con dolore cronico nelle quali è indicata una consulenza psicologica?

Come evidenziato da vari studi, esiste un'elevata correlazione (dall'86,5% al 90%) tra dolore cronico e disturbi psichici dell'Asse I del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM), in particolare Disturbo Depressivo Maggiore, Disturbi da Dipendenza o Abuso da Sostanze (analgesici, alcool, sedativi) e Disturbi d'Ansia, e una correlazione dal 40% al 59% tra dolore cronico e Disturbi di Personalità, nonché la presenza di alterazioni psicopatologiche prima dell'insorgere del dolore più frequenti (77%) rispetto a quelle riscontrate nella popolazione generale.

Data questa elevata correlazione, i pazienti affetti da dolore cronico spesso necessitano di un intervento psicologico/psicoterapeutico e specificatamente di:

- *supporto* in presenza di aspetti depressivi e/o ansiosi reattivi alle limitazioni conseguenti alla comparsa del dolore, allo scopo di favorire l'accettazione e l'adattamento a tale condizione tramite l'utilizzo di risorse di *coping* più funzionali;
- *psicoterapia* nel caso in cui i suddetti vissuti depressivi e/o ansiosi siano tanto intensi e duraturi nel tempo da diventare patologici (es. presenza di pensieri suicidari, permanenza di un quadro depressivo per più di 2 mesi dalla comparsa del dolore e dalla conseguente perdita di funzionalità, attacchi

- di panico, permanenza di un quadro di ansia generalizzata per più di 6 mesi);
- *psicoterapia* quando “si valuta che qualche fattore psicologico abbia un ruolo importante nell’esordio, gravità, esacerbazione o mantenimento del dolore” e che il dolore causi “malessere clinicamente significativo oppure menomazione nel funzionamento sociale, lavorativo o in altre importanti aree” (riprendendo la definizione di Disturbo Algico proposta dal DSM-IV-TR).

Rispetto all’ultimo punto, il medico può ipotizzare che il dolore sia influenzato in modo considerevole da qualche fattore psicologico e quindi deve inviare il paziente allo psicologo per una valutazione quando, accanto all’instaurarsi di una significativa invalidità, si verificano una o più delle condizioni elencate nella *Tabella 1*.

**Tabella 1.** *Possibili indicazioni per invio in consulenza psicologica-psicoterapica*

- La localizzazione e l’intensità del dolore non sono coerenti con i dati rilevati dall’esame obiettivo o sono presenti peculiarità nella sua comparsa o nella risposta ai farmaci e al placebo (es. la localizzazione del dolore è variabile, l’intensità riferita dal soggetto non è congruente con la sua mimica facciale, il paziente riporta un sollievo maggiore della media se trattato con placebo)
- Sono presenti in anamnesi disturbi psichici preesistenti all’insorgenza del dolore
- A fronte di una presa in carico specialistica per il dolore, il paziente continua a cambiare medici, strutture di riferimento e/o farmaci, senza mai trovare la cura adeguata
- Il soggetto riferisce una storia di malattia (e anche di dolore in altri distretti corporei) piuttosto lunga e precoce, che di solito costituisce un nucleo centrale della sua vita, attraverso la quale si presenta
- Il soggetto presenta un “comportamento di malattia anomalo” caratterizzato da modalità enfatiche e/o di iniziale negazione del disturbo con conseguente trascuratezza
- Il paziente ha vissuto situazioni stressanti poco prima che comparisse o si aggravasse il dolore
- Il paziente ha tratto dei “vantaggi secondari” considerevoli in seguito alla presenza del dolore, quali maggiore attenzione dei familiari, deresponsabilizzazione rispetto a compiti sgradevoli o pesanti, “giustificazione” per evitare attività o relazioni rispetto alle quali presentava già da prima difficoltà
- Il soggetto fatica a dare nome alle proprie emozioni e a esprimerle, presenta quindi caratteristiche alestitimiche, che sono risultate in più studi correlate con la tendenza a somatizzare

---

# Terapia farmacologica del dolore cronico non oncologico 6

*Claudio Bonezzi, Alessandro Fabrizio Sabato,  
William Raffaelli, Antonio Gatti*

## Obiettivi di lettura

- Scegliere il trattamento, farmacologico e non farmacologico, in base alla valutazione quali-quantitativa del dolore e alle caratteristiche dei farmaci analgici e adiuvanti, all'eventuale presenza di lesioni delle fibre nervose o di dolore centrale o di dolore meccanico-strutturale.
- Illustrare le caratteristiche dei farmaci utilizzabili nella terapia del dolore cronico non oncologico.

## Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Sapresti indicare i criteri di riferimento per l'impostazione di una nuova terapia analgica in un paziente con dolore cronico non oncologico?
- Conosci le caratteristiche e le modalità d'azione di paracetamolo, FANS e inibitori selettivi della Cox-2?
- In base a quali elementi scegli il paracetamolo o un FANS?
- Conosci bene codeina e tramadolo? In quale tipo di dolore li posizioneresti? Fino a quali dosi li impieghi normalmente?
- Quali sono attualmente gli oppiacei disponibili in commercio per il dolore di rilevante entità? Ne conosci le differenze? In base a quali elementi scegli l'una o l'altra molecola?
- Gli oppiacei hanno diversi effetti collaterali: come ti comporti per la loro prevenzione?
- A proposito di farmaci "adiuvanti", ne conosci la classificazione e le indicazioni preferenziali di impiego? In base a quali elementi scegli, per esempio, un antiepilettico o un antidepressivo? Nell'ambito di ciascun gruppo, conosci gli elementi che consentono di fare una scelta oculata di una molecola o dell'altra?

## PRINCIPI GENERALI

*Cesare Bonezzi*

Per impostare una terapia antalgica efficace vi sono tre criteri guida che permettono di affrontare la scelta del farmaco in modo razionale.

- L'introduzione da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) della "scala" per il trattamento del dolore oncologico ha in un certo senso condizionato anche il trattamento farmacologico del dolore cronico non oncologico. La scala OMS, sebbene possa essere vista come un percorso da compiere, è in realtà più un modello di approccio in cui il farmaco e la sua potenza antalgica vengono correlati all'intensità del dolore; essa rappresenta sostanzialmente un metodo per rapportarsi al dolore e alla sua intensità per la scelta dei farmaci.
- Una seconda guida alla scelta della terapia può derivare dalla letteratura, e quindi dai lavori scientifici che mostrano l'efficacia di alcuni farmaci in precise patologie dolorose. Un esempio è dato dalla nevralgia essenziale del trigemino, dove tutta la letteratura è concorde nel consigliare l'impiego di carbamazepina e nel dichiarare il fallimento terapeutico degli analgesici periferici e centrali.
- Il terzo criterio che può contribuire a una scelta terapeutica razionale è la conoscenza dei meccanismi fisiopatologici che sottendono all'origine del dolore. Questo percorso è in genere applicabile quando la diagnosi è particolarmente accurata e permette di identificare i meccanismi periferici e centrali.

### Dolore lieve-moderato: i farmaci analgesici di prima scelta

- **Analgesici periferici antinfiammatori** (Tabella 2): possono essere utilizzati in fase di valutazione e per brevi periodi in numerose sindromi algiche

**Tabella 2.** Pro e contro degli analgesici periferici antinfiammatori

Pro	Contro
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agiscono sul processo infiammatorio e riducono la sensibilizzazione dei recettori tissutali</li> <li>• L'analgesia è mediata dalla riduzione dell'infiammazione</li> <li>• Da non utilizzare quando la breve durata antalgica riflette un'azione centrale non strettamente antinfiammatoria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effetti collaterali particolarmente indesiderati nel trattamento prolungato (lesioni gastriche, renali, aumentato rischio cardiovascolare)</li> </ul>

in cui prevale un processo infiammatorio. La lunga durata d'azione ne consiglia la somministrazione giornaliera.

- **Paracetamolo** (*Tabella 3*): al giusto dosaggio (1 g x 3/die) rappresenta l'analgésico di prima scelta soprattutto nelle forme di dolore lieve e continuo.
- **Paracetamolo-codeina** (*Tabella 4*): spesso sottodosato; richiederebbe dosaggi di 2 cpr x 3/die.
- **Tramadolo e associazione paracetamolo-tramadolo** (*Tabella 5*).

**Tabella 3.** Pro e contro del paracetamolo

Pro	Contro
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effetti collaterali minimi</li> <li>• Buona tollerabilità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modesta azione antalgica</li> </ul>

**Tabella 4.** Pro e contro dell'associazione paracetamolo-codeina

Pro	Contro
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacia sicuramente maggiore di paracetamolo da solo</li> <li>• Buona tollerabilità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modesti effetti collaterali degli oppiacei a dosaggio pieno (sonnolenza, stipsi)</li> </ul>

**Tabella 5.** Pro e contro di tramadolo e dell'associazione paracetamolo-tramadolo

Pro	Contro
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacia ampiamente dimostrata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modesti effetti collaterali</li> <li>• Richiesta titolazione lenta in pazienti particolarmente sensibili per la nausea e la sonnolenza che possono indurre</li> </ul>

### Dolore moderato-grave: i farmaci analgesici di prima scelta

In pazienti con dolore moderato-grave l'impiego dei farmaci oppiacei è fondamentale e deve essere personalizzato per ciascun paziente (*Tabella 6*). Tipo di oppiaceo, dosaggio e formulazione dovrebbero essere valutati di volta in volta. È noto come nel dolore cronico la risposta al farmaco oppiaceo sia particolarmente soggettiva, così come la comparsa di effetti collaterali indesiderati talvolta intollerabili.

La scelta, quindi, deve essere ponderata sia nel periodo di titolazione iniziale, sia nel lungo periodo della cura.

La terapia con oppiacei dovrebbe costituire una parte di un piano terapeutico complesso, dove si dovrebbero individuare tutte le altre risorse terapeutiche

disponibili, dall'intervento percutaneo mini-invasivo alla riabilitazione, alle terapie comportamentali, al supporto psicologico e altro ancora. Se nei pazienti in età avanzata ci si può permettere di affidarsi esclusivamente a una terapia con oppiacei adeguatamente prescritta, nel paziente giovane e socialmente attivo si dovrebbe agire in ogni direzione possibile.

La collaborazione tra MMG e specialista del dolore è auspicabile per poter garantire la continuità di cura e ovviamente il successo terapeutico con il minimo rischio.

**Tabella 6.** Pro e contro dei farmaci oppiacei

Pro	Contro
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacia ampiamente dimostrata nel dolore di origine periferica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scarso successo nel dolore neuropatico centrale e nel dolore evocato di tipo meccanico</li> <li>• Effetti collaterali talvolta intollerabili</li> <li>• Problemi nelle terapie di lunga durata in pazienti in età giovanile</li> </ul>

### Dolore lieve-moderato-grave: i farmaci “adiuvanti”

Una volta costruito un piano terapeutico con i farmaci analgesici, è sicuramente opportuno valutare la sinergia e la complementarità dei cosiddetti farmaci adiuvanti.

Non esiste a tutt'oggi uno schema definito a cui ricorrere ma, alla luce del loro meccanismo d'azione, si può affermare che l'appropriatezza prescrittiva si basa sulle seguenti considerazioni.

- **Farmaci che agiscono in presenza di modificazioni della fibra nervosa periferica:** fanno parte delle modificazioni della fibra nervosa periferica le poli-neuropatie e le mono-neuropatie in cui è presente un danno della fibra. L'impulso nasce da siti ectopici nelle sedi di danno e non dal recettore periferico.
  - **Carbamazepina e oxcarbazepina:** l'indicazione principale è nella nevralgia essenziale del trigemino.
  - **Antidepressivi triciclici:** gravati da alcuni effetti collaterali che ne limitano in alcuni casi l'impiego, rimangono i farmaci di prima scelta in pazienti con dolori di questo tipo.
  - **Anestetici locali (lidocaina):** difficilmente somministrabili nel lungo periodo, ma efficaci in somministrazione endovenosa.
- **Farmaci che agiscono in presenza di sensibilizzazione dei neuroni spinali** per afferenze nocicettive, riduzione dei sistemi inibitori e altro (neuroplasticità spinale). Dal punto di vista clinico questa evenienza comporta un

aumento del dolore, un'estensione dell'area con comparsa di dolore riferito, una ridotta risposta ai farmaci analgesici, oppiacei e non.

- **Gabapentinoidi (gabapentin, pregabalin).**
- **Clonazepam.**
- **Antidepressivi (triciclici e non).**
- **Farmaci che agiscono in presenza di flogosi delle vie nervose**, dove il ruolo dei recettori periferici delle piccole terminazioni nocicettive del perinervio giocano un ruolo importante.
  - **Corticosteroidi.**

### **Considerazioni conclusive**

In un recente passato si consigliava una scelta farmacologica empirica, ovvero “per tentativi”. Oggi si cerca di attuare scelte più ragionate. Si è detto che l'intensità del dolore rappresenta un primo criterio di scelta relativamente alla potenza dei farmaci analgesici a disposizione, così come il tipo di paziente e le sue patologie sottostanti. Le criticità della scelta stanno nella personalizzazione del farmaco oppiaceo, nella definizione del giusto dosaggio e nelle modalità di impiego dei farmaci adiuvanti, che in alcuni casi modificano il risultato antalgico in modo sostanziale. Per ultimo è fondamentale che il paziente sia seguito nel tempo all'interno di un piano di cura preciso e adattabile alle diverse modificazioni della patologia (*Schede 6 e 7*).

## I FARMACI PER IL DOLORE CRONICO

*Bruno Marcello Fusco, Alessandro Fabrizio Sabato,  
William Raffaeli, Antonio Gatti*

### **Paracetamolo** (*Scheda 8*)

Il paracetamolo è un farmaco dotato di spiccate proprietà analgesiche e antipiretiche, conosciute e utilizzate da oltre un secolo, con un profilo di efficacia e tollerabilità tale da farne una delle molecole più utilizzate al mondo tra quelle disponibili in tale categoria farmacologica.

Ha un ottimo assorbimento per via orale e le numerose forme farmaceutiche in commercio (compressa tradizionale, masticabile, effervescente, bustina effervescente, gocce, sciroppo, supposte) offrono la possibilità di scegliere l'opzione più adeguata alla situazione e alle esigenze del paziente. Il paracetamolo è uno dei farmaci di prima scelta nella terapia del dolore, in particolare nel dolore cronico.

Il paracetamolo è stato (ed è a tutt'oggi in alcuni testi e secondo alcuni farmacologi) incluso nella categoria dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), con i quali ha in comune l'effetto analgesico e antipiretico, mentre non ne possiede l'effetto antinfiammatorio.

Il paracetamolo possiede diversi meccanismi d'azione. Come i FANS, inibisce la produzione di prostaglandine, ma senza interferire con quelle che hanno la funzione di protezione della mucosa gastrica. Un meccanismo che caratterizza l'azione analgesica esclusiva del paracetamolo è l'azione a livello del sistema dolorifico centrale, dove interferisce con varie vie, quali quelle degli oppioidi e della serotonina.

Da un punto di vista farmacocinetico, il paracetamolo dopo somministrazione per via orale è rapidamente assorbito, raggiunge la concentrazione massima nel plasma dopo 30-60 minuti e ha un'emivita di 2 ore. Il dosaggio per via orale varia fra i 500 e i 1000 mg. Non è consigliabile superare la dose di 4 g/die per il rischio di tossicità epatica.

La disponibilità di un pro-farmaco, il pro-paracetamolo, consente anche la somministrazione parenterale: sono disponibili per uso ospedaliero fiale da 1 g per infusione endovenosa lenta.

Il paracetamolo è di solito ben tollerato e soltanto occasionalmente sono stati segnalati esantema cutaneo o altre reazioni allergiche. L'unica vera precauzione da adottare è legata alla sua potenziale tossicità epatica, pertanto nei soggetti con epatopatia il paracetamolo può indurre necrosi epatica dose-dipendente

con nausea, vomito, dolore addominale e, dopo alcuni giorni, aumento delle transaminasi e della bilirubina.

Dal punto di vista della strategia terapeutica, può essere assunto indipendentemente dai pasti, dal momento che non provoca irritazione gastrica. Agisce entro 30 minuti circa e l'effetto permane per 4-6 ore.

Le somministrazioni finalizzate al controllo preventivo del dolore cronico devono tenere conto di questi tempi di efficacia, quindi è consigliabile stabilire somministrazioni ogni 4-6 ore. Il paracetamolo può essere utilizzato singolarmente o in associazione.

### **FANS tradizionali** (*Schede 9 e 10*)

I FANS sono farmaci capaci di ridurre numerosi processi infiammatori dell'organismo, ma che non appartengono alla categoria dei cortisonici. Pur essendo fra loro eterogenei per struttura chimica, i FANS sono un gruppo di composti piuttosto omogenei per quanto riguarda gli effetti indotti dalla loro somministrazione. Infatti, oltre ad agire come antinfiammatori, svolgono attività analgesica e antipiretica.

#### *Meccanismo d'azione*

I FANS esercitano il loro effetto analgesico e antinfiammatorio essenzialmente attraverso l'inibizione della ciclossigenasi (COX), un enzima che permette la trasformazione dell'acido arachidonico in prostaglandina H<sub>2</sub>, che rappresenta il precursore di tutte le prostaglandine (PG).

In condizioni normali, le PG svolgono un ruolo importante nel garantire l'integrità della mucosa gastrica, un normale flusso plasmatico renale e una funzione piastrinica efficiente.

L'enzima COX possiede due diverse isoforme, denominate COX-1 e COX-2, la prima delle quali è presente costitutivamente nella maggior parte dei tessuti e regola la sintesi delle PG in condizioni fisiologiche, mentre la COX-2 viene prodotta prevalentemente nelle sedi in cui si verifica un'inflammatione, pur essendo presente costitutivamente in alcuni tessuti (es. rene).

L'effetto inibitorio dei FANS tradizionali, che si esplica su entrambe le forme della COX, produce necessariamente, oltre alla soppressione dell'inflammatione e del dolore, una serie di effetti dannosi, per esempio a livello dei meccanismi di protezione della mucosa gastrica.

#### *Classificazione*

- **Salicilati, fra cui l'acido acetilsalicilico o ASA.** L'ASA è prontamente assorbito e ampiamente distribuito nell'organismo e viene poi rapidamente eliminato dal rene. L'ASA, oltre ad avere un effetto antinfiammatorio, antipiretico e analgesico, ha anche un effetto antiaggregante piastrinico a basse

dosi, 100-500 mg/die. L'effetto antinfiammatorio si esplica a dosi molto superiori (> 1000 mg/die), che vengono attualmente considerate eccessivamente tossiche, in particolare gastrolesive.

- **Indolici, fra cui l'indometacina** Sono metabolizzati a livello epatico ed escreti sia con le urine che con le feci; dose massima 150 mg/die. L'indometacina ha emivita breve e richiede tre somministrazioni/die. Trova particolare indicazione nella coxartrosi grave e nella spondilite anchilosante. È fortemente gastrolesiva.
- **Fenilacetici, tra cui diclofenac.** Metabolizzazione a livello epatico; dose massima 150 mg/die, suddivisa in due o tre dosi, ma talora anche in unica somministrazione.
- **Fenamici, quali l'acido flufenamico e l'acido meclofenamico.** Dose massima 300 mg/die; ben assorbiti dal tratto gastrointestinale, metabolizzati a livello epatico ed eliminati per lo più con le urine e in parte anche con la bile.
- **Acidi propionici, fra cui ibuprofene, ketoprofene e naproxene.** Sostanze di provata efficacia e in genere meglio tollerate dei salicilici a livello gastrointestinale. Assorbiti rapidamente se assunti per via orale, questi composti sono metabolizzati dal fegato per essere infine escreti per via renale. Ibuprofene (dose massima 1800 mg/die) ha emivita molto breve e può richiedere tre o quattro somministrazioni giornaliere; è in genere considerato il FANS meno gastrolesivo. Ketoprofene e, soprattutto, naproxene hanno emivita più lunga e devono essere somministrati non più di 2 volte/die.
- **Pirazolonici, tra cui noramidopirina o metamizolo.** Sono metabolizzati a livello epatico, escreti soprattutto per via biliare e soltanto in minima parte per via renale. È da evitare la loro associazione con insulina e antidiabetici orali per la tendenza a potenziarne l'attività con possibili interazioni farmacologiche negative. Essi, inoltre, antagonizzano l'azione di vari farmaci antipertensivi, tra cui i diuretici.
- **Oxicam, piroxicam (dose massima 20 mg/die), meloxicam e lornoxicam.** Sono sostanze caratterizzate da una lunga emivita, tale da consentire una sola somministrazione giornaliera.
- **Naftilcanoni, tra cui nabumetone.** Dose massima 1 g/die; dotato di lunga emivita.
- **Nimesulide.** Il farmaco (dose massima 200 mg/die) ha emivita compresa tra 5 e 7 ore e ne è stata segnalata una particolare tossicità epatica.

### *Effetti dell'assunzione di FANS*

L'attività farmacologica dei FANS si evidenzia in un effetto antinfiammatorio, un effetto antidolorifico (trattamento del dolore di lieve e media intensità) e un effetto antipiretico grazie al blocco della sintesi delle PG, che svolgono un ruolo importante anche nella genesi della febbre.

### *Indicazioni*

La somministrazione orale è indicata nel trattamento sintomatico di patologie reumatiche acute e croniche quali l'artrite reumatoide, l'artrosi, ma anche tendiniti, borsiti e comunque in tutte quelle manifestazioni a carico dell'apparato muscolo-scheletrico sostenute dalla presenza di fenomeni di tipo infiammatorio.

Costituiscono il trattamento di prima scelta nei pazienti con spondilite anchilosante o altre forme di spondiloartriti sieronegative. Sono inoltre impiegati per alleviare dolori di lieve o moderata intensità anche al di fuori del sistema muscolo-scheletrico: sono infatti in grado di sedare dolori da *post-partum*, dolori conseguenti all'effettuazione di piccoli interventi chirurgici; possono rendersi utili in caso di cefalee, dolori mestruali, odontalgie ecc.

La somministrazione parenterale è indicata nel trattamento a breve termine (pochi giorni) di affezioni dolorose muscolo-scheletriche acute di intensità moderata o severa.

Alcuni prodotti per via iniettiva (diclofenac, ketorolac, metamizolo) trovano impiego anche nel dolore moderato o severo di origine traumatica o non traumatica, incluso il dolore post-operatorio e da spasmo della muscolatura liscia, come la colica renale.

La somministrazione topica (pomata, gel o cerotto) è indicata nelle affezioni traumatiche o reumatiche di muscoli, tendini e articolazioni superficiali.

I FANS sono considerati una terapia adiuvante di qualche efficacia nelle fasi flogistiche dolorose dell'artrosi di ginocchio.

### *Controindicazioni ed effetti collaterali*

La più comune reazione avversa all'assunzione di FANS è la comparsa di disturbi a carico dell'*apparato digerente*.

Gli eventi avversi possono variare da epigastralgie e nausea sino a ulcere gastriche e duodenali, eventualmente complicate da sanguinamento e da perforazione. L'insorgenza non sembra correlata alla durata del trattamento, anche se trattamenti di durata superiore a 3 mesi possono aumentare il rischio. Fattori che aumentano il rischio sono l'età avanzata, il sesso femminile, l'associazione con altri farmaci gastrolesivi (cortisonici in particolare), la presenza di malattie gastrointestinali in atto o recenti.

Nei casi a rischio è possibile ridurre il rischio di eventi avversi utilizzando inibitori di pompa protonica (non è invece documentato un effetto gastroprotettivo degli H<sub>2</sub> antagonisti a basso dosaggio o degli antiacidi). Sono inoltre da mettere in atto strategie più generiche atte a ridurre il rischio, quali evitare l'assunzione di alcolici, interrompere il fumo di sigaretta, evitare l'associazione di più FANS.

È importante segnalare che i FANS possono avere un effetto lesivo anche nei

confronti della mucosa intestinale: devono quindi essere utilizzati con cautela in pazienti con problemi intestinali e sono controindicati nei casi di malattia infiammatoria intestinale cronica.

A livello *renale* l'inibizione della ciclossigenasi blocca la sintesi delle prostaglandine E<sub>2</sub>, importanti vasodilatatori delle arteriole renali. In questo modo il rene riceve un'irrorazione sanguigna insufficiente che, se prolungata nel tempo, può portare a insufficienza renale.

I pazienti più anziani mostrano un rischio maggiore, così come i pazienti che fanno uso di diuretici e di ACE-inibitori e quelli con preesistente insufficienza renale. Edemi e ritenzione idrica sono talora presenti.

Un campo ancora soggetto a discussione è il rapporto tra FANS e problematica *cardiovascolare*. In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia l'impiego di FANS può portare a un peggioramento delle condizioni di compenso.

Non è invece chiaro se nella popolazione generale questi farmaci siano associati a un incremento del rischio cardiovascolare, al di là di un modesto ma presente effetto ipertensivo.

Una considerazione importante è legata alla prevenzione del rischio cardiovascolare: da questo punto di vista solo l'acido acetilsalicilico a basso dosaggio ha mostrato di ridurre il rischio nei soggetti predisposti, mentre per gli altri FANS non è documentata un'analoga capacità (con la possibile eccezione del naproxene a dosaggio pieno).

A livello *epatico*, un aumento delle transaminasi si può osservare più frequentemente con nimesulide, indolici e diclofenac.

È infine da segnalare che l'ingestione di questi farmaci può determinare la comparsa di *eruzioni cutanee*, soprattutto caratterizzate da prurito, rash, orticaria. Situazioni cutanee più gravi sono fortunatamente rare. Vertigini e sonnolenza non sono rare e indometacina può causare importante cefalea.

Particolare prudenza è richiesta nell'uso di questi farmaci nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali, sia per l'aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale, sia per lo spiazzamento degli anticoagulanti dal legame proteico con innalzamenti repentini e incontrollati dell'*International Normalized Ratio* (INR).

### **FANS COX-2 selettivi (coxib) (Scheda 11)**

I coxib sono farmaci antinfiammatori la cui azione è diretta selettivamente contro l'isoforma 2 della ciclossigenasi (COX-2). Questa nuova classe di farmaci è stata sviluppata nel tentativo di ridurre il rischio gastrointestinale associato all'impiego degli antinfiammatori non steroidei.

#### *Meccanismo d'azione*

La ciclossigenasi (COX) è un enzima che permette la trasformazione dell'aci-

do arachidonico in prostaglandina H<sub>2</sub>, precursore di tutte le prostaglandine (PG), sostanze chimiche deputate al controllo di numerosi processi fisiologici e patologici. In condizioni normali, le PG svolgono un ruolo importante nel garantire l'integrità della mucosa gastrica, un normale flusso plasmatico renale e una funzione piastrinica efficiente.

L'enzima COX possiede due diverse isoforme, denominate COX-1 e COX-2, la prima delle quali è presente costitutivamente nella maggior parte dei tessuti e regola la sintesi delle PG in condizioni fisiologiche, mentre la COX-2 viene prodotta prevalentemente nelle sedi in cui si verifica un'inflammatione, pur essendo presente costitutivamente in alcuni tessuti (es. rene).

L'inibizione selettiva della COX-2 permette, in teoria, di mantenere un adeguato potere antinfiammatorio riducendo le problematiche gastriche.

### *Indicazioni*

Attualmente in commercio vi sono due coxib, a esclusiva somministrazione orale: celecoxib (dosaggio 200 mg 1-2 volte/die) ed etoricoxib (dosaggi di 60, 90 e 120 mg in monosomministrazione giornaliera). Le indicazioni sono: artrosi, artrite reumatoide, spondilite anchilosante e gotta acuta (etoricoxib).

### *Controindicazioni ed effetti collaterali*

**Sistema gastrointestinale:** l'impiego di questi farmaci porta a una riduzione del rischio gastrointestinale rispetto ai FANS tradizionali.

**Ren:** per questi farmaci devono essere utilizzate le stesse precauzioni che con i FANS tradizionali, in particolare nei pazienti anziani, in quelli con insufficienza renale, nei soggetti trattati con diuretici e ACE-inibitori. Sono riportati con discreta frequenza edemi declivi.

**Sistema cardiovascolare:** per alcuni farmaci appartenenti a questa classe è stato descritto un incremento di eventi avversi cardiovascolari, in particolare di infarto del miocardio (problematica che ha portato al ritiro dal commercio di Rofecoxib® nel 2004).

Al momento non è chiaro se il problema sia legato al meccanismo d'azione dei coxib in generale o alle caratteristiche peculiari di alcuni farmaci appartenenti alla classe. Si raccomanda *estrema cautela nell'uso di questi farmaci* nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare o con scompenso cardiaco, così come nei pazienti con ipertensione arteriosa. Deve essere sottolineato che i coxib non possiedono attività antiaggregante piastrinica e che quindi non esercitano alcuna attività cardioprotettiva. Etoricoxib può aumentare i valori pressori.

**Cute:** l'utilizzo dei coxib può provocare la comparsa di eruzioni cutanee (prurito, rash, orticaria).

## **Oppiacei (Scheda 12)**

### **• Fentanil citrato**

#### *Preparazioni:*

- sistema transdermico: 12, 25, 50, 75 e 100 µg/ora. Il cerotto deve essere sostituito ogni 72 ore;
- orale transmucosa: 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg (5-15 µg/kg) ogni 4-6 ore (succhiare e non masticare).

*Eliminazione/metabolismo:* epatica e polmonare.

*Farmacodinamica:* agonista puro dei recettori mu, privo di effetto tetto, assenza di metaboliti attivi.

*Farmacocinetica:* latenza: transdermica 12-18 ore, orale transmucosa 5-15 minuti. Picco d'azione: orale transmucosa 20-30 minuti, transdermica 24-72 ore (per il primo cerotto), 12-24 ore (per i successivi). Durata d'azione: transdermica 3 giorni, orale transmucosa 1-2 ore.

*Controindicazioni:* compromissione grave del sistema nervoso centrale. Impiego concomitante di inibitori della MAO.

*Effetti indesiderati:* cefalea, vertigini, miosi, nausea, vomito, stipsi, lipotimia, sincope, prurito, ipotensione.

### **• Morfina solfato**

#### *Preparazioni:*

- preparazioni rapide: formulazione monodose 10 mg soluzione orale (5 ml); formulazione monodose 30 mg soluzione orale (5 ml); soluzione orale 20 ml, 20 mg/ml; sciroppo 100 ml, 2 mg/ml;
- preparazioni retard: 10 mg cpr, 30 mg cpr, 60 mg cpr, 100 mg cpr, 200 mg cpr.

*Eliminazione/metabolismo:* epatica.

*Farmacocinetica:* preparazioni retard: latenza 60-90 minuti, picco d'azione 1-4 ore, durata 6-12 ore; preparazioni rapide: latenza 10-20 minuti, picco d'azione 30-60 minuti, durata 3-6 ore.

*Farmacodinamica:* agonista puro dei recettori mu.

*Controindicazioni:* non deve essere somministrata in caso di ipersensibilità nota alla morfina e in tutte le forme di addome acuto e ileo paralitico. Non deve essere somministrata durante un attacco di asma bronchiale, in caso di scompenso cardiaco secondario ad affezioni croniche del polmone, dopo interventi chirurgici delle vie biliari.

*Effetti indesiderati:* cefalea, vertigini, miosi, nausea, vomito, stipsi, lipotimia, sincope, prurito.

### **• Tramadolo**

*Preparazioni:* è disponibile sia come sostanza iniettabile (endovenosa e/o intramuscolare) sia come preparazione orale 100 mg/ml, soluzione orale 10 ml, gocce 10 ml, cps 50 mg, cps CR 100 mg, cps 150 mg, cps 200 mg, 5 fiale iniettabili 100 mg/2 ml.

*Eliminazione/metabolismo:* renale.

*Farmacocinetica:* CR: durata: 6 ore, picco d'azione entro 4-8 ore; IR: durata 6 ore; picco d'azione entro 2 ore.

*Farmacodinamica:* agonista puro non selettivo dei recettori kappa, mu e delta degli oppiacei con maggiore affinità per i recettori mu.

*Controindicazioni:* gravidanza, allattamento. Controindicato anche nell'intossicazione acuta da alcool, ipnotici, analgesici, oppiacei o psicofarmaci e nei pazienti in terapia con inibitori della MAO. La soluzione iniettabile è incompatibile (non miscelabile) con soluzioni iniettabili di diclofenac, piroxicam, indometacina, fenilbutazone, diazepam, flunitrazepam, nitroglicerina.

*Effetti indesiderati:* nausea, vomito, stipsi, vertigini, allucinazioni, confusione.

#### • **Oxycodone cloridrato**

*Preparazioni:*

- dosaggi: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg;
- uso orale; compresse da assumere a intervalli di 12 ore.

*Eliminazione/metabolismo:* epatica-renale.

*Farmacocinetica:* latenza 10-15 minuti; picco d'azione 30-60 minuti; durata 3-6 ore.

*Farmacodinamica:* agonista puro dei recettori kappa, mu e delta.

*Controindicazioni:* depressione respiratoria, trauma cranico, ileo paralitico, addome acuto, svuotamento gastrico ritardato, malattia ostruttiva grave delle vie respiratorie, asma bronchiale grave, ipercapnia, sensibilità nota agli oppiacei, malattia epatica acuta, somministrazione concomitante di inibitori della MAO.

*Interazioni:* con farmaci depressivi del sistema nervoso centrale, poiché ne aumenta l'effetto.

L'analgesia è aumentata e prolungata da analgesici narcotici e non narcotici (acido acetilsalicilico, paracetamolo, alfa<sub>2</sub>-agonisti e clonidina).

*Effetti indesiderati:* stipsi, debolezza, nausea, vomito, secchezza delle fauci, sonnolenza, capogiri, prurito, diminuzione della libido, broncospasmo, spasmi biliari, ipotensione.

#### • **Idromorfone cloridrato**

*Preparazioni:* 4 mg 14 compresse, 8 mg 14 compresse, 16 mg 14 compresse, 32 mg 14 compresse. La compressa deve essere inghiottita intera a intervalli di 24 ore.

*Eliminazione/metabolismo:* renale.

*Farmacocinetica:* latenza 15-30 minuti; picco d'azione 30-60 minuti; durata 4-6 ore.

