



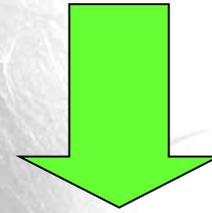
Istituto Giannina Gaslini
GENOVA



IL DOLORE FISICO e la “SOFFERENZA” nel BAMBINO



Dolore in età pediatrica



- Dolore da procedura
- Dolore acuto
- **DOLORE CRONICO**
- **DOLORE da CANCRO**
- Dolore **TERMINALE**

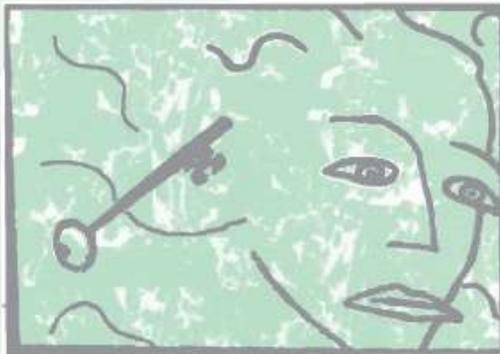


Linee guida OMS

1998

2000

CONVEGNO NAZIONALE Controllo del Dolore nel Bambino



Sabato 19 Febbraio 2000
Magazzini del Cotone
Sala Scirocco
Libeccio Modulo 8 3° piano
Porto Antico
Via al Porto Antico
16128 Genova

Presentazione delle:
Linee Guida
della Organizzazione
Mondiale della Sanità sul
Dolore da Cancro e le Cure
Palliative nel Bambino

in collaboration with the
International Association
for the Study of Pain



L. Manfredini





Linee guida secondo OMS

- **Aumentare le ore di sonno**
- **Eliminare il dolore a riposo**
- **Eliminare il dolore incidente**
- **La terapia deve coprire le 24 ore**
- **I farmaci vanno somministrati ad orari fissi e ad intervalli regolari**
- **La via di somministrazione deve essere la meno invasiva**
- **Il farmaco deve essere utilizzato alla dose minima efficace**
- **Gli effetti collaterali vanno prevenuti**



VALUTARE il BAMBINO

Condurre un esame fisico
Determinare le cause primarie del dolore
Valutare le cause secondarie
(ambientali ed interne)

SVILUPPARE un PIANO di TRATTAMENTO
(con terapie antineoplastiche, se disponibili)

FARMACI ANALGESICI ed **ALTRE TERAPIE**
“secondo la scala”
“secondo l’orologio”
“secondo vie appropriate”
“secondo il bambino”
supportive
comportamentali
fisiche
cognitive

RENDERE EFFETTIVO il PIANO

**VALUTARE il BAMBINO regolarmente e
REVISIONARE il PIANO se necessario**





“... se vuoi imparare onestamente, ascolta.

***Non appena** sarai al capezzale del malato, domandagli se per caso sente dolore da qualche parte; e se dirà che prova un certo dolore, torna a domandargli se il dolore è acuto o meno, continuo o intermittente.*

***Poi** gli tasterai il polso ... “*

Scuola Salernitana – X secolo



Ascoltare e credere ai bambini

Anche se capaci di identificare accuratamente sede e intensità del dolore, i bambini possono non potere o non volere mostrare dolore a causa di:

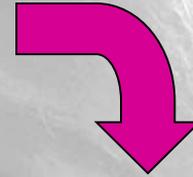


**età
grado di sviluppo
capacità mentale
capacità fisica
gravità della malattia
cronicità della malattia
stato emozionale
lingua
cultura
paura degli aghi
ecc...**



Stai attento a qualsiasi segnale di dolore

I bambini possono utilizzare isolamento e distacco come strumenti di protezione, o reagire al dolore con uno stato depressivo piuttosto che esprimere verbalmente il dolore.



Perciò i professionisti sanitari devono avere un elevato grado di attenzione al dolore.

Un' iporeattività può esprimere dolore severo associato a depressione, astenia, condizioni generali gravissime, uso di sedativi o ipnotici.

Pausa delle procedure, dolore acuto, strategie di adattamento possono esprimersi anche con comportamenti passivi oltre che attivi. Non ci sono significative differenze nella percezione del dolore tra comportamento attivo e passivo.



Cura individualizzata

Prima di prendere decisioni sulla cura, nel rispetto degli interessi individuali del bambino, tener conto di cultura, retroterra e ambiente, personali e familiari.



La valutazione più valida considera il contesto in cui sono analizzati i parametri del dolore, piuttosto che utilizzare scale isolate.



Valuta e registra il dolore acuto a intervalli regolari

Gli intervalli sono variabili secondo le situazioni: dopo chirurgia maggiore il dolore andrebbe valutato almeno ogni 2 ore nelle prime 24 ore e ogni 4 ore in seguito.



Le valutazioni devono essere più frequenti se il dolore è mal controllato.

Valuta il dolore del bambino quando lo sottoponi alle altre valutazioni di routine, per evitargli inutile disturbo.

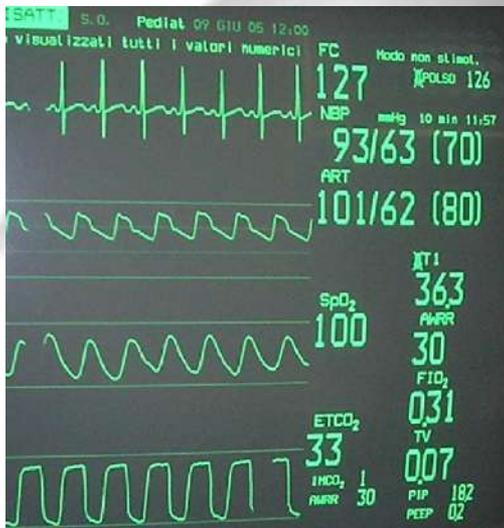


Il controllo del dolore dovrebbe comprendere pratiche delicate, che arrechino il minimo disturbo al bambino.



Usa parametri fisiologici (frequenza cardiaca e respiratoria)
**ma solo in aggiunta a self-report e a
parametri comportamentali per stabilire se il
bambino ha dolore.**

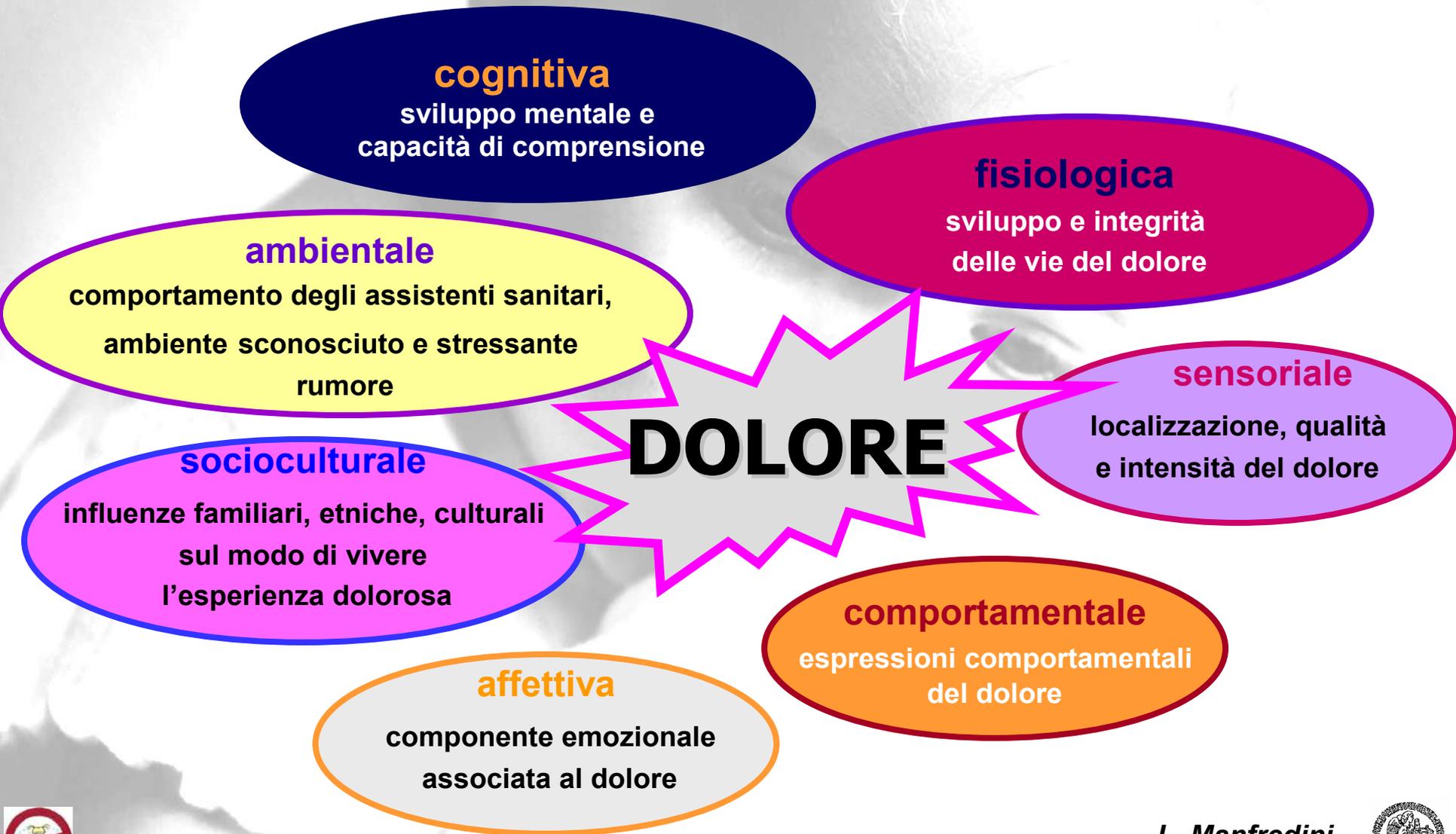
**Le variazioni dei parametri
fisiologici sono troppo simili
a quelle che si associano ad
ansia e paura.**



**Non sono accertate
affidabilità, validità,
specificità, sensibilità,
applicabilità pratica di tali
misure, particolarmente nel
postoperatorio.**

**I parametri fisiologici non bastano da soli a valutare il dolore
nel bambino, ma sono parte di un approccio globale che
comprende anche self-report e parametri comportamentali.**

Le 7 dimensioni della valutazione del dolore



Strumenti di valutazione del dolore nel bambino



La valutazione del dolore dovrebbe comprendere l'uso di una scala .
Questa andrà validata a:

- self-report del bambino
- valutazione dei genitori
- valutazione del personale sanitario



... non si può trattare il dolore se prima non si misura !!!

1. E' sempre possibile misurare il dolore
2. Utilizzare scale validate
3. Quanto il dolore è presente per un periodo prolungato, anche gli indici comportamentali e fisiologici possono essere ingannevoli e non è possibile valorizzare i cambiamenti comportamentali.
4. La valutazione del dolore deve essere effettuata per valutare l'efficacia di interventi analgesici comportamentali, non-farmacologici e farmacologici.



