

Università degli Studi di Milano



Facoltà di Medicina e Chirurgia
Scuola di Specializzazione in Nefrologia

**IL DOLORE NEL PAZIENTE AFFETTO DA
INSUFFICIENZA RENALE CRONICA IN TRATTAMENTO
EMODIALITICO**

Relatore Chiar. mo Professore Daniele Cusi
Correlatore Dott. Maurizio Gallieni

Tesi di Specializzazione di
Valentina Martina
Matricola S55316

Anno Accademico 2010/2011

"Give sorrow words. The grief that does not speak
Whisper the o'er fraught heart, and bids it break."

"Fai parlare il dolore. Il dolore che non parla, bisbiglia al
cuore appesantito e gli ordina di spezzarsi."

William Shakespeare
Macbeth, Atto IV – Scena III

Indice

Parte Prima - INQUADRAMENTO DEL DOLORE NEL PAZIENTE DIALIZZATO	4
1. Introduzione	5
1.1. Definizione del dolore	6
1.2. Epidemiologia e legislazione	6
1.3. Fisiopatologia del dolore e conseguenze cliniche del dolore	7
1.4. Risvolti psico-sociali del dolore	10
1.5. Il dolore nell'insufficienza renale cronica	12
1.6. Cause di dolore nell'insufficienza renale cronica	16
1.7. Strumenti per la valutazione del dolore	19
1.8. Strategie terapeutiche	24
Parte Seconda - LAVORO SPERIMENTALE	32
1. Scopo della tesi	33
2. Pazienti e Metodi	33
2.1. Selezione dei pazienti	33
2.2. Scheda per la valutazione del dolore nel paziente CKD-5D	33
3. Analisi statistica	34
4. Risultati	35
5. Discussione	46
Parte Terza - CONCLUSIONI	49
Conclusioni	50
Bibliografia	52
ALLEGATO 1	55
ALLEGATO 2	57
ALLEGATO 3	58

**Parte Prima - INQUADRAMENTO DEL
DOLORE NEL PAZIENTE DIALIZZATO**

1. Introduzione

Attualmente in Italia i farmaci principalmente utilizzati per il dolore sia acuto che cronico sono i FANS (47%), gli oppioidi (38%) e la loro associazione (15%). Gli adiuvanti e i farmaci di supporto sono utilizzati nella cura del dolore cronico.

Esistono delle linee guida chiare per la gestione della terapia del dolore, dettate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), per il paziente tipo di 70 Kg, senza deficit metabolici [World Health Organization 1996]. Tuttavia, la terapia antalgica più adatta per il paziente affetto da insufficienza renale cronica (IRC) non è ben definita. Dallo studio della letteratura scientifica si evince che questo problema è poco affrontato e che necessita di approfondimenti.

Nella pratica clinica, il dolore nel paziente nefropatico è sotto trattato perché è difficile maneggiare i farmaci antalgici: infatti l'insufficienza renale altera la loro farmacocinetica e farmacodinamica; in aggiunta, la maggior parte degli analgesici e i loro metaboliti attivi hanno una distribuzione pluricompartmentale e, frequentemente, nell'insufficienza renale il volume di distribuzione è alterato: pertanto, è possibile osservare effetti indesiderati anche a basse dosi di analgesici [Brenner BM, 2002]. I pazienti con IRC, inoltre, sono spesso sottoposti a polifarmaco-terapia per cui esiste un alto rischio di interazione farmacologica.

In uno studio condotto per approfondire il problema dolore nel paziente con insufficienza renale cronica, gli autori concludono che gli ostacoli ad un efficace terapia del dolore devono essere ricercati nella riluttanza del paziente a riferire il dolore ed alla mancanza di tempo e lacune nella preparazione da parte del personale sanitario [Davison SN, 2003].

1.1. Definizione del dolore

L'associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) definisce il dolore come “un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole, associata a un danno tissutale, in atto o potenziale o comunque descritta come tale”.

Il dolore è sempre un'esperienza soggettiva, la sua gravità non è in relazione lineare con l'entità del danno tissutale e la sua percezione è influenzata da numerosi fattori: depressione, stanchezza, collera, paura e ansia, sentimenti di impotenza e disperazione.

Il dolore può causare importanti ripercussioni sulla vita quotidiana: riduce l'attività fisica, interferisce con il lavoro determinando problemi economici, causa depressione, ansia e irritabilità, interferisce con le attività sociali, disturba il sonno. Di tutti questi aspetti si deve tener conto per un corretto approccio al trattamento del dolore cronico.

1.2. Epidemiologia e legislazione

Il dolore è uno dei sintomi più temuti e debilitanti, ed è molto comune nei pazienti affetti da patologia neoplastica o da malattie croniche avanzate. Infatti la prevalenza del dolore è tra il 47% e il 50% sia nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica sia nei pazienti in emodialisi [Solano JP 2006; Moss AH 2004; Davison SN 2003].

In Italia, secondo legge 38 del 15.03.2010 [Gazzetta Ufficiale 2010], il cittadino è tutelato nel suo diritto ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore, al fine di assicurare il rispetto della dignità e dell'autonomia della persona umana, il bisogno di salute, l'equità nell'accesso all'assistenza, la qualità delle cure e la loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze.

Il Bollettino di informazione dei farmaci AIFA del 2003 riporta che il consumo di oppioidi in Italia è stato 12 volte inferiore rispetto alla Germania, 32 volte inferiore

rispetto alla Francia e 110 volte inferiore rispetto alla Danimarca; l'Italia si colloca al penultimo posto prima del Portogallo.

Nel 2004, l'OMS ha confrontato tra i vari paesi Europei la spesa farmaceutica per l'utilizzo degli oppioidi rispetto alla spesa totale. L'Italia ha una spesa pari allo 0,5%, molto bassa rispetto ad altri paesi come Germania, Austria o Olanda. Nel 2008 la spesa media europea per gli oppiacei si attestava intorno ai 3.92 euro/pro-capite, mentre l'Italia spendeva circa 0.74 euro/pro-capite, posizionandosi così all'ultimo posto della classifica, mentre risultava al primo posto in quanto a consumo di FANS.

Fino a Febbraio 2001 era in vigore la legge D.P.R. 309/90, la quale stabiliva che per la prescrizione di oppiacei fossero necessarie ricette molto complesse e lunghe da compilare; inoltre, detta legge prevedeva sanzioni amministrative per i medici e sanzioni penali per i farmacisti in caso di errore di compilazione. Con il decreto Veronesi del 2001 e con la Legge 38 del 2010, prescrivere gli oppioidi è divenuto burocraticamente molto più semplice.

1.3. Fisiopatologia del dolore e conseguenze cliniche del dolore

In base ai meccanismi fisiopatologici si distingue:

a) dolore nocicettivo, somatico o viscerale, dovuto alla stimolazione diretta delle terminazioni nervose, in genere correlato all'entità del danno tessutale.

Il dolore nocicettivo somatico può essere superficiale (interessamento di cute o mucose) o profondo (interessamento di muscoli, ossa o articolazioni); esso è in genere ben localizzato e viene descritto come penetrante, urente lancinante, o gravativo.