*Farmacodinamica:* agonista puro dei recettori mu.

*Controindicazioni:* stenosi intestinale, insufficienza epatica, respiratoria, stato asmatico, trattamento concomitante con inibitori della MAO.

*Interazioni:* alcool, sedativi, narcotici, antistaminici, fenotiazine, butirrofenolo-

ni, inibitori della MAO e antidepressivi triciclici. L'idromorfone può ridurre l'effetto dei diuretici in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia.

*Effetti indesiderati:* vertigini, sonnolenza; ipotensione, stipsi, nausea, vomito

- **Buprenorfina transdermica**

*Preparazioni:* 35 µg/ora, 52,5 µg/ora e 70 µg/ora. Il cerotto deve essere portato ininterrottamente per 72 ore.

*Eliminazione/metabolismo:* renale-fecale.

*Farmacocinetica:* emivita 30 ore. Concentrazione minima efficace: 100 pg/ml dopo 12-24 ore.

*Farmacodinamica:* agonista parziale dei recettori mu per gli oppioidi e antagonista dei recettori kappa.

*Controindicazioni:* insufficienza respiratoria, terapia con inibitori della MAO, miastenia gravis.

*Effetti indesiderati:* nausea, vertigini, sonnolenza, cefalea, stipsi.

- **Associazioni paracetamolo-oppiaceo**

**Paracetamolo-codeina.** È una formulazione presente da molto tempo in commercio, da utilizzare quando il dolore ha un'intensità lieve/moderata (VAS < 4). Va ricordato che la codeina si trasforma in parte in morfina, a cui è riferibile il potere analgesico. Tuttavia, il 15% circa della popolazione manca dell'enzima epatico che trasforma la codeina in morfina e, anche nei pazienti in cui l'enzima è presente, la capacità di trasformare codeina in morfina non è illimitata, pertanto un dosaggio elevato ha la stessa azione analgesica di un dosaggio medio-basso (effetto tetto per mancanza di enzimi metabolizzatori). In commercio è disponibile una formulazione di paracetamolo 500 mg + codeina 30 mg.

*Preparazioni in commercio:* compresse (paracetamolo 400 mg, codeina fosfato 10 mg); supposte adulti (paracetamolo 400 mg, codeina fosfato 20 mg); supposte bambini (paracetamolo 200 mg, codeina fosfato 5 mg); supposte latranti (paracetamolo 60 mg, codeina fosfato 2,5 mg).

*Eliminazione/metabolismo:* epatica-renale.

*Farmacocinetica:* codeina: latenza 15-30 minuti, emivita 3 ore, picco plasmatico 30-60 minuti; paracetamolo: emivita 1-4 ore; picco plasmatico 60-90 minuti.

*Controindicazioni:* ipersensibilità, porfiria, insufficienza renale grave, insufficienza epatica grave, danni miocardici, anemia emolitica, tosse con pericolo di ristagno del secreto, stipsi cronica, enfisema polmonare, asma bronchiale, ostruzione intestinale.

*Effetti indesiderati:* reazioni cutanee, eritema multiforme, angioedema, edema alla laringe, shock anafilattico, trombocitopenia, leucopenia, anemia, agranulocitosi, alterazioni della funzionalità epatica ed epatiti, alterazioni a carico del rene, reazioni gastrointestinali e vertigini.

**Paracetamolo-tramadol.** Questa associazione, di recente introduzione sul

mercato, è utilizzata in pazienti con dolore lieve-moderato (VAS < 5). Analogamente al tramadolo assunto da solo, in alcuni soggetti può scatenare nausea e vomito. Se in un soggetto questo effetto collaterale è già comparso oppure se sviluppa questo problema, è bene associare un farmaco antiemetico 10-15 minuti prima dell'assunzione. È stata segnalata la possibile comparsa di crisi epilettica, probabilmente più come assunto teorico che reale; in ogni caso il rischio è legato a dosi unitarie pari o superiori ai 400 mg. In commercio è disponibile una formulazione di paracetamolo 325 mg + tramadolo 37,5 mg.

*Preparazione:* tramadolo cloridrato 37,5 mg e paracetamolo 325 mg. Le compresse vanno assunte a intervalli di almeno 6 ore.

*Eliminazione/metabolismo:* renale-epatica.

*Farmacocinetica:* tramadolo: emivita 5 ore, picco plasmatico 1-3 ore; paracetamolo: emivita 1-4 ore, picco plasmatico 60-90 minuti.

*Farmacodinamica:* tramadolo: agonista puro non selettivo dei recettori kappa, mu e delta degli oppioidi con maggiore affinità per i recettori mu; paracetamolo: analgesico-antipiretico anilido.

*Controindicazioni:* intossicazione acuta da alcool, insufficienza epatica, assunzione di farmaci ipnotici, analgesici centrali, oppiacei o sostanze psicotrope. Pazienti in trattamento con inibitori della MAO. Epilessia non controllata dal trattamento.

*Effetti indesiderati:* nausea, vomito, stipsi, vertigini, allucinazioni, confusione, cefalea, prurito, insufficienza epatica.

**Paracetamolo-oxicodone.** Questa associazione, nota da più di 20 anni negli Stati Uniti, ha la caratteristica di associare al paracetamolo (325 mg) l'oxicodone a dosaggi di 5-10-20 mg. A differenza dell'associazione con tramadolo, l'azione è lenta – impiega infatti circa 40 minuti per agire completamente –, ma è sicuramente più potente, utile quando il dolore ha intensità moderata (VAS 4-6).

*Preparazioni:* compresse rivestite con film per uso orale: 5 mg oxicodone + 325 mg paracetamolo; 10 mg oxicodone + 325 mg paracetamolo; 20 mg oxicodone + 325 mg paracetamolo.

*Eliminazione/metabolismo:* epatica-renale.

*Farmacocinetica:* oxicodone: emivita 3,5 ore; paracetamolo: emivita 1-4 ore, picco plasmatico 60-90 minuti.

*Farmacodinamica:* oxicodone: agonista puro completo dei recettori kappa, mu e delta; paracetamolo: analgesico-antipiretico anilido.

*Controindicazioni:* porfiria, deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi e grave anemia emolitica, insufficienza epatocellulare grave, insufficienza renale grave, insufficienza respiratoria, asma bronchiale cronico, pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi.

*Effetti indesiderati:* stipsi, confusione mentale, nausea, vomito, sonnolenza, ipotensione ortostatica.

### **Analgesici adiuvanti (Scheda 13).**

I farmaci detti “adiuvanti” sono composti che non hanno come prima indicazione il trattamento del dolore, ma che in alcune situazioni si comportano come analgesici veri e propri. Tra questi prevalgono i farmaci antidepressivi e antiepilettici.

Nella scala analgesica dell’OMS essi sono indicati in ognuno dei tre gradini di intensità del dolore come opzione terapeutica in associazione ai farmaci analgesici antinfiammatori, agli oppiacei minori e a quelli maggiori, per incrementare l’azione analgesica.

Il loro meccanismo d’azione li rende sia sinergici e complementari agli analgesici periferici e centrali, sia unici in alcune situazioni cliniche. Per meglio comprendere questo loro importante ruolo nella terapia del dolore, si possono suddividere in base al meccanismo d’azione.

I farmaci adiuvanti si possono distinguere in:

- farmaci che agiscono a livello sinaptico (pre- o post-sinaptico);
- farmaci che agiscono sui siti ectopici delle fibre nervose danneggiate.

Un importante limite al loro impiego consiste nella restrizione della loro prescrivibilità nel trattamento del dolore, per la mancanza di indicazioni.

Attualmente nella terapia del dolore trovano indicazione i farmaci adiuvanti riportati nella *Tabella 7*.

Nella *Tabella 8* sono riportati i farmaci di uso consolidato nel trattamento di patologie neurologiche, utilizzabili per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all’immissione in commercio ([http://www.agenziafarmaco.it/INFO\\_SPER\\_RIC/section8b42.html](http://www.agenziafarmaco.it/INFO_SPER_RIC/section8b42.html)).

**Tabella 7.** *Farmaci adiuvanti nel trattamento del dolore*

<b>Farmaco</b>	<b>Indicazioni della Food and Drug Administration</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazepina</li> <li>• Gabapentin</li> <li>• Pregabalin</li> <li>• Duloxetina</li> <li>• Lidocaina topica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nevralgia essenziale del trigemino</li> <li>• Neuropatia post-erpetica</li> <li>• Neuropatia post-erpetica e diabetica</li> <li>• Neuropatia diabetica</li> <li>• Neuropatia post-erpetica</li> </ul>

**Tabella 8.** *Farmaci neurologici con estensione dell’indicazione*

<b>Farmaco</b>	<b>Estensione AIFA 09.12.2008 (GU 02.01.2009)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amitriptilina</li> <li>• Carbamazepina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolore neuropatico</li> <li>• Dolore neuropatico</li> </ul>

## Antidepressivi

**Meccanismi d'azione.** L'effetto degli antidepressivi sul dolore è mediato sia dall'inibizione del *reuptake* delle monoamine (noradrenalina e serotonina) a livello del sistema nervoso centrale, con conseguente aumento dell'attivazione delle vie discendenti di modulazione del dolore, sia dalla modulazione dei canali del sodio. È noto che sono presenti vie discendenti che modulano la trasmissione nocicettiva, tra cui i sistemi inibitori endogeni serotoninergici che originano a livello del grigio periacqueduttale e, scendendo, raggiungono le corna dorsali.

Dal locus ceruleus sorge la via inibitoria noradrenergica anch'essa diretta alle corna posteriori. Tra gli antidepressivi vi sono i cosiddetti triciclici, gli inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*, SSRI) e gli inibitori del *reuptake* della noradrenalina (*Serotonin-Noradrenalin Reuptake Inhibitor*, SNRI). Gli antidepressivi triciclici comprendono le amine terziarie (amitriptilina e clomipramina), che inibiscono il *reuptake* della serotonina e della noradrenalina, e le amine secondarie (nortriptilina e desipramina), relativamente selettive per il *reuptake* della noradrenalina. Tra i cosiddetti SNRI è annoverata venlafaxina, un antidepressivo che inibisce il *reuptake* sia della serotonina sia della noradrenalina e ha una minima attività muscarinica e istaminergica rispetto ai triciclici.

**Impiego clinico.** Numerosi autori considerano i farmaci antidepressivi, in particolar modo i triciclici, come i farmaci di prima scelta nel trattamento delle neuropatie periferiche e centrali, a eccezione della nevralgia trigeminale. La loro azione inibitoria fa sì che questi farmaci trovino indicazione nel trattamento del dolore cronico a diversa eziologia. Nel dolore cronico nocicettivo essi si dimostrano utili in sinergia con gli analgesici periferici e con quelli centrali (oppiacei), potenziandone l'azione e riducendone la richiesta in termini di dosaggio. Gli SSRI si sono dimostrati meno efficaci degli antidepressivi triciclici nel trattamento del dolore neuropatico. I risultati ottenuti nel trattamento della neuropatia post-erpetica hanno indotto alcuni autori a valutare una possibile azione preventiva somministrando antidepressivi triciclici e oppiacei nella fase acuta dell'eruzione.

I dosaggi indicati sono all'inizio limitati (10-25 mg) e in somministrazione unica prima di coricarsi, aumentano progressivamente di 10-25 mg ogni 1 o 2 settimane, fino a raggiungere 100-150 mg/die (Tabella 9, pag. 55). Le amine secondarie, come nortriptilina e desipramina, tendono ad avere meno effetti sedativi e minore azione anticolinergica.

Vi è la controindicazione all'impiego degli antidepressivi triciclici in pazienti con glaucoma, ipertrofia prostatica benigna, infarto miocardico. Alcuni effetti collaterali abbastanza fastidiosi ricorrono frequentemente a seguito di terapia con antidepressivi triciclici: secchezza delle fauci, confusione, stipsi, aumento

ponderale, difficoltà alla minzione, perdita di memoria, ipotensione ortostatica, alterazioni della conduzione cardiaca.

### *Antiepilettici*

#### CARBAMAZEPINA

**Meccanismi d'azione.** Questa molecola, derivata dall'iminostilbene, è strutturalmente simile agli antidepressivi triciclici, induce l'inattivazione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti riducendo le scariche ripetute ad alta frequenza dei potenziali d'azioni. L'inattivazione è voltaggio-dipendente con limitazione delle scariche aumentate dopo la depolarizzazione e ridotte dopo l'iperpolarizzazione. Questo meccanismo, che porta i canali del sodio in una condizione di inattività, ritardandone il recupero, è responsabile della riduzione delle scariche spontanee registrate nei preparati sperimentali di neuroma. L'effetto frequenza-dipendente spiega perché la carbamazepina è in grado di ridurre le scariche toniche senza modificare la conduzione normale del nervo.

Inoltre, la carbamazepina diminuisce la liberazione di neurotrasmettitori eccitatori (probabilmente sempre per l'azione sui canali del sodio), modula i canali del calcio di tipo L ad alta soglia coinvolti nel meccanismo della sensibilizzazione centrale e infine aumenta la liberazione di serotonina e accresce la trasmissione dopaminergica.

**Impiego clinico.** La carbamazepina rimane il farmaco di riferimento per il trattamento delle nevralgie facciali, in particolare per le forme essenziali delle nevralgie trigeminale e glossofaringea. Il dosaggio ottimale, solitamente compreso tra 600 e 900 mg, viene raggiunto gradualmente per evitare effetti indesiderati come sonnolenza o capogiri. Nel trattamento prolungato l'incidenza di effetti collaterali è minima e di modesta rilevanza clinica. L'impiego della carbamazepina nella neuropatia diabetica, così come nella nevralgia erpetica, è ritenuto essere efficace.

#### GABAPENTINOIDI (GABAPENTIN E PREGABALIN)

**Meccanismo d'azione.** I gabapentinoidi entrano nella modulazione del flusso ionico attraverso il canale del calcio, agendo sull'ingresso di calcio all'interno della cellula. I farmaci di questa categoria agiscono:

- a livello centrale sui canali del calcio di tipo  $a_2d$ ;
- attraverso i siti glicinici dei recettori complessi NMDA (*N-Methyl-D-Aspartate*);
- aumentando la presenza di GABA (*Gamma-Aminobutyrric Acid*), senza tuttavia agire direttamente sul sistema gabaergico.

Queste ipotesi farebbero rientrare i gabapentinoidi tra i farmaci, già citati, con azione sui sistemi inibitori centrali.

Questa azione si è rivelata particolarmente utile nel dolore causato dalla ma-

lattia neoplastica, dove i gabapentinoidi hanno dimostrato un'azione sinergica con gli oppiacei. I gabapentinoidi sono stati ampiamente studiati negli ultimi anni nella terapia delle neuropatie e nel dolore oncologico, partendo da studi controllati sulla loro efficacia nel dolore da neuropatia diabetica e nella neuropatia post-erpetica. La scarsità di effetti collaterali (confusione, nausea, astenia) e la flessibilità del dosaggio li indicano come farmaci di prima scelta in numerose neuropatie.

**Impiego clinico.** Il dosaggio di gabapentin viene individuato partendo da 300 mg/die (in dose unica serale), aumentando la dose dopo 3 giorni a 300 mg 3 volte/die e successivamente aumentando la dose di 300 mg/die a settimana. I dati riportati in letteratura indicano che la maggior parte dei pazienti risponde a dosaggi terapeutici compresi tra 900 e 3600 mg, dosaggi talvolta difficilmente raggiungibili per la comparsa di effetti indesiderati. Il dosaggio iniziale di pregabalin è di 75 mg 2 volte/die, successivamente aumentato fino ad arrivare a 600 mg/die (dosaggio medio tra 400 e 600 mg/die).

#### CLONAZEPAM

**Meccanismo d'azione.** L'impiego di clonazepam nella terapia del dolore trova riscontro in pochi studi controllati che ne hanno dimostrato l'efficacia nel dolore neuropatico. Clonazepam è una benzodiazepina e quindi il suo meccanismo d'azione è leggermente diverso rispetto agli altri antiepilettici; la sua azione è infatti mediata dai recettori GABA-A con aumento della conduttanza al cloro, che crea iperpolarizzazione cellulare e quindi riduzione dell'eccitabilità. Benché i lavori pubblicati presentino casi aneddotici e utilizzo soprattutto in caso di dolore lancinante, a scarica, nella pratica clinica clonazepam si è rivelato efficace, con scarsissimi effetti collaterali, in pazienti con dolore continuo, urente, di origine centrale o periferica.

**Impiego clinico.** La risposta si ottiene solitamente già a un dosaggio molto basso, 1-1,5 mg/die, anche se a distanza di 1 o 2 mesi l'efficacia antalgica risulta attenuarsi e può rendersi necessario un aumento del dosaggio.

**Tabella 9.** Caratteristiche dei farmaci antidepressivi e antiepilettici comunemente utilizzati nella pratica clinica per il trattamento del dolore

Farmaco	Dose iniziale	Dose abituale	Interazioni	Effetti collaterali
Amitriptilina	10-25 mg/die la sera, con aumenti di 10-25 mg settimanali	50-75 mg/die (fino a 150 mg in letteratura)	Gli inibitori della MAO sono controindicati	Bocca asciutta, appetito aumentato, sonnolenza, tachicardia, confusione, costipazione, ritenzione urinaria
Nortriptilina	Come amitriptilina	Come amitriptilina	Come amitriptilina	Come amitriptilina

Carbamazepina	100 mg x 3/die, aumento graduale di 100 mg/dose e raggiungere i 200 mg x 3/die in una settimana	600-1200 (fino a 1600 mg in letteratura)	Gli inibitori della MAO sono controindicati; antagonizza lamotrigina, tramadolo, metadone	Sonnolenza, atassia, vomito, confusione, nistagmo, anemia aplastica
Pregabalin	75 mg x 2/die con aumenti di 150 mg in una settimana	300-600 mg/die		Sonnolenza, confusione, vertigini, atassia, affaticamento, dispepsia, perdita di memoria
Gabapentin	300 mg/sera x 3 sere, poi 300 x 2 x 3 giorni, poi 300 x 3 ed eventuali ulteriori graduali aumenti	1800-2100 mg/die (fino a 3600 in letteratura)	Gli antiacidi possono ridurne l'assorbimento	Sonnolenza, atassia, affaticamento, nistagmo, diplopia, tremori, dispepsia, perdita di memoria
Clonazepam		5-20 mg/die	Potenzia gli effetti centrali di antidepressivi, oppiacei e antiepilettici	Sonnolenza, confusione, perdita di memoria

Inibitori della MAO, inibitori della monoaminossidasi.

## Farmaci antidepressivi e antiepilettici di comune impiego: caratteristiche e indicazioni

Farmaci ad azione sinaptica che modulano il passaggio di impulsi nocicettivi o riducono l'eccitabilità del neurone

**GABAPENTINOIDI**  
**CLONAZEPAM**  
**ANTIDEPRESSIVI**

Farmaci ad azione ectopica sulle fibre nervose (canali del sodio)

**CARBAMAZEPINA**  
**LIDOCAINA**  
**ANTIDEPRESSIVI**

**DOLORE NEUROPATICO CON IMPULSI PROVENIENTI DA FIBRE NOCICETTIVE**

**DOLORE NOCICETTIVO IN SUPPORTO DI FARMACI ANALGESICI PERIFERICI E CENTRALI**

**DOLORE NEUROPATICO CON IMPULSI PROVENIENTI DA SITI ECTOPICI DI FIBRE NOCICETTIVE E NON**

---

# Il dolore nel paziente oncologico 7

*Pierangelo Lora Aprile, William Raffaelli,  
Gianlorenzo Scaccabarozzi, Vittorina Zagonel, Giovanni Zaninetta*

## Obiettivi di lettura

- Chiarire i concetti di cure oncologiche, cure palliative, terapia del dolore.
- Illustrare la patogenesi del dolore nel paziente oncologico.
- Definire il percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) del malato oncologico con dolore.
- Apprendere le basi per la scelta del trattamento, farmacologico e non farmacologico, del dolore in un paziente affetto da neoplasia.
- Comprendere il razionale d'impiego delle varie classi di oppiacei e le strategie di titolazione della dose, di "rotazione degli oppiacei" e di prevenzione degli effetti secondari all'impiego degli oppiacei.
- Definire i principi di riferimento e le modalità del trattamento del dolore nel malato oncologico nella fase avanzata di malattia.

## Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Qual è l'obiettivo di cura prioritario nella gestione del paziente con dolore oncologico in fase di progressione? Ridurre la disabilità e migliorare la qualità di vita? Sollevare il paziente dal dolore? Rieducarlo verso una piena autonomia? Ridurre l'impatto del dolore sull'autosufficienza o sulle attività quotidiane?
- Sapresti spiegare il concetto di "dolore totale"?
- Conosci l'incidenza del sintomo dolore nella malattia oncologica in fase iniziale?
- Ci sono neoplasie in cui la frequenza del dolore è pari al 100%. Quali sono?
- Si sostiene che la causa del dolore oncologico possa essere anche diversa da quella legata alla crescita tumorale. Quali sono quelle più osservate nei pazienti oncologici?
- Facendo riferimento alla scala numerica per la definizione dell'intensità del dolore, dove zero equivale a "nessun dolore" e 10 al massimo dolore possibile, quando si può ritenere il dolore controllato?



- È vero che attualmente viene messa in discussione l'applicazione rigorosa della "scala a tre gradini" dell'OMS per la gestione farmacologica del dolore oncologico?
- Sapresti descrivere le caratteristiche del dolore episodico intenso (*breakthrough pain*)?
- Che cos'è una "dose di salvataggio" (*rescue dose*)?
- Qual è il riferimento per la cosiddetta "rotazione dei farmaci oppiacei"? Sapresti indicare la dose equianalgescica di codeina?
- È vero che la radioterapia effettuata a scopo antalgico sulle metastasi ossee è efficace soltanto sui tumori radiosensibili?

## CURE ONCOLOGICHE, CURE PALLIATIVE E TERAPIA DEL DOLORE

Può sembrare artificioso differenziare l'approccio al dolore dei pazienti oncologici e non oncologici, poiché la sindrome dolorosa non è caratterizzata da sostanziali differenze dal punto di vista fisiopatologico.

In realtà, questo approccio è indispensabile poiché, pur essendo identico l'obiettivo primario di controllare l'intensità del dolore percepito, gli obiettivi di cura e l'approccio terapeutico si rivelano assai diversi.

Nel dolore cronico non oncologico, obiettivo prioritario è la riduzione dell'impatto del dolore sull'autosufficienza e sulle attività e relazioni quotidiane, in altre parole la riduzione della disabilità.

Lo stesso risultato è perseguibile nel dolore che si presenta nella fase iniziale della malattia oncologica, mentre nell'ambito delle cure palliative, in pazienti destinati a morire nell'arco di pochi mesi, il tentativo di ridurre la disabilità è per lo più vano, poiché la capacità di svolgere i normali atti della vita quotidiana va continuamente riducendosi a causa della progressione della malattia; non è più possibile riferirsi, in questa fase, solo alla qualità della vita, ma è necessario orientare l'assistenza verso una qualità della morte.

Ciò premesso, il sollievo dal dolore oncologico deve essere un obiettivo prioritario in ogni fase della malattia oncologica, raggiungibile, nella maggioranza dei casi, con la sola terapia farmacologica.

Tuttavia, quando il dolore si manifesta come compagno di viaggio lungo la strada che conduce alla morte, esso è aggravato dallo stato di fragilità psicologica e coinvolge tutte le dimensioni della persona, non soltanto quella somatica. Il dolore in queste condizioni è definito "dolore totale" e appare chiaro che non può essere affrontato con la sola terapia farmacologica.

Si rende necessario un approccio multidimensionale, che tenga conto anche

dei bisogni psicologici, spirituali e sociali, che devono essere considerati con attenzione e affrontati contemporaneamente alla cura del dolore fisico.

Quando il livello di complessità assistenziale aumenta, per un trattamento adeguato della sofferenza (il dolore insieme al suo vissuto) si rende necessaria un'offerta di cure palliative a domicilio, in *Hospice* o in ospedale, in grado di rispondere puntualmente ai molteplici bisogni del malato (come detto, di ordine non solo fisico, ma anche psicologico e spirituale) e della famiglia, sulla quale quasi sempre grava il peso assistenziale maggiore, proprio nel momento di maggiore fragilità psicologica.

Questa assistenza, in accordo con i modelli avanzati di cura nei Paesi europei più evoluti, dovrebbe essere erogata a domicilio da un'“equipe di cura” in cui sono presenti, oltre al MMG e all'infermiere, il medico esperto in cure palliative, l'assistente sociale, lo psicologo, l'assistente spirituale e volontari specificamente formati.

Le diverse equipe territoriali dovrebbero essere coordinate da un unico Centro erogatore, che governi la “Rete di cure palliative”, occupandosi soprattutto della continuità delle cure tra domicilio e Centri di cura residenziali [*Hospice*, ma anche Ospedale e Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA)].

Per le nuove esigenze di approccio e cura del dolore nel paziente in fase avanzata di malattia è necessario superare l'isolamento del singolo MMG, sovraccarico di adempimenti burocratici e spesso privo di collegamenti, sia con gli altri MMG che operano nello stesso territorio, sia con i servizi territoriali del Distretto, sia con i Centri di riferimento ospedalieri. Il nuovo modello di assistenza deve essere fondato sul concetto di Rete.

In tal modo i cittadini malati, bisognosi di cure palliative, avranno la possibilità di essere visitati sempre da medici che conoscono la loro storia clinica, di essere guidati nei percorsi specialistici e diagnostici, di avere un'assistenza domiciliare appropriata se necessaria.

La Rete garantisce, inoltre, che tutte le componenti dei processi di cura, attualmente frammentate e disperse tra più servizi e operatori, siano sempre ricomponibili e a disposizione del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Se i Centri di terapia del dolore identificati dalle Regioni si integreranno nel Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale (PDTA), generato e condotto nell'ambito delle cure primarie da un modello avanzato di Medicina Generale, e se le Reti esistenti o in fase di realizzazione (Reti oncologiche e Reti di cure palliative) utilizzeranno al meglio la risorsa costituita dai MMG, verrà finalmente riconosciuta al problema “dolore” la stessa dignità di altre importanti malattie croniche e, soprattutto, i malati in fase terminale avranno la speranza di morire con minore sofferenza e maggiore dignità.

## SPECIFICITÀ DEL DOLORE NEL MALATO ONCOLOGICO

Nel malato oncologico il dolore non è mai soltanto un problema fisico: si parla, infatti, più propriamente di “dolore totale” (o “sofferenza globale”), perché il malato di cancro manifesta una serie di bisogni funzionali, psicologici, sociali, spirituali ed esistenziali che vanno riconosciuti e affrontati nella loro complessità, e non solo nella fase avanzata terminale di malattia.

Nella persona affetta da dolore oncologico si possono manifestare, a seconda della patogenesi, prevalentemente dolori con differenti caratteristiche, che devono essere interpretate così da poter individuare il trattamento migliore per quel particolare paziente in quella fase di malattia.

La terapia del dolore in questi malati non può prescindere da un’“alleanza terapeutica” basata sulla reciproca fiducia e sulla trasparenza in cui, se il medico è riconosciuto come l’esperto del trattamento, altrettanto importante è che il malato venga riconosciuto come l’esperto del suo corpo, della sua storia, dei suoi desideri e dei suoi valori. In questa alleanza terapeutica la componente del dolore fisico e le interferenze su di esso sono strettamente legate alla consapevolezza della diagnosi, della prognosi, della possibilità di cura e della garanzia per il malato che possiamo offrire e che il paziente non dovrà soffrire, qualunque sia l’aspettativa di vita. Alla luce di queste considerazioni è necessario riaffermare che il trattamento del dolore oncologico deve essere sempre strettamente personalizzato. È pertanto fondamentale dedicare al malato il tempo necessario perché possa fornirci tutte le informazioni sul suo dolore e ricevere da noi le informazioni sulle strategie (farmacologiche e non), da mettere in atto per controllarlo. Anche il ruolo della famiglia è essenziale nella presa in carico e nella valutazione del dolore: è necessario capire quali sono in famiglia le persone (se ce ne sono) che contano per il malato e fare leva su di loro non soltanto per accertarsi che la terapia farmacologica venga assunta nei tempi e alle dosi prescritti, ma anche per rilevare se la terapia ha realmente migliorato la qualità della vita del malato, obiettivo finale del trattamento del dolore.

Da tutto ciò si evince come l’approccio al malato oncologico debba avvenire attraverso una valutazione multidisciplinare e un approccio multidimensionale che pongano attenzione all’ascolto e alla soluzione delle diverse sfaccettature che causano la sofferenza del malato oncologico e della sua famiglia.

### Rilevanza del problema

In Italia sono diagnosticati ogni anno circa 265.000 nuovi casi di tumore (140.000 nei maschi e 125.000 nelle femmine). L’incidenza dei tumori nella popolazione italiana è in aumento, sia per un reale incremento di alcuni tumori, sia per la diagnosi più accurata, sia per la crescente presenza di anziani. Le

neoplasie a più alto tasso di incidenza sono quelle della mammella (111 per 100.000), del polmone negli uomini (107), della prostata (81) e del colon-retto (44). Si stima che ogni anno in Italia vi siano circa 150 mila decessi per cancro e che, nel 2008, la prevalenza nella popolazione italiana fosse di 1.800.000 persone che hanno avuto il cancro.

Nel malato oncologico, il dolore è uno dei principali sintomi, in ogni fase di malattia, purtroppo spesso sottovalutato e sottotrattato, con un elevato impatto negativo sulla qualità della vita e delle relazioni del malato e della sua famiglia. Il riconoscimento precoce del dolore fisico è indispensabile al fine di evitare che, da sintomo saltuario, possa, se non curato, diventare esso stesso una malattia.

### **Incidenza del sintomo dolore**

Il dolore è il sintomo prevalente nel 75% dei ricoveri. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riferisce un'incidenza del 30-40% nella fase iniziale della malattia e del 60-80% nella cosiddetta "fase terminale" in tutte le forme di neoplasie.

Nel 30-70% dei pazienti possono essere presenti due o più dolori, indipendenti l'uno dall'altro. Il dolore costituisce quindi uno dei sintomi più frequenti in ogni fase di malattia e può persistere anche dopo la guarigione dal tumore.

La frequenza del dolore varia in rapporto al tipo di neoplasia: è del 20% nei malati affetti da linfomi-leucemie, del 65-70% nei pazienti affetti da carcinoma dello stomaco, utero, polmone, prostata, dell'80% nei pazienti affetti da tumori del distretto ORL e delle vie biliari, del 95% nei malati affetti da carcinoma della mammella, colon-retto, tumori cerebrali, del 100% nei malati affetti da carcinoma del pancreas, cervice uterina, ovaio.

### **Patogenesi**

Il 70% dei casi di dolore oncologico presenta un meccanismo patogenetico di tipo compressivo e/o infiltrativo causato dal tumore che può colpire soma, visceri e nervi, generando tipologie differenti di dolore a seconda delle strutture colpite. Nel restante 30% dei casi, il dolore riconosce una causa specifica, ovvero esiste una vera e propria azione del tumore di tipo sia pro-infiammatorio sia dovuto direttamente al rilascio di sostanze algogene, quali le endoteline (ET-1), peptidi ad azione vasocostrittrice. Inoltre, il dolore di tipo neuropatico può essere dovuto anche all'azione dell'acidosi indotta dal tumore, che sensibilizza i gangli, o ancora dalla produzione di dinorfine, specie nelle metastasi ossee ove agiscono altri mediatori chimici che sensibilizzano ulteriormente i nocicettori periostali e ne abbassano la soglia di stimolazione. Infine, il dolore nel malato oncologico può essere secondario a trattamenti, complicanze, comorbilità (*Tabella 10*).

**Tabella 10.** *Principali sintomatologie algiche causate dai trattamenti oncologici*

Dolore post-chirurgico	Lesione nervosa periferica Sindromi aderenziali Intolleranza delle protesi
Dolore post-radioterapico	Mucosite, enterite, dermatite, gastrite cefalea, fibrosi, vasculite
Dolore post-chemioterapia	Irritazione della parete venosa, mucosite, neuropatie acute e croniche, gastrite, enterite, dermatite, cefalea, dolori ossei, crampi muscolari, febbre, sindrome similinfluenzale, necrosi di cute e sottocute, stravasato di farmaco.
Dolore da altre terapie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fattori di crescita emopoietici</li> <li>• Bisfosfonati</li> <li>• Cortisonici</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome influenzale, dolori ossei</li> <li>• Osteonecrosi mandibolare</li> <li>• Osteonecrosi testa-femore</li> </ul>
Dolori a genesi indipendente dal tumore	Herpes zoster, lombalgie, sindromi muscoloscheletriche

### Quadri algici secondari a trattamenti terapeutici

Le interazioni fra le caratteristiche dell'ospite, il trattamento antitumorale e le comorbilità possono essere causa di sintomatologie algiche variabili e imprevedibili. Il dolore post-chemioterapia è spesso un dolore di tipo neuropatico per lesione delle piccole fibre, mentre plessi o mielopatia possono essere se-

**Tabella 11.** *Prevenzione delle principali sintomatologie algiche legate ai trattamenti oncologici*

Sintomatologia algica	Prevenzione
Radiodermiti	Detersione delicata, idratante lenitivo, schermi solari, vitamina E. Non utilizzare creme a base di cortisone
Enteriti	Disinfettanti intestinali, dieta, antidiarroici
Mucosite	Igiene del cavo orale, sciacqui con bicarbonato e collutorio disinfettante, antifungini topici, anestetici per uso topico. Lubrificanti per rapporti sessuali
Neuropatie periferiche	Attività fisica giornaliera, cyclette
Stipsi	Idratazione, mobilizzazione, dieta, eventualmente lassativi

condari alla radioterapia. Anche la brusca sospensione di steroidi può generare artralgie e mialgie diffuse. Alcuni tipi di dolore causati dai trattamenti possono essere almeno in parte prevenuti con specifici accorgimenti (*Tabella 11*). Ricordiamo, infine, quanto una serie di procedure invasive (agobiopsie, posizionamento di stent, ricerca di accessi venosi, esami endoscopici ecc.) e le loro complicanze (la “banale” fuoriuscita di farmaco in seguito a iniezione endovenosa) siano dolorose per il malato e come tali procedure debbano essere accuratamente valutate in relazione al reale beneficio, considerando la specifica situazione clinica e l’attesa di vita.

