



AZIENDA SANITARIA LOCALE N. 15

POLO ONCOLOGICO DI CUNEO

LA SOFFERENZA INUTILE:
un progetto per la valutazione e gestione
della *sofferenza* e del *dolore cronico*
nel *Paziente Fragile*
nell'ASL 15, tra residenzialità e territorio.

**SC Cure Palliative a prevalente valenza oncologica
ASL 15 – Cuneo**

LINEE GUIDA SUL DOLORE CRONICO NON MALIGNO

Seconda Edizione
29/10/2007

(revisione prevista a sei mesi)

Elaborate da:

- 1) Nacca Roberto (Medico S.C. Cure Palliative ASL 15)
- 2) Pellegrino Mauro (MMG)
- 3) Lovera Roberta (MMG)
- 4) Martini Catterina (MMG)
- 5) Martino Roberta (Infermiera S.C. Cure Palliative ASL 15)
- 6) La Ciura Pietro (Direttore S.C. Cure Palliative ASL 15)

DOLORE CRONICO NON MALIGNO

LINEE GUIDA PER L'ASL 15 CUNEO

PREMESSA

Queste linee guida interne alla ASL 15 di Cuneo sono indirizzate al trattamento del dolore cronico nella sua accezione di sintomo perdurante, del quale già siano state cercate e trattate le cause scatenanti, ovvero applicate le linee guida specifiche per le singole sindromi dolorose (alle quali si rimanda).

DEFINIZIONI

Il dolore è definito (IASP – International Association for the Study of Pain) come “un’esperienza sgradevole, sensoriale ed emotiva, associata ad un danno tessutale in atto o potenziale, o descritto in termini di tale danno”.

→ Il dolore è un sintomo ed è pertanto un fatto soggettivo.

Per dolore cronico si intende “un dolore che persiste oltre il normale decorso della malattia acuta che ne ha provocato l’insorgenza o che persista oltre un ragionevole periodo necessario alla guarigione di una lesione o che sia associato a processi patologici cronici che causano dolore continuo o acutizzazioni di dolore nell’arco di mesi o anni”

→ ha perso la funzione di avvertimento/protezione

Distinguiamo:

DOLORE NOCICETTIVO

(determinato dalla stimolazione di terminazioni nervose libere dette nocicettori):

- **SOMATICO** proprio delle strutture di sostegno (ossa, muscoli, tendini) → localizzato
Frequentemente accompagnato da dolore incidente (provocato da movimento e posture...)
- **VISCERALE** proprio dei visceri interni (sierose, organi cavi...) → distribuzione più vaga
Il dolore da organo cavo è detto “COLICO”

DOLORE NEUROPATICO

(dovuto ad un danno o ad un difettoso funzionamento del sistema nervoso sensitivo)

- **CENTRALE** (mielopatie; postictus; Parkinson..)
- **PERIFERICO** (neuropatia diabetica; sindrome trigeminale; herpes zoster; neurinoma da amputazione o sindrome dell’arto fantasma; disordini metabolici..)
 - Allodinia: risposta dolorosa ad uno stimolo non dannoso
 - Iperalgesia: risposta dolorosa eccessiva rispetto all’intensità dello stimolo doloroso
 - Disestesia: sensazione fastidiosa, sgradevole, insolita (es. scossa)

NB. La neuropatia periferica si accompagna spesso a ipostenia, trofia muscolare, fascicolazioni, crampi e iporeflexia tendinea.

Frequentemente accompagnato da Dolore Episodico Intenso (DEI): brevi episodi di dolore parossistico a carattere lancinante o trafittivo.

- **DOLORE PSICOGENO**
(dolore che non è correlabile con un danno tissutale)

RACCOMANDAZIONI

(vedi appendice 1)

VALUTAZIONE INIZIALE

La valutazione iniziale della sintomatologia dolorosa

1. include una attenta anamnesi delle **caratteristiche del dolore (IIIA)**:
 - **INTENSITA'**: quanto è forte? → **scale di valutazione*** (in appendice)
 - **QUALITA' (TIPO)**: come viene descritto? → nocicettivo (somatico? viscerale? sordo? tipo colica?); neuropatico (urente? trafittivo?...)
 - **FREQUENZA**: continuo? discontinuo? ad episodi?
 - **MODALITA' DI INSORGENZA**: quando nell'arco della giornata?
 - **SEDE e IRRADIAZIONE**: dove è avvertito? Si propaga ad altre parti del corpo?
 - **DURATA e ANDAMENTO** nel corso della giornata
 - **FATTORI SCATENANTI**: ci sono dei movimenti, attività, posture che ne provocano l'insorgenza o ne peggiora l'intensità?
 - **FATTORI ALLEVIANTI**: ci sono comportamenti che ne riducono l'intensità o lo fanno cessare?