Il dolore nocicettivo viscerale è spesso poco localizzato e può essere descritto come sordo o crampiforme in caso di interessamento di un viscere cavo o come lancinante o

penetrante in caso di interessamento di membrane sierose o mesenterici.

b) dolore neuropatico dovuto a un danno o a una funzionalità anomala di una struttura nervosa centrale o periferica; esso può presentare una componente continua descritta come “bruciore”, componenti acute intermittenti tipo “scarica elettrica” e disestesie come “formicolii” o “pizzichi”.

Il dolore neuropatico è di più difficile controllo rispetto al dolore nocicettivo, e richiede spesso l'uso di farmaci analgesici adiuvanti.

Un insufficiente controllo del dolore sia acuto, come può essere il dolore post-operatorio, sia cronico, aumenta morbilità e mortalità.

Tale dolore deve essere prevenuto e non solo curato in quanto può instaurare delle risposte riflesse potenzialmente molto gravi:

- stimolazione ipotalamica,
- incremento del tono simpatico e quindi aumento delle catecolamine e degli ormoni catabolizzanti (cortisolo, ACTH, ADH, cAMP, glucagone, aldosterone, renina, angiotensina II) con conseguente ritenzione di acqua e sodio,
- diminuzione della secrezione degli ormoni anabolizzanti (insulina, testosterone) con conseguente incremento di glicemia, acidi grassi liberi, corpi chetonici, lattato, seguito da uno stato ipercatabolico con bilancio azotato negativo [Panerai A, 2003]
- depressione del sistema immunitario e aumentata suscettibilità alle malattie.

Inoltre, l'immobilità del paziente, provocata dal dolore, condiziona il deperimento dei muscoli e delle articolazioni ed aumenta il rischio tromboembolico [Panerai A, 2004].

Si possono osservare le seguenti reazioni in seguito a fenomeni dolorosi:

Cuore: un dolore prolungato ed intenso altera l'onda T dell'elettrocardiogramma, aumenta la frequenza cardiaca ed il consumo di ossigeno, aumentando quindi il rischio

di ischemia; un dolore molto intenso può produrre, però, anche bradicardia e portare finanche all'arresto cardiaco.

Pressione arteriosa: un dolore severo altera la pressione arteriosa. In genere è responsabile di crisi ipertensive. Occasionalmente, per inibizione simpatica o stimolazione para-simpatica, la pressione sistolica può abbassarsi tanto da provocare una sincope.

Sistema respiratorio: durante un dolore intenso, spesso, compare tachipnea con una contemporanea diminuzione dei volumi respiratori, ma non è raro osservare anche un aumento del ricambio gassoso. Inoltre un dolore intenso inibisce fortemente la tosse e tende quindi a provocare ritenzione di espettorato nella fase post-operatoria.

Sistema digerente: il dolore intenso è frequentemente accompagnato a nausea e vomito, diminuisce e talora inibisce il transito intestinale con conseguente inappetenza e malnutrizione. La nausea ed il vomito post-operatorio, così come l'ileo paralitico, possono essere sostenuti dagli impulsi nocicettivi provenienti dalle strutture viscerali o somatiche.

Sistema genito-urinario: il dolore può portare alla completa anuria di origine riflessa.

Sistema nervoso: disturbi del sonno, ansia e paura.

In breve, il persistere del dolore ha effetti deleteri a carico degli apparati cardiovascolare, respiratorio, gastrointestinale, muscolare, neuroendocrino, metabolico.

Inoltre la qualità di vita ne è influenzata negativamente [Barkin RL, 2005].

1.4. Risvolti psico-sociali del dolore

Il dolore è un campanello di allarme che ci avverte che qualcosa non va nel nostro corpo; può essere acuto, ad insorgenza improvvisa, oppure cronico, quando continua nel tempo. In generale la presenza di dolore acuto è sintomo di qualcosa che non va nel nostro corpo, quindi ha una funzione di campanello d'allarme: tale dolore è quindi un dolore utile, e prima di essere affrontato si dovrà ricercare la causa che lo sta generando.

Il dolore cronico (definito così quando dura per più di sei mesi e senza che le cure mediche o chirurgiche del caso abbiano portato sollievo) invece esige un cambiamento completo di mentalità: spesso la condizione patologica che provoca il dolore è nota e in buona parte non aggredibile; la presenza del dolore, continua e persistente nel tempo, instaura un circolo vizioso di depressione, ansia e altri disturbi emotivi. Ed è quando il dolore diviene esso stesso sindrome autonoma con pesante impatto sulla vita di relazione e sugli aspetti psicologici e sociali caratteristici della persona che assume i connotati di sintomo inutile e va trattato nel modo più tempestivo e completo possibile.

Un trattamento inadeguato, infatti, comporta dipendenza da farmaci inefficaci ed eccessiva dipendenza dalla famiglia o da altri addetti all'assistenza, uno scarso rendimento sul lavoro o inabilità a lavorare, l'isolamento dalla società e dalla famiglia con chiusura in se stessi con conseguente amarezza, frustrazione, depressione ed idee di suicidio.

Il dolore cronico presente nelle malattie degenerative, neurologiche, oncologiche, specie nelle fasi avanzate e terminali, assume caratteristiche di dolore globale, ovvero di sofferenza personale che, trova nella propria causa, oltre che motivazioni fisiche, anche ragioni psicologiche e sociali (OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità). Il dolore cronico spesso precede una serie complessa di cambiamenti fisiologici e psicosociali,

che sono parte integrante del problema e che vanno ad aggiungersi ad una situazione già gravosa per il paziente.

Le componenti del dolore cronico sono riassunte nel modello di Loeser presentato da Rapse e Kohlmann nel 1994 [Rapse H, 1994]. In questo modello, l'origine fisica del dolore è il nucleo (*nociception*) circondato da livelli successivi di "*pain experience*" e "*suffering*" fino al livello più esterno di "*pain behaviour*" [figura 1]; ciascun livello introduce una certa "confusione" perché determinato non solo dal dolore ma anche da aspetti culturali e sociali. Nel dolore acuto c'è una relazione lineare tra nocicezione, dolore, sofferenza e comportamento, ma nel dolore cronico questa relazione non sempre è presente. La natura complessa del dolore cronico implica una estrema difficoltà nel valutare la sua prevalenza; questo tipo di valutazione, infatti, richiede un approccio multidimensionale con l'analisi di più aspetti: la localizzazione del dolore, la sua intensità, le caratteristiche temporali e gli aspetti affettivi.