## **IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) DEL MALATO ONCOLOGICO CON DOLORE**

Risulta indispensabile instaurare un’adeguata relazione di cura con il malato, ed è essa stessa la prima terapia: un flusso bidirezionale di informazioni ed esperienze tra due persone che si aiutano reciprocamente, per raggiungere al meglio un obiettivo comune.

- La relazione di cura inizia con il chiedere al malato se ha dolore (se aspettiamo che sia lui a dircelo è già troppo tardi) e con il credere sempre al dolore che ci segnala. La soggettività della percezione del dolore trova oggi riscontro non solo nella variabilità interindividuale dal punto di vista emotivo-relazionale, ma anche da dati genetici che dimostrano una correlazione tra alcuni polimorfismi dei geni umani e, per esempio, una variabilità nell’efficacia analgesica di alcuni oppiacei per il dolore moderato-severo.
- Il colloquio con il malato deve consentire di conoscere:
  - il meccanismo e il tipo di dolore;
  - la sua sede, irradiazione e intensità (da valutare mediante scale validate verbali-visive);
  - il pattern temporale;
  - i fattori che lo aggravano o alleviano;
  - l’interferenza con le attività della vita quotidiana e, soprattutto, con il sonno (uno dei principali indicatori di efficacia della terapia antalgica);
  - le interazioni con altri sintomi fisici e psichici;
  - la risposta a precedenti terapie analgesiche.
- La valutazione del dolore deve cercare di identificare:
  - la tipologia (dolore nocicettivo, neuropatico, psicogeno);
  - le caratteristiche temporali (acuto, cronico, episodico intenso);
  - l’intensità (lieve, moderata, grave).

È infatti l’intensità del dolore e la sua tipologia, più che il rispetto della successione dei gradini proposta dalla scala analgesica dell’OMS, che devono indirizzare nella scelta del trattamento antalgico.

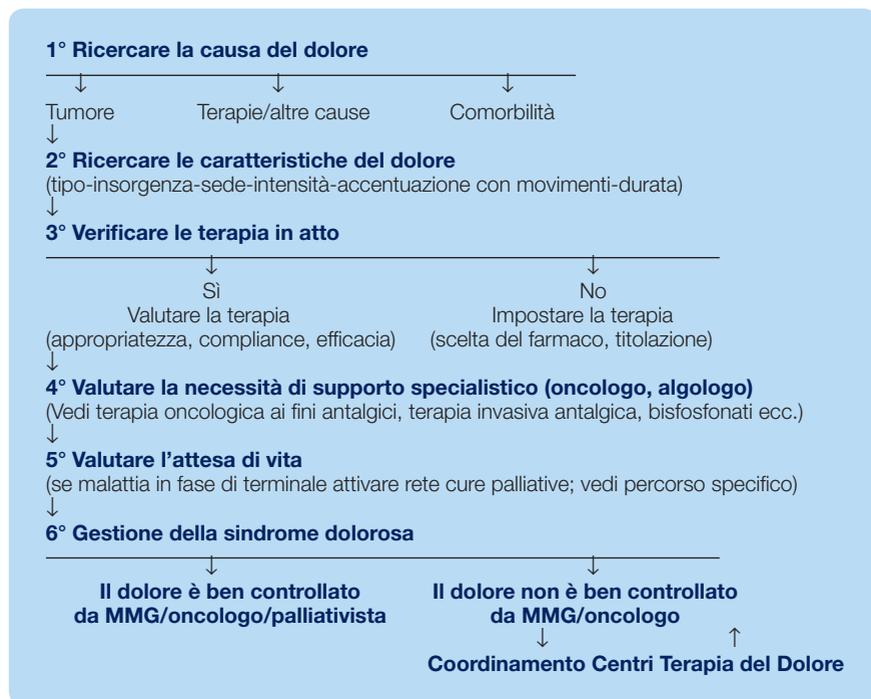
## Ove possibile, è necessario prevenire il dolore

La terapia antalgica deve essere sottoposta a monitoraggio mediante l'utilizzo di scale che misurano l'intensità del dolore (vedi Capitolo 5): una terapia efficace deve mantenere il dolore fisico a livelli inferiori a 4 della scala numerica. È necessario inoltre valutare la tollerabilità del trattamento e analizzare fenomeni quali la tolleranza all'oppiacei in uso, che possono richiedere un processo di "rotazione" con il ricorso a un altro farmaco oppiaceo, o la comparsa di nuove patologie che richiedono differenti farmaci o procedure.

La gestione dei processi di diagnosi e cura del dolore nel malato oncologico risente dello stato di malattia. La progettazione del miglior percorso di cura e assistenza chiama in causa sia le competenze professionali sia quelle organizzativo-gestionali, nella ricerca della risposta più adeguata alla complessità dei bisogni.

Sono necessari il coordinamento e una stretta integrazione tra i diversi attori che intervengono nella presa in carico del malato, in particolare: tra MMG e oncologo (nella fase di trattamento specifico) e tra MMG e Rete delle cure

**Figura 4.** Dolore nel malato con tumore.



palliative per la condivisione della cura e presa in carico nella fase avanzata-terminale. In ogni fase del processo, MMG e oncologo devono avere una stretta integrazione con la rete di terapia del dolore per la gestione delle patologie dolorose difficili/complesse o il supporto consulenziale sulla diagnostica differenziale o l'indicazione a trattamenti specifici.

A garanzia di un'effettiva continuità di cura tra i diversi comparti della sanità (ospedale, hospice, territorio) è necessario che il processo assistenziale si realizzi secondo criteri che garantiscano la centralità della persona malata e della sua famiglia. La continuità assistenziale rappresenta la garanzia di un percorso coordinato e accompagnato durante tutte le fasi del processo assistenziale. Nella *Figura 4* è rappresentato il percorso decisionale in presenza di un malato oncologico con dolore.

## LA TERAPIA FARMACOLOGICA

La strategia terapeutica suggerita dall'OMS è rappresentata dalla scala analgesica "a tre gradini", che ha il suo fulcro nell'utilizzo dei farmaci oppiacei, dai quali non si può prescindere. La presenza di condizioni specifiche, quali la componente di tipo disestesico e di dolore neuropatico, obbliga a un uso di farmaci adiuvanti.

Le comorbidità (insonnia, ansia, depressione ecc.) richiedono terapie specifiche. In caso di dolore non responsivo al trattamento con i farmaci indicati nella scala OMS, è necessario ricorrere a pratiche specialistiche specifiche; queste condizioni si presentano nel 5-20% dei casi.

In alcune patologie particolari (pancreas/trigemino) è necessario ricorrere a procedure specialistiche che tendono a modulare o bloccare la trasmissione del dolore con metodiche invasive.

Una ricerca sistematica degli studi sull'efficacia della scala OMS ha evidenziato difficoltà a effettuare metanalisi, ma ha riportato indici di efficacia antalgica variabili dall'85-95% al 60-70% anche in ambienti specialistici di oncologia; gli studi che riportano un'efficacia > 90% sono riferiti a una popolazione ove nel 75% dei casi il dolore è lieve-moderato.

Di fronte a una condizione dolorosa che non risponde ai trattamenti vi sono ancora oggi molte incertezze su quale sia il ruolo del tipo di dolore, della tolleranza, della sensibilità agli oppiacei, della progressione di malattia e della via di somministrazione.

Differenze interindividuali nei processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione degli oppiacei possono determinare effetti clinici diversi in termini sia di livello di analgesia sia di sintomi collaterali, variabili da soggetto a soggetto per la stessa dose di farmaco. Questo fenomeno viene definito responsività ed è condizionato sia da fattori legati al paziente, tra

cui le variabili genetiche relative all'espressione qualitativa e quantitativa dei diversi recettori per gli oppioidi, sia da fattori quali la tipologia del dolore (nocicettivo, neuropatico), sia dall'evoluzione della malattia. La responsività deve essere valutata utilizzando una serie di farmaci nelle loro diverse vie di somministrazione. In assenza di una risposta analgesica efficace deve essere sostituito il farmaco oppiaceo, variando, se necessario, anche la via di somministrazione.

Questa pratica prende il nome di "rotazione degli oppiacei" (vedi "La rotazione degli oppiacei") e si attua qualora vi sia un rapporto negativo tra efficacia analgesica ed effetti collaterali, ovvero si presenti tolleranza (l'incremento progressivo della dose di oppiaceo non genera più analgesia). La rotazione degli oppiacei trova particolare indicazione nella medicina palliativa, ove sono riportati indici di efficacia nel 70% dei casi.

### **Criteria per utilizzare farmaci del 1° e del 2° gradino della scala OMS**

Nell'affrontare il dolore oncologico, come messo in evidenza in tutti i documenti dell'OMS, è necessaria una strategia lineare che, riconoscendo gli obiettivi prioritari, ne assicuri un raggiungimento tempestivo ed efficace.

- **Prevenzione della comparsa del dolore:** il dolore deve essere controllato con la somministrazione del farmaco a intervalli prefissati.
- **Somministrazione del farmaco attraverso la via più razionale** (di solito la via orale): ciò semplifica anche il compito del caregiver.
- **Personalizzazione della farmacoterapia:** il dosaggio, il tipo di farmaco e la via di somministrazione devono essere scelti in base alle esigenze del singolo paziente non soltanto in termini somatici, di tipo e intensità di dolore, ma anche psicologici e culturali.
- **Gradualità dell'approccio terapeutico:** dal 1986 l'OMS ha stilato la cosiddetta "scala analgesica a tre gradini", per descrivere un approccio farmacologico sequenziale proporzionato all'intensità del dolore.
- **Prevenzione degli effetti collaterali legati alla terapia.**

Seguendo questo schema si pone la questione dei criteri di scelta del farmaco adatto rispetto al tipo e all'intensità del dolore: è necessario affermare subito che l'orientamento attuale tende a mettere in secondo piano una rigida sequenzialità (FANS → oppiaceo per il dolore lieve-moderato → oppiaceo per il dolore grave) per privilegiare una prescrizione attenta all'intensità del dolore piuttosto che al "gradino" di partenza.

Queste considerazioni sono particolarmente pertinenti per quanto riguarda i FANS, che sono consigliati come primo approccio nel dolore lieve-moderato e come integrazione degli oppiacei nei gradini successivi, nel momento in cui il loro uso esclusivo perde efficacia.

Questa scelta non è considerata da tutti opportuna sia per una probabile scarsa

efficacia dei FANS in presenza di un dolore grave, sia per le difficoltà di valutarne a lungo termine l'efficacia in associazione agli oppiacei a dosi crescenti. Un impiego proponibile risulta essere invece quello di associare i FANS agli oppiacei in quei pazienti in cui la somministrazione si rivela clinicamente efficace, per consentire un minore incremento di dosaggio dell'oppiaceo stesso. Spesso è da considerare con attenzione l'eziopatogenesi del dolore: esempio classico è quello da metastasi ossee in cui gli alti livelli di prostaglandine possono giustificare un utilizzo precoce e costante dei FANS.

Alla luce delle considerazioni precedenti si comprende come sia proponibile, anche come primo approccio, l'impiego di quelli che sono definiti "oppiacei per il dolore lieve-moderato", soprattutto se sono riscontrabili controindicazioni significative all'impiego dei FANS (pazienti ultrasessantacinquenni, concomitante somministrazione di anticoagulanti o steroidi, anamnesi di ulcera gastroduodenale, insufficienza renale ecc.).

Un suggerimento pratico indica come importanti la tempestività di intervento (controllare il dolore fin da quando si presenta, senza inutili indugi) e uno stretto follow-up per correggere rapidamente la terapia in caso di ricomparsa del dolore.

Occorre peraltro non dimenticare che la ricomparsa di dolore può essere dovuta sia a sottodosaggio, sia a una scarsa compliance del paziente con errata assunzione, sia a un incremento della sensibilità nocicettiva, provocato dalla progressione del tumore.

Spesso l'impiego dei farmaci del "secondo gradino" riveste un ruolo limitato nel tempo, proprio per la progressione della malattia: le caratteristiche farmacologiche di queste molecole (essenzialmente codeina e tramadolo) suggeriscono, in caso di efficacia insoddisfacente, di passare rapidamente al "terzo gradino" evitando dolorose attese.

Si deve peraltro mettere in guardia dalla tendenza a considerare gli oppiacei "deboli" come farmaci poco rilevanti, non solo in termini di efficacia, ma anche di intensità di effetti collaterali, che possono invece essere problematici, soprattutto nell'anziano e a dosaggi relativamente elevati.

### **Come si inizia una terapia con farmaci oppiacei: la titolazione**

La scelta di impiegare un oppiaceo per il controllo del dolore è dettata fondamentalmente dall'intensità del dolore stesso.

Dati della letteratura indicano che in presenza di dolore di intensità moderata-forte è opportuno saltare il 2° gradino OMS (oppiacei per il dolore debole), sottolineando come la scala analgesica non debba essere necessariamente percorsa in senso sequenziale.

Vi sono criteri che possono motivare la scelta di un certo tipo di oppiaceo rispetto a un altro, ma si rimanda per questo al capitolo relativo ai farmaci.

Per iniziare la terapia è opportuno comunque dare la preferenza alla via orale, in accordo con le indicazioni dell'OMS.

Uno dei principi cardine per l'utilizzo appropriato dei farmaci oppiacei riguarda il corretto processo di "titolazione" (*titration*). Il termine non ha il significato che usualmente riveste in farmacologia. In riferimento alla terapia con farmaci oppiacei, la titolazione definisce un processo in cinque fasi sequenziali il cui fine ultimo è l'ottimale controllo del dolore con il minimo degli effetti collaterali. Normalmente questa fase di titolazione dura pochi giorni.

Le cinque fasi sono:

- ricerca della giusta dose giornaliera;
- ricerca della giusta posologia;
- ricerca della via ottimale di somministrazione;
- controllo profilattico degli effetti indesiderati noti (presenti in tutti i pazienti);
- controllo degli effetti collaterali legati a quel paziente (non sempre presenti).

#### *Ricerca della giusta dose di oppiaceo giornaliera*

La quantità giornaliera di oppiaceo dipende da molti fattori che derivano fondamentalmente dal tipo di risposta di quel dato paziente e dal tipo di dolore (nocicettivo, neuropatico o sindrome mista).

Per identificare correttamente la dose giornaliera di oppiaceo occorre distinguere il caso in cui il paziente non ha mai fatto uso di farmaci oppiacei (paziente *naïve*) dal caso in cui il paziente sta già utilizzando oppiacei.

#### **PAZIENTE NAÏVE (Scheda 14)**

In questa fase, il metodo standard raccomandato dalla *European Association for Palliative Care* (EAPC) prevede di utilizzare un oppiaceo la cui formulazione farmaceutica consenta un rapido effetto. Nel caso degli oppiacei per il dolore moderato (tramadolo, codeina), si inizia in genere con una dose saggio (50 mg di tramadolo in gocce o compresse a rapido effetto oppure codeina alla dose minima) e si valuta progressivamente l'efficacia nei giorni successivi aumentando del 30-50% la dose del giorno precedente. Quando si utilizzano farmaci oppiacei per il dolore forte, i farmaci adeguati per iniziare la terapia sono la morfina solfato in formulazione pronta (gocce, sciroppo, fiale) e l'ossidone in formulazione pronta, che in Italia è disponibile soltanto in associazione a paracetamolo.

Data la consuetudine ampiamente consolidata di utilizzare morfina a pronto rilascio per via orale, di seguito è descritto schematicamente il processo di titolazione raccomandato dall'EAPC.

Si inizia con 5 mg di morfina ogni 4 ore (se si utilizza morfina a pronto rilascio in gocce in soluzione 20%<sub>v/v</sub> equivalgono a 4 gocce), concedendo una somministrazione serale doppia per non turbare il sonno del malato. Soltanto in caso di

dolore molto forte la somministrazione può essere anticipata, anche a ogni ora. Al paziente viene richiesto di misurare il dolore (es. su una scala numerica) e di riportare il valore corrispondente su un foglio. Al secondo giorno il medico, in base al sollievo o meno dal dolore, modifica la posologia della singola assunzione di morfina (es. aumenta di 1-2 gocce nel caso il dolore sia ancora presente oppure diminuisce di 1-2 gocce nel caso di efficacia della terapia). In genere sono sufficienti alcuni giorni per conoscere la dose giornaliera in grado di controllare il dolore.

Questo metodo, ancorché valido e preciso, è spesso poco applicabile nel setting della Medicina Generale. Spesso il caregiver non è in grado di gestire la terapia ogni 4 ore e vi sono difficoltà a rispondere puntualmente all'eventuale bisogno del paziente quando insorgessero problemi. Un metodo alternativo, che si può suggerire per la sua praticità, consiste nell'utilizzare oppiacei per via orale a lento rilascio (morfina, oxicodone, idromorfone), prescrivendo nel contempo un oppiaceo a rapido effetto (morfina a pronto rilascio oppure oxicodone pronto). Si somministra il farmaco a lento rilascio alla dose minima ogni 12 ore e si spiega al paziente che in caso di dolore può utilizzare morfina a pronto rilascio (5 mg) oppure oxicodone pronto (5 mg). Il dolore deve comunque essere misurato e il valore riportato nella cartella clinica. Dopo 2-3 giorni la somma delle dosi di farmaci oppiacei (sia a pronto rilascio, sia a lento rilascio) assunte giornalmente dal paziente costituisce la nuova dose giornaliera, che può essere facilmente calcolata, suddividendola in due somministrazioni (1 ogni 12 ore). Può essere utile ricordare che nel processo di titolazione non è raccomandabile l'utilizzo dei farmaci transdermici, per la loro lenta cinetica iniziale che provoca ritardo nella comparsa dell'effetto analgesico; essi andrebbero riservati a pazienti con dolore controllato e stabile.

#### PAZIENTE GIÀ IN TERAPIA CON OPIACEI

I pazienti che già stanno assumendo un farmaco oppiaceo (es. oppiacei del 2° gradino OMS per un dolore moderato) hanno necessità di una dose di oppiaceo di partenza diversa da coloro che invece sono *naïve*.

È necessario ricercare la dose equianalgesica attraverso l'aiuto di tabelle (*Tabelle 12 e 13*) che riportano per ogni oppiaceo la quantità di farmaco necessaria per ottenere lo stesso effetto analgesico di un farmaco di riferimento (generalmente la morfina solfato per via orale) (*Scheda 15*).

La corrispondenza di queste tabelle è ritenuta indicativa e non ha valore assoluto, anche in considerazione del frequente trattamento multifarmacologico di questi pazienti.

È così possibile trovare la dose equianalgesica del nuovo farmaco, che ovviamente andrà incrementata del 30-50% nel caso di dolore non controllato dalla precedente terapia.

**Tabella 12.** Metodo per trovare la dose equianalgesica di morfina per via orale

Codeina 30 mg	Divido per 10	Morfina = 3 mg
Tramadol 100 mg	Divido per 5	Morfina = 20 mg
Morfina fiale 10 mg	Moltiplico per 3	Morfina = 30 mg
Oxicodone 5 mg	Moltiplico per 2	Morfina = 10 mg
Idromorfone 4 mg	Moltiplico per 5	Morfina = 20 mg
Buprenorfina 35 µg/h	-	Morfina = 60 mg/die
Fentanil 25 µg/h	-	Morfina = 60 mg/die

**Tabella 13.** Metodo per trovare la dose equianalgesica di morfina per via orale a...

Morfina 30 mg	Divido per 3	Morfina fiale 10 mg
Morfina 30 mg	Divido per 2	Oxicodone 15 mg
Morfina 20 mg	Divido per 5	Idromorfone 4 mg
Morfina 60 mg	-	Buprenorfina 35 µg/h = 1 cerotto
Morfina 60 mg	-	Fentanil 25 µg/h = 1 cerotto

### *Ricerca della giusta posologia*

Ogni farmaco ha una sua cinetica che ne condiziona lo schema posologico. Tuttavia, la posologia consigliata, determinata sostanzialmente dall'emivita del farmaco, non sempre trova corrispondenza con l'efficacia clinica o con gli aggiustamenti della dose giornaliera. Secondo il principio della personalizzazione della terapia e con attenzione ai dettagli che favoriscono una migliore compliance del paziente, in alcuni casi è utile e opportuno utilizzare schemi posologici diversi da quelli consigliati. È il caso della già citata doppia dose serale di morfina a pronto rilascio, per evitare di svegliare il paziente dopo 4 ore, oppure della somministrazione dei farmaci oppiacei a rilascio modificato somministrati ogni 8 ore in luogo delle 12 ore previste, oppure ancora dei farmaci transdermici che possono essere sostituiti prima della data indicata, per condizioni legate al paziente che ne aumentano l'assorbimento o il catabolismo.

### *Ricerca della via ottimale di somministrazione*

La scelta delle vie di somministrazione è condizionata dalle preferenze che il paziente manifesta e dalle sue condizioni cliniche. Il paziente può preferire, per esempio, un cerotto in luogo delle compresse, oppure le gocce in luogo della somministrazione parenterale.

Alcune condizioni legate al paziente, tuttavia, a volte rendono la scelta obbligatoria. Si è già detto che l'impiego dei cerotti non è consigliato per il processo di titolazione, ma lo stesso può valere nella fase terminale, a causa di una scarsa sanguificazione cutanea periferica, a una frequente presenza di febbre, ma

soprattutto di una scarsa maneggevolezza nella modifica del dosaggio. Un'ulteriore fattore che condiziona la scelta del farmaco o della via di somministrazione, indipendentemente dalla volontà del paziente, è rappresentato dalla disfagia parziale o assoluta (indicazione ai farmaci transdermici o parenterali) oppure ancora dalla presenza di massivi edemi periferici che rende necessario scegliere la via di somministrazione orale o endovenosa.

### *Controllo profilattico degli effetti indesiderati noti (ovvero presenti quasi costantemente in tutti i pazienti)*

Vi sono effetti collaterali intrinsecamente legati al meccanismo d'azione dei farmaci oppiacei e che si manifestano fin da subito in tutti i pazienti. Inoltre, alcune raccomandazioni da dare ai pazienti risultano così importanti, al fine di evitare molti effetti collaterali, che è necessario esplicitarle all'inizio della terapia e ricordarle nel suo prosieguo. L'informazione del paziente rispetto agli effetti collaterali è la premessa per una migliore aderenza alla terapia. Le principali raccomandazioni sono:

- idratazione. Raccomandare un adeguato apporto di liquidi onde evitare la disidratazione, condizione certa per l'instaurarsi di alcuni tra i più frequenti effetti collaterali degli oppiacei: nausea, stipsi, vertigini, confusione mentale;
- prevenzione della stipsi indotta da oppiacei (*Opioid-Induced Constipation, OIC*). È un evento costante e, da subito, al momento della prescrizione del farmaco oppiaceo si rende necessario prevedere una strategia anti-stipsi. Il modo più semplice per prevenire l'OIC è la somministrazione di un lassativo, tuttavia la stipsi in alcuni casi si può instaurare ugualmente, pertanto occorre affrontare il problema con una serie di provvedimenti graduali, utilizzando se necessario anche farmaci specifici recentemente introdotti nel prontuario farmaceutico italiano (metinaltrexone);
- nausea-vomito. Pur non essendo da tutti condiviso il trattamento profilattico della nausea e del vomito, in quanto non costantemente presenti, in alcuni selezionati pazienti restii alla somministrazione di oppiaceo è meglio utilizzare in via profilattica un farmaco antinausea (metoclopramide, domperidone, levopromazina ecc.).

### *Controllo degli effetti indesiderati legati a specifici pazienti*

Alcuni pazienti manifestano effetti collaterali quali nausea e vomito, prurito, sindromi vertiginose, senso di obnubilamento del sensorio, fino al delirio e alla confusione mentale.

L'operazione di titolazione del farmaco oppiaceo non può ritenersi conclusa fino a quando questi effetti indesiderati non siano stati controllati adeguatamente.

### *La dose di salvataggio (“rescue dose”)*

Con il termine delle fasi di titolazione il paziente dovrebbe avere controllato sia il dolore, sia gli effetti collaterali. Per fronteggiare il dolore che si può manifestare durante il corso delle cure è bene che il paziente abbia a disposizione una dose aggiuntiva di farmaco oppiaceo (dose di salvataggio). La dose di salvataggio è una dose fissa che dipende dal tipo di oppiaceo utilizzato. Va da sé che sono idonei solo gli oppiacei ad azione rapida (morfina fiale, morfina a pronto rilascio per via orale, oxicodone pronto, fentanil trans mucoso). Nel caso della morfina ad azione pronta per via orale, la dose di salvataggio corrisponde a 1/5-1/6 della dose giornaliera di morfina per via orale calcolata con le tabelle di equianalgesia (vedi *Tabelle 12 e 13*).

A scopo esemplificativo, se la dose giornaliera di un qualsiasi oppiaceo corrisponde a 180 mg di morfina solfato per via orale, la dose di salvataggio sarà di 30 mg di morfina a pronto rilascio per via orale ( $180/6 = 30$ ), oppure di una fiala di morfina cloridrato sottocute (sc) [ $30 \text{ mg morfina solfato}/3 = 10 \text{ mg di morfina cloridrato fiale}$ ].

## **IL DOLORE EPISODICO INTENSO (DEI) O BREAKTHROUGH PAIN (BP)**

### **Definizione**

Con il termine Dolore Episodico Intenso (DEI) o *Breakthrough Pain* (BP) s'intende un aumento improvviso e di norma non prevedibile del dolore, in un paziente in trattamento con dolore di base ben controllato. Questa precisazione è molto importante perché esclude tutti quei dolori che compaiono nelle fasi di titolazione.

Esso può essere causato da movimenti (dolore incidente) oppure scatenato da colpi di tosse, cambi di posizione, distensione delle vie urinarie o intestinali. In molti casi non viene riconosciuta una vera e propria causa (DEI idiopatico). Un recente studio prospettico, multicentrico, longitudinale, che ha reclutato 1801 pazienti in 110 Centri italiani, ha dimostrato che il DEI era presente nel 48,2% dei pazienti oncologici osservati, con una mediana di 2,6 attacchi/die e correlava con una prognosi peggiore. Lo studio, inoltre, ha dimostrato nell'analisi multivariata una correlazione significativa della presenza di DEI con l'età < 50 anni, la presenza di dolore neuropatico, il tipo di tumore (maggiore probabilità per pazienti affetti da tumore allo stomaco, distretto ORL e apparato genitourinario), mentre la presenza di metastasi ossee non costituiva, in questa casistica, un elemento di maggiore rischio.

La letteratura è in realtà molto discordante in relazione alla prevalenza del DEI, in quanto non esiste una definizione univoca e condivisa. Le caratteri-

stiche del DEI sono: dolore improvviso, di notevole intensità, lancinante, bruciante (il paziente riferisce spesso che se il dolore fosse durato ancora un poco non sarebbe stato in grado di sopportarlo). La sede spesso è quella del dolore di base, è prevalentemente notturno e la durata è breve (è raro che duri più di 30 minuti; nella maggioranza dei casi la durata è di 10-20 minuti). Si associa spesso ad ansia, nausea e depressione.

Un particolare DEI ha le caratteristiche del dolore incidente, ovvero è scatenato da semplici movimenti (farsi la barba, lavarsi, vestirsi, camminare, masticare ecc.). Cause scatenanti possono essere: metastasi ossee, compressione di strutture nervose, ostruzione di visceri cavi, lesioni del cavo orale, lesioni cutanee da infiltrazione dei tessuti molli.

Il DEI mina fortemente la qualità di vita, quindi il suo trattamento è una priorità clinica ed etica. La gestione ottimale del dolore episodico si potrà raggiungere solo superando gli ostacoli rappresentati da atteggiamenti non corretti e ancora abbastanza diffusi sia tra i pazienti, sia tra gli operatori sanitari. Tra questi pregiudizi figurano la convinzione dei malati (e dei medici!) di dover sopportare come ineludibile condanna le crisi di dolore acuto, dopo che è stata instaurata la terapia antalgica di base.

### **Caratteristiche del DEI**

*Caratteristiche che tendono a escludere che il dolore sia un dolore episodico*

- Prossimità temporale con la dose successiva del farmaco.
- Esordio lento e durata maggiore di 30 minuti.
- Dolore da compressione midollare (neuropatico parossistico).
- Dolore in cui si riconosce una causa (mucosite, neuropatie periferiche, mioclonie).

*Caratteristiche che tendono a confermare che il dolore sia un dolore episodico*

- Nessun rapporto con i tempi di somministrazione del farmaco di base.
- Esordio rapido (pochi minuti).
- Dolore di tipo incidente in paziente con metastasi ossee.

### **Trattamento del DEI**

Il DEI può prevedere due schemi di trattamento:

- Aumento della dose giornaliera di oppiaceo. Di fatto questa opzione si utilizza solo quando vi è nel contempo la necessità di favorire una maggiore sedazione del malato. Infatti può esporre il paziente a un sovradosaggio relativo, con tutto ciò che ne consegue.
- Somministrazione di farmaci *ad hoc* al momento del bisogno. Questa è la via senza dubbio più praticata, anche se occorre discriminare tra dolore episodico di tipo incidente (quindi prevedibile) e dolore episodico improvviso

e imprevedibile. Infatti, nel caso di dolore episodico imprevedibile occorre agire da subito con farmaci a rapidissima azione (morfina fiale, fentanil transmucoso), poiché altrimenti si rischia che il farmaco non controlli il dolore acuto, ma manifesti il suo effetto quando ormai il dolore si è spontaneamente risolto. Per contro, se il dolore è prevedibile (es. nel caso esso sia scatenato da movimenti o spostamenti) si può somministrare un oppiaceo pronto, la cui azione si manifesta nell'arco di 30 minuti. In questo caso il farmaco va assunto 30 minuti prima di spostare il malato o di quando il malato decide di alzarsi. Generalmente viene utilizzata la stessa dose di morfina a rapido rilascio che viene impiegata ogni 4 ore, cioè un sesto della dose giornaliera complessiva di morfina.

A scopo esemplificativo, se il malato è in terapia con morfina solfato 180 mg/die (90 mg ogni 12 ore), la dose extra potrà essere 30 mg di morfina a pronto rilascio, ovvero 24 gocce della soluzione orale oppure 1 flaconcino da 30 mg. Volendo utilizzare oxicodone, la dose di salvataggio corrisponde a 1/4 della dose giornaliera.

La somministrazione di morfina per via endovenosa o sottocutanea oppure l'utilizzo di fentanil transmucoso, farmaci che per la particolare via di somministrazione sono molto rapidi ad agire, comporta qualche precisazione.

Per la morfina parenterale si calcola la dose conoscendo il rapporto morfina orale/morfina parenterale (2,5-3:1), pertanto si utilizzerà una fiala di morfina da 10 mg. Per i pazienti nei quali la somministrazione dei farmaci oppiacei avviene tramite pompa (elastomerica, a siringa ecc.), una possibilità è l'utilizzo di dispositivi che permettono l'iniezione aggiuntiva di farmaco, per via sottocutanea o endovenosa, da parte dello stesso paziente (*Patient Controlled Analgesia*, PCA; vedi paragrafo seguente).

Per fentanil transmucoso non esistono in letteratura dati certi per calcolare la dose di soccorso in base alla dose giornaliera di oppiaceo. Lo schema prevede un approccio per tentativi, fino a verificare che la dose assunta controlli efficacemente il dolore. Quindi, iniziando con il dosaggio più basso (200 µg) si aumenta fino al dosaggio efficace.

È da ricordare che nel DEI può essere utilizzato qualsiasi oppiaceo a rapido effetto, indipendentemente dal farmaco oppiaceo impiegato per la terapia di base.

### **Analgesia controllata dal paziente**

In questo contesto va fatto cenno alla tecnica di “analgesia controllata dal paziente” (*Patient Controlled Analgesia*, PCA), che si avvale dell'uso di pompe d'infusione elastomeriche, meccaniche o elettroniche e consente al paziente di porre sollievo al suo dolore mediante l'autosomministrazione del farmaco analgesico oppiaceo.

Tali dispositivi consentono sia la somministrazione di un bolo di farmaco solo al bisogno sia l'infusione continua più un bolo al bisogno.

Questa tecnica è particolarmente importante nel controllo del dolore incidente, allorché le dosi di farmaco, utili al controllo del dolore "a riposo", diventano inefficaci. In tal caso la possibilità di autosomministrazione di una dose extra, al bisogno, può consentire al paziente un buon controllo del proprio dolore, valorizzandone l'autonomia.

Ovviamente questi dispositivi devono essere programmati da personale sanitario esperto e soprattutto devono essere affidati a pazienti capaci di autocontrollo, in grado quindi di utilizzare adeguatamente tali sistemi.

## LA ROTAZIONE DEGLI OPIACEI

In caso di insorgenza di effetti collaterali durante il trattamento con morfina o con altri farmaci oppiacei, escluse eventuali altre concause che ne giustifichino la comparsa, si può adottare una serie di interventi tesi a migliorare il bilancio tra analgesia ed effetti collaterali.

- Riduzione della dose.
- Idratazione del paziente per evitare l'accumulo dei metaboliti attivi.
- Riduzione delle associazioni farmacologiche.
- Somministrazione di eventuali farmaci adiuvanti.
- Cambio della via di somministrazione.
- Cambio del tipo di oppiaceo (rotazione degli oppiacei).

Rotazione è il termine più utilizzato per indicare la sostituzione di un oppiaceo con un altro. Le motivazioni per cui si ricorre, nella pratica clinica, alla rotazione degli oppiacei sono:

- presenza di effetti collaterali non controllabili;
- analgesia inadeguata nonostante l'incremento del dosaggio;
- sviluppo di tolleranza al farmaco.

A scopo esemplificativo, l'utilizzo dei farmaci transdermici, in situazioni in cui vi è un buon controllo del dolore e il paziente è stabilizzato, può essere maggiormente gradito al paziente e presentare minori effetti indesiderati, specialmente riguardanti il tratto gastroenterico.