Scale di

Valutazione





SCALA FLACC

	0	1	2
FACCIA	Espressione neutra	Smorfie saltuarie, sopracciglia aggrottate	Tremolio del mento frequente, mandibola serrata
GAMBE	Rilassate, in posizione normale	Muscoli contratti, movimento continuo	Gambe flesse, retratte
ATTIVITA'	Tranquillo, in posizione normale, si muove facilmente.	Irrequieto, agitato, si gira da un lato all'altro	Rigido, inarcato, movimenti spasmodici
PIANTO	Non piange (sveglio, o addormentato)	Geme, si lamenta occasionalmente	Piange, urla, singhiozza
CONSOLABILITÀ	Tranquillo, rilassato	Rassicurato dal contatto e dalle parole, distraibile	Difficilmente consolabile, non si calma

Scale di



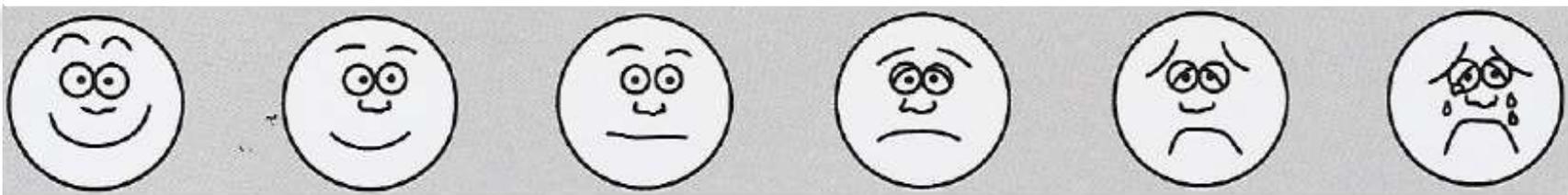


Scala FLACC (neonato e bambino < 3 anni)

CATEGORIA	PUNTEGGIO		
	0	1	2
VOLTO	Espressione neutra o sorriso	Smorfie occasionali o sopracciglia corrugate, espressione distaccata, disinteressata	Da frequente a costante aggrottamento delle sopracciglia, bocca serrata, tremore del mento
GAMBE	Posizione normale o rilassata	Si agita, è irrequieto, teso	Scalcia, o raddrizza le gambe
ATTIVITÀ	Posizione quieta, normale, si muove in modo naturale	Si contorce, si dondola avanti e indietro, teso	Inarcato, rigido o si muove a scatti

Scalini

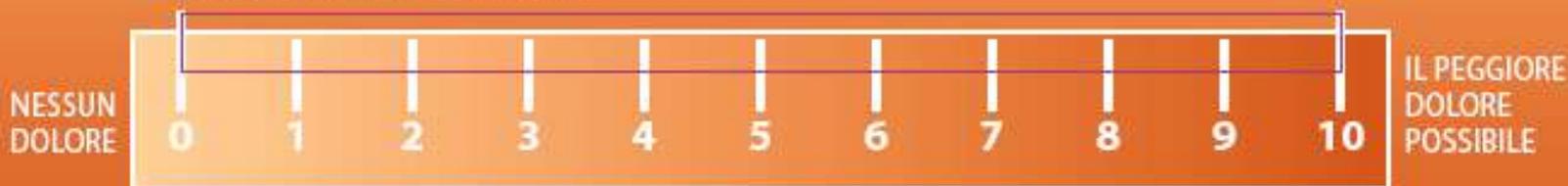
SCALA FACCETTE DI WONG/BAKER



0 nessun male 2 un po' di male 4 un po' più di male 6 ancora più male 8 molto più male 10 il peggior male possibile

Used with permission 2010. Copyright Mosby

Scala numerica (≥ 8 anni)



Used with permission 2010. M. McCaffery





Scala FLACC (neonato e bambino < 3 anni)

CATEGORIA	PUNTEGGIO		
	0	1	2
VOLTO	Espressione neutra o sorriso	Smorfie occasionali o sopracciglia corrugate, espressione distaccata, disinteressata	Da frequente a costante aggrottamento delle sopracciglia, bocca serrata, tremore del mento
GAMBE	Posizione normale o rilassata	Si agita, è irrequieto, teso	Scalcia, o raddrizza le gambe
ATTIVITÀ	Posizione quieta, normale, si muove in modo naturale	Si contorce, si dondola avanti e indietro, teso	Inarcato, rigido o si muove a scatti
PIANTO	Assenza di pianto (durante la veglia o durante il sonno)	Geme o piagnucola, lamenti occasionali	Piange in modo continuo, urla o singhiozza, lamenti frequenti
CONSOLABILITÀ	Soddisfatto, rilassato	È rassicurato dal contatto occasionale, dall'abbraccio o dal tono della voce, è distraibile	Difficile da consolare o confortare

Used with permission 2010, University of Michigan

Ognuna delle cinque categorie Volto (V); Gambe (G); Attività (A); Pianto (P); Consolabilità (C) viene conteggiata da 0 a 2, con un punteggio totale da 0 a 10

Valutazione

Scale di

Scala



0
nessun
male

SCALA NUMERICA

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Scala



0

NESSUN DOLORE

IL PEGGIORE DOLORE POSSIBILE



Principali segni comportamentali di dolore nel bambino

	Dolore BREVE DURATA	Dolore PERSISTENTE
Pianto	+	
Espressioni facciali di disagio	+	
Disturbi motori (localizzati, generalizzati)		+
Mancanza di interesse per l'ambiente		+
Difficoltà di concentrazione		+
Disturbi del sonno		+



“La valutazione del dolore ed il suo trattamento sono indipendenti, ma ciascuno dei due aspetti è sostanzialmente inutile senza l’altro”

Myron Yaster
(Jhons Hopkins University - Baltimora)



VALUTARE il BAMBINO

Condurre un esame fisico
Determinare le cause primarie del dolore
Valutare le cause secondarie
(ambientali ed interne)

SVILUPPARE un PIANO di TRATTAMENTO
(con terapie antineoplastiche, se disponibili)

FARMACI ANALGESICI ed **ALTRE TERAPIE**
“secondo la scala”
“secondo l’orologio”
“secondo vie appropriate”
“secondo il bambino”

supportive
comportamentali
fisiche
cognitive

RENDERE EFFETTIVO il PIANO

**VALUTARE il BAMBINO regolarmente e
REVISIONARE il PIANO se necessario**



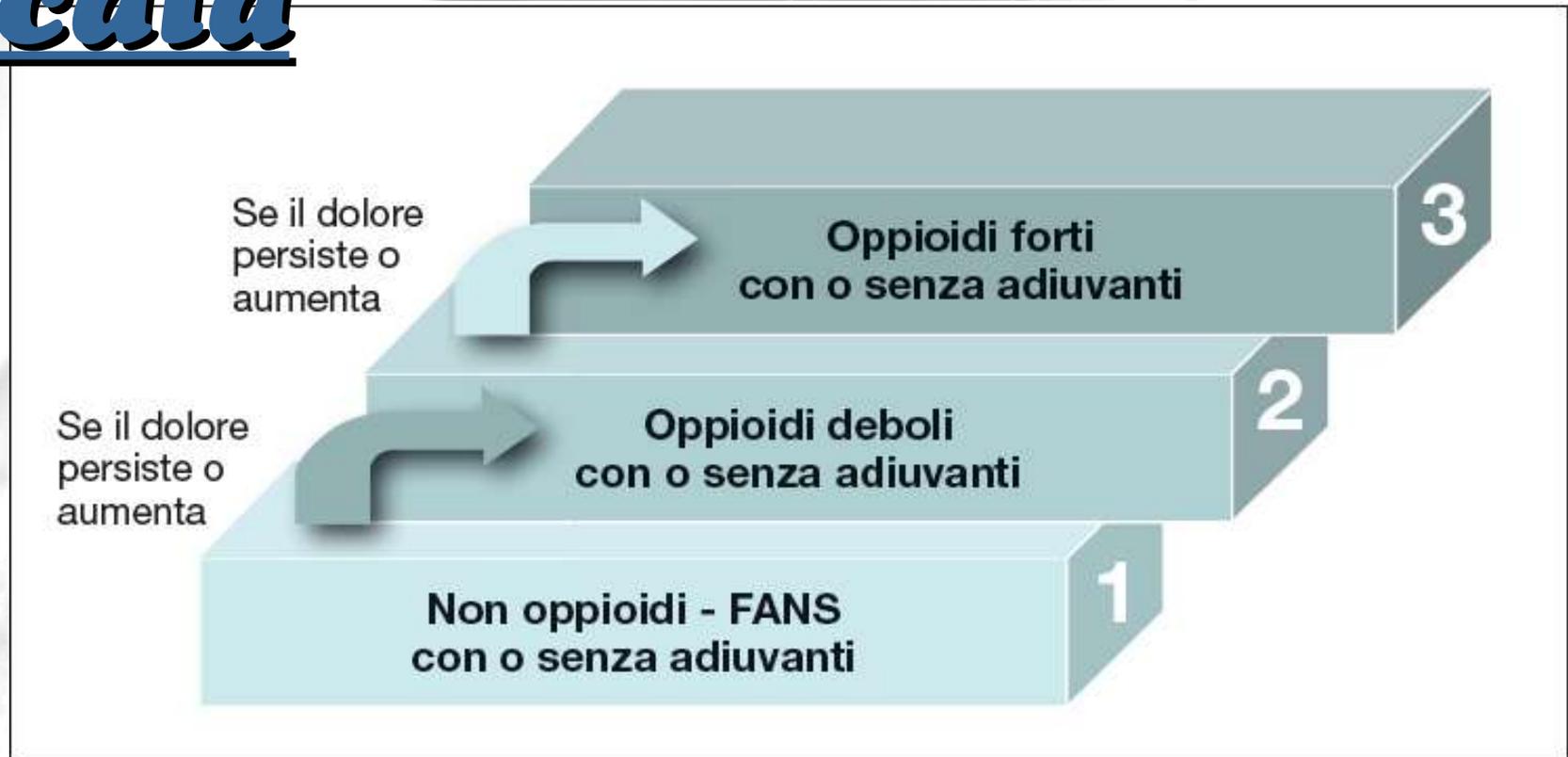
I principi del trattamento farmacologico del dolore secondo l'OMS

SOMMINISTRARE I FARMACI:

- 1. Secondo la *scala***
- 2. Secondo l'*orologio***
- 3. Secondo la *via più appropriata***
- 4. Secondo il *bambino***

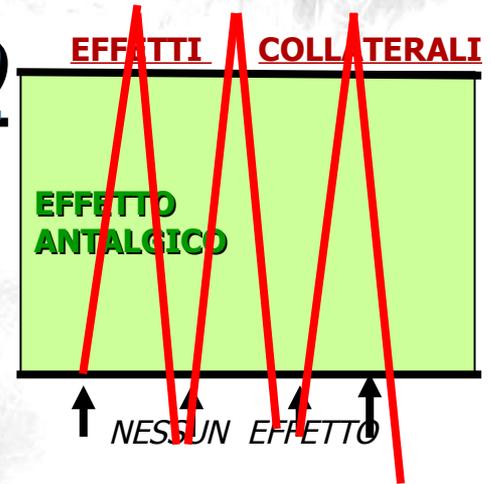


Secondo la scala

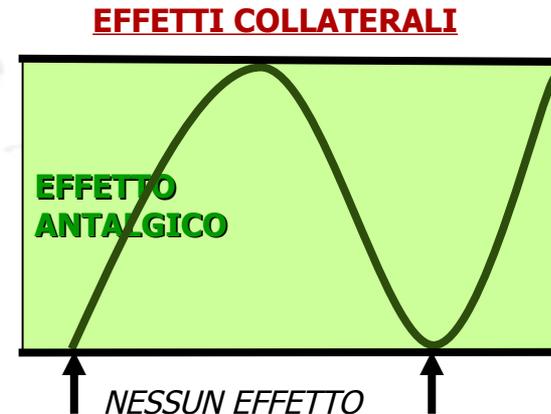


Secondo l'orologio

Nel dolore continuo l'analgésico va dato **secondo l'orologio** (a intervalli regolari) con possibilità di una dose di salvataggio (**rescue dose**) in caso di intensificazione del dolore, oppure in **infusione continua**.



al BISOGNO



ad ORARI FISSI

L. Manfredini



Secondo la via più appropriata

I farmaci vanno somministrati secondo la **via più appropriata**: più semplice, più efficace, meno dolorosa.