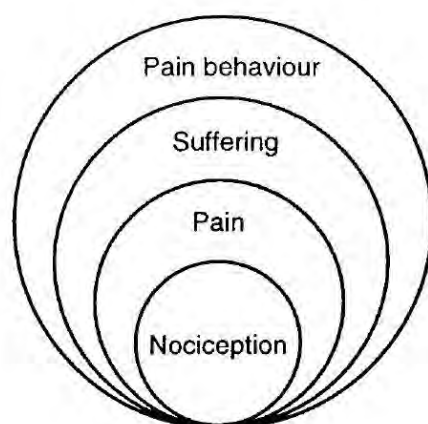


Figura 1

Il dolore cronico, secondo la più recente ed estesa indagine europea, condotta su 46.394 adulti in 15 Paesi Europei e Israele [Breivik H, 2006], è un grave problema clinico e sociale: il 19% degli intervistati aveva sofferto di dolore di intensità medio-grave per oltre sei mesi, con importanti ricadute sulla qualità di vita; il dolore comportava depressione nel 21% dei casi, riduzione della capacità lavorativa nel 61% e perdita del lavoro nel 19%. Dallo stesso studio emerge che in Italia la percentuale di persone con dolore cronico raggiunge il 26%. Nell'indagine epidemiologica europea, il 40% degli intervistati lamentavano generale insoddisfazione per le cure ricevute: oltre la metà era stata curata con farmaci anti-infiammatori, non adeguati per trattamenti prolungati ed inefficaci nel dolore neuropatico. Ad oggi non esistono dati precisi sul costo che le varie sindromi da dolore hanno per la società: risulta però evidente come i soggetti che soffrono di questa patologia siano spesso costretti a lunghi e ripetuti periodi di assenza dal posto di lavoro, situazione che nel tempo, determina stati di ansia, disturbi del sonno e non raramente anche di depressione.

Dall'indagine europea del 2006, nonostante le differenze osservate tra i 16 Paesi, emerge come il dolore cronico sia un importante problema di salute in Europa da prendere seriamente anche in considerazione delle sue ricadute sociali.

1.5. Il dolore nell'insufficienza renale cronica

L'insufficienza renale cronica (IRC) consiste in una perdita progressiva della funzione renale che nella sua fase terminale richiede il trattamento dialitico sostitutivo o il trapianto renale. I registri nazionali dei diversi Paesi forniscono dati sull'incidenza e sulla prevalenza dell'insufficienza renale che evidenziano un progressivo incremento dell'incidenza di questa patologia. In Europa, l'incidenza media è cresciuta da 79 a 117

nuovi casi per milione di popolazione per anno tra il 1990 e il 2000; nel 2008, l'incidenza complessiva della terapia sostitutiva per l'insufficienza renale cronica tra tutti i registri riportati da ERA-EDTA era 122 casi per milione di popolazione con una prevalenza di pazienti anziani.

Il dolore nel paziente emodializzato è un problema molto comune, sebbene frequentemente misconosciuto; il dolore cronico è stato poco valutato e il dolore che insorge durante la seduta dialitica non è stato analizzato nello specifico. Davison et al [2003] delineano come il 50% dei pazienti emodializzati provino dolore, 82% dei quali riferisce dolore di intensità moderata o severa; in questo studio, il PMI (pain management index, che descrive l'efficacia della terapia del dolore) è negativo nel 75% dei pazienti indicando l'inefficacia della terapia del dolore; gli autori concludono che gli ostacoli ad un efficace terapia del dolore devono essere ricercati nella riluttanza del paziente a riferire il dolore ed alla mancanza di tempo e lacune nella preparazione da parte del personale sanitario.

Il dolore è allo stesso modo ubiquitario nel paziente affetto da IRC non sottoposto a dialisi, ed il 53-56% di questi pazienti riporta dolore in associazione a sintomi debilitanti [Murphy EL, 2009]. In un'analisi trasversale del Renal Research Institute-CKD study, il dolore in pazienti con IRC stadio 3-5 è stato associato ad un impatto negativo sulla qualità della vita (QOL) rispetto alla popolazione generale [Perlman RL, 2005].

Anche il ruolo del dolore nella percezione della qualità di vita in funzione della salute (health-related quality of life, HRQL) nel paziente dializzato sembra essere sottovalutato, soprattutto nel paziente anziano; infatti, il numero e la severità dei sintomi mentali e fisici (dolore, nausea, anoressia, difficoltà nel respiro, insonnia, ansia,

depressione) riportati da questi pazienti sembrano essere simili a quelli riportati dai pazienti ospedalizzati affetti da neoplasia sottoposti a cure palliative [Davison SN, Jhangri GS, Johnson JA. KI 2006]; inoltre, la scadente qualità della vita è associata all'ospedalizzazione ed alla morte [Knight EL, 2003]. Il peso del dolore cronico e degli altri sintomi fisici e mentali ad esso correlati possono spiegare più di un terzo del peggioramento osservato nel HRQL del paziente dializzato [Davison SN, Jhangri GS, Johnson JA. KI 2006].

La relazione tra la sfera emotiva e dolore è complessa e ancora poco definita: il dolore può causare depressione ma può anche essere un sintomo della depressione stessa, e la depressione può alterare la sensazione di dolore [Glick N, 2011]. Il dolore può essere la causa di sintomi depressivi imponendo limiti alle attività gratificanti della vita o alterando la percezione del controllo sulla propria vita. La natura del dolore, l'ambito del suo verificarsi ed il modo in cui il paziente affronta il dolore sono fondamentali per comprendere la grande variabilità esistente tra i pazienti nel sostenere il dolore. Lo stato psicologico ha quindi un ruolo importante nell'esperienza del dolore: il dolore cronico e i sintomi della depressione infatti spesso coesistono, con percentuali che oscillano tra 30-70% dei pazienti che soffrono di dolore cronico e riferiscono sintomi depressivi. Dalla letteratura emerge che pazienti dializzati anziani con dolore cronico di intensità media o grave avevano più probabilità di soffrire di depressione rispetto ai pazienti senza dolore o con dolore di intensità lieve; anche la prevalenza dell'insonnia era significativamente più elevata nei pazienti con dolore di intensità media/grave rispetto ai pazienti con dolore di intensità lieve [Davison SN, 2005].

Tentativi di alleviare il dolore senza affrontare gli aspetti psicologici, sociali o spirituali spesso risultano privi di successo. Il trattamento inadeguato del dolore può portare ad

incrinature in molti aspetti della vita, quali lo stato funzionale dell'individuo, l'umore ed il sonno; nel caso del paziente con insufficienza renale cronica, la persistenza del dolore può comportare disturbi del sonno e peggiorare lo stato depressivo del paziente; nel caso del paziente dializzato, alcuni studi hanno dimostrato che i pazienti che accusano dolore persistente sono più propensi ad interrompere volontariamente la dialisi [Davison SN, 2005]; inoltre, se il paziente non è in grado di tollerare la sessione completa della dialisi, l'efficacia dialitica può essere compromessa.

Nel IRC, il dolore è quindi spesso vissuto in un contesto di sintomi complessi e problematiche di fine vita che possono interferire marcatamente con le capacità psicologiche, sociali e fisiche del paziente. Questo concetto è ben definito dal termine "total pain" che sottolinea il contributo di fattori psicologici (ansia e depressione), spirituali (ricerca del significato e dello scopo), sociali (isolamento e abbandono) e finanziari (paura di gravare economicamente sulla famiglia) nell'esperienza del dolore. I fattori psicosociali, finanziari e spirituali entrano in un circolo di interazione perpetuando i sintomi fisici e le sofferenze del paziente. La soglia del dolore e la risposta alla terapia può dipendere ampiamente da questi fattori piuttosto che dalla potenza degli analgesici.