Può essere necessario scegliere di cambiare l'oppiaceo per l'insorgenza di insufficienza renale o di dolore neuropatico, oppure perché incrementando la dose del farmaco in uso si manifestano effetti indesiderati intollerabili per il paziente. Nella rotazione degli oppiacei deve essere considerata l'equianalgesia tra i diversi oppiacei (vedi *Tablelle 12 e 13*). Le tabelle equianalgesiche trovano impiego nella scelta del dosaggio senza incorrere in errori di sotto- o sovradosaggio, ma si rammenta che esse forniscono indicazioni solo orientative e non vincolanti.

### Esempi di rotazione tra farmaci oppiacei

#### DA MORFINA A METADONE

Sebbene il metadone sia un eccellente farmaco oppiaceo, il suo uso abituale nella terapia desensibilizzante dei pazienti tossicodipendenti e la sua relativa minore maneggevolezza lo rendono assai poco utilizzato nei pazienti oncologici. Tuttavia, si ricorda che il metadone non ha un rapporto equianalgescico costante con la morfina: esso dipende, infatti, dal dosaggio precedentemente assunto dal paziente; pertanto è quattro volte più potente per dosi di morfina tra 30 e 90 mg/die, otto volte più potente per dosi di morfina tra 90 e 300 mg/die, 12 volte più potente per dosi di morfina superiori a 300 mg/die (Tabella 14).

**Tabella 14.** Rapporto equianalgescico tra morfina a metadone

Morfina: dose giornaliera somministrata	Metadone: potenza analgesica rispetto a morfina
< 90 mg	4:1
90-300 mg	8:1
> 300 mg	12:1

È raccomandabile che la rotazione degli oppiacei sia compiuta da soggetti esperti nella gestione della terapia del dolore, soprattutto in caso di *switch* morfina-metadone, o comunque in stretta collaborazione tra MMG e medico specialista.

#### DA MORFINA A BUPRENORFINA TTS

È il caso di un paziente che non tollera la morfina per problemi gastrointestinali (nausea, vomito, costipazione), ma che ha un dolore stabilizzato, pertanto si desidera passare al prodotto transdermico, accettato volentieri dal paziente e gravato da minori effetti collaterali.

Dopo l'ultima somministrazione di morfina a lento rilascio (esempio 30 mg, una delle due dosi previste per somministrare 60 mg/die), si applica un cerotto da 35 µg/ora di buprenorfina. Tenendo conto che un cerotto da 35 µg/ora equivale a 60 mg/die di morfina solfato per os, la coda di effetto della morfina a lento rilascio può coprire la lenta ascesa della concentrazione plasmatica di buprenorfina. Questa fase può essere comunque supportata da dosi al bisogno di morfina a pronto rilascio (nel caso particolare circa 10 mg, 1/6 circa della dose quotidiana).

#### DA FENTANIL TTS A MORFINA

La conversione da fentanil a morfina può esse motivata dall'avvicinarsi della fase terminale. In questi casi è buona pratica clinica non utilizzare prodot-

ti transdermici per le particolari condizioni di sanguificazione periferica del malato, che non garantiscono l'assorbimento transdermico, per la presenza spesso di febbricola, che ne altera l'assorbimento e per la necessità di poter disporre di oppiacei rapidamente efficaci date le mutevoli condizioni del dolore. Un paziente che riceve 50 µg/ora di fentanil rimuoverà il cerotto e contemporaneamente riceverà la prima somministrazione di morfina a lento rilascio (60 mg) con un dosaggio totale giornaliero di 120 mg calcolato con le tabelle equianalgesciche, in modo da sovrapporre rispettivamente le farmacocinetiche di uscita e di entrata dei due farmaci.

## IL DOLORE DA METASTASI OSSEE

### Caratteristiche

Il dolore da metastasi ossee è un dolore particolarmente difficile da controllare, per la frequente multifocalità, l'intensità severa, accentuata in genere con i movimenti (cosiddetto dolore incidente) e il forte impatto sulla qualità di vita del paziente. Inoltre, i meccanismi eziopatogenetici alla base del dolore osseo sono molteplici, con componenti legate al cancro e all'osso. Questo dolore rappresenta circa la metà dei casi di dolore neoplastico e il rachide è la sede più frequentemente coinvolta. In genere si sviluppa gradualmente ed è di tipo sordo, profondo, persistente e localizzato. Il quadro clinico è complesso anche per le frequenti complicanze legate alle localizzazioni scheletriche del tumore: fratture patologiche, compressione midollare, ipercalcemia e depressione delle serie emopoietiche. Il dolore osseo è causato più frequentemente da metastasi da carcinoma della mammella, del rene, della prostata, del polmone o dalle localizzazioni di mieloma multiplo.

Le sindromi dolorose possono essere sia di tipo nocicettivo (stimolazione dei recettori del dolore presenti nel periostio, nell'osso trabecolare, nel midollo osseo e in sede perivasale, da parte di sostanze prodotte sia dalle cellule tumorali sia dalle cellule immunocompetenti dell'ospite) che di tipo neuropatico; frequente è il dolore incidente causato dai movimenti del paziente.

L'insorgenza di un nuovo dolore scheletrico richiede accertamenti specifici (scintigrafia ossea o Rx mirata, in prima battuta) ed esami ematochimici, al fine di prevenire eventuali complicanze.

### Trattamento farmacologico

Il trattamento del dolore causato da localizzazioni scheletriche del cancro, oltre che della terapia analgesica classica (alla quale si rinvia), si avvale di una serie di altri presidi specifici e di una valutazione ortopedica per eventuale busto, corsetto o altri presidi di supporto alla funzionalità del distretto scheletrico interessato.

Dal punto di vista clinico, in presenza di dolore imputabile a localizzazioni scheletriche è importante differenziare il dolore nocicettivo da quello neuropatico, essendo diversa la sensibilità dei due tipi di dolore ai farmaci analgesici e pertanto anche il programma terapeutico da attuare. Tale distinzione può essere effettuata sulla base di: anamnesi, descrizione delle caratteristiche e dell'andamento temporale del dolore, presenza o meno di segni neurologici e degli esami strumentali disponibili.

### *Bisfosfonati*

Questa categoria di farmaci ha un ruolo importante nel trattamento delle metastasi osteolitiche, in associazione alle terapie convenzionali: terapia analgesica appropriata, radioterapia, chemioterapia palliativa, eventuali procedure chirurgiche. I bisfosfonati oggi disponibili sono numerosi e caratterizzati da una più o meno forte capacità di inibizione dell'attività osteoclastica, correlata alla loro affinità per la componente minerale dell'osso. Questo giustifica l'efficacia diversa delle varie molecole. Una recente revisione di 30 studi randomizzati conclude che i bisfosfonati sono efficaci nel sollievo del dolore, specie in associazione alla terapia analgesica e alla radioterapia. Il capostipite dei bisfosfonati di terza generazione è l'acido zoledronico, che si è dimostrato 800 volte più potente del pamidronato nell'inibire il riassorbimento osseo; oltre che sugli osteoclasti l'acido zoledronico ha dimostrato di esercitare un'azione su alcuni tipi di cellule tumorali, determinando non solo un effetto analgesico, ma anche antitumorale. In particolare, studi *in vitro* hanno dimostrato la capacità dell'acido zoledronico di inibire la produzione di IL-6 e indurre apoptosi delle plasmacellule tumorali. Altri studi hanno dimostrato un effetto sinergico dell'acido zoledronico con alcuni chemioterapici (in particolare paclitaxel e tamoxifene), oltre a un effetto antiangiogenico. Nelle metastasi da carcinoma della mammella e della prostata e nel mieloma multiplo, l'acido zoledronico ha dimostrato di diminuire in modo significativo gli eventi scheletrici e aumentare il tempo alla progressione, con diminuzione della necessità di ricorrere ad altre procedure (radioterapia o chirurgia ortopedica). Una recente revisione conferma l'efficacia dell'acido zoledronico nel diminuire in modo significativo il dolore da metastasi ossee, osservata nei primi 3 mesi di trattamento e mantenuta nel tempo. I bisfosfonati sono generalmente ben tollerati (possibile nausea e vomito); gli effetti indesiderati più frequenti sono una diminuzione della calcemia e una sindrome similinfluenzale che regredisce spontaneamente con la prosecuzione del trattamento.

Particolare attenzione va posta alla somministrazione in pazienti con insufficienza renale (quale può riscontrarsi nel mieloma multiplo), anziani o in trattamento con altri farmaci escreti per via renale (es. morfina). La somministrazione deve essere preceduta da una valutazione stomatologica, Rx, ortopa-

**Tabella 15.** *Dosaggi dei principali bisfosfonati nel trattamento del dolore oncologico*

**Clodronato** (1<sup>a</sup> generazione): 300 mg/die ev (in 500 ml di soluzione fisiologica) x 3-5 giorni.

**Pamidronato** (2<sup>a</sup> generazione): 60-90 mg ev (in 250 ml di soluzione fisiologica in 2 ore) ogni 3-4 settimane.

**Zoledronato** (3<sup>a</sup> generazione): 4 mg ev (in 100 ml) in 20 minuti ogni 3-4 settimane.

Aggiunta di calcio e vitamina D<sub>3</sub>, se il paziente non è ipercalcemico.

noramica e istruzione del paziente per una corretta igiene orale, per la prevenzione di una seppur rara, ma molto grave e debilitante, complicanza legata a procedure dentarie in corso di trattamento: l'osteonecrosi mandibolare, la cui eziopatogenesi non è ancora del tutto chiara. Il trattamento è in genere lungo (1-2 anni). La *Tabella 15* riporta i dosaggi dei principali bisfosfonati nel trattamento del dolore oncologico.

I bisfosfonati non trovano indicazione nel dolore incidente.

### *Corticosteroidi*

Sono indicati non tanto come farmaci analgesici, quanto per il loro rapido effetto antiedemigeno e antinfiammatorio, specie in caso di sospetta compressione midollare, nell'infiltrazione o compressione di fibre periferiche o strutture nervose centrali (ipertensione endocranica); trovano inoltre indicazione in corso di radioterapia per metastasi ossee. I corticosteroidi devono essere ridotti progressivamente alla fine del trattamento, evitando brusche interruzioni (effetto edemigeno della radioterapia). Gli effetti indesiderati più noti dei corticosteroidi sono iperglicemia, osteoporosi, danni gastrici e duodenali; da evitare l'uso prolungato. Il desametasone è il farmaco preferibile per i minori effetti di ritenzione idrica. Nella *Tabella 16* si riportano i dosaggi dei principali corticosteroidi nel trattamento del dolore oncologico.

**Tabella 16.** *Dosaggi dei principali corticosteroidi nel trattamento del dolore oncologico*

**Desametasone:** 4-8 mg 2-3 volte/die

**Metilprednisolone:** 16-32 mg 2-3 volte/die

**Prednisone:** 20-40 mg 2-3 volte/die

- Preferire la somministrazione per os
- Ultima somministrazione non più tardi delle 18.00
- Associare sempre un gastroprotettore e un antifungino (collutorio)
- Somministrare per brevi periodi

## Radioterapia

La radioterapia trova indicazione a scopo palliativo per ridurre il dolore da metastasi ossee con controllo del sintomo nel 70-80% dei pazienti trattati, di cui il 25% ottiene un beneficio duraturo. La rapidità e l'entità dell'effetto antalgico sono indipendenti dalla severità del dolore, dalle dimensioni della massa tumorale e dalla radiosensibilità del tumore primitivo. Inoltre, il trattamento risulta efficace sia nelle lesioni osteolitiche sia in quelle osteoaddensanti. Dopo le prime applicazioni è frequente un aumento del dolore, causato dall'edema radioindotto e/o dalla possibile compressione sui tessuti sani limitrofi. L'entità dell'edema è correlata all'estensione della lesione e alla dose di radioterapia somministrata per frazione. Per tale motivo viene in genere associata una terapia cortisonica.

I vari tipi di frazionamento sembrano avere pari efficacia nel sollievo del dolore, con durata mediana della risposta variabile da 11 a 29 settimane. È necessario un inquadramento prognostico del malato per decidere se sia più opportuno proporre una dose singola o un trattamento frazionato che, pur determinando maggiori disagi al paziente, ha dimostrato una maggiore durata dell'effetto nel tempo. È importante ricordare che il tempo di latenza dell'efficacia del trattamento è mediamente di 4 settimane, specie in presenza di neoplasie poco radiosensibili.

In alcune neoplasie, e in relazione alle condizioni cliniche del paziente, è indicato il trattamento con radioisotopi (somministrazione per os o endovena) delle metastasi ossee dolorose e multifocali, con dolore non controllato dai trattamenti analgesici convenzionali e non complicato da fratture patologiche o compressioni midollari. La pancitopenia è l'effetto indesiderato principale e va tenuta in considerazione nella scelta prescrittiva.

## Tecniche chirurgiche

Le nuove tecniche chirurgiche e i nuovi materiali disponibili permettono oggi interventi locali con notevole beneficio sul dolore e sulla qualità della vita dei pazienti. Tali metodiche trovano indicazione nel caso di metastasi vertebrali osteolitiche, in particolare del tratto dorso-lombare (sottoposte a maggiore carico) e nel dolore da frattura patologica. La finalità può essere radicale (asportazione in blocco della metastasi) o palliativa (sollievo dei sintomi). Obiettivo della chirurgia ortopedica non è solo il controllo del dolore, ma il recupero funzionale e la prevenzione delle complicanze. La sede delle metastasi è determinante per la scelta del tipo di intervento, come pure le condizioni generali del paziente e il tipo di malattia (lesione singola o lesioni multiple) oltre che la prognosi. Procedure di vertebroplastica o cifoplastica aiutano a stabilizzare la colonna e a ridurre il dolore, con beneficio sul dolore nel 70-85% dei casi. Altre tecniche di recente introduzione sono rappresentate da ricostruzioni e

stabilizzazioni chirurgiche, lisi tumorali con radiofrequenza, embolizzazioni, ablazioni percutanee. Tali metodiche, la cui efficacia non è del tutto stabilita, devono essere attentamente valutate considerando vantaggi e svantaggi.

### **Tecniche antalgiche specialistiche**

L'impiego delle procedure sopraindicate può necessitare dell'ausilio di tecniche specialistiche, quali l'uso di pratiche intraspinali e/o di blocchi nervosi, per facilitare il procedimento chirurgico-radioterapico in caso di dolore intenso e non controllabile. Gli stessi procedimenti possono infine divenire indispensabili qualora le procedure chirurgico-radioterapiche non siano state in grado di garantire un sollievo dal dolore sufficiente.

## **IL MALATO ONCOLOGICO NELLA FASE AVANZATA DI MALATTIA CON DOLORE**

### **Specificità del dolore nella fase avanzata di malattia**

“Non ho paura della morte, ho paura di soffrire” è una frase ricorrente, quasi un luogo comune, quando si affronta colloquialmente il percorso emotivo ed esistenziale della malattia oncologica. Divenuta minoritaria la dimensione religiosa, è cambiato l'atteggiamento che considera il dolore quale mezzo di ascesi e di espiazione collocandolo nel cammino verso la vita eterna. Resta allora soltanto la paura di una sofferenza priva di significato, l'angoscia di un'insopportabile perdita di libertà senza alcuna attesa ultraterrena.

In questi orizzonti la cura del dolore nella fase terminale della malattia oncologica richiede assai più di una tecnica medica: essa deve infatti riassumere il ruolo rassicurante di tutela della qualità della vita anche nelle situazioni di crisi in cui la sopravvivenza è in pericolo. Il cancro è la malattia cronica evolutiva più temuta e carica di risonanze simboliche, che peggiorano drammaticamente la percezione stessa del dolore riferendola non soltanto a un disturbo controllabile, ma facendone una questione di vita o di morte.

Nel corso degli ultimi decenni si sono affermate, su percorsi quasi paralleli, diverse specialità mediche e chirurgiche che hanno a che fare direttamente con i pazienti affetti da cancro, proprio a causa dell'ampia diffusione di questa patologia e dalla multiformità delle sue manifestazioni. La medicina è riuscita ad aumentare la durata della sopravvivenza, ma non altrettanto efficacemente la qualità di questa vita aggiunta.

Tutte le specialità, infatti, hanno concentrato l'attenzione sulla cura della malattia, lasciando quasi sempre in ombra la cura del malato quando le prospettive terapeutiche specifiche si esauriscono.

In questo scenario l'attenzione alla cura del dolore resta ampiamente carente, soprattutto nella fase in cui il malato si trova nella situazione di passaggio tra

le cure attive e le cure palliative, in cui il dolore tende frequentemente a comparire o ad aumentare senza che esista un punto di riferimento certo.

In questo scenario la figura del MMG può rappresentare il collegamento prezioso sia sul piano professionale in senso stretto sia sul piano umano nella misura in cui sappia offrire un approccio efficace e competente al dolore oncologico in tutte le fasi della malattia ma, soprattutto, nella fase più avanzata. In questa fase finale il progetto assistenziale deve valorizzare la qualità della vita poggiando sui due capisaldi fondamentali: il prendersi cura della persona malata nella sua totalità, coinvolgendone la famiglia come oggetto e soggetto di cura, e il controllo attento e puntuale non solo del dolore, oggetto della nostra trattazione, ma anche degli altri sintomi disturbanti, riconoscendo attraverso adeguati strumenti clinici il momento in cui le terapie miranti alla guarigione o a un prolungamento significativo della vita sono improponibili e devono dunque lasciare spazio alle cure palliative. Non ci occuperemo ora della complessità delle cure palliative, se non per affermare che esse non potrebbero essere ritenute adeguate se non fossero completate da una tecnica medica competente e aggiornata, in grado di offrire prestazioni di elevato e costante livello a malati che, proprio perché hanno poco tempo da vivere, non possono e non devono perdere tempo.

In questa fase di malattia il controllo della sintomatologia dolorosa rappresenta la sfida più impegnativa: la preoccupazione, infatti, di curare il dolore è sempre stata presente nella medicina, sin dal tempo in cui questa cura era quasi l'unica possibile, ma è poi passata in secondo piano rispetto alla speranza di poter definitivamente rimuovere le cause del dolore. Si è però progressivamente compreso che la sopravvivenza alle malattie mortali è un obiettivo ancora lontano, mentre il dolore e la sofferenza dei malati sono quotidiani e attuali. La necessità di una cura del dolore nasce proprio dall'aspirazione a rendere sopportabile il percorso di vita tra il prevalere della malattia cronica evolutiva e la morte. Abbiamo affermato che la terapia del dolore oncologico è una pratica assolutamente necessaria nelle fasi avanzate di malattia, ma pure drammaticamente insufficiente a contenere la quantità di problemi che insorgono con la malattia mortale.

Il raggiungimento del controllo del dolore deve essere la preoccupazione prioritaria, che consente di accedere con maggiore serenità e convinzione alla relazione umana che deve improntare il prendersi cura del malato terminale: se, infatti, non riuscissimo almeno ad attenuare il dolore, con quale credibilità potremmo proporci al malato e alla sua famiglia per affrontare la questione del morire in tutti i suoi risvolti?

La situazione che si presenta usualmente al medico che si confronta con il dolore della malattia oncologica in fase avanzata si può definire, secondo l'ormai nota intuizione di Cicely Saunders, come "dolore totale"; in esso confluiscono

le sofferenze fisiche direttamente legate al corpo, quelle psicologiche (ansia, paura del futuro), quelle spirituali (non riuscire a dare senso alla vita che resta, sperimentare la dipendenza dagli altri), quelle religiose (temere per la propria fede, se c'è, o rimpiangerne la fragilità o la mancanza, i dubbi sulla vita oltre la vita terrena), quelle economiche (la scarsità di denaro, le cure costose), quelle burocratiche (tutte le pratiche sanitarie o previdenziali, le inevitabili "code" negli uffici), quelle sociali (la perdita di un ruolo sociale o familiare, la perdita del lavoro), quelle sanitarie (i veri o presunti ritardi diagnostici e terapeutici, la percezione di indifferenza o di ostilità da parte degli operatori). Risulta evidente da questo elenco, necessariamente sintetico, che sarebbe velleitario ritenere la cura del dolore un fatto esclusivamente sanitario, esaustivo dei bisogni del malato terminale; tuttavia occorre sottolineare, poiché soprattutto in Italia ciò non è ancora scontato, che il dolore oncologico deve essere curato con continuità e competenza in maniera proporzionata alla sua intensità e al suo andamento temporale.

Tutte le opportunità terapeutiche devono essere conosciute e utilizzate costantemente da parte dei medici, ma è importante che la loro disponibilità risulti nota ai pazienti e alle loro famiglie, quale strumento di speranza di una vita più serena e quale mezzo di legittima pressione sugli operatori per ottenerne l'ascolto; è necessario, infatti, superare il fatalismo che ancora è diffuso nei confronti del dolore da cancro come scotto inevitabile da pagare alla malattia, la quale non solo uccide, ma tormenta e deruba della vita ben prima della morte.

Il trattamento del dolore nella fase della terminalità prevede di utilizzare gli stessi principi precedentemente enunciati nel precedente paragrafo, mentre è utile riportare di seguito alcune peculiarità della valutazione/misurazione del dolore, dei possibili ed eventuali trattamenti polichemioterapici ai fini antalgici e della terapia non farmacologica.

### **La valutazione e la misurazione del dolore nel malato in fase avanzata di malattia**

Nella fase avanzata di malattia il controllo del dolore non può essere avulso dalla contemporanea valutazione (e presa in carico) di una serie di sintomi, spesso presenti, che dal malato possono addirittura essere ritenuti più disturbanti del dolore stesso.

L'avvicinamento progressivo alla morte aggiunge all'obiettivo di controllare il sintomo dolore l'obiettivo di perseguire la migliore qualità di vita possibile in quel momento in quel malato.

Accanto alla valutazione dell'intensità del dolore hanno significato altri sintomi disturbanti che possono essere più o meno strettamente connessi con la terapia del dolore: nausea, vomito, alterazione del ritmo sonno-veglia, vertigini ecc.

Vi sono strumenti validati e completi per misurare tutte le componenti del “dolore totale”, ma essi sono assai poco applicabili nella pratica quotidiana del MMG. Nell’ambito delle cure domiciliari, infatti, occorre utilizzare strumenti di assoluta semplicità, che tuttavia siano validati a livello internazionale e inoltre utilizzabili da tutti gli operatori che manifestino la più alta compliance possibile.

Nel 1998, l’americana Ruth McCorkle ha proposto una scala per la valutazione dei sintomi (*Symptom Distress Scale*, SDS), che è stata tradotta in italiano e applicata con successo da alcuni servizi di cure palliative domiciliari del nostro Paese e si differenzia da altri strumenti per la sua semplicità di utilizzo e il limitato tempo di compilazione (5-10 minuti).

La SDS è costituita da 13 *items* che comprendono i sintomi ritenuti causa di maggiore stress: la frequenza e l’intensità del dolore, la frequenza e l’intensità della nausea, l’appetito, la funzione intestinale, la stanchezza, la qualità del respiro, la tosse, l’insonnia, la concentrazione, l’aspetto e lo stato d’animo. Ciascun *item* è valutato con una scala di Likert a 5 indicatori (0 = nessun problema, 5 = massimo problema) [Tabella 17]. Gli *items* che riportano valori  $\geq 3$  segnalano un serio stress. Un punteggio totale  $\geq 25$  indica uno stress moderato, mentre punteggi  $> 33$  segnalano un forte stress e necessitano di provvedimenti immediati.

**Tabella 17.** *Symptom Distress Scale* (SDS)

Items SDS	Punteggi				
	1	2	3	4	5
Dolore, frequenza					
Dolore, intensità					
Nausea, frequenza					
Nausea, intensità					
Appetito					
Funzione intestinale					
Stanchezza					
Respiro					
Tosse					
Insonnia					
Concentrazione					
Aspetto					
Stato d’animo					

## **Identificare i malati oncologici che in fase di progressione potrebbero ancora beneficiare di terapie oncologiche per il sollievo del dolore**

Non vi è dubbio che nella fase metastatica gli *outcomes* del paziente, in particolare il dolore e la qualità di vita, devono costituire l'obiettivo prioritario nella gestione di tutti i tipi di tumore.

I dati di letteratura oggi disponibili rendono difficile quantizzare l'impatto del trattamento medico antitumorale sulla qualità di vita in generale e sul parametro dolore in particolare dei pazienti, rispetto a un trattamento antalgico, impostato in modo ottimale per tipo, intensità, durata e sede del dolore.

Negli ultimi anni sempre più frequentemente si parla di beneficio clinico, che valuta il dolore (misurandone l'intensità e il consumo di analgesici), insieme al *performance status* e al calo ponderale, per definire l'efficacia "palliativa" di alcuni farmaci chemioterapici. La notevole confusione terminologica presente in letteratura sulla definizione di beneficio clinico rende però difficoltoso un giudizio definitivo sul reale impatto delle terapie mediche oncologiche (in particolare le seconde linee di trattamento e le successive) rispetto a una terapia di supporto ottimale, sulla qualità di vita e sul dolore del malato oncologico in fase avanzata di malattia.

Ciò che emerge a oggi dalla letteratura può essere così riassunto:

- l'utilizzo di scale validate *disease-oriented* che esplorano la qualità della vita, oltre che rilevare adeguatamente i bisogni, permettono una più accurata valutazione della prognosi, che deve sempre precedere la decisione di un eventuale trattamento antitumorale in fase avanzata;
- in presenza di malattia metastatica, l'utilizzo dei trattamenti medici sistemici presenta un livello di evidenza in genere forte e un grado di raccomandazione alto per la prima linea; scarsi oggi gli studi per un giudizio definitivo sulle successive linee di trattamento;
- il trattamento deve essere discusso e concordato con il paziente, dopo attenta informazione sui vantaggi e sulla tossicità dei trattamenti. A parità di efficacia, nella scelta della terapia si terrà conto della preferenza espressa dal malato a salvaguardia della sua qualità di vita. Si deve prevedere la valutazione della risposta tumorale, per eventualmente decidere di sospendere il trattamento in caso di progressione (evitando tossicità inutili);
- per le seconde e terze linee di trattamento, laddove siano presenti più opzioni la cui attività è nota (in particolare nel cancro di mammella, colon-retto, polmone, nei linfomi e nel mieloma), in rapporto alle caratteristiche biologiche della malattia e in relazione alle condizioni generali del paziente, può essere presa in considerazione una seconda linea di trattamento;
- per altri tipi di tumore nei quali le opzioni sono minori, o i trattamenti più tossici, e la malattia in fase di progressione generalmente ha un pesante

impatto sul *performances status* e sulla qualità di vita (tumori ORL, urologici, ginecologici, stomaco, esofago, vie biliari, encefalo), si devono valutare accuratamente i vantaggi e gli svantaggi di un trattamento specifico, rispetto a una terapia di supporto ottimale (controllo del dolore, nutrizione, stanchezza, dispnea ecc.).

- In nessun caso il trattamento antitumorale sostituisce una terapia antalgica, che deve essere impostata e iniziata valutando qualità, tipo e durata del dolore, indipendentemente dalla scelta della terapia antitumorale.

### **Trattamento non farmacologico del dolore in fase di progressione**

Nell'affrontare questo argomento è necessario prima di tutto citare, rimandando ai relativi capitoli, i trattamenti non farmacologici, legati soprattutto alla cura del dolore da metastasi ossee o a invasione delle strutture nervose in cui trovano spazio, come noto, pratiche quali la radioterapia o l'uso di radioisotopi (vedi "Radioterapia"), o interventi specialistici algologici tra cui l'uso di tecniche neurolesive (vedi "Tecniche neurolesive") o di neuromodulazioni spinali ovvero interventi di ortopedia oncologica (vedi "Chirurgia ortopedica"), in varia misura palliativi, che possono ottenere il controllo del dolore; ugualmente si possono citare gli interventi chirurgici palliativi endoscopici o laparotomici in caso di stenosi o di occlusioni di visceri cavi.

Tuttavia, questi approcci evidentemente specialistici sono limitati a relativamente pochi pazienti.

Il campo più ampio di intervento non farmacologico sul dolore oncologico riguarda da un lato l'approccio fisioterapico quale adiuvante in situazioni di dolore concomitante a quello oncologico o, più spesso, di tipo psicologico che, nel caso del paziente oncologico in fase avanzata, non possono, se non assai raramente, essere alternativi al trattamento farmacologico.

Le tecniche di pertinenza psicologica sono numerose e la loro scelta è legata al livello di maturità dell'io: in caso di io saldo e strutturato si potranno scegliere tecniche immaginative o di ristrutturazione cognitiva. Nel caso in cui prevalgano le componenti di natura emotiva, ci si dovrà orientare verso un approccio corporeo quale il rilassamento; in ogni caso è indispensabile pianificare accuratamente l'intervento riconducendolo alla stretta dimensione soggettiva.

Tra le tecniche maggiormente utilizzate vi è il training autogeno, che consente, attraverso la focalizzazione sullo stato corporeo, di ottenere un buon rilassamento psicofisico, arrivando anche a una lieve alterazione del livello di coscienza. Una qualche analogia presenta la tecnica di rilassamento progressivo, che attraverso l'individuazione di specifiche contrazioni muscolari ne scioglie progressivamente la tensione risalendo alla causa della tensione emotiva. L'ipnosi agisce anch'essa producendo uno stato di coscienza alterato attraverso un processo dinamico che si differenzia sia dal sonno che dalla veglia, mi-

rando a ottenere sia una dislocazione del dolore o una dislocazione temporale dello stesso abbreviandone la durata; l'ipnosi può produrre una diminuzione dell'ansia e della tensione muscolare.

Tecniche legate prevalentemente al lavoro sul pensiero sono la distrazione, che può essere efficace in caso di dolori non molto intensi spostando il focus da uno stimolo doloroso a un altro almeno neutro; la ristrutturazione cognitiva tende a modificare i processi cognitivi disfunzionali, correlati a immagini negative o addirittura catastrofiche e che sono spesso associati alla malattia e indirettamente alla percezione del dolore.

L'impiego, infine, di immagini o di metafore può permettere al paziente di proiettare il proprio dolore e di trasformarlo, proprio agendo su di esse piuttosto che sul dolore stesso: questa tecnica richiede la capacità del paziente di produrre immagini mentali.

## **QUANDO RICHIEDERE L'AIUTO DELLO SPECIALISTA ALGOLOGO**

### **Premessa**

In questi anni le conoscenze di terapia del dolore sono rapidamente aumentate e sono state messe a punto particolari procedure efficaci che devono essere riservate a pazienti con sindromi dolorose specifiche e/o complesse e alla consulenza del medico specialista (algologo).

L'intervento del medico specialista risulta essenziale per una buona riuscita del progetto terapeutico di controllo del dolore, sia nella soluzione di casi "difficili" sia nella consulenza dei casi in cui è possibile ottimizzare l'approccio utilizzando ciò che di meglio oggi la medicina offre.

### **Tecniche neurolesive**

Queste tecniche hanno vissuto negli ultimi anni periodi di enfasi e altri di oblio. Esse consistono in lesioni al sistema nervoso (cordotomia percutanea, termorizotomia e rizotomie di vario genere, alcoolizzazione in particolare del ganglio celiaco) che hanno lo scopo di distruggere il tessuto nervoso (radici, gangli) invaso dal tumore. Queste tecniche oggi state notevolmente ridimensionate e le indicazioni sono abbastanza ridotte. Si tratta di tecniche altamente specialistiche che richiedono abilità esecutiva e che, nel complesso, secondo diversi autori riguardano meno del 5% dei malati oncologici in fase avanzata. Con l'eccezione della tecnica di alcoolizzazione del ganglio celiaco, che in caso di indicazione deve essere precoce, poiché l'agire tardivamente può non portare benefici, l'atteggiamento corretto è impiegare queste metodiche solo dopo avere utilizzato al meglio le terapie farmacologiche attraverso le vie più semplici: orale, rettale, sottocutanea ed endovenosa.

Il compito del MMG è segnalare i casi più complessi e cioè:

- indicazione alle rizotomie, in particolare perineali per tumori invasivi del retto;
- alcolizzazioni, in particolare del ganglio celiaco per dolori gastrici e/o pancreatici;
- termorizotomie del Gasser per nevralgie del trigemino;
- cordotomie percutanee per dolori monolaterali non controllabili in altro modo.

### **Casi particolari nella terapia con i farmaci oppiacei**

L'uso dei farmaci oppiacei entra sempre più nella pratica quotidiana dei MMG. Vi sono tuttavia alcuni casi che sono di difficile soluzione, poiché ogni individuo richiede una personalizzazione del trattamento dovuta alle variazioni interindividuali che, nel caso degli oppiacei, sono estremamente ampie.

Infatti, non esiste un paziente con una farmacocinetica della morfina uguale a quella di un altro individuo e anche il fenomeno della tolleranza e gli stessi effetti indesiderati si possono manifestare in modo diverso.

La collaborazione con lo specialista è opportuna anche quando la refrattarietà del sintomo dolore e/o le sue particolari caratteristiche pongono indicazione all'utilizzo del metadone, che per il suo particolare profilo farmacocinetico necessita di particolare esperienza nella fase di titolazione.

### **Vie di somministrazione alternative per farmaci antalgici**

La via di somministrazione spinale è sicuramente di esclusiva pertinenza specialistica, in particolare la via subaracnoidea. Attualmente, l'impianto sottocutaneo di pompe infusive con catetere endorachideo permette la gestione domiciliare del paziente.

### **Metodologia di somministrazione dei farmaci**

Una particolare metodologia di somministrazione che sta trovando largo impiego è oggi la PCA. Si tratta di una metodica di grande interesse perché permette l'autogestione del paziente, che può autosomministrarsi il farmaco (solitamente infuso con una pompa elastomerica o elettronica). Lo specialista algologo può utilizzare pompe elettroniche programmabili in modo da impedire un abuso da parte del paziente, ma oggi esistono in commercio pompe a elastomeri munite del dispositivo per PCA.