(un buon orientamento può essere dato dall'acronimo **PORST**:

- **P**alliative/**P**rovocative
 - **Q**uality
 - **R**adiation
 - **S**everity
 - **T**ime)
2. include una descrizione dell'impatto della sintomatologia dolorosa sulla **qualità di vita** e le **relazioni sociali** (attività quotidiana – ADL, sonno, appetito, attività sociali, tempo libero...) (**IIA**)
 3. include una **anamnesi** attenta e completa dei farmaci assunti e degli eventuali **effetti collaterali** riportati (**IIIB**)
 4. include l'anamnesi fisiologica, lavorativa, ambientale, sulle abitudini voluttuarie, sulla spiritualità, sull'accessibilità dei servizi (**IIA**)
 5. deve tenere in attenta considerazione le conoscenze, le opinioni, le attitudini e le strategie adottate dal paziente nei confronti del dolore e della sua gestione. (**IIA**)
 6. include l'anamnesi riguardante l'efficacia di precedenti trattamenti contro il dolore (*sia tradizionali che alternativi*) (**IIIB**)
 7. comprende una attenta **valutazione psicologica** su tono dell'umore, stima di sé, ansia e paure pregresse e legate alla sindrome dolorosa (**IIA**)
 8. include la **valutazione delle funzioni cognitive** soprattutto nel paziente anziano per evidenziare uno stato confusionale nuovo o di recente aggravamento (**IIA**)
 - per i soggetti anziani cognitivamente integri o con deficit cognitivo lieve-moderato le domande vanno poste direttamente al paziente (**IIA**)
 - per gli adulti in stato confusionale, con deficit cognitivo severo o con difficoltà a comunicare la valutazione andrebbe condotta mediante osservazione diretta da parte del medico integrando con il racconto di familiari e/o care giver (**IIA**)

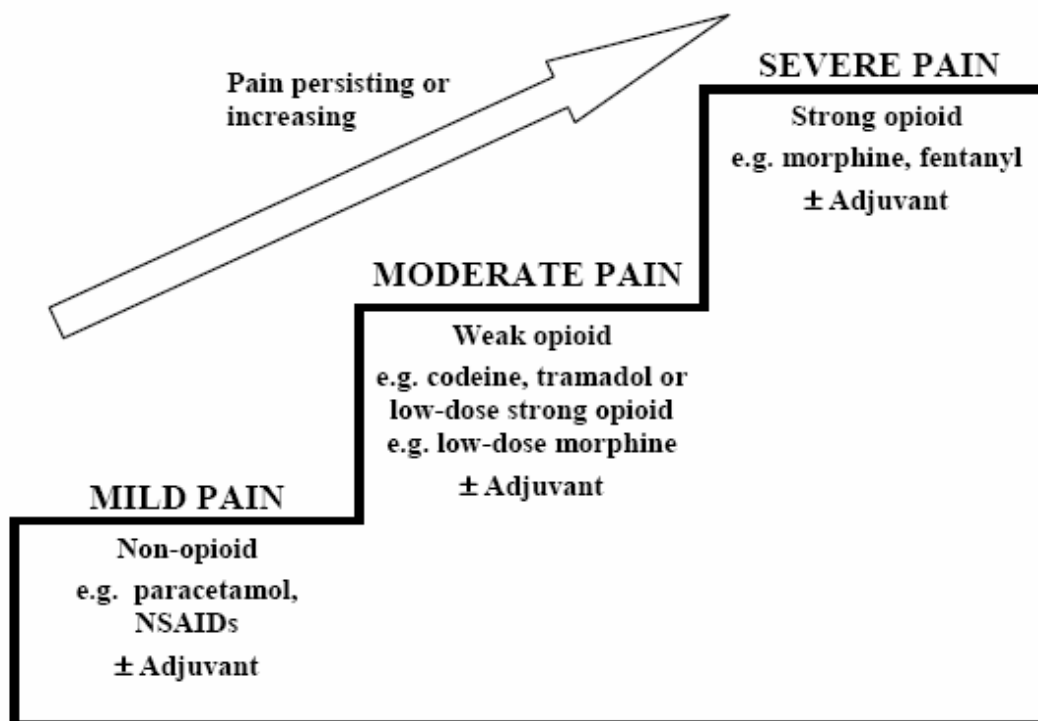
- un comportamento insolito in un paziente con gravi deficit cognitivi indica l'opportunità di una attenta ricerca di presenza di dolore come causa scatenante (IIA)
- 9. include l'osservazione degli eventuali **comportamenti** correlati al dolore durante i movimenti abituali e nella postura (IIA)
- 10. include un attento **esame obiettivo** generale e specifico sulle sedi nelle quali il paziente avverte dolore, comprese quelle di irradiazione (IIIB)
- 11. può richiedere la consulenza di uno **specialista** per un accurato esame del sistema muscolo scheletrico e/o del sistema nervoso (IIIA)
- 12. include l'osservazione della **funzionalità fisica** (ADL, capacità – autonomia al movimento, test di forza...) (IIA)
- 13. valuta la presenza di un **supporto socio-familiare**, identificando il “care giver” (cioè la persona alla quale il paziente delega la propria cura) (IIIB)
- 14. Può indicare l'utilizzo di un **diario del dolore** con regolare registrazione dell'intensità del dolore, dell'uso dei farmaci (soprattutto presi al bisogno), dell'andamento dell'umore, della risposta al trattamento sul dolore e sul recupero della funzionalità (IIIA)
- 15. andrebbe seguita da altre valutazioni periodiche di **follow-up**, nelle quali si devono utilizzare le stesse modalità valutative (ad esempio le stesse scale), per evidenziare miglioramenti, peggioramenti, complicanze, compliance, eventuali nuove situazioni patologiche e nuovi trattamenti (compresi i non farmacologici) (IIIA)