Interventi clinici (trattamento del dolore, valutazione psichiatrica, interventi per il miglioramento della valutazione soggettiva dei sintomi mentali e fisici) potrebbero avere un impatto significativo sul benessere del paziente con IRC e ricoprire un ruolo fondamentale nella cura di questi pazienti.

1.6.Cause di dolore nell'insufficienza renale cronica

Il dolore di natura muscolo-scheletrica è il più comune nel paziente con IRC così come si verifica nella popolazione generale. Diversamente dalla popolazione generale, il dolore è molto più spesso spiegato da patologie quali calcificazioni peri-articolari, pseudo - gotta, artrite settica, sindrome del tunnel carpale e rottura di tendini nel contesto dell'osteodistrofia e meno comunemente nella patologia da amiloide [tabella 1]. Inoltre, diversamente dalla popolazione generale, l'intensità del dolore di origine muscolo-scheletrica è sovrapponibile al dolore neuropatico ed ischemico [Davison SN, 2003].

Il dolore nel paziente affetto da IRC può essere causato dalle comorbilità, dalle complicanze dell'insufficienza renale cronica, dalla malattia renale primitiva e nel caso del trattamento dialitico, dalla procedura di dialisi [Levy J, 2009].

- Comorbilità
 - manifestazioni ischemiche a livello della mano e del piede, difficoltà nella deambulazione per compromessa irrorazione sanguigna degli arti inferiori;
 - cardiopatia ischemica (dolore al torace che si acutizza con l'esercizio o la dialisi);
 - osteoartrosi del rachide, delle anche o delle ginocchia che può anche compromettere la mobilità;
 - osteoporosi;
 - neoplasie;
 - neuropatia periferica;
- Complicanze dell'uremia avanzata
 - calcificazioni dei tessuti molli;

- osteite fibrosa: è frequentemente associata alla deposizione di fosfato di calcio a livello della parete arteriosa, delle articolazioni, dei tessuti molli e dei visceri e può essere associata a miopatia prossimale, rottura di tendini, pseudo - gotta e calcifilassi; tende a presentarsi con dolore osseo ed articolare da sforzo a livello di siti scheletrici sottoposti a stress meccanico;
- osteomalacia: tende a presentarsi con dolore osseo localizzato e fratture;
- malattia adinamica dell'osso: si presenta con dolore osseo e articolare, sia a riposo che sotto sforzo, fratture, deformità scheletriche ed ipercalcemia;
- gotta;
- amiloidosi: le manifestazioni cliniche principali comprendono la sindrome del tunnel carpale, cisti ossee, la spondilo-artropatia, le fratture patologiche, la periartrite scapolo-omerale;
- calcifilassi;
- prurito cronico;
- Malattia renale primitiva
 - rene policistico, caratterizzato sia da episodi di dolore acuto che cronico; cisti infette, rottura di una cisti, emorragia intra-cistica o coliche renali possono causare dolore acuto; il dolore cronico può essere provocato da cisti di grosse dimensioni che portano ad un'accentuazione della lordosi lombare con una conseguente patologia degenerativa della colonna e/o radicolopatie, o dalla distensione della capsula renale e compressione dei tessuti circostanti;
 - sanguinamento retro-peritoneale da malattia cistica acquisita;
 - infezioni delle vie urinarie;

- lupus eritematoso sistemico;
- vasculiti;
- nefropatia diabetica;
- Procedura di dialisi
 - emodialisi: circa il 14% del dolore cronico vissuto dai pazienti emodializzati è spiegato da sintomi ricorrenti connessi alla procedura stessa [Davison SN, 2003]
 - a. ischemia dell'arto, secondaria alla creazione dell'accesso vascolare in circa il 10% dei pazienti, deriva da una marcata riduzione o un'inversione del flusso dal segmento distale dell'arteria verso la fistola indotta dalle basse resistenze emodinamiche create dalla fistola stessa;
 - b. dolore ricorrente dovuto alla puntura dell'accesso vascolare;
 - c. infezioni causate dal catetere venoso centrale (osteomielite e discite);
 - d. esacerbazione del dolore artrosico dovuta all'immobilità durante la sessione di dialisi o durante il trasporto del paziente;
 - e. cefalea e/o crampi durante la dialisi;
 - dialisi peritoneale
 - a. malessere addominale;
 - b. peritonite;
 - c. peritonite sclerosante incapsulante;

Eziologia	Percentuale
Osteoartrite e/o osteoporosi	31%
Artrite infiammatoria	7%
Osteodistrofia renale	5%
Polineuropatia periferica	13%
Sindrome del tunnel carpale	2%
Vasculopatia periferica	9%
Discite/osteomielite	2%
Connessa alla procedura dialitica	14%
Non ancora diagnosticata	18%
Altro (trauma, APKD, neoplasie, calcifilassi)	18%

Tabella 1 - Cause di dolore nel paziente dializzato [Davison SN, 2003]

1.7. Strumenti per la valutazione del dolore

La misurazione dell'esperienza dolorosa è utile per diverse ragioni: rappresenta una base di partenza dalla quale valutare i futuri interventi terapeutici ed è inoltre importante per ragioni curative o legali.

La misura del dolore non è data da quanto gli altri pensano che la persona soffra, ma da quanto il malato dice di soffrire. L'autovalutazione del malato è quindi il singolo indicatore più attendibile di intensità del dolore e non può essere sostituita dall'osservazione dei comportamenti e dalla rilevazione dei segni vitali.

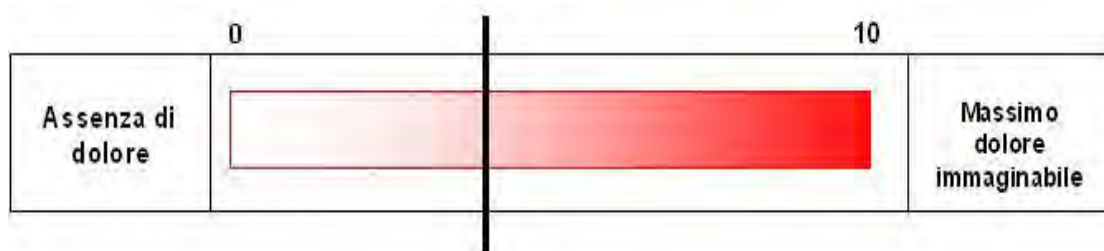
Molti degli strumenti di valutazione mostrano pregi discriminativi e possono aiutare il medico nella diagnosi di una condizione specifica; inoltre alcune metodiche di valutazione posseggono la capacità specifica di valutare l'influenza della personalità

sull'esperienza dolorosa.

La misurazione è la procedura attraverso la quale si assegnano parole o numeri ad una proprietà posseduta dagli elementi analizzati in modo da poter attribuire a tale proprietà alcune caratteristiche dei numeri raffinando così le proprietà dei dati raccolti [Bailey, 1986]. I metodi di misura devono avere tre caratteristiche fondamentali: validità, riproducibilità/affidabilità e sensibilità.