### **Radioterapia antalgica (flash antalgico)**

La radioterapia antalgica ha spesso un ruolo risolutore importante. Si tratta di identificare le situazioni che possono beneficiare di questa metodica, il cui uso oggi è sempre più importante, essendo state notevolmente raffinate le tecniche

e quindi ridotti i danni che una volta erano frequenti e drammatici. Alcuni esempi di situazioni che possono beneficiare di trattamenti terapeutici radioterapici sono:

- dispnea da ostruzione del lume bronchiale;
- disfagia da invasione dell'esofago;
- emorragie vaginali e uterine;
- sindrome mediastinica (es. da ostruzione della vena cava superiore);
- compressione midollare;
- dolori da metastasi ossee.

### **Chirurgia ortopedica**

La chirurgia ortopedica può essere risolutiva per situazioni veramente drammatiche, dove la qualità di vita diventerebbe disumana senza il ricorso alle tecniche ortopediche. Non si può certo pensare di affrontare mesi di sopravvivenza con una frattura patologica, che impedisce qualunque tipo di movimento e quindi di autonomia.

Attualmente nuove tecniche chirurgiche permettono, con interventi a minima invasività e per via percutanea, di stabilizzare crolli vertebrali (cifoplastica, vertebroplastica ecc.). Un aspetto molto importante per il quale l'ortopedico può essere di grande aiuto è la prevenzione delle fratture patologiche. Esistono alcuni criteri che costituiscono indicazione a intervenire:

- lesione della corticale superiore ai 2,5 cm;
- distruzione della corticale superiore al 50% del diametro dell'osso;
- persistenza di dolore o segni di progressione dopo radioterapia.

### **Terapie fisiche e presidi ortesici**

Le terapie fisiche antalgiche possono avere un grande valore di conforto per dolori minori, come per esempio le patologie concomitanti artrosiche nel paziente affetto da cancro o le malattie degenerative. È chiaro che ridurre o abolire anche piccoli dolori può essere di grande sollievo.

I presidi ortesici non sono da sottovalutare per la prevenzione delle complicanze gravi, quali metastasi ossee a rischio di frattura.

Il ricorso al fisiatra e quindi al fisioterapista in alcune situazioni, per esempio nelle situazioni a rischio di frattura sopramenzionate, è utile e opportuno.

### **Compressioni midollari metastatiche**

Le compressioni midollari metastatiche rappresentano un'urgenza e vi è necessità di intervenire il più precocemente possibile perché ciò può essere determinante ai fini del controllo del dolore. Gli interventi possono essere radioterapici oppure neurochirurgici (laminectomia decompressiva).

Il compito del MMG è quello di essere vigile in quei pazienti nei quali la pato-

logia è più facilmente predisponente a rischio di crollo e soprattutto sospettare la presenza di compressione midollare al fine di segnalare precocemente in modo che sia immediatamente trattata.

Alcune caratteristiche del dolore e la presenza di sintomi associati devono far sospettare l'estensione epidurale della malattia:

- dolore spinale in crescendo, soprattutto se preceduto da un dolore stabile;
- dolore aggravato dalla posizione supina che insorga a metà della notte;
- dolore aggravato dalla manovra di Valsalva, colpo di tosse;
- radicolopatia clinicamente definita.

---

# Indicazioni alla terapia antalgica invasiva **8**

*William Raffaelli*

## Obiettivi di lettura

- Descrivere le procedure specialistiche di tipo invasivo che possono essere utili nel paziente con dolore cronico.
- Identificare i pazienti che potrebbero beneficiare di terapia invasiva (infiltrazioni, stimolazioni, cateteri peridurali, blocchi antalgici ecc.).

## Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Conosci le procedure specialistiche invasive utilizzabili nella terapia del dolore?
- Quali sono le procedure invasive “minori” e “maggiori” attuabili in caso di dolore resistente alla terapia farmacologica?
- Sapresti descrivere i tipi e le indicazioni delle infiltrazioni farmacologiche articolari e dei blocchi nervosi?
- Sai in cosa consiste e quando si impiega la neuromodulazione farmacologica?
- Qual è l'obiettivo degli interventi neurolesivi? Con quali tecniche si possono attuare?

## **PREMESSA**

Le tecniche invasive sono utilizzate quando le opzioni farmacologiche non offrono un'analgesia adeguata o inducono effetti collaterali insopportabili. Non sono necessariamente applicate solo dopo aver esaurito le strategie farmacologiche, perché possono perfettamente integrarsi ed essere complementari ai farmaci.

I piani terapeutici devono considerare ogni possibile soluzione, ovviamente nel rispetto di una progressione che tiene conto della lesività delle scelte attuate. In alcuni casi le tecniche invasive sono le uniche opzioni possibili e

offrono una rapida soluzione del problema; in altri casi, come quelli caratterizzati da dolore cronico irreversibile, esse costituiscono una cura permanente del dolore di cui modulano i sistemi di conduzione.

In altri casi ancora, la limitata efficacia nel tempo richiede la stesura di un piano terapeutico in cui si preveda la ripetizione della procedura in base alla durata dell'effetto prodotto.

## PROCEDURE INVASIVE “MINORI”

Le procedure minori possono essere attuate in regime ambulatoriale o di day-hospital e riguardano abitualmente tecniche infiltrative e tecniche di blocco nervoso periferico; richiedono una sala blocchi attrezzata e a volte la disponibilità di un intensificatore di brillantezza.

Questa tipologia di procedure prevede la somministrazione “single shot” di farmaci nelle sedi di origine della patologia o lungo le vie nervose afferenti sensitive o efferenti simpatiche. Deve essere inoltre predisposta una struttura adeguata al controllo delle complicanze dovute in genere al farmaco, a errata procedura o a malformazioni anatomiche.

I blocchi nervosi consistono nell'interruzione della conduzione di un nervo periferico con un anestetico locale iniettato in prossimità dei tronchi nervosi. Il metodo è in grado di interrompere la nocicezione di qualsiasi intensità, consentendo quindi il controllo del dolore.

### Procedure utilizzate

Di seguito sono fornite alcune indicazioni sulle procedure di uso routinario nella pratica di terapia antalgica, indicate in differenti stati patologici indipendentemente dalla malattia primaria.

Il MMG può richiederle dopo e durante una prescrizione farmacologica antalgica come opzione aggiuntiva, al fine di ottenere un risultato migliore o una più rapida soluzione del caso.

#### *Infiltrazione*

Intra-articolare o peri-articolare con anestetici, cortisonici, acido ialuronico ecc.

*Indicazioni:* patologie osteo-degenerative, enteropatie, malattie reumatologiche.

*Blocchi perinervosi a scopo diagnostico-terapeutico: farmaci anestetici associati a medicamento se vi è l'indicazione terapeutica*

*Indicazioni* (quadri prevalenti): patologie del comparto posteriore vertebrale volte sia a stabilire la sede di origine del dolore (ruolo diagnostico) e il suc-

cesso di un'eventuale neurolesione (scopo predittivo), sia a curare i processi infiammatori (scopo terapeutico).

Un esempio significativo è costituito dal blocco anestetico delle faccette articolari intervertebrali o del nervo afferente.

Nelle sindromi algiche lombari è difficile stabilire che cosa generi il dolore. L'iniezione di anestetico nella faccetta permette la diagnosi (così come nelle articolazioni sacroiliache o nel disco).

Nello stesso tempo il blocco anestetico dell'innervazione delle faccette permette di valutare il risultato antalgico di un successivo intervento di termolesione del nervo. Molti pazienti trovano sufficiente beneficio anche con il semplice blocco della faccetta ottenuto con corticosteroidi.

*Neuromodulazione farmacologica: blocco regionale continuo con cateterismo spinale (attuazione in regime ambulatoriale o di day-hospital)*

Consiste nell'introduzione nello spazio peridurale, al livello dermatomero relativo alla patologia, di un piccolo catetere collegato a una porta di ingresso sottocutanea o a una pompa esterna di somministrazione.

Attraverso questi sistemi vengono iniettati farmaci come gli anestetici locali o i morfiniti. Necessità di un controllo per almeno 2 ore dopo l'esecuzione di test farmacologico con anestetico per verificarne l'esatta sede e prevenire l'inserimento di anestetico a livello intratecale, se non previsto.

Questi sistemi richiedono un'attiva collaborazione da parte del MMG sia per verificare l'integrità e pervietà dei cateteri, sia per quanto riguarda la pulizia e la sterilità delle parti del corpo interessate (dove è presente la porta di ingresso), sia per l'eventuale comparsa di complicanze neurologiche, di astinenza o infettive, sia per la dotazione farmacologica.

*Indicazioni:* dolore distrettuale (es. radicolopatia del rachide, ernia paraforaminale/metastasi), neuropatia erpetica-diabetica, crolli vertebrali in attesa di stabilizzazione, arteriopatia necrotizzante, dolore da cancro distrettuale.

*Obiettivo:* mantenimento di una condizione di controllo del dolore per un periodo prolungato (settimane).

*Blocchi del sistema nervoso autonomo a livello postganglionare*

Inserzione di guanetidina (il farmaco non è disponibile in Italia e viene importato sotto la responsabilità del medico iniettore). Il farmaco depleta i terminali simpatici di noradrenalina, inducendo l'effetto di una simpaticolisi distrettuale.

*Indicazioni:* morbo/sindrome di Raynaud, *Complex Regional Pain Syndrome* (CRPS) tipo I (ex algodistrofia).

Cicli di trattamento ogni 20-30 giorni per 3-5 volte. Monitoraggio pressorio per possibile effetto ipotensivo generalizzato.

## PROCEDURE INVASIVE “MAGGIORI”

Sono per lo più procedure di natura neuroablattiva o neuromodulativa attuate con strumenti lasciati in sede a permanenza. Richiedono in genere un ricovero ordinario o in day-hospital e necessitano di competenze specialistiche documentate.

### Procedure utilizzate

#### *Tecniche di neurolesione*

Si prefiggono di interrompere (utilizzando in genere la radiofrequenza), il più selettivamente possibile e in maniera duratura, le vie di conduzione dello stimolo algico al fine di impedire la percezione dello stesso. Obiettivo è la lesione delle fibre nocicettive con risparmio delle fibre afferenti per il tatto e la propriocezione e delle fibre nervose efferenti motorie e simpatiche. Unica eccezione è rappresentata dalla lesione trigeminale retrogasseriana, dove devono essere coinvolte soprattutto le fibre tattili. Il bersaglio neuroanatomico può essere il I neurone (neurotomie viscerali e rizotomie spinali e craniche), la giunzione I-II neurone (*Dorsal Root Entry Zone*, DREZ), il II neurone (cordotomia) o il III-IV neurone (interventi psichirurgici). Tali tecniche non prevedono il mantenimento in sede di alcun strumento.

#### *Termolesione percutanea a radiofrequenza*

Differenti sono le strutture nervose che possono essere sottoposte a denervazione a radiofrequenza. La procedura operativa consiste nell'introduzione, in anestesia locale o generale (trigemino) sotto controllo fluoroscopico radiologico, di apposite sonde elettrificate in prossimità delle strutture nervose (gangli o rami terminali) che innervano il distretto patologico che genera dolore. La sonda permette di trasmettere corrente a radiofrequenza modulata per intensità che genera una termoablazione/denervazione. Obiettivi di queste procedure sono la riduzione persistente del dolore e il miglioramento della funzione sottesa al distretto trattato.

Le procedure più frequenti sono:

- *faccette vertebrali*: viene denervata la branca mediale del ramo dorsale del nervo spinale, nel canale di Luska. Il trattamento si propone di togliere il dolore connesso alle patologie flogistico-degenerative delle faccette articolari vertebrali; si può attuare a livello cervicale, toracico e lombare. È indicato nelle patologie di natura osteodegenerativa-reumatica non responsive al trattamento farmacologico o in caso di trattamento farmacologico efficace ma non tollerato a causa di effetti collaterali;
- *nevralgie ribelli a trattamenti farmacologici*: frequenti sono quelle attuate sul nervo grande occipitale (nevralgia di Arnold), con ottima efficacia per

guarire la cefalea violenta nella sede posteriore del cranio oppure al nervo sovrascapolare per la spalla dolorosa con blocco funzionale ove non sia possibile la ricostruzione chirurgica, o ancora il nervo femoro-cutaneo laterale nella patologia denominata meralgia parestesica (neuropatia da intrappolamento del nervo femoro-cutaneo laterale che dà dolore alla coscia);

- *termorizotomia retrogasseriana trigeminale percutanea*: è indicata nelle nevralgie essenziali del trigemino. Consiste nel raggiungere la struttura nervosa detta ganglio di Gasser, posta all'interno della scatola cranica, da cui si dipartono i rami periferici che innervano il viso;
- *neurotomie viscerali*: plesso celiaco, nervi splancnici; un dolore da cancro (es. del pancreas) determina lesioni dei nervi di pertinenza dei visceri colpiti.

### *Tecniche di neuromodulazione*

Utilizzano modalità “conservative” che tendono a modulare la trasmissione dello stimolo doloroso intervenendo su quelle che sono le normali stazioni di modulazione dello stesso. Necessitano di strumenti posizionati a permanenza.

Nella modulazione del dolore è possibile utilizzare procedimenti di neuromodulazione elettrica con l'ausilio di elettrocateri [elettrostimolazione nervosa spinale (*Spinal Nerve Stimulation*, SNS); stimolazione nervosa periferica (*Peripheral Nerve Stimulation*, PNS)] o farmacologica attraverso l'iniezione di soluzioni di farmaci (infusione spinale di sostanze medicinali).

Obiettivo degli interventi neuromodulativi è l'interferenza mediante corrente o farmaci con il passaggio degli impulsi di tipo nocicettivo o parestesico (tattile) alla base del quadro clinico. I farmaci iniettati nel canale vertebrale possono agire rapidamente offrendo un risultato a dosaggi nettamente inferiori a quelli utilizzati per via sistemica (con conseguente riduzione degli effetti collaterali).

Le tecniche di seguito descritte esigono competenze professionali ed è necessario documentare i percorsi di aggiornamento e formazione del personale medico e infermieristico coinvolto. Esse comprendono:

- *stimolazione del midollo spinale* (*Spinal Cord Stimulation*, SCS): è una tecnica ormai consolidata per il trattamento del dolore cronico; la stimolazione riduce il dolore e genera una sensazione di formicolio (parestesia) nella/e zona/e sofferente/i (*Scheda 16*).

La SCS è attuata mediante il posizionamento di elettrocateri (uno o due) sul midollo spinale, collegati a un piccolo generatore di impulsi totalmente impiantabile (simile a un pacemaker cardiaco). Per quanto concerne i dispositivi, il sistema maggiormente impiegato è un'unità totalmente im-

piantata, che utilizza un generatore di impulsi e una batteria non ricaricabile/ricaricabile. Nel caso di batteria non ricaricabile, l'unità deve essere sostituita nel tempo (dopo 2-4 anni). La procedura definitiva avviene solo dopo averne verificato l'efficacia sul dolore, mediante un periodo di prova con un sistema temporaneo.

Occorre porre attenzione al rischio infettivo (valutare se sono presenti segni di meningismo o iperpiressia o pus periferici all'uscita del sistema dalla cute). I limiti posti dalla breve durata della batteria del generatore impiantato (2-3 anni) sono oggi superati da batterie ricaricabili che garantiscono una durata di 5-15 anni (*Scheda 17*);

- *stimolazione nervosa periferica* (Peripheral Nerve Stimulation, *PNS*) – *stimolazione sottocutanea*: in questa procedura l'elettrodo viene posizionato direttamente attorno o sul nervo periferico oppure al di sotto, nel sottocutaneo del distretto patologico.

Il procedimento di *PNS* è scelto quando la sede patologica è sita in un distretto distale a bassa rappresentanza sul midollo (es. distretto distale del nervo surale oppure interno del cavo popliteo per una lesione post-artroscopia).

L'intervento può essere attuato mediante procedura percutanea o meglio con esposizione del ramo nervoso e inserimento dell'elettrodo *in situ*. Questa modalità ha permesso di curare patologie neuropatiche di difficile soluzione (esiti di interventi per intrappolamento di nervi quali il mediano, il surale ecc.). Questa procedura così "banale" ha dato esiti molto positivi e forse la sua efficacia è legata alla capacità di modulare sedi ove si è creata una degenerazione delle piccole fibre terminali. La facilità di esecuzione permette di valutare senza rischi l'efficacia del trattamento prima di procedere ad altre scelte a maggiore rischio;

- *neuromodulazione spinale farmacologica* (Intrathecal Therapy, *ITT*): consiste nell'impiego di sistemi (pompe spinali) composti da un serbatoio totalmente impiantabile per i medicinali, collegato a cateteri inseriti nello spazio intraspinale. Le pompe spinali possono garantire la cessione delle soluzioni medicali per mezzo di differenti meccanismi (meccanici o elettronici). La pratica è consolidata in tutti i centri specialistici. Per quanto riguarda i farmaci somministrati, si distinguono:

- farmaci di prima scelta: prevalente è l'uso di oppioidi (morfina o altri) miscelati o meno ad anestetici (30%). L'indicazione è costituita da: dolore cronico intrattabile, oncologico e non oncologico [vasculopatie in fase avanzata/neuropatie periferiche post-erpetiche, diabetiche, post-attiniche, patologie del rachide quali la sindrome da fallimento chirurgico spinale (*Failed Back Surgery Syndrome*, *FBSS*), stenosi spinale];
- farmaci di seconda scelta: ziconotide è un potentissimo analgesico per

solo uso intratecale. È stato validato in molti studi ed è dotato di un importante effetto analgesico antinocicettivo per il trattamento del dolore cronico severo. È indicato per la cura di condizioni di dolore severo, attualmente senza alcuna possibilità di trattamento. Appartengono a tali condizioni morbose le sindromi dolorose da: herpes zoster con esiti deafferentativi; esiti di lesione cerebrali (ictus cerebri); sindrome talamica; lesioni del midollo spinale da traumi o siringomielia/neurofibromatosi; sclerosi multipla; arto fantasma. Buone risposte si sono avute anche nel dolore da FBSS e nel dolore oncologico. La molecola è un omega-conopeptide di 25 aminoacidi derivato dal veleno del gastropode marino *Conus magus*; appartiene a una nuova classe di composti non oppioidi, antagonisti dei canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo N (NCC), ai quali ziconotide si lega inibendoli e modulando la trasmissione spinale del dolore.

Nei pazienti con spasticità viene utilizzato baclofene, un potente miorelassante ad azione centrale sui recettori gamma spinali, utilizzato per ridurre le contrazioni severe non responsive alla somministrazione orale di miorelassanti nelle forme di spasticità a eziogenesi cerebrale (sclerosi multipla) o spinale (mielolesi).

In queste procedure il ruolo del MMG è importante in quanto si possono verificare situazioni cliniche gravi.

I soggetti portatori di sistemi spinali a cessione farmacologica necessitano di un monitoraggio a tempi prestabiliti per valutare eventi critici-efficienza del sistema e quindi la possibilità di intervenire sui parametri impostati (controllo da parte del centro di riferimento).

Attenzione! I portatori di sistemi di tipo elettronico (es. Pompe Syncromed, Medtronic) non possono essere sottoposti a RMN. Nei portatori di pompe di tipo meccanico la procedura RMN può essere attuata se indispensabile, segnalandone la presenza al radiologo.

### *Tecniche invasive antalgiche che agiscono sul “pain generator”*

Sono tecniche che permettono di togliere, o quanto meno di ridurre, il meccanismo di generazione del dolore.

- *Periduroliasi endoscopica/endoscopia chirurgica del rachide*: tecnica innovativa in cui sia la messa a punto sia la diffusione hanno visto l'Italia protagonista. Consiste nell'introdurre nello spazio spinale una videoguida in cui si inseriscono le fibre ottiche per la visione diretta delle strutture anatomiche e gli strumenti operativi (Fogarty e bisturi specifici quali il re-safflex) per la rimozione o cura della patologia in essere (cicatrici-fibrosi). È una procedura diffusa in molti Paesi e con una significativa esperienza italiana.

*Indicazioni:* dolore persistente alla schiena e alle gambe con difficoltà deambulativa (claudicatio neurogena), causato da esiti di interventi sul rachide (FBSS) oppure da una stenosi del rachide secondaria a discopatie multisegmentarie in osteopatia lieve e/o listesi. Richiede un tempo di esecuzione di circa 40 minuti, in anestesia locale con sedazione, e permette la dimissione dopo 1 giorno. L'esito di guarigione prolungata è stimato nel 65-75% dei casi trattati.

- *Nucleoplastica/anuloplastica:* procedure volte a determinare un controllo del dolore in patologie del disco intervertebrale (ernia/*bulging*). La nucleoplastica (o coblazione) agisce tramite la riduzione della pressione intradiscale per mezzo di aspirazione/dissoluzione del nucleo polposo; essa ha sostituito in circostanze ben definite (mantenimento di integrità del disco ecc.) l'intervento chirurgico tradizionale (discectomia) nei pazienti con sciatalgia secondaria a ernia del disco senza presenza di deficit motori e refrattari a un adeguato programma di trattamento conservativo.

Questa procedura può essere attuata a livello sia cervicale sia lombare. La procedura di anuloplastica (*IntraDiscal Electrothermal Therapy*, IDET) è riservata invece ai pazienti con dolore cronico da degenerazione del disco (disco nero). Sono ambedue tecniche percutanee, che si effettuano in anestesia locale e permettono dimissioni in 1 giorno. La *Food and Drug Administration* (FDA) americana le ha autorizzate fin dal 1998-1999.

- *Cifoplastica/vertebroplastica:* procedura che trova indicazione nelle lesioni vertebrali traumatiche, osteoporotiche, neoplastiche e che consiste nella stabilizzazione della frattura vertebrale e nel tentativo di correzione del danno indotto (*Schede 18 e 19*).
- *Nuove tecniche percutanee nel trattamento del dolore lombare e radicolare:* si tratta di nuove opzioni terapeutiche percutanee che possono risolvere problematiche antalgiche senza ricorrere a interventi a cielo aperto.

Esse sono: la tecnica di distanziamento mediante inserimento di un perno tra le spinose intervertebrali utilizzata per la stenosi dei forami di coniugazione e le claudicatio monoradicolarie, oppure le nuove tecniche di indagine del foro di coniugazione per via endoscopica percutanea (con entrata dal fianco), con cui è possibile visualizzare la radice lombare, valutare la presenza di compressione erniaria, togliere l'ernia e liberare la radice. Sono disponibili, inoltre, sistemi di stabilizzazione percutanea mediante viti transpeduncolari.

Queste tecniche, ancora in fase di "costruzione" e di verifica, dimostrano come la terapia del dolore stia percorrendo una sua strada che mira a identificare sempre più il meccanismo d'origine del dolore, a identificarne la sede, a valutare come in quella sede si generi il dolore e a togliere, di conseguenza, il fattore che prima di tutto genera il dolore.

### Riflessioni sulle complicanze che possono manifestarsi a seguito di procedure complesse invasive

- **Complicanze gravi:** infezioni della dura (segni di meningismo) – ematomi tardivi o compressioni da fibrosi reattiva ai farmaci (effetto corpo estraneo): segni di deficit neurologici con/senza disfunzioni sfinteriali.
- **Complicanze moderate e lievi:** malfunzionamento del sistema fino ad arresto dell'infusione. Il MMG dovrebbe conoscere alcuni segni che permettono di identificare eventi avversi indesiderabili:
  - *segni di astinenza da oppioide:* segno patognomico: midriasi bilaterale. Trattamento: somministrare morfina intramuscolare (im); non utilizzare la via orale per la presenza di vomito e diarrea. Alternativa alla morfina: captapresan im 150 µg x 2 o 3 volte/die (copertura astinenza di circa 20 mg di morfina im per singola fiala). Inviare al centro di riferimento;
  - *segni di sovradosaggio di oppioide:* orripilazione, sbadigli, agitazione psicomotoria, depressione del sensorio e ventilatoria (bradipnea). Segno patognomico: miosi serrata. Trattamento: naloxone fiale im o ev e invio al pronto soccorso. Ritorno sovradosaggio dopo fine effetto narkan (1/2 ora).
  - *segni di astinenza da baclofene:* agitazione motoria con clonie e spasmi. Trattamento: somministrazione di baclofene orale 25 mg x 3 / uso di diazepam fiale, gocce. Inviare al centro di riferimento.
  - *segni di sovradosaggio di baclofene:* difficoltà respiratoria fino ad apnea (ipotrofia muscolare), sonnolenza fino a coma. Trattamento: invio urgente in pronto soccorso (non è possibile trattamento sintomatico efficace a domicilio).
  - *segni di sovradosaggio di ziconotide:* innalzamento dei valori sierici di CPK, agitazione psicomotoria, vertigini ortostatiche, atassia, disturbi psichiatrici. Inviare al centro di riferimento.

## LA GESTIONE

Da quanto fin qui detto risulta evidente che alcune di queste tecniche sono “single shot” e rimandano il paziente alla sua vita quotidiana, altre richiedono la consapevolezza della loro temporanea efficacia e della necessità di una ripetizione a intervalli prestabiliti (nel dolore cronico esistono trattamenti cronici), altre ancora richiedono una continuità di cura perenne.

Il MMG deve essere consapevole di tutto questo, perché può condividere una scelta ripetitiva rinviando il paziente al centro non appena ricompaiono i sintomi, può collaborare nei casi in cui la cura è continua, nella gestione dei dispositivi impiantati, nella valutazione del successo o insuccesso, nella condivisione con il centro dei problemi inerenti il paziente. Nel dolore cronico il successo è strettamente legato alla capacità di gestire il dolore, il paziente e gli strumenti di cura.



---

# Informazione ed educazione al paziente con dolore cronico



*Cesare Bonezzi*

## Obiettivi di lettura

- Descrivere le informazioni essenziali (trattamento farmacologico, peculiarità degli oppiacei, stili di vita, posture ecc.) da fornire al paziente contestualmente all'inizio del trattamento.
- Identificare le componenti necessarie per compilare un “progetto di cura” da condividere e aggiornare nel corso del follow-up.

## Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Quanto pensi che “pesi” l'attività di informazione ed educazione a un paziente con dolore cronico rispetto all'efficacia dei trattamenti instaurati?
- Su quali argomenti, secondo il tuo parere, pensi che si debba ricercare la condivisione con un paziente con dolore cronico a proposito del piano di cura da iniziare?

La gestione del paziente con dolore cronico presenta in genere tre momenti fondamentali: il riconoscimento dello stato di malattia, la diagnosi e cura della malattia dolore, la preparazione alla continuità del trattamento.

## IL RICONOSCIMENTO DELLO STATO DI MALATTIA

Ci riferiamo alla frequentissima condizione del paziente con dolore cronico che, dopo mesi o anni di continua peregrinazione sanitaria, non ha un riconoscimento del suo stato di salute o meglio si sente escluso dalla sfera dei “malati”. Il non riconoscimento del dolore e delle sequele che esso causa nella persona è uno dei principali motivi di isolamento e di ulteriore sofferenza.

Il primo passo da compiere è riconoscere a questo paziente la condizione di malato e di garantirne la credibilità.

Troppo spesso il dolore di questi pazienti è definito “psicogeno” o, peggio ancora, “inventato” per chissà quali reconditi vantaggi.

## LA PREPARAZIONE ALLA CURA

La maggior parte dei pazienti con dolore cronico si aspetta di ottenere la cura miracolosa che in un istante dissolva il dolore. Il primo passo è dunque quello di spiegare al paziente che il dolore cronico viene “alleviato” e non “debellato” e che per fare ciò è necessario capire quali sono le sue cause e i suoi aspetti. A questa necessità di diagnosi e di definizione segue la terapia. In genere il paziente si sente rassicurato da questa presa in carico sia perché finalmente trova il riconoscimento del suo dolore, sia perché percepisce una serietà procedurale che in genere non ha trovato nei proponenti di tecniche miracolose. In un piano di cura serio si deve procedere alla prescrizione dei farmaci, alla spiegazione delle modalità di assunzione e dei dosaggi, all’informazione sui possibili effetti collaterali e ai metodi per prevenirli o curarli. L’aspetto educativo principale, rivolto al paziente e alla famiglia (o al caregiver), riguarda la necessità di approntare una “cura continua” che duri nel tempo e che segua l’andamento del dolore.

Il dolore cronico non si cura con un trattamento acuto, con qualche giorno o settimana di farmaco, ma richiede strategie continuative adeguate all’andamento della cura e della malattia dolore. Si pone la necessità di una relazione permanente in cui i componenti dell’equipe sanitaria e della famiglia affiancano il paziente nel difficile momento in cui deve accettare di essere “cronico” e di sottostare alla relazione d’aiuto. Se questa continuità terapeutica è facile quando il paziente è portatore di un dispositivo terapeutico (elettrostimolatore o pompa di infusione dei farmaci) perché in esso riconosce il legame con la struttura, che è anche garante del funzionamento, non è altrettanto immediata quando si tratta di assumere dei farmaci, spesso molteplici, perché il dubbio di una loro tossicità o pericolosità si insinua nel paziente stesso, nella famiglia o anche nel farmacista. La chirurgia rappresenta sempre una meta ambita perché offre l’illusione di una rapida sconfitta del dolore, perché toglie ai parenti (spesso esausti) il senso di colpa di non fare nulla, perché l’attesa dell’evento è un temporaneo ma efficace momento di sollievo.

## IL PIANO DI CURA

MMG, paziente, familiari e medico specialista dovrebbero condividere e partecipare a un piano di cura in cui siano presenti i seguenti punti:

- la malattia responsabile del dolore (in corso o pregressa);
- la sede principale del dolore e le sue possibili variazioni nel tempo;
- i farmaci attivi per il dolore diagnosticato, con relativi dosaggi e ritmi di assunzione, effetti collaterali e metodo di prevenzione o trattamento;
- gli interventi analgici potenzialmente utili, gli aspetti relativi alla loro esecuzione, con durata di efficacia, ritmo o controllo.

Questo piano di cura dovrebbe di volta in volta, a ogni sua modifica, richiedere la condivisione del paziente, che apporterà la sua firma per conoscenza e approvazione.

## **IL FOLLOW-UP**

Con il termine follow-up si vuole definire il continuo controllo del paziente e la periodica registrazione dell'andamento della malattia e della cura approntata. È, a nostro avviso, fondamentale una programmazione delle visite, al fine di aiutare all'inizio il paziente nell'affrontare la cura e di monitorarne nel tempo l'efficacia al continuo mutare degli aspetti del dolore.



---

# Percorso riabilitativo per pazienti con dolore cronico e disabilità **10**

*Cesare Bonezzi, Carlomaurizio Montecucco, Paolo Spriano*

## Obiettivi di lettura

- Descrivere i principali percorsi riabilitativi utili nei pazienti con dolore cronico.
- Identificare i pazienti con dolore cronico che possono giovare di interventi riabilitativi.

## Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Sapresti indicare l'obiettivo a breve/medio termine della riabilitazione di un paziente con dolore cronico non oncologico?
- Conosci i fattori oggetto di riabilitazione nelle patologie dolorose croniche?
- È vero che la ionoforesi non è utilizzata come tecnica di riabilitazione del dolore cronico?
- In che modo sono trattate le disabilità psichiche da dolore cronico?

## **PERCORSO RIABILITATIVO**

L'obiettivo primario di questo percorso è la riduzione del dolore al di sotto della soglia di interferenza (cioè della soglia di intensità del dolore al di sopra della quale il dolore interferisce significativamente con le attività della vita quotidiana), parallelamente alla riduzione della disabilità che normalmente si associa alle patologie dolorose croniche, e in particolare: ipersensibilità agli stimoli, paresi da non uso, inattività generale, incremento del dolore con le emozioni, pensieri maladattativi, comportamenti maladattativi, depressione, ansia, insonnia, perdita del ruolo sociale, perdita del ruolo lavorativo.

## Obiettivi

A breve/medio termine:

- riduzione di intensità e durata della sintomatologia algica (o della spasticità);
- miglioramento delle capacità di adattamento alla sindrome dolorosa cronica;
- raggiungimento del livello funzionale più elevato possibile.

A lungo termine:

- mantenimento e miglioramento degli obiettivi raggiunti a breve e medio termine;
- autonomia nello svolgimento delle principali attività quotidiane;
- analisi, valutazione e affinamento delle capacità residue ai fini del reinserimento in ambito familiare, sociale e lavorativo;
- miglioramento della qualità di vita.

## Programmi riabilitativi

- Il programma riguardante il dolore cronico si riferisce in particolare a:
  - titolazione di farmaci oppiacei, simpaticolitici e di altri farmaci per via sistemica, distrettuale, peridurale e subaracnoidea (prima e dopo impianto di pompa e di catetere);
  - titolazione di baclofene, prima e dopo impianto di pompa e di catetere subaracnoideo (per pazienti neurolesi e con spasticità);
  - tecniche neurolesive e neuromodulative (elettrostimolazione) delle vie nervose somatiche o simpatiche.
- Il programma riguardante la disabilità prevede:
  - terapie fisiche non invasive che si integrino con le terapie farmacologiche e/o le tecniche antalgiche strumentali invasive già in atto. Le terapie fisiche sono mirate al meccanismo patogenetico; della loro corretta applicazione sono responsabili i fisioterapisti formati e dedicati a questo tipo di riabilitazione. Le principali terapie fisiche utilizzate sono: kinesiterapia passiva e attiva, stimolazione elettrica transcutanea, termoterapia esogena ed endogena, tecniche di desensibilizzazione cutanea;
  - terapie psichiche: le disabilità psichiche sono trattate sia con terapia farmacologica sia con il trattamento psicoterapico, in particolare con una terapia cognitivo-comportamentale mirante a ridurre le disabilità associate a pensieri e comportamenti maladattativi. Il trattamento di queste disabilità psichiche è attuato da uno psicologo dedicato alle problematiche del dolore cronico.

## Operatori coinvolti

Di seguito la composizione dei team coinvolti nella riabilitazione.

- Composizione del team operativo: algologo-anestetista, psicologo, fisiatra e fisioterapista, infermiere professionale.
- Composizione del team consulenziale: neurofisiopatologo, psichiatra, nutrizionista, radiologo, patologo clinico.

Algologo e fisiatra svolgono il compito di coordinatore e responsabile globale degli interventi terapeutici.

Infermiere professionale e fisioterapista hanno la responsabilità professionale dell'attuazione delle disposizioni mediche e del nursing.