I FARMACI PER IL DOLORE

GENERALI

1. anche per il dolore cronico “benigno” come per il dolore cronico da cancro ha valore la scala analgesica della OMS.
E' il livello del dolore a guidare la scelta del farmaco più adatto al trattamento. (IIIA)

The WHO Analgesic Ladder for Cancer Pain Management



2. i farmaci vanno somministrati alle dosi corrette dosaggio pieno per i FANS e personalizzato per gli oppioidi (IIIB)
3. i farmaci vanno somministrati ad **orari stabiliti e fissi** che tengano conto della farmacocinetica e della farmacodinamica per mantenere un livello costante di analgesia. (IIIB)
4. la via orale è la via di scelta per la somministrazione dei farmaci contro il dolore. Le vie alternative, quando questa risulti impraticabile sono la via **sottocutanea** e quella **endovenosa** (evitare la via intramuscolare) (IIIA)

PARACETAMOLO E ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI

5. il **paracetamolo** è indicato nel dolore lieve
6. il paracetamolo non ha proprietà antinfiammatorie
7. il paracetamolo non ha effetti collaterali tipici dei FANS
8. precauzione all'uso di paracetamolo nell'insufficienza epatica e nell'anziano (ridurre le dosi)
9. porre attenzione alla limitazione all'uso dei FANS. In particolare vanno ridotti i dosaggi nell'anziano e nell'insufficienza renale.
10. Vanno altresì individuate le **controindicazioni** all'uso dei FANS (pregressa ulcera peptica, pregressa emorragia, storia di asma bronchiale...) e l'assunzione concomitante di farmaci o sostanze che ne potenzino i rischi (corticosteroidi, anticoagulanti, altri FANS, alcool...)
11. L'uso cronico dei FANS prevede l'associazione di un **gastroprotettore** (*Inibitore di pompa*)
12. I FANS e il paracetamolo possono essere associati agli oppioidi (deboli e forti) e tra loro per i diversi meccanismi di azione.
13. **Ibuprofene** risulta essere il FANS con minori effetti collaterali, in particolare meno gastrolesivo.
14. Il Ketorolac non andrebbe usato per oltre 3 (- 5 giorni) di seguito per l'alto rischio gastrolesivo.
15. l'uso degli inibitori della COX2 è controindicato nei pazienti con malattie cardiache o stroke e vanno utilizzati con estrema precauzione in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, abitudine al fumo) e in pazienti con vasculopatia periferica. E' comunque raccomandata la dose efficace più bassa e una durata di trattamento più breve possibile. [EMEA. (European medicines agency) e AIFA (agenzia italiana del farmaco)]