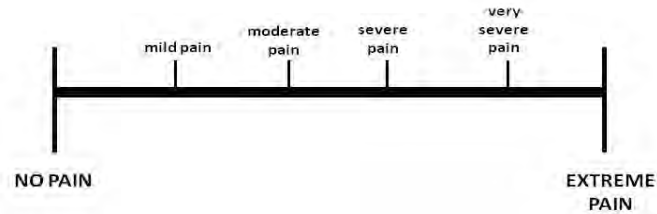
Nel 1986 l'OMS indicò un metodo “a gradini” per la cura del dolore. Questo è possibile mediante l'uso di scale oggettive unidimensionali che misurano esclusivamente l'intensità del dolore.

a. La scala analogica visiva (Visual Analogue Scale, VAS) è una scala oggettiva unidirezionale di intensità che utilizza una linea retta di 10 cm su carta millimetrata: le due estremità della retta corrispondono a “dolore assente” e a “massimo dolore possibile”; il paziente deve segnare sulla retta il punto che corrisponde all'intensità del proprio dolore, quantificando così ciò che il malato soggettivamente percepisce come dolore.



b. La scala verbale per la valutazione del dolore (Verbal Rating Scale, VRS) ripropone l'asta di 10 cm in cui la scelta viene facilitata, ma anche condizionata, dalla presenza

di aggettivi che quantificano il dolore.



- c. La scala numerica per la valutazione del dolore (Numeric Rating Scale, NRS) associa ad una esperienza completamente soggettiva un numero: viene considerata una scala da 0 a 10 in cui a 0 corrisponde l'assenza di dolore e a 10 il massimo di dolore immaginabile; ciò aiuta il monitoraggio dei risultati della terapia e migliora la comunicazione con il paziente. La maggior parte dei pazienti accoglie favorevolmente questo strumento ed impara agevolmente ad utilizzarlo, anche se in alcuni casi è risultato più difficile per i pazienti di livello culturale basso e per gli anziani. Questa modalità di studio del dolore fu proposta dall'OMS inizialmente per il trattamento del dolore muscolo-scheletrico, fu poi validato anche per lo studio del dolore acuto rivelandosi particolarmente adatto per gli studi di breve periodo sugli analgesici [Mercadante S, 2006].

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- d. La scala di Wong-Baker (Faces Pain Scale, FPS) è un sistema di quantificazione del dolore che si basa sulla presentazione di 6 faccine, la prima totalmente sorridente e l'ultima in lacrime, ed è raccomandata per i bambini o per le persone anziane.



Uno studio di Barakzoy e Moss [Barakzoy AS, 2006] ha validato nei pazienti con IRC il metodo per la valutazione del dolore proposto dall'OMS. La valutazione clinica di routine del dolore è essenziale per assicurare un'adeguata analgesia e per evitare gli effetti tossici dei farmaci.

Nella pratica clinica si deve inoltre considerare che la gravità del dolore di per sé non può essere sufficiente a giudicare l'efficacia del trattamento: è infatti importante valutare se e quanto il dolore limita il paziente, quale è il livello di dolore tollerabile e quale il livello di sollievo dal dolore che il malato giudica soddisfacente, quanto il dolore interferisce con la qualità di vita e come il paziente giudica il bilancio costo-beneficio tra sollievo del dolore ed effetti collaterali. Per tale motivo esistono scale multidimensionali che valutano anche altre dimensioni come la sensoriale-discriminativa, motivazionale-affettiva e cognitivo-valutativa.

Il Questionario McGill (MPQ) è la scala multidimensionale più conosciuta e completa per la valutazione del dolore [Melzack R, 1975] basandosi sul concetto di dolore di Melzack e Torgerson: questi autori infatti hanno concettualizzato il dolore come un'esperienza tridimensionale (sensitiva-discriminativa, motivazionale-affettiva e cognitiva-valutativa) [Melzack R, 1971]; il nucleo del MPQ è infatti un fondamentale semantico che consiste in 78 aggettivi che descrivono l'esperienza del dolore (descrittori), fornendo strumenti di misura soggettiva dell'intensità di dolore così come elementi sulle caratteristiche qualitative del dolore cronico ed acuto vissuto dal paziente. I descrittori identificano 3 categorie principali (aspetto sensitivo → caratteri qualitativi; aspetto valutativo → valutazione dell'intensità del dolore; aspetto affettivo → espressione delle reazioni emotive) e sono inoltre suddivisi in 20 sottoclassi, organizzati in ordine di intensità crescente del dolore. Al paziente viene chiesto di scegliere una parola per sottogruppo ed è anche chiesta l'intensità del dolore attuale su una scala numerico-verbale; dall'esame delle parole scelte è possibile ricavare uno score globale ed uno parziale per le tre categorie; infine, la rappresentazione grafica frontale e dorsale di un corpo umano permette al paziente di localizzare l'area corrispondente al suo dolore. MPQ possiede una potenziale possibilità di aiutare nella diagnosi differenziale, in quanto ogni tipo di dolore è caratterizzato da una distinta costellazione di descrittori verbali. MPQ permette un'analisi più sfaccettata del dolore nelle sue varie componenti, ideale nel dolore cronico; è però impegnativo e non adatto a pazienti di modesta cultura o anziani.

È stata quindi proposta e validata una versione italiana del MPQ che superi le difficoltà causate dalla traduzione dei descrittori [Maiani G, 1985]. Barakzoy e Moss, nel loro lavoro di validazione della scala analgesica a tre gradini del OMS, hanno stabilito

inoltre come la versione breve del Questionario McGill (SF-MPQ) sia uno strumento utile e valido nella valutazione del dolore nel paziente emodializzato [Barakzoy AS, 2006]; precedentemente Davison aveva utilizzato con buoni risultati la versione originale e più completa del Questionario McGill [2003].

Il Brief Pain Inventory (BPI) quantifica sia l'intensità del dolore sia la disabilità che esso provoca nel paziente; consiste in una serie di domande inerenti l'intensità e la conseguente limitazione funzionale. Il Painad è una scala multidimensionale utilizzata per i pazienti non collaboranti con deterioramento cognitivo severo e si basa sull'osservazione di 5 indicatori (respirazione, vocalizzazione, espressione del volto, linguaggio del corpo, consolazione) ai quali viene dato un punteggio che consente poi una sovrapposibilità con le scale numeriche in uso.

1.8. Strategie terapeutiche

Secondo l'Agency for Health Care Policy and Research americana è raccomandabile, nella valutazione e nella gestione del paziente con dolore, applicare le seguenti linee guida [Moss AH, 2004]:

- interrogare regolarmente e valutare sistematicamente il paziente attraverso un'anamnesi accurata per definire le caratteristiche del dolore:
 - sede e irradiazione,
 - andamento temporale: continuo, intermittente;
 - qualità: urente, lancinante, crampiforme;
 - fattori aggravanti/allevianti,
 - intensità (scale di autovalutazione),
 - interferenza con le attività quotidiane e con il sonno,

– risposta ai farmaci;

- credere al paziente che riferisce dolore o a quanto riferito dai familiari,
- scegliere per il controllo del dolore le opportune opzioni farmacologiche,
- agire con una tempistica adeguata.