- Le iniezioni intramuscolari vanno il più possibile evitate, perché dolorose e terrorizzanti.
- La via rettale, se possibile, è discretamente tollerata.



Secondo il bambino

**Lo schema di
trattamento deve
essere adattato
secondo il singolo
bambino**

Età

Peso

**Malattie respiratorie
cardiocircolatorie
neurologiche**

Epatopatia

Nefropatia

Allergie

Farmaci analgesici:

Peculiarità del neonato

- Metabolismo
- Variabilità interindividuale



1. Metabolismo



- una più bassa clearance epatica;
- una ridotta clearance renale;
- un minore legame con le proteine plasmatiche;
- un maggiore volume di distribuzione;
- una aumentata permeabilità della barriera ematoencefalica



Secondo la scala



Linee-guida dell'OMS 2012

- scala a 2 gradini:
 - 1 gradino:(lieve e mod)
PARACETAMOLO/FANS
 - 2 gradino: (dolore forte)
MORFINA

non piu' CODEINA



WHO
guidelines on
the pharmacological
treatment of persisting
pain in children with
medical illnesses



3.2.1 The first step: mild pain

Recommendations

2. Paracetamol and ibuprofen are the medicines of choice in the first step (mild pain).
3. Both paracetamol and ibuprofen need to be made available for treatment in the first step.
Strong recommendations, low quality evidence

3.2.2 The second step: moderate to severe pain

If pain severity associated with a medical illness is assessed as moderate or severe, the administration of a strong opioid is necessary. Morphine is the medicine of choice for the second step, although other strong opioids should be considered and made available to ensure an alternative to morphine in case of intolerable side-effects.

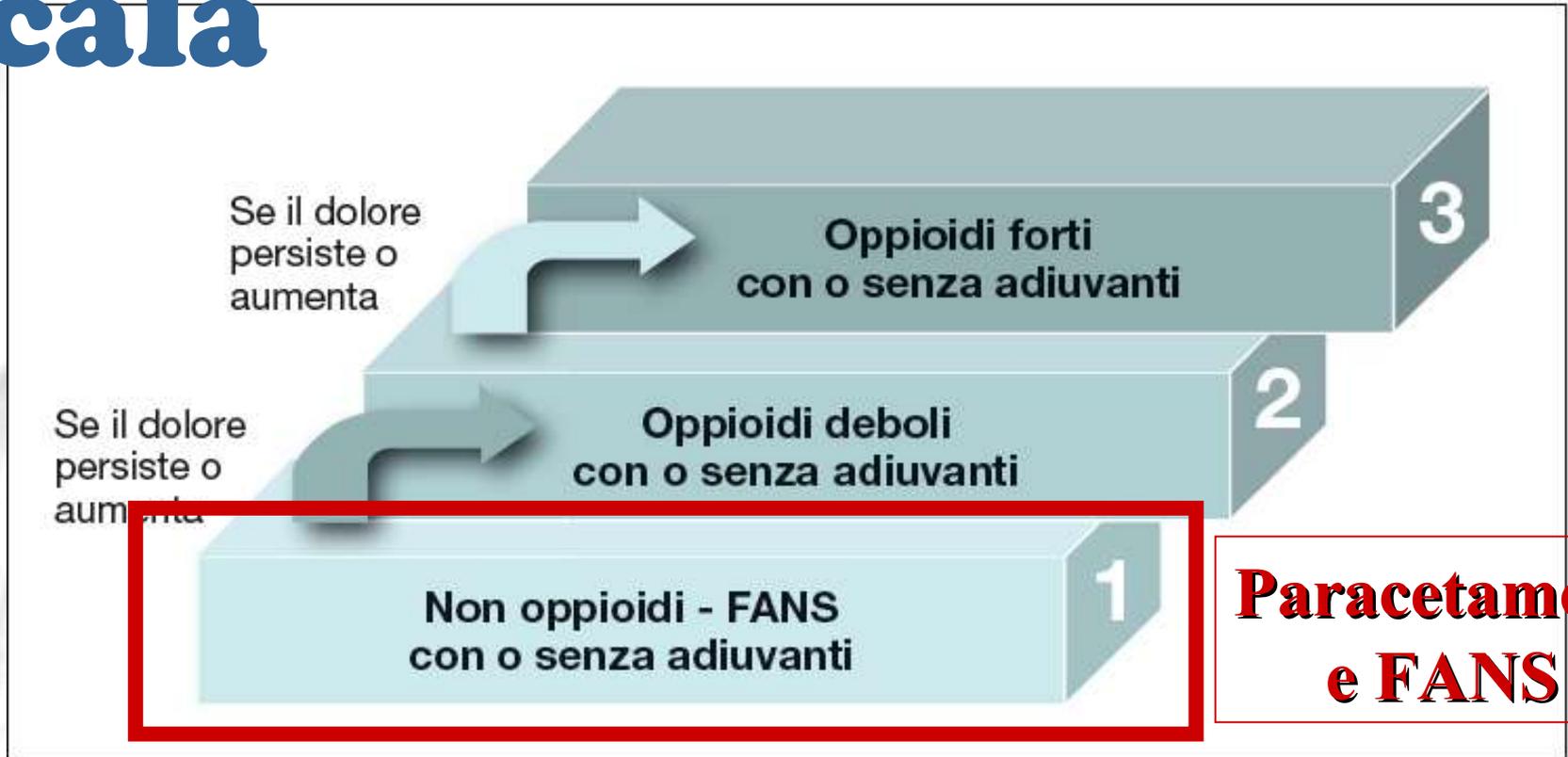
3.7 Choice of strong opioids

Recommendations

5. Morphine is recommended as the first-line strong opioid for the treatment of persisting moderate to severe pain in children with medical illnesses.
6. There is insufficient evidence to recommend any alternative opioid in preference to morphine as the opioid of first choice.
7. Selection of alternative opioid analgesics to morphine should be guided by considerations of safety, availability, cost and suitability including patient-related factors.
Strong recommendations, low quality of evidence



Secondo la scala



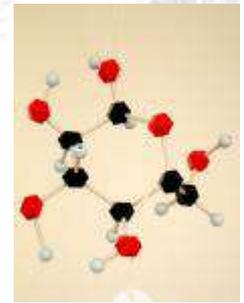
Paracetamolo



- ✓ **Effetto antipiretico**
- ✓ **Effetto analgesico**
- ✓ **Azione anti PG centrale**
- ✓ **Azione sui recettori NMDA spinali**
- ✓ **Azione serotoninergica centrale**