OPPIODI DEBOLI

16. gli oppioidi deboli si definiscono così in quanto caratterizzati da un **"effetto tetto"**, per il quale, superato un certo dosaggio, peggiorano gli effetti collaterali senza ottenere maggiore analgesia
17. la **codeina** deve la sua azione analgesica al suo metabolita attivo, la morfina. Nel 10 - 30% dei soggetti di razza caucasica l'enzima che permette tale trasformazione non è presente, per cui su questi soggetti la codeina non ha effetto: per tali ragioni non rappresenta una buona scelta per l'uso cronico.
18. il **tramadolo** pur essendo un oppioide debole per l'"effetto tetto" può avere un ruolo nel trattamento del dolore neuropatico per la sua azione inibitoria del reuptake di serotonina e noradrenalina. (IA)
19. Il tramadolo associato a SSRI può causare una sindrome serotoninergica.
20. va usata **cautela** nel prescrivere tramadolo nel insufficienza renale, nell'insufficienza epatica, nei pazienti a rischio di crisi comiziali e a rischio di ipertensione endocranica.

21. è sconsigliato l'uso "una tantum" degli oppioidi deboli ma va raggiunta una terapia antalgica a base di oppioide debole con copertura nelle 24 ore
22. è sconsigliato usare un oppioide debole come dose al bisogno in una terapia antalgica in cui si sta già facendo uso di un oppioide forte

ADIUVANTI

23. tra i farmaci "adiuvanti" nel trattamento del **dolore neuropatico** si sono rivelati efficaci: gli **antidepressivi triciclici** (ma notevoli sono gli effetti collaterali); gli **NSRI** (inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina) quali la venlafaxina e la duloxetina; alcuni **antiepilettici**, quali la carbamazepina (rischio di mielotossicità!); il **clonazepam** (fortemente sedativo); il **gabapentin** (necessita di una titolazione a dosi progressivamente più alte, fino a quella efficace: tempi relativamente lunghi) e il **pregabalin** (effetti sovrapponibili al gabapentin, ma non necessita di titolazione). Risultati controversi sono stati ottenuti con il **valproato di sodio**.
24. In particolare:
 - Gli antidepressivi triciclici, Venlafaxina, Duloxetina, Gabapentin e Pregabalin sono efficaci sulla **polineuropatia** (ad eccezione di quella HIV correlata) (**IA**)
 - Gli antidepressivi triciclici, Gabapentin e Pregabalin sono efficaci nella **nevralgia postherpetica (IA)**
 - La Carbamazepina è efficace nella **nevralgia del trigemino (IA)**. In alternativa può essere proposto il **Baclofene (III C)**
 - Gabapentin e pregabalin o antidepressivi triciclici sono efficaci nel **dolore postictale** o da **lesioni midollari** (dolore neuropatico centrale) (**IIB**)
 - Amitriptilina e venlafaxina (e duloxetina) possono avere un ruolo nel dolore neuropatico **post-traumatico e post-chirurgico (III C)**
 - Amitriptilina è inefficace nella **sindrome dell'arto fantasma (IIB)** mentre può avere un ruolo il gabapentin (**III C**)
25. tra gli **steroidi** quelli che risultano avere maggior potenza antinfiammatoria ed antiedemigena sono il desametasone, il betametasone e il metilprednisolone. Tuttavia i corticosteroidi non andrebbero utilizzati per tempi lunghi e devono essere sospesi (se necessario *scalando* nel tempo la dose) possibilmente non oltre la settimana qualora non si fossero dimostrati efficaci.
26. I **difosfonati** trovano attualmente indicazione antalgica solo per il dolore oncologico (metastasi ossee). Il loro uso nel paziente con documentate fratture da osteoporosi ha un significato preventivo di ulteriori fratture e non antalgico, sebbene questo effetto sia verosimile.