Per un buon piano terapeutico, inoltre, bisogna stabilire con la scala visuo-analogica l'intensità del dolore, che viene classificata come segue: dolore di intensità lieve (NRS 1-4), dolore di intensità moderata (NRS 5-6), dolore di intensità severa (NRS 7-10).

La strategia terapeutica proposta dal OMS si pone alcuni obiettivi sequenziali: aumento delle ore di sonno libere da dolore, riduzione del dolore a riposo, riduzione del dolore in posizione eretta o al movimento. La Scala Analgesica a Tre Gradini prevede l'utilizzo di tre categorie di farmaci con potenza farmacologica crescente: non oppioidi, oppioidi per il dolore lieve-moderato ed oppioidi per il dolore moderato-severo con l'integrazione o meno di farmaci adiuvanti in ciascuno dei tre gradini (cortisone ed antidepressivi) e di terapie non farmacologiche, fisioterapiche, psicologiche e antalgiche invasive (infiltrazioni, neuro lesioni, neuro modulazioni) [figura 2]. Mentre in passato è stato sottolineato l'approccio progressivo e sequenziale nell'utilizzo dei farmaci dei tre gradini, oggi viene evidenziato come debba essere l'intensità del dolore, e non la sequenzialità dei gradini (né, tantomeno, la prognosi del paziente) a dettare il livello di farmaco con il quale iniziare un trattamento del dolore cronico.



Figura 2

Barakzoy e Moss hanno condotto uno studio per valutare l'efficacia della scala analgesica a tre gradini del OMS nel paziente con IRC e per validarne il suo utilizzo [Barakzoy AS, 2006]: in questo studio, gli autori hanno concluso che la scala a tre gradini proposta dal OMS permette una sensibile riduzione del dolore anche nel paziente con IRC.

Le raccomandazioni per la scelta degli analgesici nei pazienti con insufficienza renale cronica devono basarsi su: l'intensità del dolore e quindi il gradino corrispondente della scala, la possibilità di poter aggiustare il dosaggio sulla base dello stadio di insufficienza renale, la tolleranza renale del farmaco [Launay-Vacher V, 2005]. In pazienti con clearance della creatinina tra 80 e 50 ml/min, non è in genere necessario l'aggiustamento del dosaggio; per questi pazienti la tolleranza renale è l'unico criterio per la scelta degli analgesici. Per farmaci che necessitano di un progressivo aumento del dosaggio, è fondamentale ricordare che il livello minimo di efficacia potrebbe essere raggiunto precocemente nel paziente con insufficienza renale rispetto ad un paziente con funzione renale normale [Launay-Vacher V, 2005].

Sulla base delle indicazioni fornite dalla letteratura internazionale, il controllo soddisfacente del dolore può essere attuato attraverso un approccio sequenziale a gradini che prevede l'utilizzo di analgesici ad azione periferica (paracetamolo e FANS) nei casi di dolore lieve, ed analgesici ad azione centrale (gli oppioidi) nei casi di dolore moderato e grave, eventualmente clonidina e adiuvanti (anti-convulsioni, antidepressivi, ketamina) ed in ultimo il blocco neuronale periferico.

Il dolore somatico risponde bene ai FANS e ai narcotici. Il dolore viscerale, profondo e non ben localizzato, causato da irritazione delle sierose o distensione o ischemia dei tessuti (es. dolore associato a nefrolitiasi o pancreatite) risponde meglio ai narcotici. Il dolore neuropatico è caratterizzato da bruciore lancinante ed è frequentemente associato a iperestesia: potrebbe rispondere meno agli oppioidi mentre è più responsivo agli anti-convulsioni e agli antidepressivi.

Glick e Davison, sulla base della scala a tre gradini del OMS, validata anche per il paziente nefropatico, hanno recentemente proposto nuove linee guida per la terapia del dolore nei pazienti nefropatici, che riflettono le conoscenze attuali sulla farmacocinetica e farmacodinamica degli analgesici in caso di insufficienza renale cronica [figura 3] [Glick N, 2011].

- **Step 1**

Al primo gradino corrisponde il dolore di intensità lieve (NRS 1-3). Il farmaco di scelta è il paracetamolo che la National Kidney Foundation definisce come l'analgesico di prima scelta per pazienti con preesistente danno renale e dolore di intensità lieve-moderata. Questo farmaco è metabolizzato quasi completamente a livello epatico, solo il 5% viene eliminato come tale per via renale. La dose iniziale nel paziente con preesistente malattia renale è di 500 mg per os ogni 6 ore, questa dose può essere

incrementata fino a 1000 mg ogni 4 o 6 ore; quando il GFR < 10 ml/min, gli autori raccomandano di somministrare 500 mg di paracetamolo ogni 8 ore; in sostanza, non richiede aggiustamenti di dose nell'insufficienza renale cronica moderata ma particolare attenzione bisogna porre nel caso coesista una patologia epatica. I farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) sono in genere controindicati se non per il dolore acuto ma sotto stretta sorveglianza medica. A questo livello sono anche indicati i “farmaci adiuvanti” che la cui indicazione primaria è diversa dal dolore ma possiedono anche un effetto analgesico (anticonvulsivanti, antidepressivi).

- **Step 2**

Al secondo gradino corrisponde il dolore di intensità media (NRS 4-6).

- Codeina: è in genere associata ad analgesici periferici; i suoi metaboliti attivi, sintetizzati dal fegato, sono escreti dal rene per cui nell'insufficienza renale la sua emivita aumenta; i metaboliti vengono inoltre eliminati con la dialisi ma in maniera non completa a causa dell'elevato volume di distribuzione. Da valutare attentamente la sua somministrazione nei pazienti con insufficienza renale cronica avanzata per l'alto rischio di depressione respiratoria anche come effetto ritardato: l'uso cronico di codeina andrebbe per questo motivo evitato nel paziente con IRC.
- Ossicodone: è un oppioide semi-sintetico caratterizzato da metabolismo epatico con una piccola quota di farmaco eliminata con le urine; i metaboliti attivi si accumulano nel paziente con IRC con notevole variabilità inter-individuale. Non esiste tuttavia consenso circa la sicurezza dell'ossicodone nel paziente con IRC.
- Tramadolo: è un analgesico che agisce sia a livello centrale che periferico con debole agonismo sui recettori oppioidi ed inibizione sui recettori del re-uptake di noradrenalina e serotonina; gli effetti collaterali sono tipici degli oppioidi, ha una

minore tendenza alla depressione respiratoria rispetto agli altri oppioidi ed ha scarsa tendenza alla tolleranza. Il 90% della dose orale è eliminata dal rene, per questo motivo nelle fasi avanzate di IRC il tempo di eliminazione può essere duplicato. Per IRC 4°-5° stadio è consigliata una dose massima giornaliera di 200 mg, per IRC 5° stadio non sottoposto a trattamento sostitutivo, è consigliata una dose massima giornaliera di 100 mg.