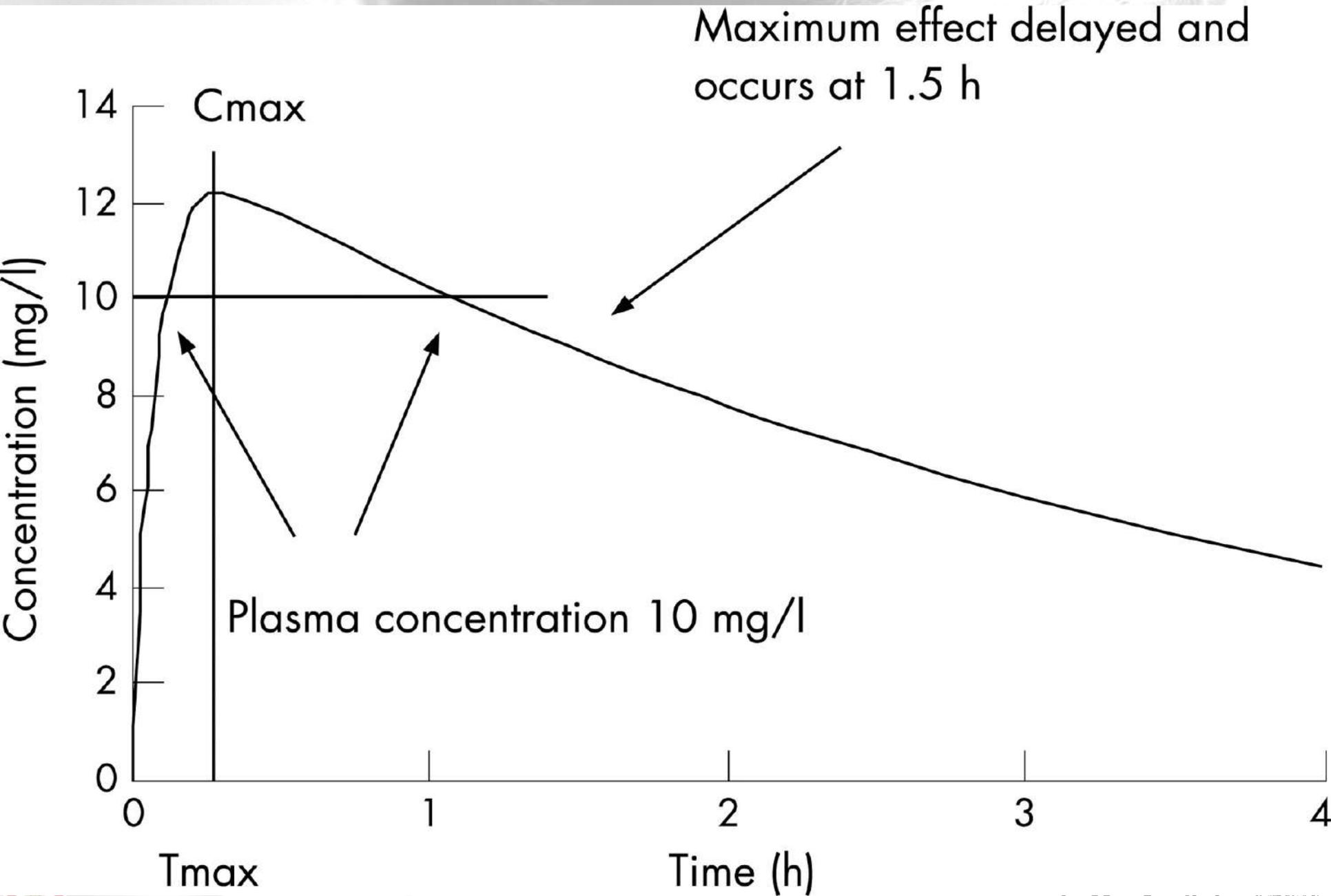


Paracetamolo



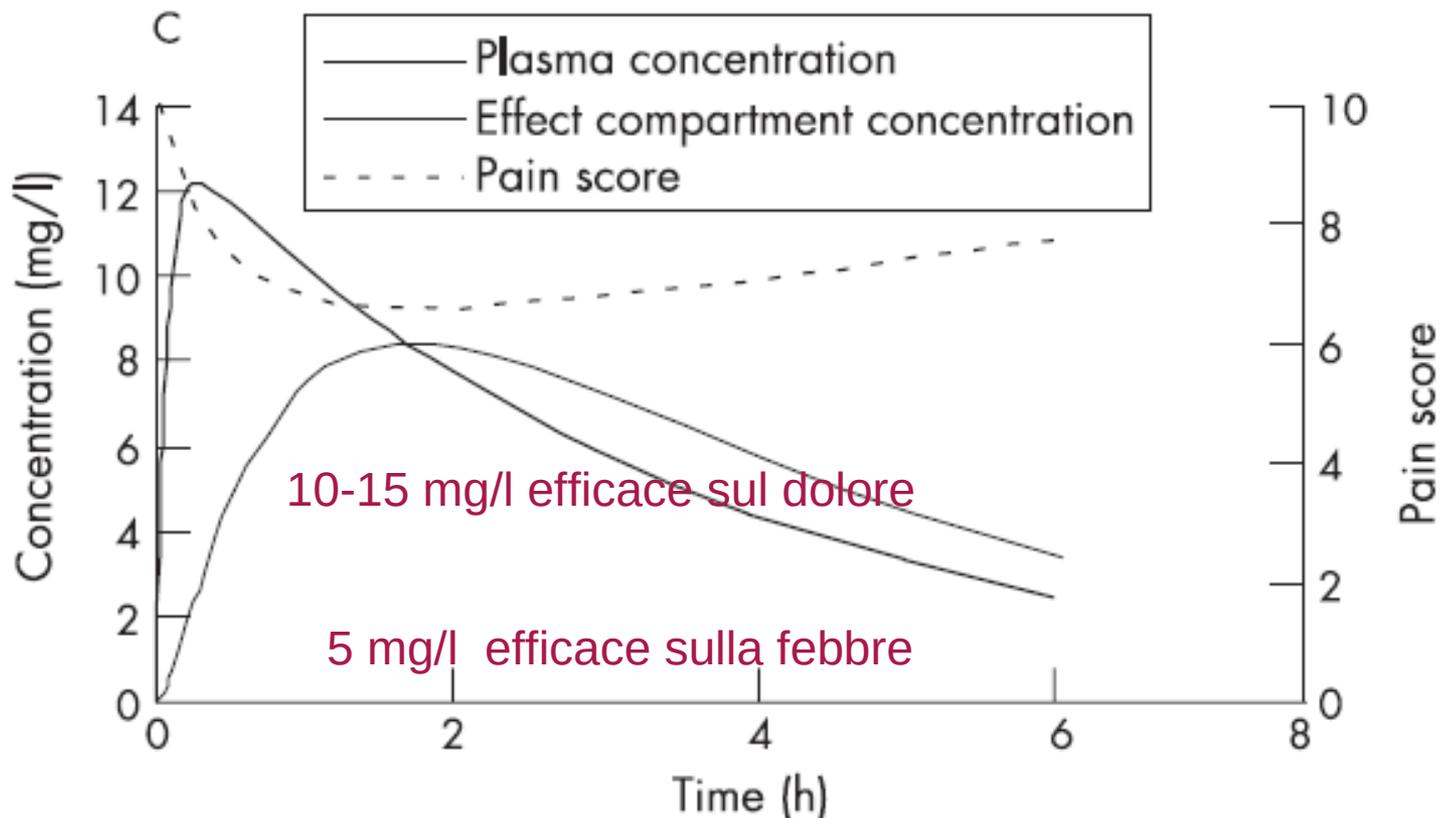
- **Privo di effetti avversi ai dosaggi consigliati**
- **La tossicità è legata al sovradosaggio**
- **Sovradosaggio assoluto: 150 mg. kg⁻¹**
- **Sovradosaggio relativo: disidratazione, uso contemporaneo di altri farmaci, malnutrizione, epatopatia**
- **Non più di 48-72 ore ai dosaggi massimi**





Paracetamol (acetaminophen) pharmacodynamics: interpreting the plasma concentration

I A Gibb,¹ B J Anderson²



taken from Anderson *et al.*¹¹ (C) Temporal relationships for plasma concentration, effect compartment concentration and analgesic effect after administration of 12.5 mg/kg paracetamol elixir to a child. The absorption half-time used was 4.5 min. Parameter estimates taken from Anderson *et al.*¹¹



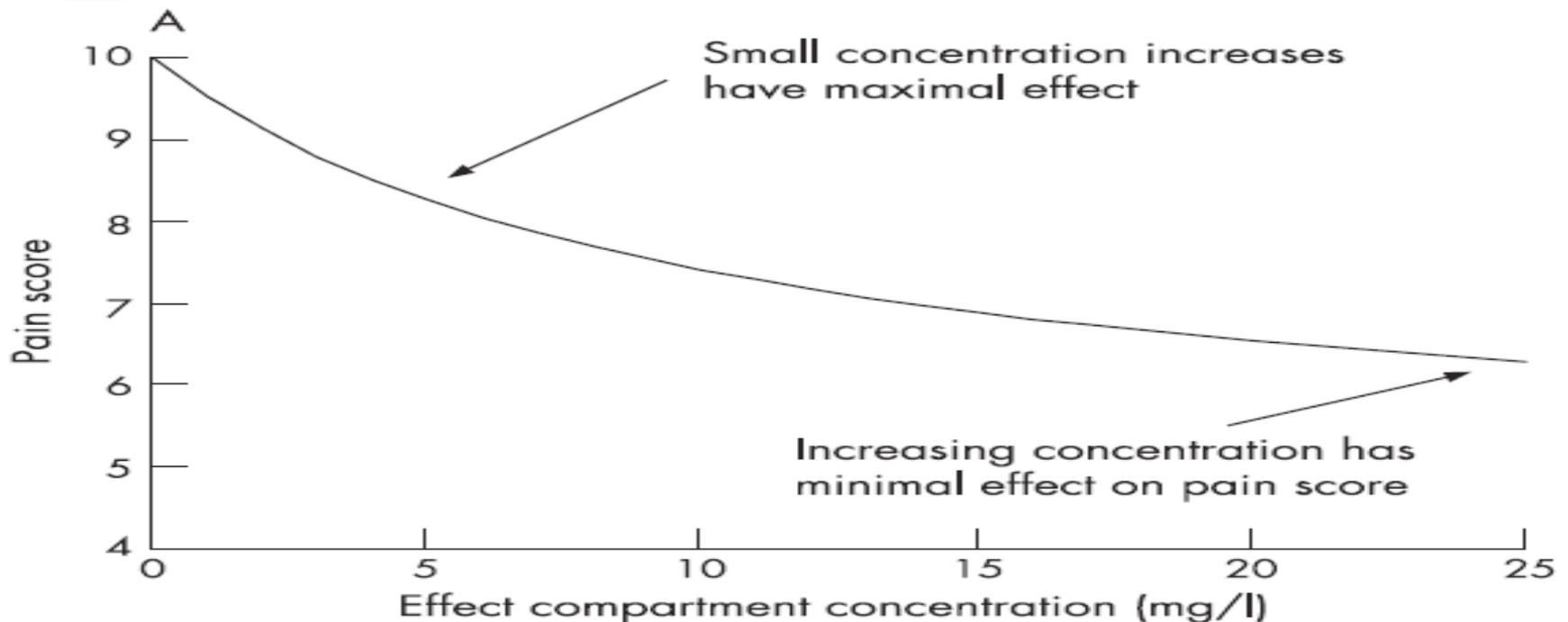
Paracetamol (acetaminophen) pharmacodynamics: interpreting the plasma concentration

I A Gibb,¹ B J Anderson²

Table 1 Relationship between effect compartment concentration and analgesia in children after tonsillectomy¹¹

Concentration (mg/l)	Pain score reduction (pain units)
5	1.7
10	2.6
20	3.4
30	4.2

Pain score reduction measured on a visual analogue scale of 0–10.



Target Concentration analgesia >10 mg/l



Pain Pract. 2012 Apr 24

Plasma and Cerebrospinal Fluid Pharmacokinetic Parameters

After Single-Dose Administration of Intravenous, Oral, or Rectal Acetaminophen.

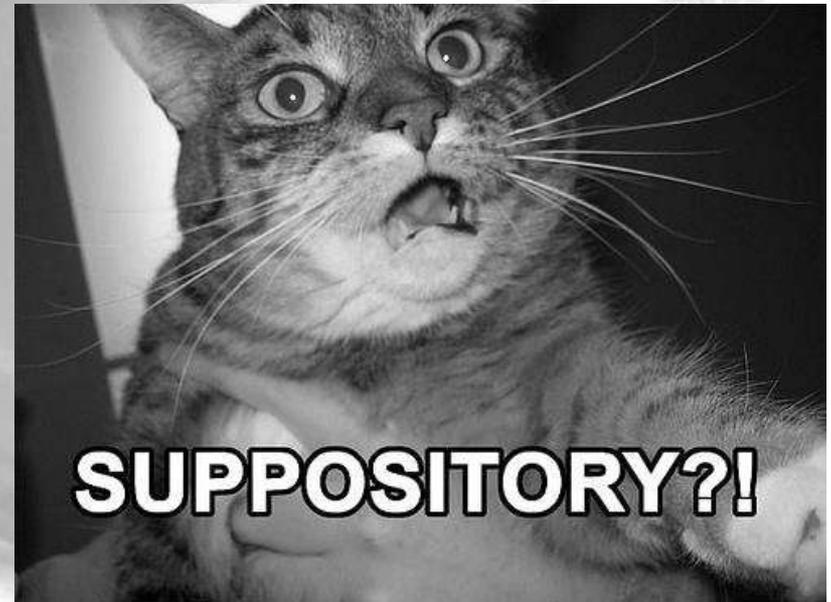
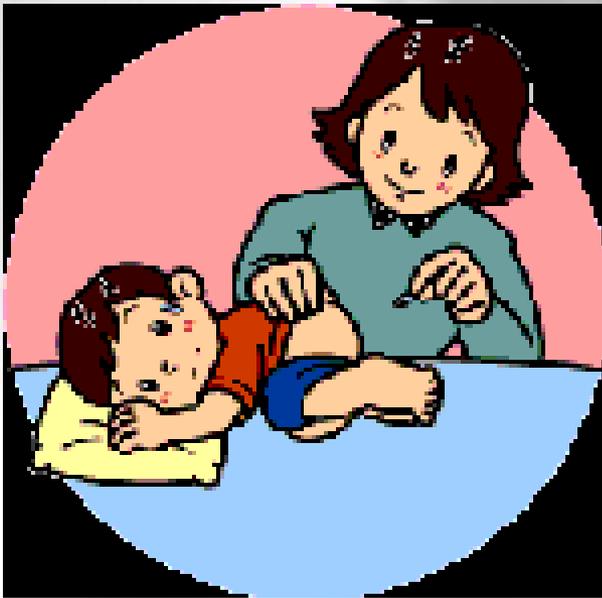
Table 1. Mean (CV%) Acetaminophen Plasma PK Parameters

PK Parameter	IV (1000 mg)	PO (1000 mg)	PR (1300 mg)	PR (Standardized to 1000 mg)
N	6	7	6	6
Mean C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	21.6 (17.9)	12.3 (45.2)	<u>7.9 (49.0)</u>	<u>6.07 (49.0)</u>
Median T_{max} (range) ^a (h)	0.25 (0.25, 0.25)	1.0 (0.50, 2.0)	2.5 (2.0, 4.0)	2.5 (2.0, 4.0)
Mean $t_{1/2}$ (h)	2.17 (20.0)	2.53 (19.3) ^b	3.00 (NC) ^c	3.00 (NC) ^c
Mean AUC_{0-6h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	42.5 (16.5)	29.4 (52.3)	31.9 (29.2)	24.5 (29.2)
Mean $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	50.0 (18.7)	44.4 (35.4) ^b	41.3 (NC) ^c	31.8 (NC) ^c
Mean CL/F (L/h)	20.7 (19.8)	24.6 (28.9) ^b	32.5 (NC) ^c	32.5 (NC) ^c

^a(Min, Max), ^bN=6, ^cN=2 and mean (%CV)

Note: NC = Not Calculated, CV = coefficient of variation





Rectal absorption slow and erratic**

- Very high doses required to achieve reliable pl. levels
- Computer simulation

50mg/kg loading dose

30mg/kg QDS maintenance

Doses above 150 mg.kg-1.day-1 have been reported to cause reversible liver toxicity after 2-8 days and should not be sustained.