### **Modalità di comunicazione**

- Riunioni del team operativo per la valutazione periodica e il monitoraggio del processo terapeutico e delle varie problematiche legate alla degenza, e per la programmazione della dimissione; in aggiunta, i professionisti coinvolti utilizzano al loro interno modalità informali di comunicazione.
- Redazione di un programma di monitoraggio da realizzare sul territorio (MMG, infermieri professionali, fisioterapisti, psicologi) per la gestione a lungo termine del trattamento di mantenimento e per il miglioramento degli obiettivi raggiunti alla dimissione dal Centro di Terapia del Dolore.

### **Strumenti di comunicazione e valutazione**

- Scheda generale comprendente i dati anamnestici e la valutazione dei principali organi e apparati.
- Scheda di valutazione funzionale e di esplicitazione degli obiettivi a breve, medio e lungo termine.
- Valutazione mediante BPI (*Brief Pain Inventory*) o altro strumento multidimensionale di valutazione.
- Scale di valutazione specifica relative alle singole patologie (descritte in allegati programmi).
- Fogli-sala termine non presente on line con diario clinico giornaliero e prescrizioni diagnostico-terapeutiche e riabilitative.
- Scheda di lavoro per l'attività rieducativa (compilata dal fisioterapista).
- Cartella infermieristica (compilata dall'infermiere professionale).

### **Carattere interdisciplinare del programma**

L'intervento integrato del team operativo e, se necessario, di componenti del team consulenziale è attuabile, all'interno del Centro di Terapia del Dolore, soprattutto in relazione a:

- indagini diagnostico-valutative specialistiche:
  - indagini neurofisiologiche (EMG, ENG, PESS),
  - indagini radiografiche (Rx, TAC, RMN, ecografie),
  - esami ematochimici,

- indagini cardiologiche (ECG standard e dinamico, ecocardio),
- indagini vascolari (ecodoppler),
- indagini di fisiopatologia respiratoria (spirometria, emogasanalisi),
- valutazioni psicologiche,
- valutazioni metabolico-nutrizionali;
- programmazione e attuazione di interventi terapeutici specialistici in logica sequenzialità con le indagini suddette;
- esecuzione di programmi per il contenimento di rischi specifici e per la prevenzione di recidive.

---

# Controllo degli obiettivi nel paziente con dolore cronico non oncologico

# 11

*Claudio Blengini, Stefano Ivis, Pierangelo Lora Aprile,  
Mauro Martini, Paolo Spriano*

## Obiettivi di lettura

- Individuare le criticità del trattamento del paziente con dolore, i fattori di successo/insuccesso, i fattori di rischio associati (dipendenza, infezioni ecc.).
- Definire gli *outcomes* della terapia del dolore: raggiungimento della soglia di interferenza e ripresa dell'attività lavorativa e ricreativa; condivisione di obiettivi e indicatori.
- Descrivere le modalità di impostazione delle variazioni terapeutiche nel tempo in funzione degli obiettivi raggiunti.
- Condividere i criteri per richiedere consulenza al Centro di Terapia del Dolore.

## Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- In un paziente con dolore cronico di natura non oncologica l'obiettivo, secondo alcuni, è la guarigione, secondo altri è la riduzione del dolore al di sotto della soglia di accettabilità e secondo altri ancora è la riduzione del dolore al di sotto della personale soglia di interferenza con miglioramento della disabilità. Secondo te qual è l'obiettivo?
- Sapresti illustrare il concetto di soglia di interferenza del dolore?
- Quali sono gli strumenti a disposizione del medico per raggiungere gli obiettivi nel paziente con dolore cronico?
- Esistono scadenze precise alle quali controllare il risultato della terapia prescritta o è meglio evitare di farlo per non aumentare lo stato d'ansia del paziente?

## PREMESSA

Un elemento centrale del trattamento nel percorso di diagnosi e cura di un paziente con dolore è il controllo a distanza dei risultati, cioè la fase di follow-up. Per un paziente con dolore cronico la guarigione è spesso un obiettivo impossibile, come sanno bene il MMG o il Pediatra di Libera Scelta (PLS). Questo assunto è fondamentale nel definire i possibili obiettivi di un trattamento antalgico in un paziente con dolore cronico e nel valutarne a distanza i risultati. Appare chiaro, quindi, che al medico spetta innanzitutto l'obbligo di spiegare in modo semplice e comprensibile le cause e i meccanismi della malattia o del processo che producono dolore. Accanto a questo primo tipo di informazione, il medico deve condividere e concordare con il paziente il piano di cura (Piano Diagnostico-Terapeutico Assistenziale, PDTA). In questo ruolo il MMG e il PLS sono facilitati, in quanto da sempre il rapporto con i loro assistiti, a differenza di quello tra i pazienti e lo specialista che si svolge spesso in un clima di dogmatica dipendenza, è un rapporto paritario e negoziale. Proprio per la consuetudine e confidenza (a volte si potrebbe perfino azzardare il termine di "benevola complicità") che lega il MMG o il PLS al proprio assistito e alla sua famiglia si determinano le condizioni che permettono di prendere decisioni condivise.

Durante la visita dallo specialista, il malato si trova spesso in imbarazzo, a disagio e in stato di palese inferiorità, teme quello che gli sarà detto, a volte non capisce bene quanto gli viene spiegato – talora anche frettolosamente e con termini troppo tecnici.

Di conseguenza il paziente ben difficilmente si spinge a porre domande, a chiedere chiarimenti, a opporre il proprio punto di vista o a negoziare il tipo, i modi e i tempi del trattamento. Ma, uscito dall'ambulatorio dello specialista, comincia a pensare alle soluzioni che gli sono state proposte e quando arriva nell'ambulatorio del suo MMG è ormai pronto a mettere sul tavolo le richieste di chiarimenti, i dubbi e le prevenzioni rispetto a un determinato tipo di terapia che gli è stato proposto.

Di fronte al proprio medico di fiducia non è più in soggezione, ma può esprimere con tranquillità i propri dubbi, può chiedere spiegazioni su quanto non ha capito, senza paura di essere zittito o liquidato rapidamente o di risultare "ignorante". Mettere a proprio agio il paziente fa parte del bagaglio culturale della medicina generale; la confidenzialità del rapporto, insieme alla fiducia che in esso viene riposta, così come la conoscenza della persona e del nucleo familiare del paziente, consente al medico di orientare adeguatamente la discussione e al malato di esprimere senza remore o titubanze il proprio punto di vista avendo una discussione franca sui problemi che lo interessano. Proprio la negozialità del rapporto, che consente un confronto su un piano paritario e

non di dipendenza, permette di affrontare la situazione, di approfondire tutte le possibili implicazioni e di condividere alla fine quella che è la scelta migliore per quel paziente in quella determinata situazione.

Questo clima consente al medico di mettere a fuoco più facilmente uno degli elementi centrali di ogni possibile trattamento del dolore cronico, cioè che il trattamento ben raramente porta a una guarigione completa e che sperare nella possibilità di eliminare totalmente il dolore è spesso un'aspettativa poco realistica, se non impossibile, e che pertanto bisogna prenderne atto, per non creare inutili aspettative prima, seguite poi da inevitabili delusioni.

Accanto a questo dato incontrovertibile è possibile condividere e darsi obiettivi plausibili, che, seppure diversi dalla guarigione, possono migliorare la convivenza del malato con il suo sintomo o la sua malattia, rendendo la vita più sopportabile e più agevole. Il porsi obiettivi realistici e realizzabili mette, da una parte, al riparo dalle delusioni dovute agli insuccessi e, dall'altra, dà al malato la chiarezza di che cosa debba fare, per quali motivi e con quali scopi. Infine, un percorso a tappe indirizzato prima a stabilire obiettivi semplici, di minima, anche se significativi, e poi a provare a implementarli sembra una scelta coerente e sempre proficua.

## **OBIETTIVI DELLA TERAPIA DEL DOLORE CRONICO** (*Scheda 20*)

Di fronte a un dolore cronico di natura non oncologica, l'obiettivo è raramente la guarigione, ma molto più realisticamente un sollievo accettabile dal dolore.

### **Terapia nel dolore cronico non oncologico**

Il dolore cronico di natura non oncologica è il dolore che si manifesta in presenza di una malattia degenerativa e/o infiammatoria non guaribile. In questo caso il dolore si accentua con il progredire della patologia da cui è affetto il paziente o persiste nonostante la guarigione dal processo patologico che lo ha determinato. In questa situazione il dolore diventa esso stesso da sintomo una malattia nella malattia, o spesso una malattia a se stante, che necessita di cure e attenzioni del tutto particolari.

Avere dolore, vivere ogni giorno con dolore, senza una riduzione significativa dell'aspettativa di vita, è un handicap con cui spesso devono convivere molti pazienti. Molti di questi malati, proprio a causa di un dolore persistente, vanno incontro a una progressiva riduzione della loro autonomia e delle loro performance lavorative o nelle attività della vita quotidiana e di relazione – attività ancora più importanti quando il malato non fa più parte del mondo del lavoro perché in pensione. La capacità di essere autonomi, di compiere senza problemi le attività della vita quotidiana sia quando si svolge un'attività lavorativa, sia quando si è in pensione, è una risorsa di grande valore per la persona. La

riduzione di questa capacità, con conseguente disabilità dovuta alle cause più disparate, comporta anche in questo caso (come nel dolore oncologico) implicazioni che vanno ben al di là del semplice sintomo algico.

Per un paziente in età lavorativa un dolore persistente può limitare la capacità di svolgere adeguatamente le proprie mansioni, fino a minarne in modo significativo la capacità di guadagno e di carriera. Ma anche per chi non lavora, o non lavora più, la presenza di un dolore cronico può limitare in modo significativo la capacità di svolgere normalmente e autonomamente le attività abituali della vita quotidiana, costringendo anche a limitare quelle del tempo libero; questo porta a essere sempre più dipendenti anche per la sola gestione della normale quotidianità.

Anche in questo caso il trattamento del dolore cronico deve tenere conto delle restrizioni che questo sintomo porta alla consueta attività e alla vita di relazione di un determinato individuo. Sebbene la malattia in questo caso non abbia dirette implicazioni sull'aspettativa di vita, proprio la persistente limitazione che da essa ne deriva implica che un intervento per controllare il dolore deve proporsi obiettivi realistici, che vanno dal ripristino almeno parziale delle performance di attività (con un miglioramento anche minimo della qualità di vita) fino al raggiungimento di tutte le possibili realistiche implementazioni di autonomia. Devono quindi essere fornite al malato terapie volte sia a ridurre il sintomo dolore a un livello di accettabilità (al di sotto della sua personale soglia di interferenza), sia tali da consentirgli di migliorare la propria autonomia quotidiana (riduzione della disabilità).

L'obiettivo è pertanto fornire a ogni malato, oltre ai farmaci appropriati, quegli ausili strumentali, fisiokinesioterapici e di supporto psicologico in grado di migliorare e far recuperare il più possibile l'autonomia, anche in presenza di un dolore cronico persistente.

In sintesi, per il MMG gli obiettivi nella gestione del paziente con dolore cronico non oncologico sono:

- controllare il dolore portando la sua intensità al di sotto della soglia individuale di interferenza;
- ridurre la disabilità consentendo la ripresa, se possibile, della piena autonomia.

La soglia di interferenza del dolore è il livello di intensità che il malato ritiene essere accettabile nella percezione globale del suo stato di salute; tiene conto, quindi, sia degli effetti indesiderati dei farmaci, sia delle limitazioni funzionali che il dolore provoca, che tuttavia possono essere del tutto ininfluenti. L'anziana signora portatrice di osteoartrosi diffusa con dolore cronico grave alle ginocchia, che già abitualmente non esce di casa, ha necessità diverse dalla signora nelle stesse condizioni che ha ancora una vita attiva.

La disabilità, che si associa sempre al dolore cronico, è definita dall'Organiz-

zazione Mondiale della Sanità (OMS) [1980] come “una limitazione o una perdita – derivante da un’alterazione – della capacità di eseguire un’attività nella maniera o nel range considerato normale per un essere umano”. Il riferimento al termine “attività” è inteso, nella maggior parte dei casi, come “capacità lavorativa”, ma è necessario comprendere nel termine anche la restrizione allo svolgimento delle varie attività della vita che sono proprie degli individui di quell’età (le restrizioni allo svolgimento delle varie attività degli individui anche anziani).

La disabilità riguarda l’area della limitazione funzionale. Purtroppo non sempre il controllo del dolore è seguito dalla ripresa delle abilità. La presenza di dolore cronico e di disabilità incide sempre sulla qualità di vita, ma anche in questo caso, purtroppo, non sempre il recupero delle abilità e la scomparsa del dolore migliorano di per sé la qualità di vita, anche se sono ovviamente delle premesse ineludibili.

### **Quando controllare il raggiungimento degli obiettivi**

Per ogni paziente deve essere stilato un PDTA *ad hoc*, che tenga conto delle limitazioni funzionali e relazionali che la patologia algica comporta, ipotizzando, a partire da queste, quali siano gli obiettivi che quel determinato paziente con dolore cronico può realisticamente raggiungere.

È opinione condivisa che la verifica dell’efficacia di una prescrizione di farmaci analgesici debba essere fatta in tempi ravvicinati, per apportare le opportune correzioni, in caso il dolore non sia sufficientemente controllato. Indicativamente si suggerisce che il controllo della terapia avvenga entro la prima settimana e successivamente a 15, 30 e 60 giorni.

Controlli più ravvicinati sono obbligatori nel caso la terapia risulti inefficace o non sufficiente, come pure qualora compaiano effetti collaterali indesiderati o inaccettabili. A tutti i pazienti deve essere chiaramente detto che, in presenza di queste due ultime situazioni, devono richiedere un nuovo controllo medico in tempi brevi.

### **Verificare gli obiettivi della terapia del dolore: definire un obiettivo realistico**

Se il controllo totale di un dolore cronico è pressoché impossibile, l’unica opzione credibile è dare al malato un obiettivo realistico, condividendo con lui le tappe per realizzarlo. È possibile pertanto verificare il raggiungimento dei due obiettivi descritti in precedenza: riduzione dell’intensità del dolore e riduzione della disabilità.

Che cosa può essere definito come un obiettivo realistico? In linea di massima si può ritenere accettabile come obiettivo una riduzione significativa e misurabile dell’intensità del sintomo alla visita di controllo rispetto alla valutazione

iniziale o precedente, così come un miglioramento della percezione soggettiva della tollerabilità del dolore.

La disabilità può essere valutata misurando le performance e la qualità di vita. Nella pratica clinica il dato obiettivo da valutare, che stima il grado di disabilità dei pazienti, è la misura di ciò che i pazienti non riescono a fare e la riduzione della qualità di vita intesa come distanza tra ciò che il malato desidera fare e ciò che può fare.

Parametri importanti, quindi da valutare per definire se il trattamento è stato almeno parzialmente efficace, sono un miglioramento della capacità di autonomia funzionale (cioè la capacità di muoversi in modo più autonomo nell'espletare le normali attività della vita quotidiana) o l'aver recuperato almeno in parte, con un disagio accettabile, la vita di relazione. Parimenti, anche l'aver ripreso almeno parzialmente la normale attività lavorativa, magari con una semplificazione delle mansioni e dei compiti, può essere motivo di soddisfazione sia per il paziente sia per il medico ed essere ritenuta una performance accettabile.

### **Come giudicare l'efficacia della terapia alle scadenze di follow-up: metodo, tempi e criteri di valutazione**

Per rispondere alla domanda se la terapia messa in campo sia risultata efficace e in che misura non è sufficiente affidarsi a una valutazione generica e soggettiva, ma è importante un'oggettivazione del giudizio secondo parametri condivisi tra medico, paziente e specialista. Di seguito si suggeriscono alcuni criteri di giudizio da applicare durante i controlli che il medico effettua nel tempo al paziente: una valutazione globale (giudizio del medico) e una valutazione più analitica relativa a intensità, tollerabilità e impatto sulle attività quotidiane, oltre al giudizio globale del medico prima menzionato.

#### *Valutazione globale di minima*

La valutazione viene eseguita stilando un giudizio globale da parte del medico dopo aver interrogato il paziente. Il livello di giudizio si può riportare nel diario della cartella clinica del medico.

#### **LIVELLI DI GIUDIZIO**

- *Ottimo*: per avere questa valutazione il malato, dopo aver assunto la terapia prescritta per il tempo indicato, deve dichiarare al controllo la totale scomparsa del dolore. Questa affermazione sarà confermata dalla rilevazione da parte del medico di un valore pari a zero sulla scala numerica di valutazione del dolore e dalla ripresa della normale attività lavorativa del paziente.
- *Abbastanza buono*: per avere questa valutazione il malato al termine della terapia deve dichiarare un netto miglioramento del dolore rispetto al mo-

mento iniziale. Detta affermazione sarà confermata dal medico con la rilevazione sulla scala numerica di un dolore  $\leq 2$  e con un miglioramento di almeno due *step* nella tolleranza soggettiva al dolore e nella performance di attività del paziente.

- **Sufficiente:** per avere questa valutazione il malato al termine della terapia deve manifestare un sufficiente miglioramento del dolore rispetto al momento iniziale. Detta affermazione sarà confermata dal medico con la rilevazione sulla scala numerica di un dolore  $\leq 4$  e con un miglioramento di almeno uno *step* nella tolleranza soggettiva al dolore e nella performance di attività del paziente.
- **Stazionario:** il malato al termine della terapia non riferisce alcun miglioramento del dolore rispetto al momento iniziale.
- **Peggiorato:** il malato al termine della terapia riferisce un peggioramento del dolore rispetto al momento iniziale.

### *Valutazione analitica*

Si tratta di un insieme di *items* tratti da una scala (il *Brief Pain Inventory*) che per la sua complessità non può essere utilizzata nel setting della Medicina Generale.

La misurazione del dolore deve tenere conto almeno di tre *items*: intensità, tollerabilità, problemi a svolgere le attività della vita quotidiana.

L'intensità riferita dal paziente dà una misura unidimensionale del dolore (vedi scale di misurazione), mentre non aiuta a comprendere la percezione che il paziente ha rispetto al sua capacità di sopportazione. La misurazione del grado di disabilità nell'eseguire i compiti quotidiani completa il quadro della valutazione.

Si propone pertanto uno schema nel quale riportare:

- intensità del dolore valutata utilizzando la scala NRS (da 0 a 10);
- tollerabilità del dolore: scala a 4 *items* (molto tollerabile, tollerabile, poco tollerabile, insopportabile);
- problemi a svolgere le attività quotidiane: scala a 5 *items* (nessuno, pochi, qualche volta, molti, da non riuscire a fare niente).

È indubbio che è un grande vantaggio per il MMG che utilizza una cartella informatizzata poter disporre di uno strumento validato per la valutazione/misurazione del dolore. Esiste una scheda elettronica già predisposta, attualmente in corso di validazione, in un software molto diffuso nella Medicina Generale italiana, denominata PAIN VALUTAZIONE<sup>®</sup>, a cui si accede dal campo accertamenti e che, se compilata, permette la registrazione codificata del dato. Ciò rende possibile il rilevamento dell'efficacia terapeutica, il monitoraggio nel tempo del dolore e, non ultimo, la possibilità di estrarre dal database indicatori di performance ai fini dell'audit clinico.

### **La collaborazione con lo specialista algologo: criteri di invio**

Quando inviare il paziente allo specialista? È opinione degli esperti che il MMG o il PLS debbano inviare il paziente allo specialista nei seguenti casi. Innanzitutto se, nonostante la terapia, il dolore non migliora (dolore stazionario) o, a maggior ragione, nel caso il paziente risulti peggiorato. In quest'ultimo caso l'invio allo specialista deve avvenire in tempi brevi, facendo uso di un canale preferenziale che consenta di effettuare la visita in tempi ragionevolmente rapidi. Anche un dolore che persiste immutato, nonostante un trattamento ritenuto appropriato condotto per 30-45 giorni, necessita di una rivalutazione specialistica. Il malato va inviato anche quando MMG o PLS ritengano che il paziente abbia necessità, per controllare il dolore, di una terapia strumentale o invasiva, o nel caso sia necessario ipotizzare, per ottenere qualche risultato, una gestione integrata del problema dolore. Parimenti sono da inviare al collega algologo i malati con dolore cronico non oncologico per i quali il medico ritenga possa essere indicata ed efficace una terapia continuativa con oppiacei per il dolore forte, al fine di dividerne la scelta terapeutica.

Altre situazioni che possono consigliare l'invio allo specialista sono il desiderio da parte del paziente o dei suoi familiari di un altro parere.

Inoltre, è appropriato l'invio allo specialista ogni qual volta il MMG si senta inadeguato nella gestione di quel particolare tipo di dolore, oppure in presenza di una risposta inadeguata rispetto alle aspettative (pur in presenza di una diagnosi corretta).

Infine è corretto inviare il malato quando il MMG avverta la necessità di una conferma specialistica per il piano di trattamento intrapreso.

#### **Si invia allo specialista algologo il paziente che:**

- Non raggiunge o raggiunge parzialmente gli obiettivi prefissati dopo un periodo di tempo ritenuto adeguato (30-45 giorni).
- Presenta dolore cronico non oncologico in corso di terapia continuativa con oppiacei per il dolore forte.
- Desidera la visita algologica per sindrome ansiosa giustificata.
- Presenta un quadro clinico che genera nel MMG dubbio/paura/incertezza per cui il MMG richiede la visita algologica per conferma/supporto.

---

# Anziani e dolore **12**

*Stefano Maria Zuccaro*

## Obiettivi di lettura

- Esaminare le procedure raccomandate per la valutazione delle sindromi dolorose nell'anziano fragile.
- Richiamare le principali sindromi dolorose dell'anziano.
- Delineare le strategie di cura indicate per l'anziano fragile.
- Illustrare le peculiarità di impiego degli analgesici oppiacei e non oppiacei nell'anziano.

## Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Sapresti descrivere le caratteristiche della “fragilità” dell'anziano in grado di influenzare il processo diagnostico e terapeutico in presenza del problema “dolore”?
- Ricordi le principali sindromi dolorose dell'anziano?
- Conosci le raccomandazioni per l'impiego degli analgesici oppiacei e non oppiacei nell'anziano?

## PREMESSA

L'approccio al tema del dolore nel paziente anziano rappresenta certamente una sfida difficile. In questo contesto ogni fase del percorso diagnostico-terapeutico è resa problematica dalla scarsità di elementi obiettivi di rilevamento, dalla presenza di dati bio-umoralispecifici e talora da situazioni di inaffidabilità descrittiva del paziente, che rende incerta l'interpretazione del tutto. A questo va aggiunto che, una volta definita la presenza di un dolore, di una sede precisa e di una diagnosi clinica, la decisione di trattamento è subordinata a una valutazione globale del rischio di effetti collaterali, che nei pazienti multiproblematici e pluritrattati è sempre presente. Decidere chi e quando trattare è sempre difficile. A fronte di tutto ciò, molte narrazioni quotidiane di pazienti ambulatoriali e interviste epidemiologiche effettuate su larga scala evidenzia-

no il tema del dolore come problema ricorrente nella popolazione anziana e come uno dei determinanti della fragilità. In attesa di studi più precisi e in una logica di appropriatezza, pare dunque opportuno dare un contributo analitico sul tema disegnando alcune possibili soluzioni.

## ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

L'incremento della vita media è, per i Paesi industrializzati, il problema prioritario. Al fisiologico invecchiare si aggiungono aspetti di progressiva fragilità (40% degli ultraottantenni), disabilità (30% degli ultrasessantenni) e la presenza contemporanea di malattie e condizioni patologiche (70% degli ultraottantenni) che aumentano la complessità decisionale relativa a questi pazienti. I tre obiettivi geriatrici da perseguire in relazione all'incremento della vita media sono: garantire la sopravvivenza, mantenere altresì un alto livello di autonomia e, al contempo, una buona qualità di vita. Tutto ciò richiede una specifica strategia che concorra a garantire che le principali patologie minanti questa autonomia non si manifestino in forma aggressiva e siano sottoposte a una gestione controllata.

Uno dei sintomi prevalenti per incidenza e per interferenza con l'autonomia dei soggetti colpiti è il dolore: esso influenza profondamente la capacità di svolgere le funzioni quotidiane e influisce negativamente sulla sfera emozionale, specie in quegli anziani con polipatologie che sottendono una vulnerabilità clinica e assistenziale, e fragili per vulnerabilità biologica.

## L'ANZIANO FRAGILE

Un altro aspetto della complessità dell'anziano, e più tipico del grande vecchio, è la fragilità, che è caratterizzata da una sindrome complessa causata da un declino in molteplici sistemi e organi, con ridotta resistenza allo stress, favorita inoltre dalla comorbidità e dal disagio sociale, soprattutto dopo i 75 anni; si tratta di una situazione dinamica ed evolutiva verso situazioni di progressiva disabilità e vulnerabilità fino alla compromissione dell'autonomia personale e alla dipendenza totale e che, dal punto di vista biologico, viene a essere attribuita allo squilibrio tra mediatori poliormonali (estrogeni, testosterone, GH, DHEA) in riduzione e citochine (TNF, IL-6) in netto aumento. Tale squilibrio, mediato sia dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene sia dalla costellazione delle leptine, si estrinseca a livello fenotipico in una classica riduzione scheletrica e muscolare detta osteo-sarcopenia che, accomunata a un tono emotivo depresso, è all'origine della sindrome anoressia-cachessia che, in particolari contesti patologici, diviene sindrome della cachessia cardiaca o polmonare. Tale condizione sfocia rapidamente nella fragilità dolorosa sia per la componente scheletrica e muscolare sia per quella inerente l'eccesso citochinico-ossidativo. Per-

tanto, governare la fragilità dell'anziano con dolore significa disinnescare i tre aspetti descritti attraverso interventi finalizzati a ridurre il dolore, a recuperare un miglioramento della qualità della vita, senza esasperazione diagnostica e considerando il rischio di interazioni tra farmaci.

## DIFFICOLTÀ DIAGNOSTICHE

Nell'anziano fragile la presentazione dei quadri clinici è di norma atipica, con il sintomo più eclatante che, invece di esprimere il danno a carico dell'apparato corrispondente, indica un'incapacità dell'intero soggetto a mantenere l'integrazione del suo sistema complesso adattativo in relazione a un evento disturbante.

## LE PRINCIPALI SINDROMI DOLOROSE NELL'ANZIANO

Il dolore è stato da tempo evidenziato dai cittadini anziani di differenti comunità (Goteborg-Chicago) come l'elemento che più di ogni altro correla con il numero delle patologie e impatta sulla qualità di vita valutata con il *Nottingham Health Profile* (NHP); proprio le patologie più tipicamente dolorose (gono- e coxartosi, lombalgia, vasculopatie, tumori) sono quelle che limitano la qualità e la fruizione delle relazioni familiari e sociali di vita.

Nel post-operatorio, inoltre, il dolore è la regola ed è descritto come intenso dal 45% dei pazienti. Il 50-75% di essi, però, non riceve risposta adeguata e nel 25% dei casi la terapia analgesica non risulta neppure prescritta durante l'intera degenza. In particolare, i pazienti con decadimento cognitivo, che rappresentano più della metà degli operati, e che nulla ci autorizza a credere che sentano meno dolore, ricevono analgesici soltanto in un terzo dei casi.

Il dolore dell'anziano con frattura d'anca non si esaurisce nel periodo peri-operatorio. In uno studio recente, 180 ultraottantenni operati per frattura di collo di femore nei 4 mesi successivi, intervistati direttamente e visitati, riferivano persistenza di dolore moderato nel 42% dei casi e intenso nel 27%. Le valutazioni condotte mostravano una correlazione tra dolore e perdita di autonomia (*Activities of Daily Living*, ADL) e scadimento della qualità di vita (QoL, SF-36). I predittori della persistenza del dolore risultarono essere la perdita di massa muscolare glutea e dei quadricipiti (sarcopenia-fragilità), il numero di comorbidità, la depressione (*Yesavage Mood Score*, YMS), vale a dire il grado di complessità come precedentemente definita. Solo il 35% assumeva antidolorifici con regolarità e il 22% non ne assumeva affatto.

Condizione geriatrica dilagante e altrettanto dolorosa è l'osteoporosi fratturativa vertebrale, responsabile di incremento di morbilità e di disfunzione toraco-polmonare.

Ottimizzare la gestione di tali fratture, oltre che dare comfort, migliora gli

*outcomes* a distanza e impedisce l'instaurarsi di un dolore cronico. Il binomio poliartrosi-dolore è la maggiore causa della disabilità progressiva dell'anziano e dell'assunzione di FANS con i ben noti effetti collaterali renali e gastroenterici. Essi, unitamente ai farmaci anticoagulanti e antiaritmici, sono chiamati in causa nell'alta incidenza di eventi farmacologici avversi fatali, che negli Stati Uniti rappresentano per l'anziano la causa del 18% dei decessi ospedalieri. Una tale incidenza è fortemente correlata alla polifarmacoterapia prescritta all'anziano (12% con > 10 farmaci assunti a settimana) che comporta l'impennata di effetti collaterali e lo scarso utilizzo, invece, di farmaci a beneficio dimostrato.

## INTERVENTI

Il tema del dolore nel mondo degli anziani rappresenta una sfida specifica per la comunità scientifica e richiede interventi mirati. La prima tappa, soprattutto in ambito residenziale e ospedaliero, è ridurre le condizioni predisponenti quali il contenimento motorio, migliorare il comfort dei presidi e attivare tutte quelle iniziative capaci di rallentare la progressiva compromissione dei tradizionali domini della fragilità (nutrizionale, emotivo, cognitivo, biofunzionale e socio-tutelare), il cui peggioramento può condurre al decondizionamento doloroso e al mutismo acinetico. Il controllo (privazione) del dolore può essere proprio "l'elemento primario" per innescare la spirale virtuosa dell'inversione di questa tendenza. Infatti, nella valutazione dei pazienti anziani collaboranti andrebbe implementata la valutazione puntuale e ripetuta del dolore a riposo e sotto carico, per verificare quanto esso incida nel promuovere patologie e comportamenti di astensione-rifiuto della deambulazione.

Sulla popolazione anziana sarebbe auspicabile attuare una valutazione sistematica del dolore attraverso progetti specifici, possibili con il coinvolgimento diretto dei MMG e degli infermieri nelle unità complesse di assistenza primaria, nell'assistenza domiciliare e nelle residenze protette. La valutazione del dolore è auspicabile venga considerato quale quinto parametro vitale di monitoraggio infermieristico.

Un utilizzo sapiente degli usuali criteri di appropriatezza permetterà di coinvolgere le competenze riabilitative per i benefici globali che possono apportare al vissuto doloroso dell'anziano.

Specifiche linee guida costruite sul consenso professionale potrebbero permettere un più facile raggiungimento degli obiettivi concordati, incluso l'adeguamento della cura.

Data l'obiettivo difficoltà di valutazione del dolore nei pazienti con problemi comportamentali e con demenze, nei quali il dolore si esprime soprattutto o solo con sintomi vocali, posturali, motori e mimici (agitazione, irrequietezza,

**Tabella 18.** Scale validate per rilevare e quantificare il dolore nell'anziano demente

ABBEY	The Abbey Pain Scale	Abbey et al. 2004
CNPI	Checklist of NonVerbal Pain Indicators	Feldt, 1998
DOLOPLUS	The Doloplus 2	Wary et al. 1999
NOPPAIN	Non-Communicative Patient's Pain Assessment Instrument	Snow et al. 2004
PADE	Pain Assessment for the Dementing Elderly	Villaneuva, 2003
PAINAD	Pain Assessment in Advanced Dementia	Warden et al. 2003

lamentazione, pianto, grida, affaccendamento, insonnia), è necessario utilizzare scale appropriate (*Tabella 18*) con una maggiore frequenza di osservazione. La valutazione del dolore e dell'efficacia della terapia andrebbe inserita tra gli indicatori di governo clinico.

Un aiuto mnemonico per i punti da non trascurare nella valutazione del dolore nell'anziano demente è dato dall'acronimo BODIES (*Behaviour, Often, Duration, Intensity, Effectiveness, Start-Stop*).

## PAURE E PREOCCUPAZIONI DEI MEDICI E STILI DI CURA

Tutt'oggi l'anziano, soprattutto quando fragile, può convivere con il dolore manifestandolo solo indirettamente. Quando è acuto, il dolore è accompagnato da aspetti fisici ed emozionali disturbanti cronicamente perché fortemente intrisi di ansia, depressione, alterazioni del sonno che si influenzano e si esacerbano scambievolmente e costituiscono il corteo sintomatologico del dolore neuropatico cronico. In altri casi esiste un dolore negato, quello scontato, quello misconosciuto, talora accompagnato da un'esagerata riluttanza a somministrare antidolorifici maggiori (oppiofobia), sulla quale è importante intervenire in un'ottica di alleanza professionale tra medici specialisti e MMG. I pochi studi sulla possibilità di migliorare la gestione del dolore nell'anziano fragile istituzionalizzato mostrano, come in quello recente di Rhode Island, che con corsi formativi protratti per più mesi a personale infermieristico a densità potenziata focalizzati sull'utilizzo delle scale di misurazione del dolore e della qualità di vita e con periodici gruppi di *audit*, si ottiene certamente una migliore correttezza certificativa (valutazione, uso di scale e interventi non farmacologici) con incrementi fino all'80%. Molto minori risultano i miglioramenti dell'efficacia e della componente farmacoprescrittiva, soprattutto quella programmata a orari fissi (15%) e quella basata sui farmaci appartenenti al 3° gradino della scala dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [solo il 12%].

## GLI OPIACEI NELL'ANZIANO (Scheda 21)

Recenti evidenze dimostrano che l'impiego degli oppiacei nel paziente anziano (soprattutto se fragile) affetto da dolore cronico è preferibile a quello dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per le gravi conseguenze sul tubo gastroenterico, sulla funzionalità renale e cardiovascolare che questi ultimi possono provocare. Quando vi sono incertezze su quale sia la terapia più adeguata o quale regime sia superiore nel garantire l'effetto analgesico, il farmaco più appropriato andrebbe scelto in base a considerazioni di sicurezza e tollerabilità e la terapia del paziente deve essere personalizzata sulla base dei dati clinici e anamnestici disponibili. Molto comune nell'anziano è la presenza di comorbidità, quali l'insufficienza renale ed epatica, che richiedono aggiustamenti posologici, come riportato nelle *Tabelle 19 e 20*.