OPPIOIDI MAGGIORI

27. gli oppioidi maggiori sono così detti per l'assenza di "effetto tetto"
28. gli oppioidi hanno dimostrato efficacia nel trattamento sia del dolore nocicettivo che – solo alcuni - di quello neuropatico (**IA**) ma per molti autori il loro uso nel dolore cronico non maligno va riservato a quei pazienti per i quali tutti gli altri tentativi terapeutici hanno fallito
29. L'obiettivo della terapia a lungo termine con oppioidi nel paziente non oncologico dovrebbe includere sia il controllo del dolore, sia il miglioramento delle funzioni psicofisiche (funzione cognitiva, mobilità, cura di sé, sonno, funzione sessuale, disturbi emozionali, attività lavorativa e ludica...) (**IA**)
30. All'impostazione di una terapia con oppioidi è utile una discussione con il paziente finalizzata al consenso informato e all'educazione all'uso di tali farmaci. Di tale discussione è consigliato di lasciare traccia in cartella (**II -III C**)

31. Molti degli effetti collaterali si riducono nel tempo a causa della tolleranza e possono essere previsti e pretrattati **(IIA)**
32. Il paziente che assume oppioidi va sottoposto a **profilassi anti-stipsi (IA)** con regime dietetico, buona idratazione, deambulazione ed esercizio e lassativi, se non controindicati (senna, docusato...) **(IA - IIIB)**, che vanno aumentati fino a ottenimento di regolarità dell'alvo (IIIA) fino all'uso di clisteri o della rimozione manuale delle feci (es. fecaloma)
33. La **senna** risulta essere il migliore rimedio alla stipsi da oppioidi: il dosaggio va personalizzato **(IIIB)**.
34. All'inizio della terapia con oppioidi deve essere intrapresa con cura la **titolazione** del farmaco prescelto (valutazione della dose minima efficace nelle 24 ore mediante farmaci a rapido rilascio e breve durata d'azione) **(IA)** La dose di oppioidi per ciascun paziente dovrebbe essere titolata individualmente per ottenere il massimo della analgesia con il minimo di effetti collaterali **(IIIB)**
35. La titolazione deve tener conto anche del dolore improvviso (DEI) **(IA)**
36. La titolazione deve tener conto delle specifiche caratteristiche del singolo individuo (particolarità farmacocinetiche e farmacodinamiche in popolazioni particolari, come ad es. gli anziani, gli epatopatici, i neuropatici...) **(IIIA)**
37. La dose è aumentabile del 25-50% nelle 24 ore **(IIIA)**
38. si può aumentare il dosaggio dell'oppioidi maggiore fino all'insorgenza di effetti collaterali
39. La **rotazione** (cioè il passaggio) da un oppioidi all'altro può migliorare l'efficacia della terapia a lungo termine **(IIB)**
40. Quando si ruota ad altro oppioidi si raccomanda generalmente di **diminuire** la dose equianalgesica **del 30%** a causa della non completa tolleranza crociata. **(IIIA)**
41. prevedere una **dose di sicurezza** per il **dolore episodico intenso** dovrebbe essere **1/5 – 1/6** della dose totale delle 24 ore **(IIIB)**
42. I pazienti che ricevono oppioidi agonisti non dovrebbero assumere contemporaneamente farmaci agonisti-antagonisti a causa del rischio di arrecare una sindrome di astinenza e esacerbazione del dolore **(IIB)**
43. Il consumo giornaliero della dose di sicurezza può essere un indicatore dell'adeguatezza della dose delle 24 ore (cioè del farmaco a rilascio prolungato).
44. per alleviare il dolore di chi svolge numerose attività può essere necessario un maggior dosaggio di farmaco rispetto a quanto necessario nei periodi di riposo.
45. le formulazioni a rilascio controllato e in particolare le formulazioni transdermiche vanno riservate a pazienti già titolati e rispondenti alla medesima dose per un soddisfacente periodo di osservazione. **(IIIA)**
46. L'**ossicodone** è l'unico oppioidi che si è dimostrato efficace nella **polineuropatia periferica (IA)**
47. **Ossicodone, morfina e metadone** si sono rivelati efficaci nella **nevralgia postoperatoria (IA)**
48. Nel dolore neuropatico di qualsiasi origine gli oppioidi possono essere usati come seconda-terza linea dopo il fallimento di altri tentativi terapeutici **(IIIC)**
49. il **metadone** andrebbe gestito da specialisti (anestesisti o esperti in cure palliative) che ne facciano correntemente uso, per via del rischio di importante accumulo. **(IIIB)**
50. Il **Fentanyl trans mucoso** è riconosciuto come l'oppioidi di elezione per il trattamento del dolore episodico intenso (DEI) **(IA)**
51. Interventi specifici per trattare gli effetti collaterali della terapia con oppioidi sono generalmente efficaci **(IIB)**
52. L'obnubilamento e la confusione mentale dovute alla tossicità da oppioidi dovrebbe essere gestita riducendo la dose, garantendo una adeguata **idratazione** (e trattando agitazione e confusione con **neurolettici** come l'haloperidolo) **(IIIC)**