FANS

(Ibuprofene, Ketoprofene, Naproxene, Diclofenac, Ketorolac)

- **Analgesici**
- **Antinfiammatori**
- **Antipiretici**
- **Riducono la sintesi delle prostaglandine attraverso l'inibizione delle ciclossigenasi (COX)**
- **Dolore viscerale ed osteomuscolare**
- **Dolore postoperatorio**
- **Risparmiatori di oppioidi**



USO dei FANS

- **Bassa potenza** : ibuprofene
(ketoprofene, maggiori effetti collaterali)
- **Media potenza** : naproxene,
flurbiprofene (dolori reumatologici)
- **Alta potenza** : Ketorolac,
indometacina
(colica renale, in genere solo tempi brevi)



FANS

Effetti collaterali

- ✓ **Disturbi gastroenterici**
- ✓ **Interferenza con l'aggregazione piastrinica**
- ✓ **Nefrotossicità**



Il più studiato → **Ibuprofene**

CONSIDERATO SICURO,

attenzione in caso di:

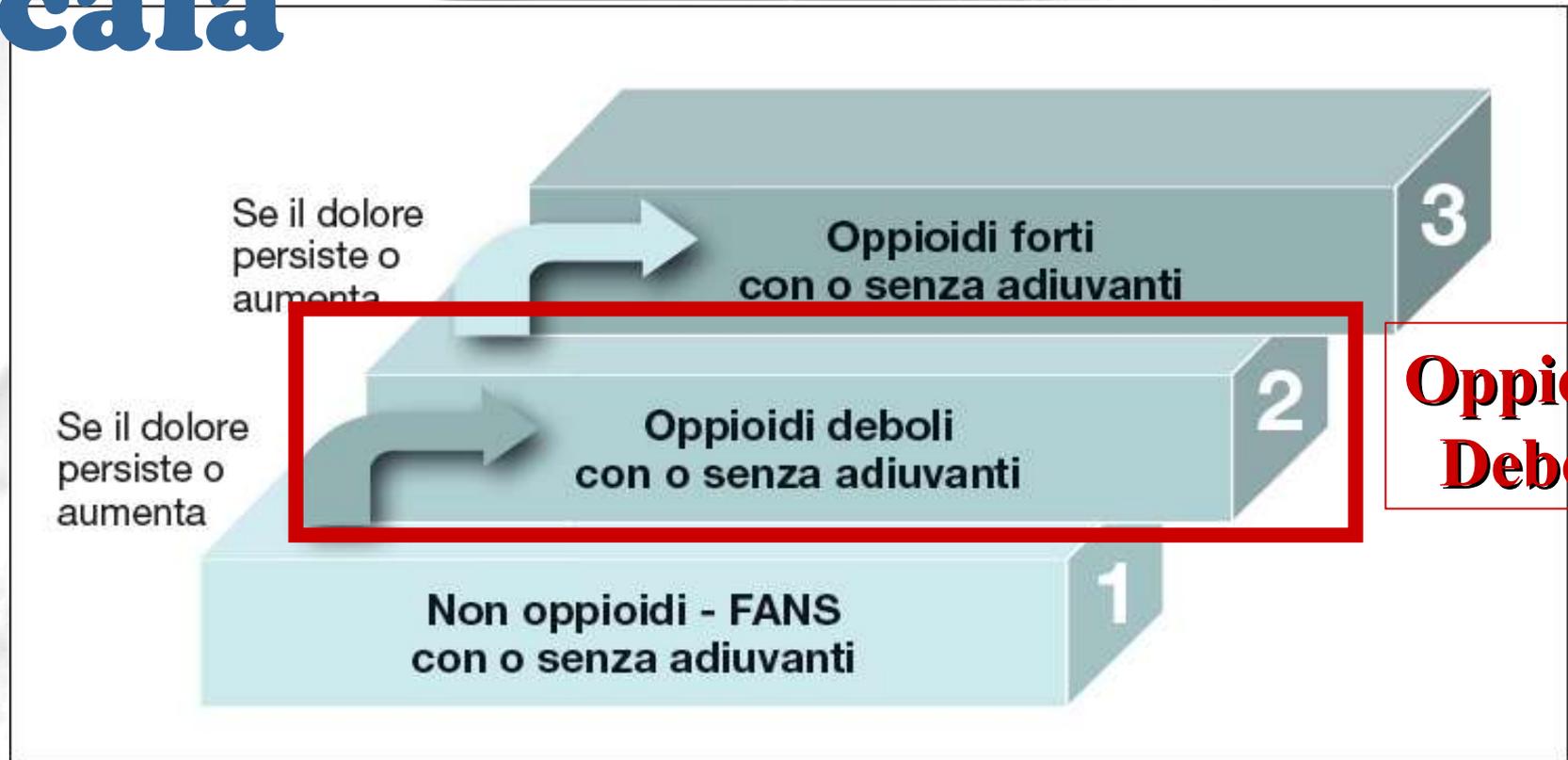
- USO DI DIURETICI, ACE INIBITORI >> rischio di Ira
- DISIDRATAZIONE (bimbo piccolo) → rischio di IRA
- GASTROPATIA E USO DI ANTICOAGULANTI >> rischio di gastrite e emorragia
- PIU' EFFICACE DEL PARACETAMOLO NEI DOLORI MUSCOLO-SCHELETRICI

POSOLOGIA

- Dose raccomandata:
 - < 6 mesi: 5 mg/kg/6-8 h
 - > 6 mesi: 7,5 mg/kg/6-8 h



Secondo la scala



IL CASO “CODEINA”

Linee-guida dell'OMS 2012:

CODEINA non piu' consigliata



Linee-guida dell'OMS 2012

- scala a 2 gradini:
 - 1 gradino:(lieve e mod)
PARACETAMOLO/FANS
 - 2 gradino: (dolore forte)
MORFINA

non piu' CODEINA



WHO
guidelines on
the pharmacological
treatment of persisting
pain in children with
medical illnesses



IL CASO “CODEINA”

Linee-guida dell’OMS 2012:

CODEINA non piu’ consigliata

FDA WARNING:

FDA Drug Safety Communication: Safety review update of codeine use in children;
Contraindication on use after tonsillectomy and/or adenoidectomy (20/2/2013)





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

→ **Può essere rischioso** prescrivere una terapia domiciliare con codeina (e ugualmente idro- e oxycodone) in pazienti che non vengono osservati **in presenza di altri fattori di rischio per apnee/depressione respiratoria** come:

- Interventi sulle vie aeree specie in età prescolare
- Altri motivi di alterata funzione respiratoria
- Altri farmaci depressori dell'attività respiratoria
- Storia di apnee
- Obesità
- Insufficienza renale

Perspective

New Evidence about an Old Drug — Risk with Codeine after Adenotonsillectomy

Judith A. Racoosin, M.D., M.P.H., David W. Roberson, M.D., Michael A. Pacanowski, Pharm.D., M.P.H., and David R. Nielsen, M.D.



Pro–Con Debate

Pro–con debate: is codeine a drug that still has a useful role in pediatric practice?

1. Is codeine an effective analgesic?
2. Is it safe?
3. Are there better alternatives?



Reasons to continue to use codeine in pediatric practice

1. Codeine is an effective analgesic for moderately severe pain available for easy oral administration both in hospital and at home.
2. It is available in a formulation (syrup) which is

Reasons to avoid codeine in pediatric practice

1. Codeine is a pro-drug of morphine, so why not use morphine?
2. Analgesia may be inadequate after oral or IM codeine. Titration of intravenous morphine by

- In alcuni stati prescrizione limitata sopra una certa età (2-3 anni a seconda)
- Eliminata dal prontuario del Toronto Hospital for Sick Children
(la morfina è più maneggevole – in ospedale, ovvio!)

that have reasonable effectiveness are unavailable. Subdivision of currently available tablets (e.g. paracetamol 1000 mg + codeine 60 mg) is a crude process.

8. Each administration route for codeine is associated with adverse effects. IM injection is now uncommonly used in children because it hurts. Intravenous codeine is contraindicated, because it can cause hypotension, facial swelling, pulmonary edema, and convulsions. Oral administration is associated with GI upset.



IL CASO “CODEINA”

Linee-guida dell’OMS 2012:

CODEINA non piu’ consigliata

FDA WARNING:

FDA Drug Safety Communication: Safety review update of codeine use in children;
Contraindication on use after tonsillectomy and/or adenoidectomy (20/2/2013)

AIFA:

29.07.2013 Divieto di utilizzo sotto i 12 anni e immediato ritiro dal mercato di tutti i prodotti a base di codeina



Tramadol



- **Oppioide di sintesi**
- **Debole agonista dei recettori mu**
- **Inibitore del reuptake della norepinefrina**
- **Darebbe meno effetti collaterali della morfina (depressione respiratoria, dipendenza)**
- **Metabolizzato molto bene già dai primi mesi**
- **Effetto “tetto”**

Raccomandazioni

- **Usare con cautela in convulsivi noti o nel trauma cranico**
- **Monitorare l'attività respiratoria nei neonati in respiro spontaneo (tendenza all'ipercapnia)**



Sublingual ketorolac versus sublingual tramadol for moderate to severe post-traumatic bone pain in children: a double-blind, randomised, controlled trial

Elena Neri,¹ Alessandra Maestro,² Federico Minen,³ Marcella Montico,⁴
Luca Ronfani,⁴ Davide Zanon,² Anna Favret,³ Gianni Messi,¹ Egidio Barbi¹

What is already known on this topic

Ketorolac and tramadol are effective analgesic drugs for severe pain in adults. There is limited data regarding the optimal management of acute fractures in children.