- Idromorfone [Lee MA, 2001]: è un oppioide semi-sintetico con una buona efficacia sul dolore moderato e severo, il cui accumulo è limitato nei pazienti affetti da IRC o sottoposti a trattamento dialitico; la letteratura suggerisce efficacia del farmaco in assenza di eccessiva tossicità in pazienti con IRC se strettamente monitorati.

- **Step 3**

Al terzo gradino corrisponde il dolore di intensità grave (NRS 7-10).

- Metadone [Kreek MJ, 1980]: è un oppioide sintetico, 5-10 volte più potente della morfina ed altamente biodisponibile; solo il 20% del farmaco viene escreto per via renale così che viene considerato relativamente sicuro nel paziente con IRC, sebbene ne vengano richieste piccole dosi.
- Fentanil [Farrington K, 2010]: è un oppioide sintetico 50-100 volte più potente della morfina; solo il 10% dei metaboliti viene escreto a livello renale senza accumulo significativo nel paziente nefropatico, ed infatti la somministrazione per via sottocutanea viene considerata l'approccio migliore per la terapia palliativa nel paziente affetto da IRC nella fase terminale della vita.
- Buprenorfina [Vadivelu N, 2008]: è un oppioide semi-sintetico a lunga durata d'azione con potenza 30-60 volte maggiore rispetto alla morfina; questo farmaco

è ampiamente metabolizzato dal fegato con meno del 30% di escrezione renale, è quindi considerato un utile analgesico nell'insufficienza renale avanzata.



Figura 3

Scala analgesica a tre gradini del OMS per pazienti affetti da insufficienza renale cronica (Glick N, 2011)

L'essenziale per la valutazione ed il trattamento del dolore

- ✓ **L'essenziale per la valutazione del dolore:**
 - Credere al paziente che riferisce dolore.
 - Valutare il dolore nella sua localizzazione, caratteristiche, gravità, fattori aggravanti e che lo alleviano, relazioni temporali.
 - Utilizzare un semplice strumento di valutazione quale la scala numerica NRS.
 - Educare il paziente alla valutazione domiciliare.

- ✓ **Il paziente può presentare più di una tipologia di dolore; una buona strategia di trattamento deve essere diretta a ciascuna sindrome.**

- ✓ **Mirare ad ottenere il controllo ad un livello accettabile per il paziente. Può non essere necessario o possibile risolvere completamente il problema.**

- ✓ **La soglia del dolore può essere peggiorata da problematiche psicosociali. Lo stato psicologico del paziente deve essere valutato e trattato con uguale attenzione ed è meglio gestito da un team interdisciplinare.**
 - I fattori psicologici hanno un'influenza più forte sul controllo del dolore di quanto non faccia la patologia stessa.
 - Il precoce trattamento degli eventi psicologici ha la potenzialità di ridurre lo stress e prevenire la cronicizzazione del dolore.
 - Il conforto spirituale può essere utile nell'aiutare il paziente ad affrontare il dolore.

- ✓ **Conoscere gli oppioidi e gli adiuvanti. I 5 elementi essenziali per il dosaggio degli oppioidi sono:**
 - “La bocca”: dove possibile, i farmaci devono essere somministrati per os.
 - “L'orologio”: pianificare regolarmente le dosi nelle 24 ore. Ulteriori farmaci dovrebbero essere disponibili sulla base del “se necessario”.
 - “La scala”: utilizzare la scala analgesica proposta dal OMS.
 - “L'individuo”: non ci sono dosi standard per gli oppioidi forti. La “giusta” dose è la dose che allevia il dolore senza causare effetti collaterali inaccettabili.
 - Attenzione ai dettagli: il dolore cambia nel tempo perciò è necessaria una costante rivalutazione.

- ✓ **Fare riferimento ad interventi non farmacologici dove possibile (stimolazione nervosa transcutanea, terapia calco/freddo, esercizio fisico).**

- ✓ **Educare il paziente e coloro che si prendono cura di lui agli obiettivi della terapia, alla strategia ed alle possibili complicanze della terapia stessa: questo limiterà la mancata compliance.**

Davison SN, 2007

Parte Seconda - LAVORO SPERIMENTALE

1. Scopo della tesi

Lo scopo di questa tesi è quello di fornire uno strumento di valutazione del dolore nel paziente con insufficienza renale cronica in trattamento dialitico sostitutivo e di dare quindi indicazioni terapeutiche applicabili nella pratica clinica.

2. Pazienti e Metodi

2.1. Selezione dei pazienti

Questo studio è stato condotto tra i pazienti emodializzati afferenti a due Centri di emodialisi, rispettivamente quello dell'Ospedale San Carlo Borromeo di Milano e quello dell'Ospedale Sant'Andrea di La Spezia. Tutti i pazienti idonei sono stati invitati a partecipare allo studio; i criteri di idoneità includevano l'età maggiore di 18 anni e la capacità di comprendere e completare un questionario.

2.2. Scheda per la valutazione del dolore nel paziente CKD-5D

Per effettuare l'indagine epidemiologica sul dolore nel paziente dializzato, abbiamo realizzato una scheda di rilevazione adattando la versione italiana del "McGill Pain Questionnaire" così da poter sottoporre tale scheda di rilevazione del dolore al paziente durante la seduta emodialitica e rilevare un'eventuale relazione con la seduta stessa; sono state inoltre inserite due scale numeriche per valutare il "dolore attuale" ed il "dolore sopportabile" [allegato 1]. Al paziente è infine stato chiesto di segnalare, su un apposito disegno, il punto o i punti del suo corpo in cui avvertiva il dolore [allegato 2]. E' stata quindi realizzata una scheda, consistente in tre scale numeriche, da compilare al domicilio (la sera della dialisi, la mattina e la sera del giorno dopo la dialisi) sempre al fine di mettere in evidenza una possibile relazione

con la seduta dialitica [allegato 3]. Il questionario McGill ha permesso ai pazienti di selezionare una serie di parole per descrivere la loro soggettiva esperienza dolorosa; queste parole corrispondono alla componente sensitiva, affettiva e valutativa del dolore e sono elencate secondo l'intensità del dolore: dall'esame delle parole scelte è stato possibile ricavare uno score globale ed uno parziale per le tre categorie.

3. Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata con il sistema SPSS 13.0 per Windows. I risultati sono espressi come media \pm deviazione standard per le variabili di tipo quantitativo. Le medie delle variabili quantitative sono state confrontate con il test T di Student per dati indipendenti. Il test di Bonferroni è stato utilizzato per i confronti multipli. L'analisi del Chi-Quadrato è stata usata per confrontare possibili differenze nelle percentuali fra i gruppi. Possibili correlazioni fra variabili qualitative sono state testate con il coefficiente di correlazione di Spearman. Un valore $p < 0.05$ è stato considerato significativo.