**Tabella 19.** Effetti della ridotta funzionalità epatica sulla farmacocinetica degli oppiacei

Oppiaceo	T <sub>½</sub>	Concentrazione metabolici plasmatici	Raccomandazioni	Livello di evidenza
Morfina	↑	↓	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)
Oxicodone	↑	↑	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)
Idromorfone	?	?	Ridurre il dosaggio	IV (basso)
Fentanil TD	↑	?	Ridurre il dosaggio	III (medio/basso)
Buprenorfina TD	↑	↑	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)

**Tabella 20.** Effetti clinici dell'impiego di oppiacei nei pazienti con ridotta funzionalità renale

Oppiaceo	T <sub>½</sub>	T <sub>½</sub> dei metaboliti	Risultati clinici della ridotta funzionalità renale	Raccomandazioni	Livello di evidenza
Morfina	↑	↑↑	L'aumento dei metaboliti attivi M3G e M6G può determinare una depressione respiratoria duratura	Ridurre il dosaggio	IIa (medio)
Oxicodone	↑	↑	Clearance del farmaco e dei metaboliti ridotto	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)
Idromorfone	↑	↑↑	Accumulo dei metaboliti	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)
Fentanil TD	↑	↑	Ridotta clearance nell'anziano	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)
Buprenorfina TD	=	=	Nessuna modifica rilevante	Eventuale aggiustamento della dose	IIa (medio)

Per quanto riguarda l'insufficienza renale, le linee guida più accreditate raccomandano cautela nell'impiego degli oppiacei, con riduzione dei dosaggi e della frequenza delle somministrazioni.

### **Raccomandazioni generiche per il trattamento del paziente anziano affetto da dolore cronico (American Geriatric Society, 2002)**

- Utilizza la via di somministrazione meno invasiva.
- Se possibile scegli formulazioni a rilascio prolungato.
- Introduci un agente alla volta, a bassi dosaggi, seguito da titolazione lenta.
- Osserva un intervallo di tempo sufficientemente lungo nell'introduzione di nuovi farmaci per consentirne la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità.
- Il trattamento deve essere monitorato costantemente e, se necessario, modificato al fine di migliorare l'efficacia e limitare gli eventi avversi.
- Può essere necessario cambiare un oppiaceo con un altro.

### **Raccomandazioni specifiche (American Geriatric Society, maggio 2009) per la terapia del dolore nel paziente anziano**

#### *Farmaci non oppiacei*

- Il **paracetamolo** viene raccomandato come terapia iniziale e a lungo termine nel trattamento del dolore persistente, in particolare nel dolore di origine muscolo-scheletrica (alta qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- A. Controindicazioni assolute: grave insufficienza epatica (alta qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- B. Controindicazioni relative e precauzioni: insufficienza epatica, abuso cronico di alcol o dipendenza (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- C. Il dosaggio giornaliero massimo raccomandato è di 4 g nelle 24 ore (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- **FANS** non selettivi e inibitori selettivi di COX-2 possono essere utilizzati, raramente, per brevi periodi e con estrema cautela, in pazienti altamente selezionati (alta qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- A. Controindicazioni assolute: ulcera peptica in fase attiva (bassa qualità di evidenza; raccomandazione forte), insufficienza renale cronica (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte), insufficienza cardiaca (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- B. Controindicazioni relative e precauzioni: ipertensione, *Helicobacter pylori*, storia di ulcera peptica, utilizzo concomitante di corticosteroidi o SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*).
- C. I pazienti anziani sottoposti a terapia con FANS non selettivi o COX-2 dovrebbero assumere un inibitore di pompa protonica o misoprostolo per la protezione gastrointestinale (alta qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- D. I pazienti non dovrebbero assumere contemporaneamente più di un FANS/

COX-2 per il controllo del dolore (bassa qualità di evidenza; raccomandazione forte).

- E. Tutti i pazienti che assumono un FANS o un inibitore COX-2 dovrebbero essere monitorati per la possibile comparsa di tossicità gastrointestinale e renale, ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca e per altre interazioni tra farmaci e patologie (bassa qualità di evidenza; raccomandazione forte).

### *Oppiacei*

- Tutti i pazienti con dolore cronico moderato-severo, che influisce sulla qualità di vita, sulle relazioni sociali e sullo stato funzionale dovrebbero essere sottoposti a terapia farmacologica con oppiacei (bassa qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- È di fondamentale importanza prevedere, accertare e identificare gli eventi avversi potenzialmente legati agli oppiacei (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- Quando si utilizzano dosi fisse di oppiacei in combinazione con paracetamolo e/o FANS è opportuno ridurre il dosaggio di questi ultimi.
- Quando vengono prescritte preparazioni a lento rilascio di oppiacei, il dolore acuto incidente dovrebbe essere prevenuto, accertato o trattato con farmaci oppiacei ad azione rapida (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- I pazienti in trattamento con oppiacei dovrebbero essere rivalutati per verificare il raggiungimento degli obiettivi terapeutici, gli eventi avversi e la sicurezza nel loro utilizzo (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte).

## **CONCLUSIONI**

Il problema dolore nell'anziano fragile riporta all'esigenza di interventi pubblici coordinati e finalizzati a disinnescare le tante componenti della fragilità. Gli ambiti di intervento potranno essere quello ospedaliero, a cura dei medici specialisti in occasione del ricovero, oppure residenziale, ambulatoriale o domiciliare a cura dei MMG. Nell'ambito delle reciproche responsabilità professionali è opportuno creare un linguaggio e priorità comuni che permettano di aggregare chiunque sia interessato al problema; lo strumento della formazione condivisa può essere il più efficace a produrre un cambiamento generalizzato in tempi relativamente brevi. Il governo clinico del dolore passa anche attraverso logiche gestionali e organizzative. La proposta di sperimentare una rete professionale dedicata basata su tre livelli assistenziali (unità di assistenza primaria complessa, *Spoke*, *Hub*) ha indubbiamente un ruolo prioritario, sia per le potenzialità di grande accessibilità e appropriatezza organizzativa offerte, sia come risposta etica del mondo medico alle problematiche del paziente e del suo nucleo familiare.

---

# Bambini e dolore **13**

*Franca Benini, Egidio Barbi, Michele Gangemi,  
Luca Manfredini, Andrea Messeri, Patrizia Papacci*

## Obiettivi di lettura

- Descrivere le procedure per lo studio e la valutazione del dolore nel bambino.
- Individuare le strategie farmacologiche e non farmacologiche per il trattamento del dolore in età pediatrica.
- Esaminare le peculiarità d'impiego e le raccomandazioni per l'uso dei farmaci analgesici oppiacei e non oppiacei.

## Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- A parità di stimolo, secondo te, un neonato sente più o meno male di un adulto?
- Come si può valutare il dolore in un bambino di 7 anni?
- È vero che nel bambino è impossibile valutare il dolore?
- È vero che i farmaci analgesici non andrebbero impiegati in età pediatrica perché dannosi e pericolosi?
- È vero che il trattamento antalgico deve essere negato perché, coprendo il sintomo, si limita o si ritarda la diagnosi?
- Conosci le raccomandazioni per la posologia del paracetamolo, dei FANS e degli oppiacei in età pediatrica?
- È vero che non vi sono limiti d'età all'utilizzo degli oppiacei a domicilio?
- Quando si parla di terapia non farmacologica, in ambito pediatrico, a che cosa ci si riferisce?

## **PERCHÉ TRATTARE IL DOLORE NEL BAMBINO**

Come nell'adulto, anche in ambito pediatrico il dolore è un sintomo frequente in corso di malattia: è, fra tutti, il sintomo più temuto da bambino e genitori, con un notevole impatto sulla qualità della vita durante e dopo la malattia.

È ormai certo, che non esistono limiti d'età alla percezione del dolore: a partire dalla fine del secondo trimestre di gestazione, il feto possiede la struttura anatomica e neurochimica adeguata per percepire il dolore, e sin dall'età neonatale esiste una "memoria del dolore". Sono state inoltre confermate, da più lavori in letteratura, le conseguenze a breve (peggioramento clinico, complicanze, prolungamento dell'ospedalizzazione...) e lungo termine (dolore cronico, alterazione della soglia del dolore, problemi psico-relazionali...) provocate da stimolazioni nocicettive ripetute in età neonatale-pediatrica, non coperte in maniera adeguata con terapia antalgica.

Studi anatomo-fisiologici e comportamentali hanno dimostrato, inoltre, che nocicezione e percezione del dolore presentano in ambito neonatale-pediatrico specifiche peculiarità che condizionano in maniera importante l'approccio globale al dolore, a livello sia di valutazione che di terapia.

A oggi, le conoscenze raggiunte nell'algologia pediatrica (valutazione e terapia) sono tali e tante da poter assicurare un corretto ed efficace approccio antalgico nella maggior parte delle situazioni di dolore pediatrico. Nella realtà clinica attuale, tuttavia, l'entità delle terapie antalgiche offerte è ancora lontana dalle reali possibilità.

### **Pregiudizi/atteggiamenti da evitare nella gestione del bambino con dolore**

- Minimizzare il sintomo e negare la capacità di percezione e ricordo del bambino.
- Considerare impossibile la valutazione del dolore.
- Considerare alcuni segni/sintomi (pianto, irritabilità...), come "normali" per l'età, senza cercare e/o prendere in considerazione un'eventuale genesi algica.
- Non considerare/negare gli effetti negativi del dolore sulla prognosi e sulla qualità della vita del bambino.
- Non utilizzare farmaci analgesici perché dannosi e pericolosi in età pediatrica.
- Negare il trattamento antalgico per timore che coprendo il sintomo si limiti e/o ritardi la diagnosi.

## **VALUTAZIONE DEL DOLORE NEL BAMBINO**

La valutazione del dolore in ambito pediatrico presenta alcune problematiche specifiche: limiti sono posti, infatti, dall'età del bambino, dal livello di sviluppo neuroevolutivo, dalla situazione clinica e socioculturale, nonché dalla frequente presenza di fattori affettivi ed emozionali quali paura e ansia. Per

questo non esiste un metodo/scala di valutazione del dolore validi per tutta l'età pediatrica, mentre sono disponibili scale/metodi diversi in grado di indagare, nelle diverse fasi di sviluppo cognitivo, comportamentale, relazionale e nelle diverse situazioni, l'entità del dolore provato (scale di autovalutazione ed eterovalutazione, metodi comportamentali e fisiologici).

Anche nel bambino, la valutazione del dolore prevede:

- **raccolta dell'anamnesi** con domande, rivolte direttamente al bambino e/o ai genitori, che mettano in luce soprattutto:
  - precedenti esperienze dolorose e risposte messe in atto,
  - descrizione del dolore attuale (sede, andamento, situazioni esacerbanti e limitanti, risposta ai farmaci) e modificazione del ritmo circadiano e della qualità della vita (sonno, gioco, alimentazione, scuola, relazioni con familiari e amici),
  - situazione affettiva e familiare;
- **esame obiettivo generale** con particolare attenzione a:
  - posizione e mobilità spontanea del bambino; atteggiamento globale (interessato o meno, cooperante o meno...),
  - accentuazione/scatenamento della sintomatologia durante manovre specifiche (palpazione, mobilizzazione) e risposta a strategie attentive (far parlare, far giocare, distrarre...),
  - lesioni/sintomi di accompagnamento (lesioni traumatiche, segni di flogosi, alterazioni cutanee e mucose, sudorazione palmare, frequenza cardiaca e respiratoria, pressione arteriosa...);
- **valutazione del dolore** mediante metodi fisiologici, comportamentali e di auto- e/o eterovalutazione:
  - i *metodi fisiologici* valutano l'effetto del dolore su parametri fisiologici: i più frequenti sono aumento della frequenza cardiaca (FC), della frequenza respiratoria (FR) e della pressione arteriosa (PA) e sudorazione palmare. Non sono in realtà indicatori specifici di dolore, ma misurano lo stress fisico ed emozionale che al dolore si accompagna. Sono utili in pazienti ove, per età e/o situazione clinica, non sia possibile applicare metodi di autovalutazione,
  - i *parametri comportamentali* valutano le risposte comportamentali secondarie al dolore. Non forniscono una valutazione diretta delle caratteristiche quali-quantitative dello stimolo nocicettivo, ma rappresentano la risposta globale (sensoriale ed emozionale) all'esperienza dolorosa. I parametri comportamentali più utilizzati sono la postura, la mimica facciale, il movimento, il pianto, le modificazioni del ritmo circadiano. Risultano utili nei bambini che per età e/o situazione clinica non sono in grado di dare un'autovalutazione del dolore,
  - i *metodi di autovalutazione* costituiscono il gold-standard. Si basano sul-

la descrizione che il bambino riesce a dare del proprio dolore. I limiti sono posti soprattutto dall'età del paziente e dalle sue capacità cognitive e comunicative. Si utilizzano sopra i 4 anni d'età,

- nei *metodi di eterovalutazione*, persone diverse dal bambino (genitori/operatori sanitari) valutano e danno una misurazione del dolore provato dal bambino stesso. Sono utili nella valutazione del dolore in bambini con handicap cognitivo e/o neuromotorio.

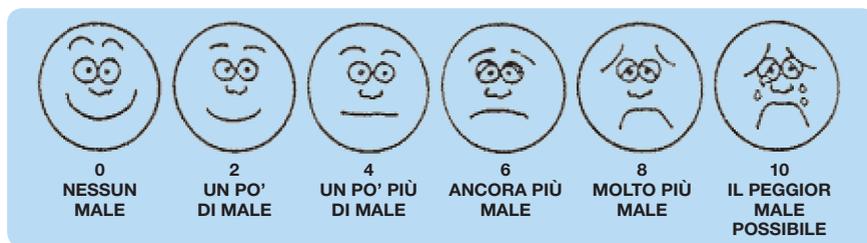
## QUALI SCALE DI VALUTAZIONE UTILIZZARE

Sono state individuate, fra le molte a disposizione, tre scale algometriche (*Tabella 21 e Figure 5 e 6*) che, per efficacia, efficienza e applicabilità, risultano le più indicate per la valutazione del dolore in soggetti da 0 a 18 anni.

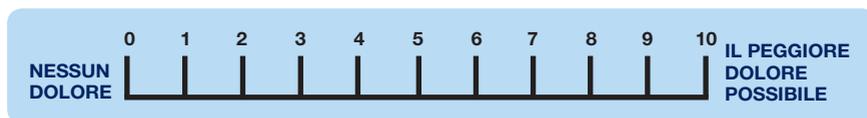
**Tabella 21.** Neonato e bambino in età pre-verbale al di sotto dei 3 anni: scala FLACC. Ognuna delle cinque categorie – Volto (V); Gambe (G); Attività (A); Pianto (P); Consolabilità (C) – viene conteggiata da 0 a 2, con un punteggio totale tra 0 e 10

Categoria	Punteggio		
	0	1	2
<b>Volto</b>	Espressione neutra o sorriso	Smorfie occasionali o sopracciglia corrugate, espressione distaccata, disinteressata	Da frequente a costante aggrottamento delle sopracciglia, bocca serrata, tremore del mento
<b>Gambe</b>	Posizione normale o rilassata	Si agita, è irrequieto, teso	Scalcia, o raddrizza le gambe
<b>Attività</b>	Posizione quieta, normale, si muove in modo naturale	Si contorce, si dondola avanti e indietro, teso	Inarcato, rigido o si muove a scatti
<b>Pianto</b>	Assenza di pianto (durante la veglia o durante il sonno)	Geme o piagnucola, lamenti occasionali	Piange in modo continuo, urla o singhiozza, lamenti frequenti
<b>Consolabilità</b>	Soddisfatto, rilassato	È rassicurato dal contatto occasionale, dall'abbraccio o dal tono della voce, è distraibile	Difficile da consolare o confortare

Fonte: University of Michigan 2002 (riprodotta con autorizzazione).



**Figura 5.** *Bambino di età > 3 anni. Scala di Wong-Baker FACES. Deve essere somministrata al bambino chiedendogli di indicare “la faccia che corrisponde al male o al dolore che provi in questo momento”. A ogni scelta corrisponde un numero che va da 0 a 10. Si utilizza generalmente il termine “male” per età dai 3 ai 5 anni e il termine “dolore” per età dai 6 ai 7 anni*



**Figura 6.** *Bambino di età ≥ 8 anni: scala numerica. Si chiede al bambino di indicare l'intensità del dolore che prova scegliendo o indicando il numero corrispondente. La scala numerica va da 0, che corrisponde a “nessun dolore”, a 10 che corrisponde a “il peggiore dolore possibile”*

## APPROCCIO TERAPEUTICO AL DOLORE PEDIATRICO

Il dolore è un'esperienza soggettiva e individuale, risultato di una complessa interazione di fattori diversi: fisiologici, clinici, ambientali, psicologici, sociali e culturali.

Pertanto, nel controllo del dolore, soprattutto pediatrico, diventa necessario proporre strategie diversificate, farmacologiche e non farmacologiche, in grado di interagire con i molteplici fattori che intervengono nella genesi e nel mantenimento del sintomo.

### Terapia farmacologica

Attualmente i farmaci indicati nella gestione del dolore in età pediatrica sono diversi e possono essere suddivisi in quattro categorie principali: analgesici non oppiacei, oppiacei, adiuvanti e anestetici locali. La scelta dipende da molti fattori, che comprendono l'età del bambino, l'eziologia del dolore, la durata prevista della terapia, le condizioni generali del bambino e la sua capacità di adattamento al trattamento proposto.

Indipendentemente dalla molecola, le raccomandazioni d'uso della terapia analgesica sono:

- scelta del farmaco appropriato per tipologia di dolore;
- se possibile, profilassi del dolore;
- scheda di somministrazione adeguata e individualizzata, possibilmente nel rispetto del ritmo circadiano;
- scelta della via di somministrazione meno invasiva;
- anticipazione degli effetti collaterali;
- monitoraggio dell'efficacia ed eventuale aggiustamento della posologia;
- spiegazione e discussione del programma antalgico con il bambino e i genitori.

### *Farmaci non oppiacei (Scheda 22)*

I farmaci più importanti di questa categoria sono paracetamolo, ibuprofene, ketoprofene, naproxene e ketorolac (*Tabella 22*).

L'indicazione è soprattutto il dolore medio-lieve di diversa origine. Sono indicati in associazione con gli oppiacei nella gestione del dolore grave.

**Tabella 22.** *Principali farmaci non oppiacei*

Farmaco	Via di somministrazione	Dose (< 50 kg)	Dose max
Paracetamolo	Per via orale	Carico: 20 mg/kg Poi: 10-15 mg/kg ogni 4-6 h	90 mg/kg/die
	Per via rettale	Carico: 30-40 mg/kg Poi: 15-20 mg/kg ogni 4-6 h	90 mg/kg/die
Ketorolac	Per via endovenosa	0,5 mg/kg ogni 6- 8 h	3 mg/kg/die
Ibuprofene	Per via orale	10 mg/kg ogni 6-8 h	40 mg/kg/die
Ketoprofene	Per via orale	3 mg/kg ogni 8-12 h	9 mg/kg/die
Indometacina	Per via orale (endovenosa)	1 mg/kg ogni 8 h	3 mg/kg/die
Acido acetilsalicilico	Per via orale (endovenosa)	10 mg/kg ogni 6-8 h	80 mg/kg/die
Naproxene	Per via orale	5-10 mg/kg ogni 8-12 h	20 mg/kg/die

**RACCOMANDAZIONI**

- In caso di inefficacia non superare le dosi prescritte, ma cambiare farmaco.
- Somministrare a orario fisso e scegliere la via di somministrazione meno invasiva.
- Attenzione agli effetti collaterali (per i FANS: sanguinamento, tossicità gastrointestinale e renale).
- Limitare la durata d'uso dei FANS (max 5 giorni consecutivi).

Molti di questi farmaci sono *off-label* per l'età pediatrica.

**Farmaci oppiacei (Scheda 23)**

I farmaci oppiacei occupano un posto rilevante nella terapia del dolore nel bambino, sia per la loro efficacia sia per l'ampia possibilità di utilizzazione clinica. Quelli più frequentemente utilizzati in età pediatrica sono codeina, tramadolo, morfina, oxicodone, fentanil e metadone (Tabella 23). Sono indicati nella gestione del dolore moderato-severo da soli o in associazione.

**Tabella 23.** *Principali farmaci oppiacei*

Farmaco	Via	Dose
<b>Oppiacei deboli</b>		
Codeina	Per via orale, rettale	0,5-1 mg/kg ogni 4-6-8 h
Tramadolo	Per via orale	0,5-1 mg/kg ogni 4-6-8 h
	Per via endovenosa	1 mg/kg ogni 3-4 h ic 0,3 mg/kg/h
<b>Oppiacei forti</b>		
Oxicodone cloridrato	Per via orale	0,1- 0,2 mg/kg ogni 8-12 h
Morfina solfato a rapido rilascio	Per via orale	0,15-0,3 mg/kg ogni 4 h
Morfina solfato a lento rilascio	Per via orale	0,3-0,6 mg /kg ogni 8-12 h
Morfina cloridrato	Per via endovenosa	Bolo 0,05-0,1 mg/kg ogni 2-4 h ic 0,02-0,03 mg/kg/h
Fentanil	Per via endovenosa	Bolo 0,001-0,002 µg/kg/h (max 5 gamma/kg in respiro spontaneo), infusione continua 0,001 µg/kg/h
Metadone	Per via orale	0,05-0,1 mg/kg ogni 8-12 h (schema posologico da modificare in rapporto alla durata della terapia)

ic, intracavernoso.

Non presentano limiti d'indicazione legati all'età. Sono farmaci sicuri se utilizzati in maniera corretta, dal momento che gli effetti collaterali, analoghi a quelli nell'adulto, sono limitati e facilmente monitorabili.

### RACCOMANDAZIONI

- Non c'è effetto-tetto; si aumenta la dose fino a ottenere un controllo adeguato del dolore.
- Somministrare a orario fisso, scegliere la via di somministrazione meno invasiva.
- Monitorare gli effetti collaterali e l'efficacia analgesica.
- Considerare la rotazione con altri oppiacei se la risposta è insufficiente.
- Controllo del dolore notturno: a volte è necessario aumentare la dose serale del 25-50%.
- Attenzione alla tolleranza (aumento del dosaggio del farmaco) e dipendenza (inizia dopo 5 giorni dalla somministrazione di oppiacei).
- Non associare oppiacei forti con oppiacei deboli; possibilità di associazione fra oppiacei forti in corso di dolore incidente.

### Farmaci adiuvanti (Scheda 24).

Anche in età pediatrica, farmaci con indicazioni primarie diverse dall'analgesia sono utilizzati efficacemente nella gestione di particolari tipologie di dolore (neuropatico) o per limitare sia gli effetti indesiderati degli oppiacei sia

**Tabella 24.** *Principali farmaci adiuvanti*

Farmaco	Indicazione	Dose	Via
Amitriptilina	Dolore neuropatico, ustioni, arto fantasma, disturbi del sonno dovuti a dolore	Iniziare con 0,2 mg/kg/die la sera, aumentare ogni 2-3 giorni del 25% fino alla dose minima efficace	Per via orale
Gabapentin	Dolore neuropatico	15-30 mg/kg/die in 2-3 dosi, titolare in 3-7 giorni; dose massima 1200 mg	Per via orale
Idroxyzina	Nausea e prurito severo, vomito, sedativo	0,5-1 mg/kg	Per via orale
Lorazepam	Disturbi del sonno, ansia, dispnea, convulsioni cerebrali	2 x 0,5 mg/die; dose massima 0,05 mg/kg	Per via orale
Desametasone	Dolore per ipertensione cerebrale, metastasi ossee, compressione spinale/nervo	Se edema cerebrale: carico di 1-2 mg/kg, poi 1-1,5 mg/kg/die divisi ogni 6 h, massimo 4 mg Se come antinfiammatorio: 0,08-0,3 mg/kg/die in dosi frazionate ogni 6-12 h	Per via orale, endovenosa

i sintomi disturbanti che accompagnano la patologia di base. I farmaci più frequentemente utilizzati sono riassunti nella *Tabella 24*.

### *Anestetici locali*

Nella pratica routinaria è utile il ricorso all'anestesia locale fornita da anestetici per assorbimento transdermico (anestetici in crema con tempi di applicazione variabili in rapporto al prodotto – da 90 minuti a 30 minuti): questa metodica trova indicazione in molte procedure invasive dolorose (prelievi, piccoli interventi chirurgici ambulatoriali), nonché in alcune situazione patologiche (dolore neuropatico).

## **MEMENTO** (*Scheda 25*).

### **Paracetamolo**

- Il profilo di sicurezza lo pone come farmaco di prima scelta nel trattamento di dolore e febbre in corso di episodi flogistici infettivi delle vie aeree.
- La dose analgesica è maggiore di quella antipiretica.

### **Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)**

- Presentano potenza diversa: FANS di minore potenza ma di maggiore sicurezza (ibuprofene e ketoprofene) sono indicati nei dolori flogistici e di intensità lieve-moderata (infezioni respiratorie, traumatismi minori); FANS di potenza intermedia (naprossene, flurbiprofene, diclofenac e piroxicam) sono indicati in dolori di entità intermedia (reumatologici); FANS più potenti (ketorolac, indometacina) sono gravati da maggiori effetti collaterali e sono da riservare a dolori maggiori (colica renale, frattura ossea) e a trattamenti di breve durata.
- Ibuprofene rappresenta una valida alternativa al paracetamolo.
- La gastroprotezione, indicata raramente, prevede l'utilizzo di un inibitore di pompa: concomitante terapia steroidea o anticoagulante, infezione da *Helicobacter pylori*, pregresso sanguinamento, alto dosaggio di FANS o molecola ad alto rischio (ketorolac).

### **Oppiacei**

- **Codeina**: si utilizza solo in associazione a paracetamolo; il 10% circa della popolazione non risponde al farmaco.
- **Tramadol**: non utilizzare sotto l'anno di vita. Non induce depressione respiratoria e l'alterazione dei parametri emodinamici e della motilità gastrointestinale è modesta. Indicato anche nel dolore neuropatico.
- **Oppiacei maggiori**: l'utilizzo degli oppiacei a domicilio (ai dosaggi e con gli schemi terapeutici raccomandati) è da considerarsi non soltanto sicuro e appropriato, ma sostanzialmente obbligatorio in molte situazioni cliniche. Non ci sono limiti d'età all'utilizzo.

### Un approccio pragmatico al dolore pediatrico

- Dolore lieve < 3: rivalutazione a breve.
- Dolore lieve persistente o < 6: paracetamolo o ibuprofene.
- Dolore moderato 6-8: paracetamolo-codeina, paracetamolo + FANS, tramadolo.
- Dolore severo > 8: oppiaceo maggiore + uno dei precedenti (paracetamolo o FANS) + adiuvante.

Il passaggio da un gradino all'altro prevede il mantenimento (almeno in una prima fase) dei farmaci precedenti (sinergia d'azione con possibilità di dosaggi ridotti e minori effetti collaterali).

### Terapia non farmacologica

La terapia antalgica non farmacologica comprende molti tipi d'intervento assai diversi fra loro, che tendono a modificare molti dei fattori che aumentano o rendono più angosciante il dolore. Alcuni sono molto semplici e attuabili da tutti in qualsiasi situazione (tecniche di distrazione come bolle di sapone, lettura, giochi, musica...), altri, più complessi, richiedono competenze e strumentazione specifiche (ipnosi, *biofeedback*, agopuntura). Sono indicati nella gestione di tutti i tipi di dolore pediatrico (acuto, cronico, procedurale) e devono essere utilizzati in associazione alla terapia farmacologica. Non presentano effetti collaterali.

La scelta del metodo da utilizzare deve tenere conto soprattutto dell'età del bambino e della tipologia del dolore (*Tabella 25*).

**Tabella 25.** *Terapia non farmacologica del dolore pediatrico*

Età	Tipo di dolore	Tecnica non farmacologica
≥ 1 anno	Acuto, procedurale	Distrazione: gioco con oggetti colorati e in movimento, pupazzi, bolle di sapone
≥ 3 anni	Acuto, procedurale, cronico	Distrazione: bolle di sapone, racconto di favole e storie, libri illustrati, pupazzi, cartoni animati. Fornire informazioni, aumentare il controllo del bambino
≥ 6 anni	Acuto, procedurale, cronico	Distrazione: racconto di favole e storie, cartoni animati, videogiochi, tecniche di respirazione, immunizzazione guidata. Fornire informazioni adeguate, aumentare il controllo del bambino
≥ 8 anni	Acuto, procedurale, cronico	Tecniche ipnotiche, di rilassamento, <i>biofeedback</i>

---

# APPENDICE 1

## I farmaci oppiacei nella terapia del dolore

*William Raffaelli*

### **CLASSIFICAZIONE IN RELAZIONE ALLA POTENZA FARMACOLOGICA**

Per potenza farmacologica s'intende la dose di farmaco necessaria per ottenere un determinato effetto (nel caso degli oppiacei, analgesia ottenibile).

La potenza di un farmaco dipende da: affinità tra oppioide e recettore – cioè la capacità di un oppioide di legarsi al suo recettore formando un complesso più o meno stabile – superamento della barriera ematoencefalica, potenza farmacologica specifica del prodotto utilizzato – cioè la capacità di esprimere l'effetto desiderato, caratteristica intrinseca di ogni molecola.

#### **In relazione alla potenza analgesica, si distinguono:**

*Oppiacei per il dolore lieve-moderato:* codeina, tramadolo, propofesifene.

*Oppiacei per il dolore forte:* buprenorfina, morfina, metadone, fentanil, oxicodone, idromorfone.

#### **In relazione all'attività intrinseca e all'interazione recettoriale si distinguono:**

*Oppiacei agonisti puri* (morfina, meperidina, fentanil, remifentanil). Hanno un'attività intrinseca uguale a 1. Il legame determina una variazione conformazionale e attivazione massimale del recettore con induzione dell'effetto biologico atteso: presentano un rapporto dose-effetto lineare in assenza di un "effetto-tetto".

*Oppiacei agonisti parziali* (buprenorfina). La variazione conformazionale comporta un'attivazione sub-massimale del recettore con l'induzione di un effetto biologico inferiore a 100%. Il rapporto dose-effetto è caratterizzato dalla presenza di un "effetto-tetto". Tale effetto è poco rilevante nella clinica giacché l'effetto analgesico completo si raggiunge a dosi molto inferiori rispetto a quelle necessarie a far sviluppare l'effetto-tetto (buprenorfina).

*Oppiacei antagonisti* (naloxone, naltrexone): essi scalzano dal recettore un agonista già presente. Sono utilizzati nel sovradosaggio per togliere gli effetti depressivi sulla ventilazione e sullo stato di veglia.

### **Meccanismo d'azione**

L'effetto biologico di base è quello di inibizione neuronale. Per il raggiungimento di tale effetto deve essere attivato un numero ben definito di recettori: ogni sostanza presenta una propria capacità di attivazione. I farmaci oppiacei hanno una diversa affinità per ciascun recettore. Verso questa affinità recettoriale si sviluppa il cosiddetto fenomeno della tolleranza. La tolleranza è l'incapacità dei farmaci di indurre effetti bio-farmacologici simili nel tempo.

### **Gli oppiacei agiscono a livello soprasspinale, spinale e periferico**

*Azione a livello soprasspinale.* Il grigio peri-acqueduttale PAG (localizzato nella parte superiore del mesencefalo) rappresenta senza dubbio una sede di primaria importanza per l'azione analgesica degli oppiacei, una sorta di "centro di controllo", capace di attivare le vie discendenti noradrenergiche del *locus caeruleus* e quelle serotoninergiche del nucleo mediano del rafe. Altre sedi rilevanti sono il *locus caeruleus* (nella parte dorsale del ponte) e le aree bulbari.

*Azione a livello spinale.* Gli oppiacei controllano la trasmissione degli stimoli nocicettivi in maniera sia diretta che mediata dall'attivazione delle vie discendenti. L'azione diretta si esplica a livello sia pre-sinaptico, determinando una ridotta liberazione di trasmettitori eccitatori, che post-sinaptico, mediante l'iperpolarizzazione (inibizione funzionale) dei neuroni spinali da cui partono le vie ascendenti ai centri superiori.

*Azione a livello periferico.* La vecchia concezione secondo cui gli oppiacei sono in grado di esercitare la loro azione anti-nocicettiva esclusivamente nel sistema nervoso centrale è stata riconsiderata alla luce di molti dati sperimentali. Si è dimostrata la capacità degli oppiacei esogeni ed endogeni (beta-endorfina prodotta dalle cellule del sistema immunitario) di ridurre l'iperalgisia legata allo sviluppo di un'inflammatione periferica.

## **TOLLERANZA E DIPENDENZA**

*Tolleranza.* Sono molteplici i meccanismi che presiedono all'instaurarsi della tolleranza nei confronti degli oppiacei. Dal punto di vista farmacologico, il fenomeno tolleranza implica una progressiva perdita di efficacia della sostanza a parità di dosi utilizzate. La tolleranza si verifica in seguito alla ripetuta esposizione dell'individuo alla sostanza (somministrazione cronica).

Questi processi, caratterizzati da grande variabilità sia nello stesso individuo che tra individui diversi, possono comportare uno sviluppo di tolleranza costante, durante la somministrazione a lungo termine, o insorgere e progredire in modo accelerato nella fase iniziale del trattamento terapeutico.

*Dipendenza (addiction, “dedizione” alla sostanza, dipendenza psichica).* Non è un effetto delle proprietà farmacologiche degli oppiacei, si tratta di una sindrome psicologica e comportamentale caratterizzata da un fenomeno di dipendenza da farmaco e da comportamenti aberranti, che spingono il soggetto a un’assunzione compulsiva del farmaco stesso.