What this study adds

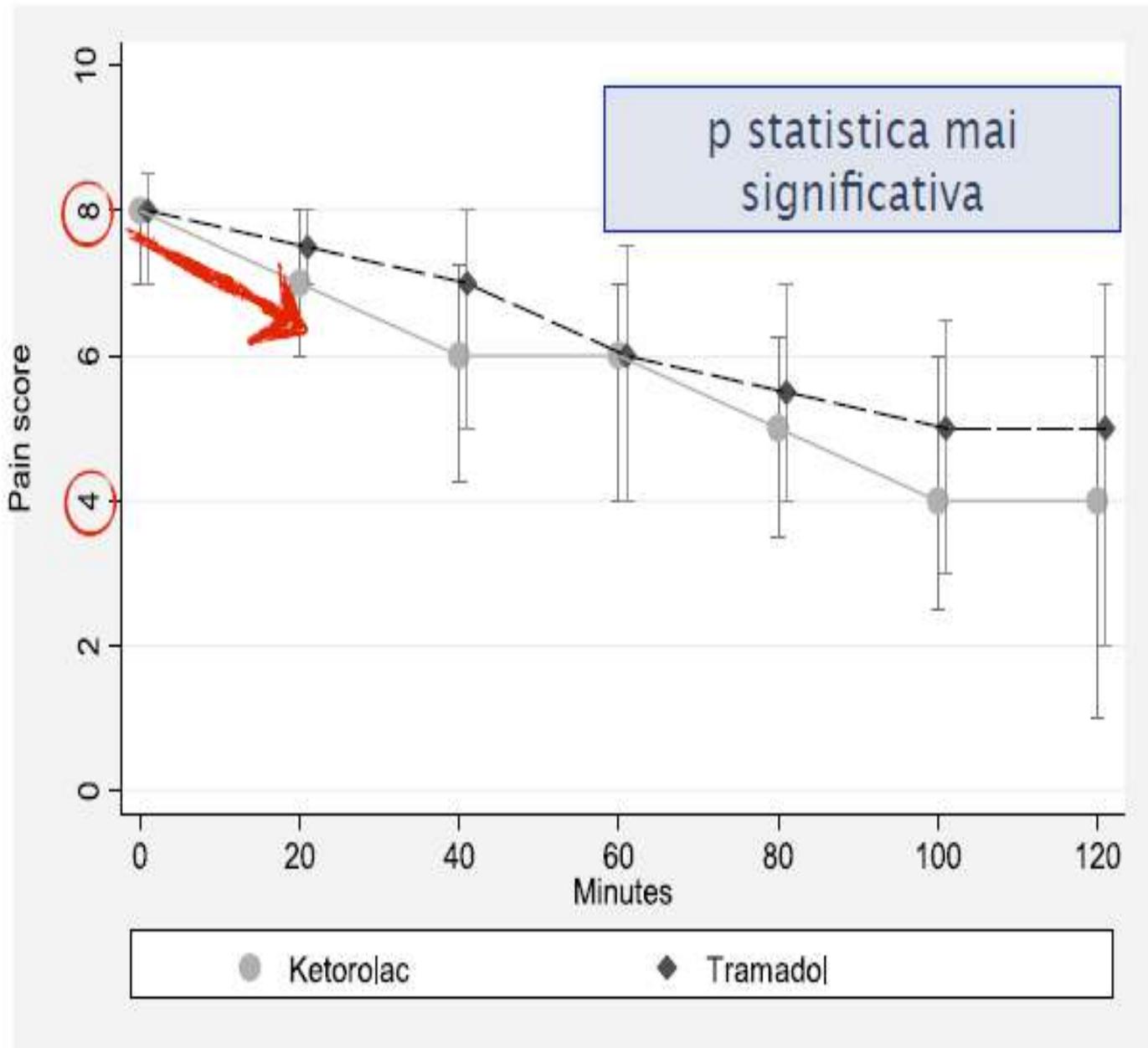
Sublingual ketorolac and tramadol are both effective for children with acute fractures or dislocation.

Table 1 Characteristics of the enrolled subjects

	Ketorolac (n=60)	Tramadol (n=65)
Age, years (median, IQR)	13 (8–15.5)	13 (10–15)
Male (n, %)	35 (58)	42 (65)
Weight, kg (median, IQR)	41 (27–56.5)	47.5 (34–58.5)
Weight >50 kg (n, %)	22 (37)	26 (41)
Site of the trauma, upper limb (n, %)	41 (68)	51 (77)
Side of the trauma, left side (n, %)	27 (45)	41 (63)
Pain duration before ED admission, minutes (median, IQR)	60 (30–600)	60 (45–180)
Pain intensity at ED admission (median, IQR)	8 (7–8)	8 (7.5–8.5)
Bone fracture confirmed by x-ray (n, %)	34 (57)	43 (66)
Pain at manipulation (n, %)	59 (98)	64 (98)
Need of procedural sedation (n, %)	4 (7)	5 (8)

ED, emergency department.





Risultati

Ketorolac

- Farmaco di salvataggio: 2 pz
- Eventi avversi: 0

Tramadolo

- Farmaco di salvataggio: 8 pz
- Eventi avversi: 3pz
 - Vomito
 - Vomito + sudorazioni
 - Vertigini + secchezza fauci

p statistica non significativa



Secondo la scala

Oppioidi Forti

Se il dolore
persiste o
aumenta

Oppioidi forti
con o senza adiuvanti

3

Se il dolore
persiste o
aumenta

Oppioidi deboli
con o senza adiuvanti

2

Non oppioidi - FANS
con o senza adiuvanti

1



3.7 Choice of strong opioids

Recommendations

5. Morphine is recommended as the first-line strong opioid for the treatment of persisting moderate to severe pain in children with medical illnesses.
6. There is insufficient evidence to recommend any alternative opioid in preference to morphine as the opioid of first choice.
7. Selection of alternative opioid analgesics to morphine should be guided by considerations of safety, availability, cost and suitability including patient-related factors.

Strong recommendations, low quality of evidence

Box 3.2 Formulations of morphine listed in the WHO model list of essential medicines for children, 2010

- *Injection*: 10 mg in 1 ml ampoule (morphine hydrochloride or morphine sulfate).
- *Granules (prolonged-release) (to mix with water)*: 20 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg (morphine sulfate).
- *Oral liquid*: 10 mg/5 ml (morphine hydrochloride or morphine sulfate).
- *Tablet (immediate-release)*: 10 mg (morphine sulfate).
- *Tablet (prolonged-release)*: 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg (morphine sulfate).

Source: (73)



3.8 Immediate-release and prolonged-release oral morphine

Recommendations

8. It is strongly recommended that immediate-release oral morphine formulations be available for the treatment of persistent pain in children with medical illnesses.
9. It is also recommended that child-appropriate prolonged-release oral dosage forms be available, if affordable.

Strong recommendations, low quality of evidence

3.9 Opioid switching

Recommendations

10. Switching opioids and/or route of administration in children is strongly recommended in the presence of inadequate analgesic effect with intolerable side-effects.
11. Alternative opioids and/or dosage forms as an alternative to oral morphine should be available to practitioners, in addition to morphine, if possible.
12. Routine rotation of opioids is not recommended.

Strong recommendations, low quality of evidence



DOLORE in PEDIATRIA

- 1983 Mather L, Mackie J: “The incidence of postoperative pain in children”
- 1976 Schechter NL, Allen DA, Hanson K: “Status of pediatric pain control: comparison of hospital analgesia usage in children and adults”

A parità di intervento chirurgico, la terapia antalgica nel bambino avveniva in ritardo e a dosi ridotte

1992 Johnston CC, Abbott FV and all.:
“A survey of pain in hospitalised patients aged 4-14 years”

**57% bambini segnalava un dolore da moderato ad intenso
(50% bambini non riceveva alcun analgesico)**



Ipotrattamento farmacologico: perché ?

- 
- **Scarsa conoscenza della fisiopatologia**
 - **Paura degli effetti collaterali**
 - **Paura degli oppioidi**
 - **Non rilevanza del problema**
 - **Situazioni d'urgenza**



Oppiofobia professionale

- “La morfina deve essere utilizzata quando il paziente sta per morire”
- “La morfina porta alla morte”
- “La morfina non funziona”
 - somministrazione non corretta
 - dolore insensibile agli oppioidi
 - aspetti psicosociali della terapia
- “La morfina provoca effetti collaterali inaccettabili”
 - costipazione
 - nausea
 - sonnolenza
- Paura di
 - tolleranza
 - dipendenza fisica
 - dipendenza psicologica



Oppiofobia del paziente / familiare

- “Ciò significa che sto per morire”
- “Non avrò niente da prendere quando il dolore aumenterà ulteriormente, diventerò un tossico”
- “Io sono allergico alla morfina”
- “La morfina non funziona”
 - somministrazione scorretta
 - nessuna istruzione per il dolore intervallare
 - dolore insensibile alla morfina
 - ragioni psicosociali
- “Io non posso prendere la morfina”
 - sonnolenza
 - confusione
 - nausea
 - costipazione



ADULTO: consumo oppioidi forti anno 2011

Descrizione Regione Erogazione	Valore	Popolazione	consumo pro capite
Abruzzo	1.664.720,81	1.338.898,00	1,24
Basilicata	499.523,43	588.879,00	0,85
Calabria	1.674.460,88	2.009.330,00	0,83
Campania	4.600.047,11	5.824.662,00	0,79
Emilia-Romagna	6.207.641,06	4.377.435,00	1,42
Friuli-Venezia Giulia	2.815.485,42	1.234.079,00	2,28
Lazio	5.668.278,78	5.681.868,00	1,00
Liguria	3.116.417,59	1.615.986,00	1,93
Lombardia	13.642.227,32	9.826.141,00	1,39
Marche	1.647.806,56	1.577.676,00	1,04
Molise	369.173,37	320.229,00	1,15
P.A. Bolzano	638.847,01	503.434,00	1,27
P.A. Trento	598.444,84	524.826,00	1,14
Piemonte	7.520.397,64	4.446.230,00	1,69
Puglia	4.334.373,23	4.084.035,00	1,06
Sardegna	2.576.179,99	1.672.404,00	1,54
Sicilia	5.904.562,88	5.042.992,00	1,17
Toscana	6.158.023,94	3.730.130,00	1,65
Umbria	1.190.005,45	900.790,00	1,32
Valle d'Aosta	228.019,91	127.866,00	1,77
Veneto	6.739.755,57	4.912.438,00	1,37
ITALIA	77.794.392,79	60.340.328,00	1,29

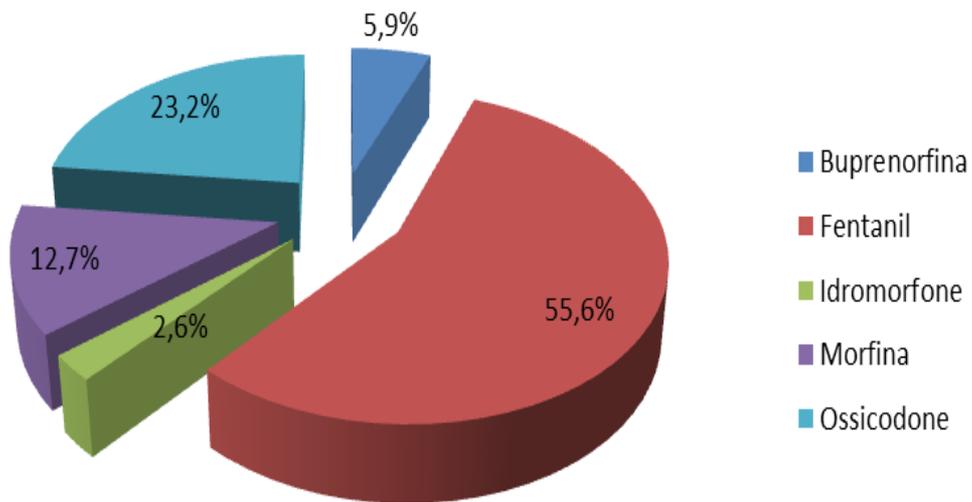
1,29 €



Buprenorfina	Fentanil	Idromorfone	Morfina	Ossicodone	Totale
5.418,5	51.449,2	2.379,7	11.787,6	21.500,6	92.535,8

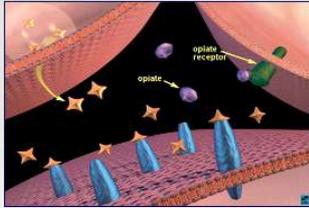
0,007 €

Spesa per oppioidi forti - Pazienti da 0 a 18 anni



Farmacologia ANALGESICI

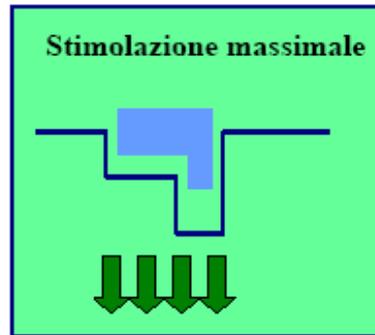




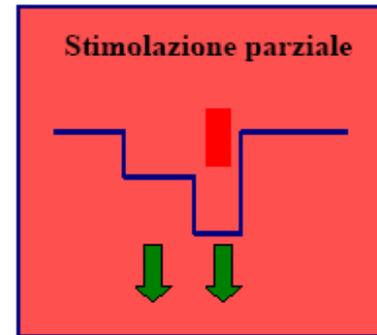
Oppioidi ed attività recettoriale

Il farmaco interagisce con il recettore e l'effetto risultante è proporzionale al numero di recettori occupati.