53. I pazienti sottoposti ad oppioidi vanno monitorati con controlli clinici periodici sia riguardo l'efficacia del farmaco, sia alla ricerca di eventuali effetti collaterali. Durante tali controlli è bene informarsi su eventuali altri farmaci (in particolare altri oppioidi) prescritti da altri medici. **(III A)**
54. Situazioni quali ansia, depressione, lutto... potrebbero condurre il paziente ad un uso improprio dell'oppioide **(III A)**
55. Se l'oppioide mostra mancanza di efficacia o se il paziente desidera cesare tale trattamento scalare gradatamente la dose **(III C)**
56. **controindicazioni assolute** all'uso degli oppioidi nel dolore cronico sono essenzialmente **legali** (devianza attiva nei riguardi di sostanze stupefacenti) **(III A)**
57. **controindicazioni relative** sono: instabilità psichica, effetti collaterali difficili da gestire, scarsa compliance, apnee notturne, storia di tossicodipendenza non attiva, scarsa efficacia. **(III C)**
58. nel caso di pregressa tossicodipendenza andrebbe consultato uno specialista del SERT **(III C)**
59. L'assunzione ripetuta di oppioidi nel contesto del trattamento del dolore solo raramente causa dipendenza e l'astinenza si può verificare solo a causa di una brusca interruzione del trattamento.
60. Il disagio personale del medico nel prescrivere un oppioide è una valida ragione per affidare il paziente ad un collega che abbia maggiore esperienza nella gestione del dolore cronico

RISULTATO

61. considerare il miglioramento della funzione sociale e fisica come risultato dell'analgesia: accontentarsi di una analgesia discreta se si ottiene un buon recupero delle funzionalità **(III B)**
62. considerare la terapia farmacologica come una delle strategie in atto **(III B)**
63. rivedere in maniera programmatica il paziente per "fare il punto" della situazione, utilizzando la medesima scala di valutazione iniziale. **(III A)**

IL "QUARTO SCALINO"

64. comprende gli approcci più invasivi e tecnologici, delegati a **specialisti** (raccomandazioni specifiche all'uso delle singole tecniche):
 - > **Anestesiologico** (infiltrazioni punti trigger, spinali..., blocco neurale, ~~in~~ infusione intratecale)
 - > **Neurostimolazione**
 - > **Chirurgia** (neurolisi. Neurotomia periferica, rizotomia, cordectomia...)
65. va preso in considerazione quando:
 - a. il dolore è resistente alle terapie conservative realizzate in maniera corretta (farmaci congrui, alle dosi terapeutiche e non sottodosati)
 - b. il controllo del dolore è ottenuto con tecniche conservative ma a prezzo di effetti collaterali non accettabili
 - c. è presente una sindrome dolorosa per la quale esiste una tecnica chirurgica congrua eziologicamente proponibile
 - d. esiste la possibilità di un trattamento chirurgico mirato ad eliminare la patologia di base.
66. la proposta di un trattamento compreso nel "quarto scalino" va discussa alla luce del rapporto costo-beneficio e considerata in riferimento a evidenze cliniche ed eziologiche e non nei termini di "ultima ratio" per i "casi impossibili".

LE TERAPIE COMPLEMENTARI

(possono essere efficaci nell'alleviare il dolore. Esistono alcune specifiche revisioni sistematiche, nessuna delle quali al momento ne evidenzia una chiara efficacia):

67. terapia occupazionale
68. fisioterapia
69. TENS ← (qualche evidenza in senso di utilità)
70. agopuntura ← (qualche evidenza in senso di utilità)
71. counseling psicologico e spirituale
72. tecniche di rilassamento
73. approcci "alternativi"

SOMMARIO delle APPENDICI

1. qualità delle evidenze e forza delle raccomandazioni
2. scale di valutazione
3. farmaci per il dolore
4. tabella di conversione degli oppioidi

BIBLIOGRAFIA (in ordine alfabetico)