### **Meccanismi ipotetici all’origine di tolleranza e dipendenza**

Tra i meccanismi biologici alla base del fenomeno della tolleranza agli oppiacei, quello più accreditato sembra essere legato a un mancato accoppiamento (funzionale) tra il recettore oppioide e la proteina G (*guanine nucleotide binding protein*), deputata al trasferimento all’interno della cellula degli effetti che conseguono alla formazione del complesso oppioide-recettore. Questo comporta una desensibilizzazione a cui fa seguito l’internalizzazione del recettore stesso da parte della membrana cellulare.

Le beta-arrestine sono tra le più importanti proteine coinvolte nella desensibilizzazione e internalizzazione dei recettori.

Il trattamento a lungo termine con morfina produce una vera e propria desensibilizzazione e *down-regulation* recettoriale che appare cruciale, secondo recenti studi, nello sviluppo della tolleranza per gli oppiacei.

Vi sono altri meccanismi che possono avere un ruolo nella genesi del fenomeno della tolleranza, come i neuropeptidi “anti-oppiacei”.

## **FARMACOGENETICA**

La farmacogenetica del dolore si occupa dello studio dei geni coinvolti nella modulazione dello stimolo nocicettivo, nella suscettibilità allo stimolo doloroso e, soprattutto, nella variabilità interindividuale della risposta ai farmaci analgesici, tra i quali gli oppiacei.

La classe di geni che presentano polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) comprende:

**OPRM1** (*μ-opioid receptor*): appartiene a una famiglia di recettori che mediano la risposta fisiologica all’azione degli oppiacei endogeni, quali le endorfine, le encefaline e le dinorfine, e degli oppiacei esogeni, quali la morfina.

**OPRM1:** il genotipo *wild-type* di questo polimorfismo è associato a una maggiore riduzione del dolore rispetto al genotipo mutato.

**Gene COMT** (catecolo-*O*-metiltransferasi): un frequente polimorfismo di questo

gene è V158M, che contribuisce alla regolazione della funzionalità del recettore degli oppioidi.

**Gene ABCB1/MDR1** (*Multiple Drug Resistance Protein-1*): ha la funzione di espellere le sostanze esogene all'esterno delle cellule.

La migliore risposta analgesica si verifica nei soggetti che sono contemporaneamente OPRM1<sup>+</sup> e ABCB1/MDR1<sup>-</sup>.

## OPPIACEI E INTERAZIONE CON IL SISTEMA NEURO-IMMUNO-ORMONALE

Gli oppiacei, endogeni ed esogeni, possono modificare la funzione immunitaria, dimostrando la presenza di recettori specifici per gli oppioidi sulle membrane dei monociti e sulle cellule *Natural Killer* (NK).

Studi recenti di neuroimmunologia comparata hanno dimostrato che, sia nei vertebrati che negli invertebrati, i segnali molecolari di sostanze oppioidi vengono usati per una comunicazione bi-direzionale tra i sistemi nervoso, endocrino, vascolare e immunitario come in un sistema di autoimmunoregolazione.

### Sistema immunitario

La morfina blocca le risposte immunitarie cellulari al *Tumor Necrosis Factor* (TNF) e alla sostanza P, sopprime la migrazione delle cellule dal sangue e inibisce la chemiotassi e la fagocitosi. L'attivazione di recettori di tipo mu è classicamente associata a immunosoppressione.

La somministrazione cronica di morfina modifica numerose funzioni del sistema immunitario, esercitando un ruolo genericamente inibitorio a livello sia centrale che periferico.

La morfina utilizzata cronicamente per via orale inibisce l'attività delle cellule NK e tale effetto è ancora più potente quando si somministra il farmaco per via spinale, mentre incrementa l'attività cellulare di tipo LAK (*Lymphokine Activated Killer*) – con un'azione più evidente dopo somministrazione del farmaco per via orale rispetto alla via intratecale – nei pazienti affetti da patologia tumorale; ciò dimostra come l'immunosoppressione sui linfociti non sia alterata nella propria potenzialità reattiva.

Queste diversità di comportamento sull'attività delle cellule immunitarie potrebbero derivare dalle diverse interferenze che si definiscono con il rilascio di prolattina (PRL).

### Assetto ormonale: effetti degli oppiacei sul rilascio di ormoni

La morfina e i peptidi oppioidi endogeni esercitano un'azione simile sugli ormoni ipofisari. L'iniezione endovenosa porta a un incremento del GH, mentre inibisce la secrezione di LH, FSH e TSH in molte specie animali.

Il naloxone è in grado di antagonizzare le variazioni ormonali indotte dagli oppiacei e dai peptidi oppioidi endogeni.

**Vasopressina** (*Antidiuretic Hormone*, ADH): la morfina provoca liberazione di ADH.

**Prolattina** (PRL): la somministrazione acuta di oppiacei determina un incremento nei valori basali plasmatici di prolattina.

**Ormone della crescita** (*Growth Hormone*, GH): la risposta di questo ormone alla somministrazione degli oppiacei non è univoca, dipendendo dalle condizioni in cui viene effettuata.

**Tiroide:** risultati non univoci anche negli studi sull'uso cronico di oppiacei nell'uomo.

**Asse ipofisi-surrene:** la somministrazione cronica di sostanze oppioidi comporta secondo taluni autori una ridotta risposta dei surreni all'ormone adrenocorticotropo (*Adrenocorticotropic Hormone*, ACTH), mentre per altri tale risposta è conservata normale. Concorde sembra il rilevamento di alterazioni del ritmo circadiano con cortisolo.

**Apparato riproduttivo:** l'interferenza degli oppiacei sugli ormoni coinvolti nella regolazione dell'apparato riproduttivo è stata oggetto di studi con risultati talora contraddittori. Essi determinano un'inibizione della secrezione di ormone luteotropo (*Luteinizing Hormone*, LH) e follicolostimolante (*Follicle-Stimulating Hormone*, FSH). Recentemente è stato riportato in letteratura che una prolungata somministrazione di oppiacei induce ipogonadismo ipogonadotropico e che alterazioni della funzione sessuale e bassi livelli ematici di testosterone possono essere osservati in individui tossicodipendenti o in terapia di mantenimento con metadone, oppure in quelli con dolore cronico d'origine sia maligna sia non maligna, trattati con oppiacei per via intratecale.



---

# APPENDICE 2

## Appropriatezza d'uso degli oppiacei nel dolore cronico non oncologico

*Alessandro Fabrizio Sabato*

### **CRONISTORIA DEL RISCHIO DI COMPLICANZE E ABUSO (O ALTRO) NEI PAZIENTI CON DOLORE PERSISTENTE**

Nel corso degli anni Settanta era comune pensiero che i pazienti sofferenti di dolore persistente di natura non oncologica e sottoposti a trattamento con oppiacei, dovessero inevitabilmente sviluppare dipendenza. Questa convinzione, avvalorata dagli studi di Kolb (1925) e Rayport (1954), iniziò a vacillare negli anni Ottanta, quando alcuni autori evidenziarono che, in presenza di benefici clinici accettabili, i rischi di una tossicodipendenza in seguito a trattamento con oppiacei erano minimi o pressoché nulli. Ipotesi avvalorate dai primi lavori nel 1990 in doppio cieco sul DCNO (Dolore Cronico Non Oncologico) e in particolare dagli studi di McQuaid (1999) che affermavano che l'uso medicale degli oppiacei non creava dipendenza qualora fosse presente dolore. Infatti, se in situazione di dolore si somministra un oppiaceo, questo si alloca tutto sui recettori siti nel corno dorsale pronti a modulare l'input doloroso; in caso contrario l'oppiaceo va a interferire sul sistema dopaminergico a livello del nucleo accumbens con il rischio di innescare meccanismi che portano alla tossicodipendenza.

Gli studi più recenti sull'efficacia della terapia con oppiacei nel breve e nel medio-lungo termine hanno prodotto evidenze differenti, attribuibili fondamentalmente alla scarsa numerosità della popolazione trattata. Purtroppo a livello italiano non esistono pubblicazioni sull'argomento, né è presente un osservatorio nazionale o regionale.

### **SITUAZIONE LEGISLATIVA EUROPEA**

Il controllo e il monitoraggio del consumo dei farmaci oppiacei da parte dei Governi centrali dovrebbe, di fatto, garantire l'accesso ai pazienti e la possibilità per i medici di prescriberli senza disagi o preclusioni.

La storia recente sull'uso degli oppiacei nel dolore cronico è una storia ricca di progressi, a partire dall'aumento graduale della conoscenza da parte dei medici sulla loro efficacia e sicurezza e dalle modifiche introdotte dai Governi in relazione a precedenti restrizioni legislative e al conseguente migliore accesso da parte dei pazienti alla terapia con oppiacei. Anche se di recente l'accesso ai farmaci necessari alla cura del dolore, in modo particolare in Europa, è migliorato, permangono tuttavia attitudini negative che necessitano di strategie di comunicazione e formazione continua.

### **La ricetta**

Le norme e i regolamenti influiscono su tutti gli aspetti del processo prescrittivo, che ruota intorno alla ricetta stessa. In tutte le Nazioni europee la ricettazione è sulla ricetta standard eccetto che per il Portogallo e la Polonia, dove le ricette hanno colore diverso; in Italia viene utilizzato un ricettario speciale con una ricetta diversa in triplice copia.

La validità temporale delle ricette per i narcotici – ossia quanto tempo il paziente ha a disposizione per ottenere il farmaco dopo la sua prescrizione – varia all'interno dell'Europa. Di solito si tratta di circa 3 settimane, ma esiste un'estrema variabilità: da nessun limite di tempo nei Paesi Bassi e Belgio fino a solo sette giorni in Germania.

Anche il periodo di conservazione delle ricette da parte dei farmacisti è molto variabile; per l'Italia tale periodo è di 5 anni. Per quanto riguarda i giorni di trattamento con un oppiaceo che un MMG può prescrivere di volta in volta, esiste un enorme squilibrio in Europa. In Italia la prescrizione è di 30 giorni, ma esistono realtà europee in cui i MMG sono liberi di prescrivere la terapia in base alle necessità del paziente.

### **Rischio di abuso**

L'abuso di oppiacei è generalmente non associato al loro uso terapeutico, per tale motivo la stima accurata e corretta del numero di casi di abuso deve essere calcolata dividendo il numero totale di casi di abuso per il numero di esposti alla sostanza abusata, siano essi pazienti ma anche coloro che si sono procurati illecitamente la sostanza in questione. Proprio quest'ultima componente rende molto complessa la quantificazione del denominatore.

Un recente lavoro di metanalisi su 79 pubblicazioni riguardanti soggetti affetti da dolore cronico non oncologico trattati con oppiacei maggiori, attesta il rischio di abuso su un valore complessivo del 3,27% (comprensivo di tutte le forme di dipendenza: dall'abuso ai comportamenti aberranti), mentre per quanto riguarda il fenomeno dei comportamenti aberranti correlati al farmaco, da solo, questo raggiunge valori di 11,5%. È importante osservare che la percentuale del 3,27% è più bassa di quella che si trova nella popolazione non

medicalizzata e senza dolore (10%) e inoltre scende a 0,19% se viene fatta a monte una selezione di pazienti, a basso rischio di abuso. A tale proposito potrebbero essere utili due strumenti di screening come l'*Opioid Risk Tool* e il *CAGE test*.

### **Rapporto tra aumento dell'uso medicale e segnalazioni di abuso di oppiacei**

Da un interessante rapporto pubblicato nel 2005 negli Stati Uniti è emerso che, mentre per gli analgesici oppiacei si è verificato un aumento delle segnalazioni di abuso pari al 3,8%, molte di più erano quelle riguardanti gli analgesici non oppiacei (8,6%), i farmaci illeciti (18,3%) e gli altri farmaci (36,1%).

È significativo constatare che l'aumento del consumo di certi oppiacei molto spesso non rispecchia un aumento dell'abuso, anzi in alcuni casi si assiste a una diminuzione. Questo probabilmente perché altre sostanze illecite hanno invaso il mercato della tossicodipendenza e la popolazione a rischio si rivolge sempre di più all'abuso di sostanze non oppiacee.

### **CENNI DI NEUROCHIMICA DELLA FARMACO-DIPENDENZA: MECCANISMI DI ATTIVAZIONE DEL “RINFORZO”**

Un oppiaceo per avere caratteristiche di farmaco a rischio di abuso deve avere capacità di provocare un “rinforzo” ovvero deve provocare effetti che portano il consumatore a riassumerlo.

I composti che costantemente inducono intense sensazioni di benessere, piacere, euforia, sono i farmaci più soggetti a un uso voluttuario. Perciò, quanto più un farmaco è “rinforzante”, tanto maggiore sarà la possibilità che diventi oggetto di abuso e di tossicodipendenza.

I meccanismi di rinforzo positivo associati ad abuso di oppiacei coinvolgono il sistema dopaminergico mesolimbico dell'area ventrale tegmentale e del nucleo accumbens e sembrano essere distinti dai sistemi sovraspinali coinvolti nell'analgia e dipendenza fisica.

Infatti, in seguito all'attivazione del neurone dopaminergico viene rilasciata dopamina responsabile della successiva eccitazione. In seguito all'eccitazione si attiva un sistema GABA inibitorio (sia come *feedback* che diretto) che viene aiutato da un sistema serotoninergico e da un sistema encefalinergico.

Quando viene assunto un oppiaceo, non a scopo terapeutico ma voluttuario, questo agisce come inibitore attraverso i recettori  $\mu$  e inibisce l'inibizione GABA, lasciando così il sistema dopaminergico libero di agire eccitando in continuazione. Questo meccanismo non avviene in presenza di dolore, in quanto l'oppiaceo viene captato dai recettori che controllano il dolore e non dal nucleo accumbens.

Sebbene l'obiettivo di indurre una condizione di refrattarietà alle proprietà di rinforzo positivo delle droghe sia perseguito con ogni mezzo messo a disposizione dalla ricerca biomedica, allo stato dei fatti non esiste un farmaco che possa azzerare un comportamento così solidamente strutturato e pervasivo come la tossicodipendenza. Non a caso la tossicodipendenza è stata assimilata alle malattie croniche e recidivanti, dove l'obiettivo terapeutico, più che l'interruzione della storia naturale della malattia, è il suo controllo. In questa ottica, di frequente riscontro è la somministrazione a tempo indefinito di un farmaco sostitutivo della droga primaria d'abuso, che soprattutto non provochi dipendenza farmacologica e riesca a bloccare le crisi di astinenza fungendo da sostanza oppiaceo-antagonista. Tipico è l'esempio del metadone somministrato "a mantenimento" per via endovenosa o per via orale (soluzione orale pari a 1-2-5 mg/ml) per il trattamento delle situazioni di dipendenza da oppiacei. La possibilità che il metadone possa provocare una dipendenza farmacologica è bassissima perciò, raggiunto il punto di stabilizzazione, si può cominciare a scalare la dose, certi che non si provocherà una crisi di astinenza, o passare al trattamento con buprenorfina orale.

Anche la buprenorfina, ad alte dosi, ha la caratteristica di comportarsi come una sostanza oppiaceo-antagonista; di fatto legandosi fortemente al recettore per gli oppiacei ( $\mu$  e  $\kappa$ ), difficilmente viene spiazzata con l'uso di antagonisti puri, quindi può essere associata al naloxone (antagonista puro degli oppiacei, somministrabile per via endovenosa o intramuscolare).

Dal punto di vista farmacocinetico, per provocare stati di dipendenza è necessario che l'oppiaceo venga rapidamente assorbito dal tratto gastroenterico e che abbia quello che viene chiamato "effetto flash", con il formarsi di un picco ematico in fase post-assorbimento. Questa è una delle ragioni per cui tutti gli oppiacei con formulazione ad azione molto rapida (endovenosa o intramuscolare) hanno intrinsecamente un rischio maggiore di tossicodipendenza rispetto alle formulazioni a rilascio lento (prive di flash e di picco ematico), per cui scarsamente appetibili al tossicodipendente.

Se si considera una scala da rischio minore a maggiore, ai primi posti vanno messi i cerotti a matrice (buprenorfina e fentanil) di ultima generazione; seguono poi le compresse a lento rilascio, primo l'idromorfone Push-Pull, seguiti dalla morfina e infine dall'oxicodone.

## **POTENZIALE DI ABUSO DI PARTICOLARI FORMULAZIONI DI FARMACI OPIACEI**

### **Buprenorfina in formulazione TDDS a matrice**

La buprenorfina è un oppioido semisintetico derivato dalla tebaina, un alcaloide presente nel *papaver somniferum*. La struttura chimica di buprenorfina con-

tiene lo scheletro di morfina che le conferisce le caratteristiche generali della morfina ma proprietà farmacologiche e cliniche specifiche.

La buprenorfina è caratterizzata da un basso potenziale di dipendenza; inoltre non determina un'evidente sindrome d'astinenza, grazie all'elevata affinità del farmaco per il recettore oppiaceo, dal quale si stacca lentamente e gradualmente, attenuando fortemente la possibile sintomatologia.

Se sovradosata, come potrebbe accadere in caso di abuso volontario, buprenorfina induce meno depressione respiratoria per la presenza di un effetto-tetto per questo sintomo e ciò rappresenta un fattore di sicurezza rispetto agli oppiacei tradizionali. Anche per tale ragione, che partecipa a definire un elevato margine di sicurezza d'impiego, la buprenorfina ad alte dosi è impiegata nel trattamento della disassuefazione da oppiacei.

Il basso potenziale di dipendenza o d'abuso di buprenorfina, caratteristico della molecola, è ulteriormente limitato dalla somministrazione transdermica che garantisce un rilascio graduale del farmaco (0,8-1,6 mg/die), con conseguenti concentrazioni plasmatiche costanti, tali da ridurre notevolmente il rischio di abuso e la tendenza alla dipendenza.

A tale proposito i dati internazionali e italiani di farmacovigilanza disponibili su buprenorfina TDDS consentono di affermare che le possibilità di abuso sono estremamente ridotte; tuttavia, dopo un uso prolungato, non è possibile escludere del tutto sintomi da astinenza.

La tecnologia del cerotto a matrice inoltre impedisce l'estrazione del principio attivo in caso di danno accidentale o volontario, non consentendone l'utilizzo per finalità non terapeutiche.

Buprenorfina TDDS è indicata nel trattamento del dolore oncologico d'intensità da moderata a severa e nel dolore severo che non risponde agli analgesici non oppioidi. In generale, buprenorfina TDDS si è dimostrata un farmaco efficace, sicuro e ben tollerato. L'incidenza di eventi avversi è bassa e la maggior parte di essi tende a essere lieve e di natura transitoria. Sempre in confronto agli agonisti mu puri quali morfina e oxicodone, buprenorfina TDDS causa meno stipsi e prurito; nausea e vomito, invece, vanno rapidamente incontro a tolleranza.

### **Idromorfone con tecnologia OROS Push-Pull**

Le compresse di idromorfone con tecnologia OROS Push-Pull®, commercializzate in Italia a partire dal 2007, sono caratterizzate da un basso rischio di dipendenza. Un possibile abuso mal si concilia sia con gli aspetti farmacocinetici (lento rilascio) sia con le caratteristiche tecniche della forma farmaceutica (compressa bifasica).

Le proprietà dell'involucro infatti sono tali da richiedere una forza stimata in 38-45 kp per la frantumazione, impossibile da ottenere con la sola masticazio-

ne. Inoltre, anche dopo la rottura le caratteristiche dell'involucro sono tali da rendere difficile la polverizzazione della compressa frantumata. Infine la presenza del polimero Polyox gioca un ruolo fondamentale come deterrente per un possibile abuso inalatorio o endovenoso; dopo l'aggiunta di poche gocce d'acqua alla compressa frantumata, infatti, si crea una soluzione ad alta viscosità e di consistenza disomogenea.

### **Oxicodone a doppio rilascio**

Gli studi condotti per valutare l'efficacia di oxicodone nella terapia del dolore hanno confermato la sostanziale sovrapposibilità con gli oppiacei di confronto (agonisti dei recettori mu) sia per il profilo di effetti farmacodinamici sia per la tollerabilità.

Tuttavia, dall'analisi dei dati raccolti è emerso che l'oxicodone in versione a doppio rilascio, uno immediato per controllare il dolore e una fase Contin (Oxycontin®) a rilascio prolungato, è il farmaco maggiormente segnalato come coinvolto nell'abuso, seguito, in ordine, da idrocodone, altre formulazioni di oxicodone, metadone, morfina, idromorfone, fentanil e buprenorfina.

Va tuttavia tenuto conto che molti studi sull'abuso degli oppiacei sono stati fatti negli Stati Uniti e difficilmente i dati possono essere estrapolati a livello europeo in quanto riguardano farmaci e confezioni farmacologiche particolari. Infatti le confezioni di oxicodone negli Stati Uniti sono rappresentate da contenitori che comprendono anche 50 compresse.

---

# Glossario

Per raggiungere un'omogeneità culturale è indispensabile un'omogeneità linguistica; per tale motivo si riportano le definizioni dei termini più frequentemente collegati alle patologie dolorose che ne precisano anche i caratteri clinici.

**Allochiria:** Falsa localizzazione dello stimolo che applicato su una zona del corpo viene percepito sia in quella che in altra sede.

**Allodinia:** Dolore provocato da uno stimolo fisiologico normalmente non doloroso.

**Analgesia:** Assenza della percezione dolorosa.

**Anestesia:** Assenza della percezione sensoriale agli stimoli tattili, termici e dolorosi.

**Anestesia dolorosa:** Dolore in un'area o zona che è in condizioni di anestesia (temporanea o permanente).

**Disestesia:** Sensazione abnorme, sgradevole, penosa, spontanea o provocata, in un determinato distretto corporeo.

**Iperalgesia:** Esagerata risposta, di tipo doloroso, a uno stimolo algico.

**Iperestesia:** Esaltata sensibilità agli stimoli tattili e termici. Per tale motivo si associa caratteristicamente all'iperalgesia e all'iperpatia.

**Iperpatia:** Aumentata risposta a uno stimolo specialmente se ripetitivo. Il dolore è avvertito con un certo ritardo e tende a diffondere oltre la sede di applicazione dello stimolo e a permanere nel tempo. Si differenzia dall'iperalgesia per il fatto che la soglia del dolore è abbassata.

**Ipoalgesia:** Diminuzione della sensibilità a stimoli dolorifici.

**Ipoestesia:** Diminuzione della sensibilità periferica.

**Parestesia:** Sensazione abnorme, non sgradevole, descritta come formicolio, prurito, puntura, pulsazione ecc.

Si ha una falsa interpretazione dello stimolo con un cambiamento della sua qualità, per cui uno stimolo tattile, termico o pressorio determinano dolore. C'è una perdita di specificità della modalità sensoriale (da non dolorosa a dolorosa). Esempio classico lo strisciamento delicato della cute con elementi fisici (o anche le variazioni di temperatura ambientali quali il vento), che dovrebbe evocare solo sensazioni tattili, determina una sensazione dolorosa.

Si suddivide in *iperalgesia primaria* – il dolore è evocato nella sede dove si applica lo stimolo algico – e *iperalgesia secondaria* – caratteristica della zona che circonda l'iperalgesia primaria, zona che, se anche è infiltrata con anestetico, suscita comunque una risposta dolorosa.



---

# Bibliografia

- Abbey J, Piller N, De Bellis A, et al. The Abbey pain scale: a 1-minute numerical indicator for people with end-stage dementia. *Int J Palliat Nurs* 2004; 10: 6-13.
- Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2215-22.
- Ambrosio F, Paoletti F, Savoia G, et al. SIAARTI recommendations on the assessment and treatment of chronic cancer pain. *Minerva Anestesiol* 2003; 69: 697-729.
- American Geriatric Society maggio 2009.
- American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Milano: Masson, 2002.
- Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects on the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 1987; 317: 1321-9.
- Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ. Pain in neonates. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 2000.
- Andruccioli J, Montesi A, Raffaelli W, et al. Illness awareness of patients in Hospice: psychological evaluation and perception of family members and medical staff. *J Palliat Med* 2007; 10: 741-8.
- Aouizerate B, Ho A, Schluger JH, et al. Glucocorticoid negative feedback in methadone-maintained former heroin addicts with ongoing cocaine dependence: dose-response to dexamethasone suppression. *Addict Biol* 2006; 11: 84-96.
- Apolone G, Corli O, Caraceni A, et al. Pattern and quality of care of cancer pain management. Results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group. *Br J Cancer* 2009; 100: 1566-74.
- Ashby MA, Fleming BG, Brooksbank M, et al. Description of a mechanistic approach to pain management in advanced cancer: preliminary report. *Pain* 1992; 51: 153-61
- Avorn J, Gurwitz JH. Polypharmacy: A new paradigm for quality drug therapy in the elderly? *Arch Int Med* 2004; 164: 1957-9.
- Barbi E, Marchetti F. Il bambino e il dolore. *Pediatria pronta per l'uso*. Pisa: Primula Multimedia, 2006.
- Borgland SL. Acute opioid receptor desensitization and tolerance: is there a link? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 147-54.
- Brauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet* 2006; 367: 766-80.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287-333.
- Bruni JF, Van Vugt D, Marshall S, Meites J. Effects of naloxone, morphine and methionine enkephalin on serum prolactin, luteinizing hormone and growth hormone. *Life Sci* 1977; 21: 461-72.
- Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd edition. Geneva: World Health Organization, 1996.
- Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, et al. Pain measurement tools and methods in clinic research

- in Palliative Care: recommendations of an Expert Working Group of the EAPC. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 239-55.
- Chen E, Joseph MH, Zeltzer LK. Behavioral and cognitive interventions in the treatment of pain in children. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 513-25.
- Chodosh J, Ferrell BA, Shekelle PG, Wenger NS. Quality indicators for pain management in vulnerable elders. *Ann Intern Med* 2001; 135: 731-5.
- Cicero TJ. Effects of exogenous and endogenous opiates on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the male. *Fed Proc* 1980; 39: 2551-4.
- Clinch J, Eccleston C. Chronic musculoskeletal pain in children: assessment and management. *Rheumatology (Oxford)*, 2009; 48: 466-74.
- Collin E, Cesselin F. Neurobiological mechanisms of opioid tolerance and dependence. *Clin Pharmacol* 1991; 14: 465-88.
- Feldt KS, Ryden MB, Miles S. Treatment of pain in cognitively impaired compared with cognitively intact older patients with hip-fracture. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1079-85.
- Fortier MA, Chorney JM, Rony RY, et al. Children's desire for perioperative information. *Anesth Analg* 2009; 109: 1085-90.
- Goldschneider KR, Anand KS. Long-term consequences of pain in neonates. In: Schechter NL, Berde CB, Yaster M, editors. *Pain in Infants, Children and Adolescents*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins, 2003: 58-70.
- [http://www.agenziafarmaco.it/INFO\\_SPER\\_RIC/section8b42.html](http://www.agenziafarmaco.it/INFO_SPER_RIC/section8b42.html). Ultima consultazione: febbraio 2010.
- Janssens CJ, Helmond FA, Loyens LW, et al. Chronic stress increases the opioid-mediated inhibition of the pituitary-adrenocortical response to acute stress in pigs. *Endocrinology* 1995; 136: 1468-73.
- Jensen TS. Opioids in the brain: supraspinal mechanisms in pain control. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41 (1 Pt 2): 123-32.
- Kim H, Lee H, Rowan J, et al. Genetic polymorphisms in monoamine neurotransmitter systems show only weak association with acute post-surgical pain in humans. *Mol Pain* 2006; 2: 24.
- Knigh EI, Avorn J. Quality indicators for appropriate medication use in vulnerable elders. *Ann Intern Med* 2001; 135 (8 Pt 2): 703-10.
- Knowles M. *Quando l'adulto impara. Pedagogia e Andragogia*. Milano: Franco Angeli, 1993.
- Kraemer FW, Rose JB. Pharmacologic management of acute pediatric pain. *Anesthesiol Clin* 2009; 27: 241-68.
- Kreitler S, Niv D. Correlati psicologici e psichiatrici. In: Beltrutti D, Lamberto A, editors. *Aspetti psicologici nel dolore cronico*. Faenza: Edizioni CELI, 1997: 91-104.
- Large RG. DSM-III diagnoses in chronic pain. Confusion or clarity? *J Nerv Ment Dis* 1986; 174: 295-303.
- Laure F, Colleau S, Brasseur L. Multicentre study of cancer pain and its treatment. *BMJ* 1995; 310: 1034-7.
- Liaw WJ, Ho ST, Wang JJ, et al. Cellular mechanism of opioid tolerance. *Acta Anaesthesiol Sin* 1996; 34: 221-34.
- Lotsch J, Stuck B, Hummel T. The human mu-opioid receptor gene polymorphism 118A > G decreases cortical activation in response to specific nociceptive stimulation. *Behav Neurosci* 2006; 120: 1218-24.
- Maltoni M, Caraceni A, Donato V, et al. *Terapia del dolore in Oncologia-Linee Guida AIOM*. 2009. [www.aiom.it](http://www.aiom.it). Ultima consultazione: febbraio 2010.
- Manning BH, Morgan MJ, Franklin KB. Morphine analgesia in the formalin test: evidence for fore-brain and midbrain sites of action. *Neurosci* 1994; 63: 289-94.
- Melotti RM, Samolsky Dekel BG, Carosi F, et al. Categories of congruence between inpatient self-reported pain and nurses evaluation. *Eur J Pain* 2009; 13: 992-1000.

- Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs* 1997; 23: 293-7.
- Miaskowski C, Cleary J, Burney R, et al. Guideline for the management of cancer pain in adults and children. Glenview (IL): American Pain Society, 2005.
- Nagashima M, Katoh R, Sato Y, et al. Is there genetic polymorphism evidence for individual human sensitivity to opiates? *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 115-23.
- Paice JA, Penn RD, Ryan WG. Altered sexual function and decreased testosterone in patients receiving intraspinal opioids. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 126-31.
- Portenoy KA. Pain management in the older cancer patient. *Oncology* 1992; 6: 86-98.
- Portenoy RK. Tolerance to opioid analgesics: clinical aspects. *Cancer Surv* 1995; 21: 49-65.
- Provinciali M, Di Stefano G, Raffaelli WF, et al. Evaluation of NK and LAK cell activities in neoplastic patients during treatment with morphine. *Int J Neurosci* 1991; 59: 127-33.
- Provinciali M, Di Stefano G, Stronati S, et al. Role of prolactin in the modulation of NK and LAK cell activity after short- or long-term morphine administration in neoplastic patients. *Int J Immunopharmacol* 1996; 18: 577-86.
- Raffaelli W, Provinciali M, et al. The immune system and analgesics. In: Raj P, Erdine S, Niv D, Raja S, editors. *Management of Pain: A World Perspective*, Monduzzi Editore, 1995; 85-93. International Proceedings Division (From 6th Int Congr Pain Clinic, Atlanta GA, 1994).
- Raffaelli W.  $\beta$ -endorphin (BE) plasmatic levels and pituitary secretion in addicts during different treatment. In: *International Narcotic Research Conference*, Kostrelitz eds, Cambridge 1984 (abstract 73).
- Raffaelli W. Opioidi: meccanismi d'azione ed effetti su altre funzioni biologiche. *Int J Pain* 1994; 4: 135-46.
- Raffaelli W. Sistema immunitario ed analgesici. *Minerva Anestesiologica* 1999; 65, 9: 181-3.
- Raffaelli W, Righetti D. Surgical Radio-Frequency Epiduroscopy Technique (R-ResAblator) and FBSS treatment: preliminary evaluations. *Acta Scandinava Neurochirurgica* 2004.
- Roberts LJ, Finch PM, Pullan PT, et al. Sex hormone suppression by intrathecal opioids: a prospective study. *Clin J Pain* 2002; 18: 144-8.
- Schofield P, Merrick J, editors. *Children and pain*. Hauppauge, NY: Nova Science Publishers, 2009.
- Snow AL, Weber JB, O'Malley KJ, et al. NOPPAIN: a nursing assistant-administered pain assessment instrument for use in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 240-6.
- Stefano GB, Kushnerik V, Rodriguez M, Bilfinger TV. Inhibitory effect of morphine on granulocyte stimulation by tumor necrosis factor and substance P. *Int J Immunopharmacol* 1994; 6: 329-34.
- Stefano GB, Scharrer B, Smith EM, et al. Opioid and opiate immunoregulatory process. *Crit Rev Immunol* 1996; 16: 109-44.
- Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 1995; 332: 1685-90.
- Taddio A, Ilersich AL, Ipp M, et al.; HELPinKIDS Team. Physical interventions and injection techniques for reducing injection pain during routine childhood immunizations: Systematic review of randomized controlled trials and quasi-randomized controlled trials. *Clin Ther* 2009; 31 (Suppl. B): S48-76.
- Taub DD, Eisenstein TK, Geller EB, et al. Immunomodulatory activity of  $\mu$  and  $\kappa$ -selective opioid agonist. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 360-4.
- Tolis G, Hickey J, Guyda H. Effects of morphine on serum growth hormone, cortisol, prolactin and thyroid stimulating hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 797-800.
- Villanueva MR, Smith TL, Erickson JS, et al. Pain Assessment for the Dementing Elderly (PADE): reliability and validity of a new measure. *J Am Med Dir Assoc* 2003; 4: 1-8
- Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. Validity of parent ratings as proxy measures of pain in children with cognitive impairment. *Pain Manag Nurs* 2005; 6: 168-74.

- Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc* 2003; 4: 9-15.
- Wary B, Doloplus C. Doloplus-2, a scale for pain measurement. *Soins Gerontol* 1999; 19: 25-7.
- Wong D, Baker C. Pain in children: Comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs* 1988; 14: 9-17.
- World Health Organization. *Cancer pain relief and palliative care in children*. Geneva: WHO, 1998.
- Wybran J, Appelboom T, Famacy JP, Govaerts A. Suggestive evidence for morphine and methionine-enkephalin receptors-like on normal blood T lymphocytes. *Immunol* 1979; 123: 1068-70.
- Yaksh TL. Pain after injury: some basic mechanisms. *J Fla Med Assoc* 1997; 84: 16-9.
- Zagonel V, Porzio G, Maltoni M. Quando il dolore è cancro. *Sole-24 ore Sanità, Suppl*, giugno 2009: 42-4.
- Zieglansberger W, Bayerl H. The mechanism of inhibition of neuronal activity by opiates in the spinal cord of cat. *Brain Res* 1976; 115: 111-28.