Ed è responsabile degli effetti farmacologici e degli effetti indesiderati



Agonista puro



Agonista parziale



Antagonista



Tutti hanno DOSE TETTO

N.B. La BUPRENORFINA agisce su più tipi di recettori, comportandosi come agonista per alcuni e come antagonista per altri

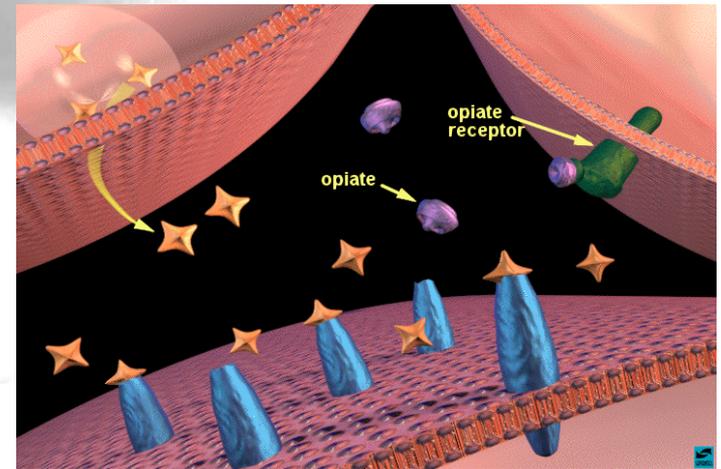


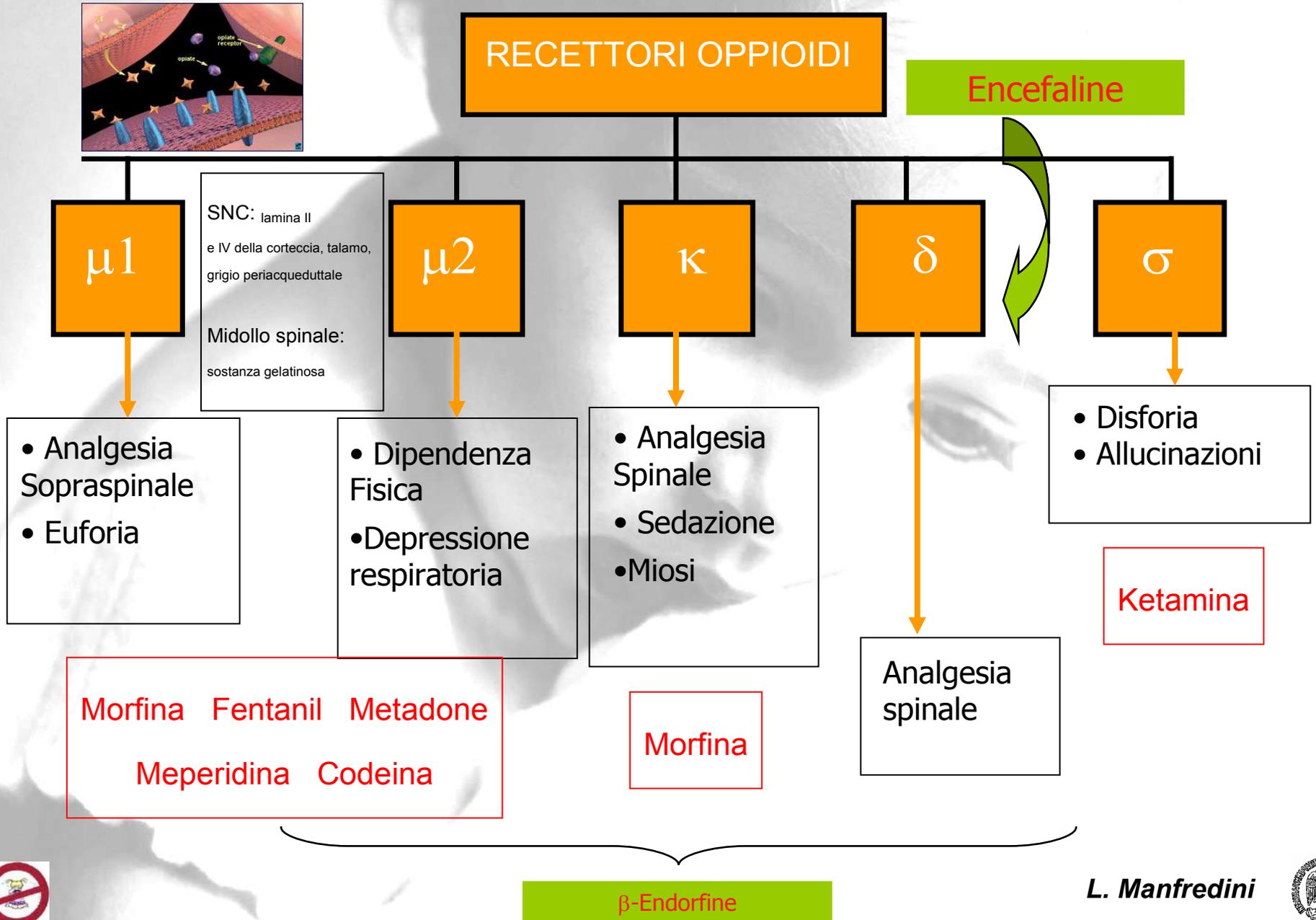
Recettori degli oppioidi

Mu : analgesia spinale e sovraspinale,
dipendenza fisica,
euforia,
depressione respiratoria,
stipsi

Kappa : sedazione,
analgesia spinale,
miosi,
inibizione secrezione ADH

Delta : disforia,
psicosi,
allucinazioni





Morfina

- Oppioide più estesamente utilizzato e studiato nell'analgesia in pediatria
- La farmacocinetica nel bambino è analoga a quella dell'adulto
- La farmacocinetica e la farmacodinamica nel neonato consigliano prudenza nella somministrazione



FARMACI OPPIOIDI

Peculiarità in ambito pediatrico...

- **Diverso numero e proporzione di recettori**
- **Alterazioni di metabolismo ed eliminazione**
- **Precocità di tolleranza e dipendenza**
- **Limitata disponibilità di prodotti adeguati come posologia e modalità di somministrazione**



FARMACI OPPIOIDI

EFFETTI DESIDERATI

Analgesia
euforia
scarsa sedazione
ansiolisi

- Morfina
- Fentanil
- Ossicodone
- Idromorfone
- Metadone
- Codeina
- Tramadolo
- **Naloxone**

EFFETTI INDESIDERATI

.....



Effetti collaterali degli oppioidi

**DEPRESSIONE
RESPIRATORIA**

SONNOLENZA

- ❑ **TOLLERANZA**
- ❑ **DIPENDENZA**

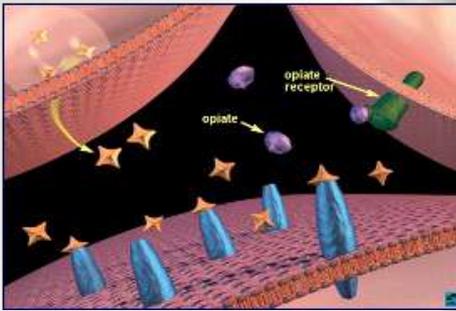
- ❑ **NAUSEA, VOMITO**
- ❑ **STIPSI**

**Monitoraggio
Farmaci adiuvanti
Rotazione oppioidi**



Morfin

a



Tolleranza

Adulto: 10 giorni

Bambino: 7 giorni

Neonato: 5 giorni

Necessità di aumentare progressivamente la dose

Dipendenza

Dopo un trattamento prolungato, la sospensione brusca provoca una sindrome di astinenza



Effetti collaterali degli oppioidi

FASE DI ADATTAMENTO

- Nausea
- Vomito
- Stipsi
- Sedazione
- Secchezza fauci
- Prurito
- Depressione respiratoria

FASE DI MANTENIMENTO

- Stipsi
- Secchezza fauci
- Sedazione
- Allucinazioni
- Iperalgesia, allodinia
- Mioclonie
- Alterazioni cognitive
- Depressione respiratoria



MORFINA



Formulazioni ORALI

Ms Contin®

- **A lento rilascio**
- **Picco tra 150 min 200 min (2-3 volte + tardi dell'Oramorph) e secondo picco 4 -6 ore**

ORAMORPH®

- **Azione rapida**
- **Per ricerca dose corretta**
- **Utile per esacerbazioni**
- **Picco tra 20-90 min dalla somministrazione**



FENTANILE

ASSORBIMENTO

Condizioni normali

T cute / flusso sanguigno **NON** influenzano assorbimento

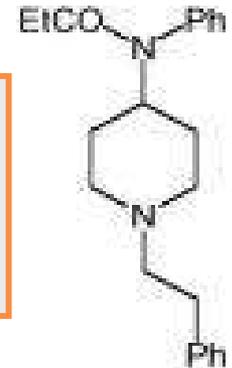
Ipertermia

↑ T corporea > 40°C → ↑ assorbimento ~ 1/3

ELIMINAZIONE

Dopo rimozione cerotto

→ $t_{1/2}$ è di 13-25 ore



Fentanyl TTS- Durogesic®

- Dosaggio più basso 12 µg => 30 mg morfina solfato/die
- Cambio cerotto ogni 72 ore
- Biodisponibilità variabile nel bambino



FENTANILE INTRANASALE

Dose 1,5-2 mcg/kg

Dose 1mcg/kg

Fratture

Ustioni

Addome acuto

In associazione a Midazolam
in caso di dolore procedurale

Intranasal fentanyl for pain management in children: a systematic review of the literature.

Mudd S. J Pediatr Health Care. 2011 Sep-Oct;25(5):316-22. Epub 2010 Jun 17.