1. American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute and chronic pain. 5th edition, 2003
2. Buonocore M, Bonezzi C. Uso dei farmaci antiepilettici in terapia antalgica. Salerno: Momento Medico, 1999.
3. Buonocore M. Uso dei miorilassanti nella terapia antalgica. Salerno: Momento Medico, 1998.
4. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination of oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a randomized multicenter, placebo controlled trial. J Rheumatol 1999; 26: 862-869.
5. Chou R, Clark E, Helfand M. Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review. J Pain Symptom Manage 2003;26:1026-48
6. Colombo GL, Vinci M. Considerazioni farmacoeconomiche nel trattamento del dolore cronico di grado moderato-intenso. G Gerontol 2004; 52: 126-29.
7. De Angelis C.: Pain management, JAMA, 290: 2480-81, 2003
8. DelleMijn PL. Prolonged treatment with transdermal fentanyl in neuropathic pain. J Pain Symptom Manage 1998; 16: 220-229.
9. Dühmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JRF. Tramadol for neuropathic pain. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2.
10. F. Coluzzi, M. Pappagallo: Opioid therapy for chronic noncancer pain: practice guidelines for initiation and maintenance of therapy; Minerva anestesologica, lug-ago 2005, vol. 71, N. 7-8, pag 425-433
11. Federation of State Medical Boards of the United States Inc. Model guidelines for the use of controlled substances for the treatment of pain. Euless, Tex. Federation of State Medical Boards of the United States Inc; 1998.
12. Fentanil transdermico. Informazioni sui farmaci 1997; 21: 7.
13. Haavik PE. Codeine is a prodrug-the active agent is morphine. Tidsskr Nor Laegeforen 2000; 120(9):1080.

14. Hochberg MC et al. Linee guida per il trattamento dell'osteoartrite secondo l'American College of Rheumatology. *Arthritis & Rheumatism* 1995; 58(11):1516-35.
15. ICSI (institute for clinical systems improvement). Health Care Guidelines: assesment and management of chronic pain, nov. 2005 www.icsi.org
16. Jovey RD, et al: Use of opioid analgesics for the treatment of chronic non-cancer pain – a consensus statement and guidelines from the Canadian pain society 2002; *Pain Res Manage Vols Suppl A Spring* 2003
17. Lee A et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on postoperative renal function: a meta-analysis. *Sydney, Australia Anaesth Intensive Care* 1999; 27(6):574-80.
18. Lee CR. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993; 46(2):313-40.
19. Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician* 2005; 71:483-90.
20. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A. et al.: Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002;94:832-9
21. Ministero della Salute: Panorami e percorsi: come utilizzare i farmaci analgesici oppiacei nella terapia del dolore, *Bollettino di Informazione sui Farmaci*, 119-25, 2003
22. ministry of health of singapore: clinical practice guidelines 2003 www.gov.sg/moh/pub/cpg/cpg.htm
23. Mitka M. Experts debate widening use of opioid drugs for chronic nonmalignant pain. *JAMA* 2003; 289:2347-8
24. Onghena, P. and Van Houdenhove, B., 1992. Antidepressant induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 49, pp. 205–219
25. Oxford textbook of palliative medicine. Third edition 2004
26. Pain Management Reference Guide: Assess Believe Control. Orlando Regional Healthcare. Aprile 2003
27. Portenoy RK. Opioid Therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *J. Pain Symp. Manag.* 1996; 11(4): 203-217.
28. Roth S, Fleischmann RM, Burch F, et al. Around-the-clock controlled release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 853-860.
29. Serpell MG; Neuropathic pain study group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002; 99: 557-66
30. Skaer LT Practice guideline for transdermal opioids in malignant pain. *Drugs*, 2004 ;64: 2629-2638
31. The Canadian pain society: <http://www.medicine.dal.ca/cps/>. 1998
32. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the management of opioid therapy for chronic pain
33. Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50:1837-41.
34. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.
35. American Academy of Physician. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic pain, 2005.
36. Elliot Am, Smith BH, Smith WC, et al.: Changes in chronic pain severity over time: the chronic pain grade as a valid measure. *Pain* 2000;88:303-08
37. Wisconsin Medical society. Guidelines for the assesment and management of chronic pain. *BMJ* 2004;103:15-43
38. www.palliativedrugs.com
39. N. Attal, G. Cruccu; M. Haanpaa, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006, 13:1153-1169