OSSICODONE

INDICAZIONI

- **Trattamento alternativo alla morfina**
- **Insufficienza epatica e renale**
- **Componente di dolore neuropatico**



TERAPIA DOLORE NEUROPATICO

1. **Antidepressivi triciclici**
2. **Antiepilettici (gabapentina, pregabalin)**
3. **Ossicodone in associazione con Antiepilettici**



Oppiacei a Lento Rilascio

Morfina solfato

MS Contin: cps 10, 30, 60, 100 mg RP



Ossicodone cloridrato

Oxycontin: cps 10, 20, 40, 80 mg

Targin (ossicodone + Naloxone: 2/1) cps 10, 20, 40 mg

Fentanil

Cerotto transdermico: 12, 25, 50, 75, 100 gamma/h (ogni 72 hr)

**Formulazioni a pronto rilascio (transmucoso, buccale, sublinguale, intranasale):
50, 100, 200, 400, 600, 1200, 1600 gamma/h**



Farmaci **OPPIOIDI**



Dose equianalgesica rispetto alla morfina^o

le dosi equianalgesiche sono basate su studi singola dose nell'adulto (la tabella deve essere utilizzata solo come orientamento di massima, dato che le risposte dei pazienti variano)

	Orale	sublinguale	rettale	Transdermica	Sottocutanea - e.v
Morfina	30	-	30	-	10 (anche i.m.)
Codeina	200	-	-	-	130 (i.m.)
Metadone	20	-	-	-	10
Fentanyl#	-	-	-	100 mcg	100 mcg
Buprenorfina	-	0.4	-	-	0.3 (i.m.)
Petidina*	300 mg	-	-	-	75 mg
Tramadololo	150	-	-	-	100



DIVEZZAMENTO da OPPIOIDI

Schema di diminuzione del dosaggio

Terapia breve
(**< 1 settimana**)

25-50% al dì

Terapia lunga
(**> 1 settimana**)

**20% nelle prime 24
ore**

**10% ogni 8-12 ore se
tollerato**



Approccio farmacologico agli oppioidi

DA EVITARE:

- 1 Utilizzare 2 o più farmaci della stessa classe**
- 2 Sottodosare i farmaci**
- 3 Superare la dose tetto (se presente)**
- 4 Utilizzare vie improprie**
- 5 Utilizzare farmaci dei quali non si conoscano a fondo:**

dosaggi - effetti collaterali - tossicità - controindicazioni



FARMACI ADIUVANTI (COANALGESICI)

Farmaci la cui indicazione primaria non è il dolore, ma capaci di importanti proprietà analgesiche in alcune condizioni: aiutano a controllare il dolore

Antidepressivi	Dolore neuropatico, insonnia
Anticonvulsivanti	Dolore neuropatico
Neurolettici	Psicosi, nausea
Ansiolitici	Ansia, spasmo muscolare
Antistaminici	Prurito, ansia, nausea
Corticosteroidi	Edema cerebrale, compressione nervosa



Frequent and Regular Monitoring

- Pain is dynamic – it increases, it decreases and it changes in nature. Your medications may need to be adjusted accordingly.



Il dolore è un **fenomeno dinamico**
e richiede **aggiustamenti della**
terapia per sua propria natura.



Titration and the Therapeutic Window

- Pain should be 'controlled' rather than treated.
- Long acting opioids can control the same level of pain by as much as one third less dosage.
- It is false economy to wait until you have pain before you take the medication and you are suffering needlessly.



Non serve attendere che il dolore si risvegli perché il controllo tardivo richiede dosi maggiori di farmaco.

Opiacei a lunga durata d'azione controllano lo stesso dolore con solo circa 1/3 del dosaggio usato con le forme pronte.



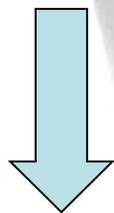
**EFFETTI
EFFICACIA
TERAPEUTICI**

**EFFETTI
SICUREZZA
COLLATERALI**



EFFICACIA

- **Utilizzare i farmaci adatti, in dose e modalità adatte per quel bambino in quel momento.**
- **Verificare l'adeguatezza del trattamento con metodi di valutazione validati**

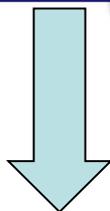


Monitoraggio dell'analgesia



SICUREZZA

- Valutare la comparsa di effetti collaterali associati alla terapia antalgica.
- Intraprendere le misure adatte a controllare gli effetti collaterali.



Monitoraggio degli effetti collaterali



COSA portarci a ... CASA



Titolazione

Effettuando il monitoraggio continuo del dolore e degli effetti collaterali, è possibile adeguare la dose degli analgesici in modo da ottenere un controllo efficace e sicuro del dolore.



Principi di trattamento del dolore nel bambino



- Il dolore nel bambino deve essere controllato in modo da permettergli una vita normale
- **Non esistono controindicazioni all'uso di analgesici nel bambino**
- La somministrazione deve cominciare prima che il dolore diventi troppo intenso e quindi difficilmente controllabile
- La somministrazione di analgesici non deve mai essere interrotta improvvisamente



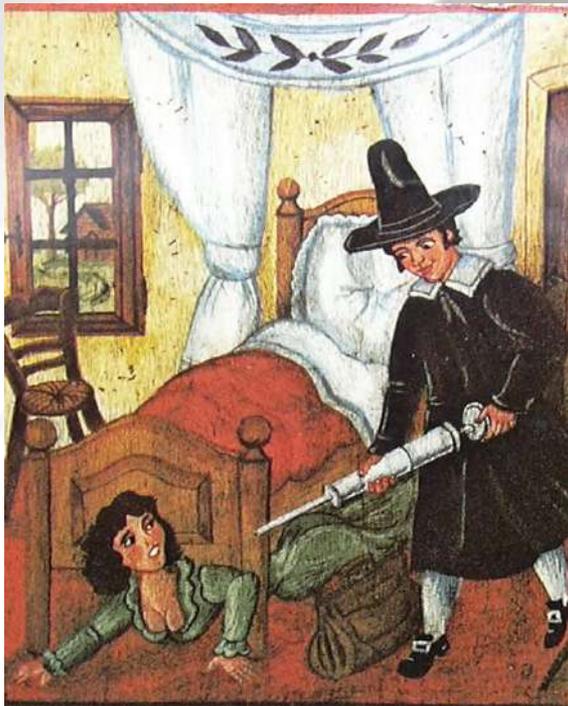
Principi di trattamento del dolore nel bambino



- Nel dolore continuo l'analgésico va dato **secondo l'orologio** (a intervalli regolari) o in infusione continua, con possibilità di una rescue dose in caso di intensificazione del dolore
- Solo se il **dolore è lieve** si può seguire il metodo a richiesta
- Se il metodo a richiesta è utilizzato in modo non idoneo, il **bambino teme di provare dolore e va incontro ad ansia e paura**



Principi di trattamento del dolore nel bambino



- I farmaci vanno somministrati **secondo la via più appropriata**: più semplice, più efficace, meno dolorosa
- Le **iniezioni intramuscolari** vanno il più possibile evitate, perché dolorose e terrorizzanti
- La **via rettale**, se possibile, è discretamente tollerata
- La **PCA** è utilizzabile sopra i 7 anni. Tra i 5 e i 10 anni sono state proposte la Parent assisted PCA e la NCA (Nurse Controlled Analgesia)



COSA portarci a ... CASA

APPLICAZIONE in AMBITO CLINICO della TERAPIA ANTALGICA

Non farmaco, MA programma

in rapporto a tipologia di dolore

in rapporto a situazione dolorosa

in rapporto a caratteristiche del bambino

Competenze disponibili

Situazione organizzativa



L. Manfredini



COSA portarci a ... CASA

CAUSE DI FALLIMENT

O

Dose non corretta

Uso al bisogno

Farmaco non indicato per tipo di dolore

Non valutata diagnosi

Non monitoraggio algometrico

Via di somministrazione invasiva

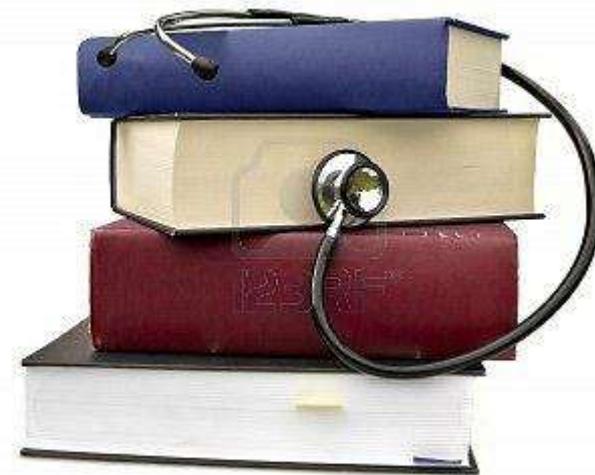
Non rispetto del ritmo circadiano

Uso improprio di sedativi

Dose del paracetamolo come antipiretico

Basso dosaggio oppioidi

Sindrome d'astinenza



COUSA portarci a ... CASA

Pre-emptive analgesia

Somministrazione ad orario fisso

Via di somministrazione meno invasiva

Rispetto del ritmo circadiano

Se EV infusione continua ed ev boli

Non I.M.

Terapia di associazione

Prevenire effetti collaterali

Monitorare efficacia

Programma in base alla diagnosi

Usare tutte le possibilità

***Best
Practice***



COSA portarci a ... CASA



**ATTIVAZIONE
EQUIPE
SPECIALISTICA**

- 1. casi complessi, a livello di valutazione e diagnosi;*
- 2. bambini che necessitano di programmi terapeutici complessi, con interventi specialistici farmacologici e non farmacologici;*
- 3. dolore acuto e cronico, scarsamente rispondente alla terapia di base, con limitazione della qualità di vita di bambino e famiglia;*
- 4. bambini con patologie rare e con espressione verbale e/o gestuale di dolore;*
- 5. dolore terminale;*



COSA portarci a ... CASA

- 6. dolore psicogeno;*
- 7. dolore procedurale in pazienti a rischio per effetti collaterali importanti;*
- 8. dolore o supposto dolore in bambini con deficit neurocognitivi;*
- 9. scarsa compliance della famiglia alla gestione della terapia antalgica;*
- 10. dolore che richiede monitoraggio stretto, per estrema evolutività e gravità della situazione.*



**ATTIVAZIONE
EQUIPE
SPECIALISTICA**



Conclusioni



1. Trattamento multimodale

2. Trattamento multifarmacologico

3. Monitoraggio in corso di trattamento



COORDINATA

FRANCA BENINI

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

GUIDO FANELLI

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

AUTORI

FRANCA BENINI

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

EGIDIO BARBI

Responsabile Unità Sedazione Procedurale e Terapia Antalgica, Clinica Pediatrica, Istituto di Ricerca Burlo Garofolo, Trieste

MICHELE GANGEMI

*Pediatra di libera scelta. Past-President ACP, Verona
Formatore al Counselling sistemico*

LUCA MANFREDINI

*Responsabile U.O.S. Assistenza Domiciliare e Day Hospital
Dipartimento di Emato-oncologia Pediatrica
Referente per il Controllo del Dolore Cronico e le Cure Palliative Pediatriche
Istituto Giannina Gaslini, Genova*

ANDREA MESSERI

*Responsabile Terapia del Dolore e Cure Palliative,
Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze*

PATRIZIA PAPACCI

*Responsabile della Terapia Intensiva Neonatale
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Per saperne di più...

il dolore nel bambino

**Strumenti pratici
di valutazione e terapia**



Ministero della Salute



©

Via
Via
20
Tel
www

Tu
Ne

(compresi i microfilm e le copie fotostatiche)
senza il permesso scritto del Ministero della Salute.



"Confortare vuol dire non fuggire, restare con qualcuno, a dispetto del disagio profondo che il dolore e la sofferenza dell'altro provocano in noi.

Come terapeuta, riconosco una cosa fondamentale: il momento più vero non è quello in cui io mi presto all'interpretazione, ma quello in cui sono testimone della sofferenza più profonda".

Pierre Mertens

L. Manfredini