4. Risultati

Lo studio è stato effettuato su una popolazione di pazienti in trattamento emodialitico presso i centri di emodialisi dell'Ospedale Sant'Andrea di La Spezia (108 pazienti) e dell'Ospedale San Carlo Borromeo di Milano (166 pazienti). Le caratteristiche demografiche dei 274 pazienti sono riportate nella tabella 1.

		Mediana	Minimo	Massimo
Pazienti (m/f)	274 (187/87)			
Età (anni)	69,92 ± 13,23	72	22	90
Età dialitica (mesi)	63,16 ± 74,11	38	1	464

Tabella 1 – Caratteristiche della popolazione in studio.

Durante la seduta emodialitica il 47,4% (130/274) dei pazienti riferiva assenza di dolore (NRS 0); dei 144 pazienti che manifestavano la presenza di dolore, il 56,3% (81/144) definiva il dolore di intensità media (NRS 4-6) mentre nel 23,6% (34/144) e nel 20,1% (29/144) il dolore era rispettivamente di lieve (NRS 1-3) e di grave intensità (NRS 7-10) (Pearson Chi-Square $p < 0,001$) [grafico 1]. Di conseguenza, il 40,1% (110/274) della popolazione studiata presenta un dolore che necessita di trattamento in quanto di intensità ≥ 4 .

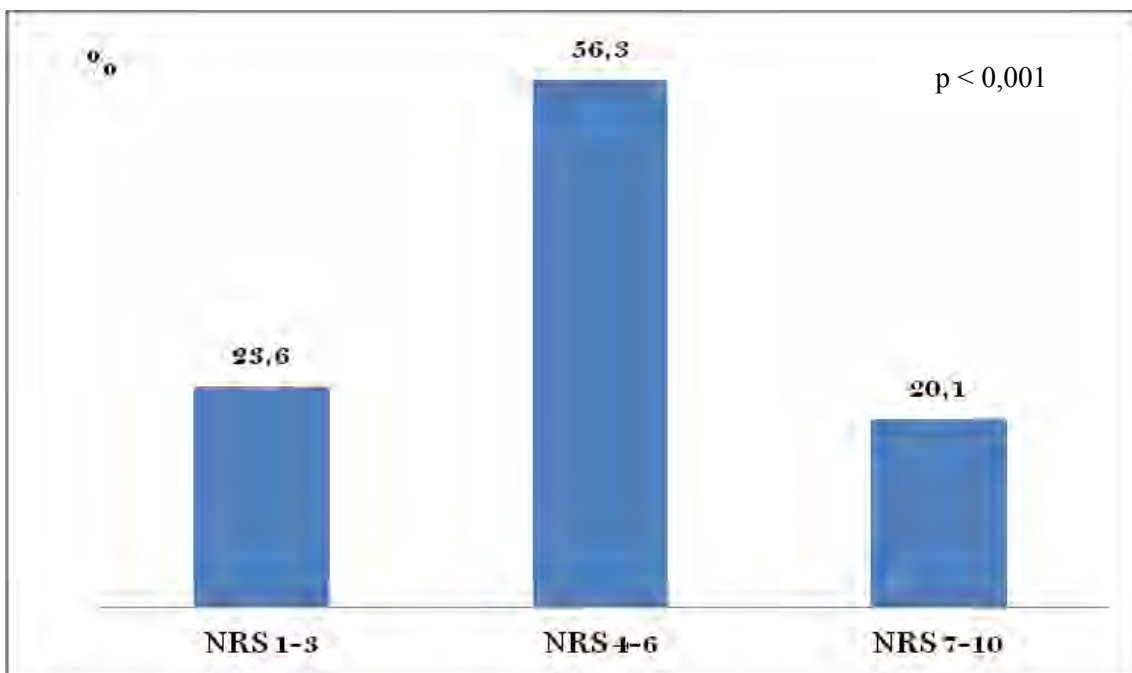


Grafico 1 – Distribuzione dell'intensità di dolore nella popolazione in studio.

L'età dialitica era significativamente più elevata nel gruppo di 144 pazienti che manifestavano dolore di vario grado di intensità, rispetto ai 130 pazienti che riferivano assenza di dolore ($75,63 \pm 86,42$ mesi vs $46,48 \pm 50,6$ mesi; $p = 0,001$) mentre l'età anagrafica era sovrapponibile nei due gruppi di pazienti ($70,07 \pm 13,29$ anni vs $68,54 \pm 13,09$ anni; $p = ns$). Inoltre, quando la popolazione dei 274 pazienti in studio veniva suddivisa in quartili per età anagrafica (25° percentile = 62,25 anni, 50° percentile = 72,5 anni, 75° percentile = 80 anni) e per età dialitica (25° percentile = 16,25 mesi, 50° percentile = 38 mesi, 75° percentile = 80 mesi), si osservava una distribuzione sovrapponibile del grado di intensità del dolore rispetto all'età anagrafica [grafico 2], mentre il dolore grave si associava significativamente con l'età dialitica più avanzata (Spearman Correlation $r 0,209$; $p < 0,001$) [grafico 3].

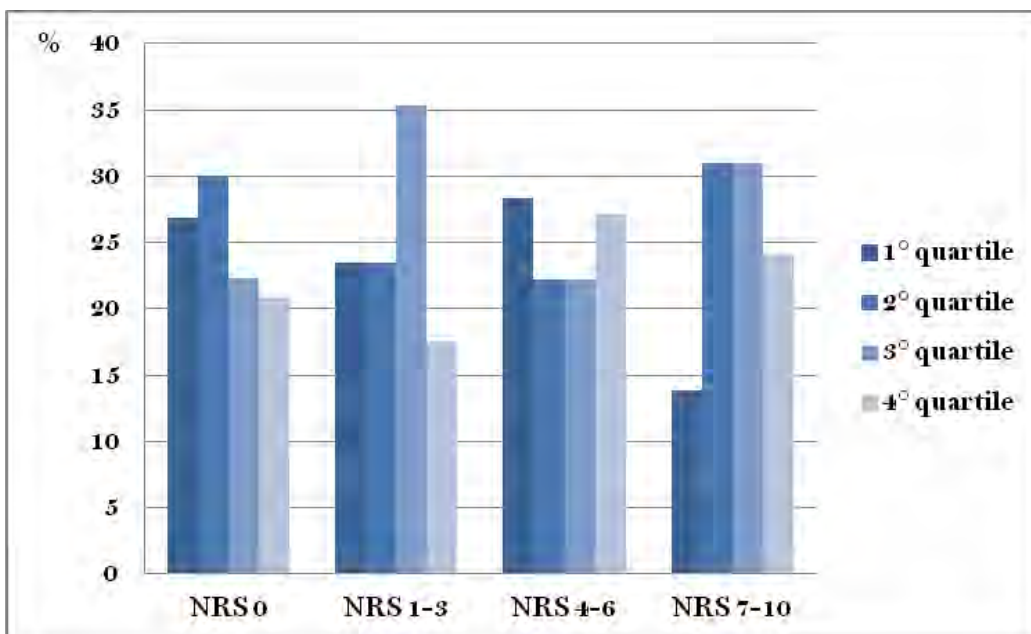


Grafico 2 – Distribuzione percentuale del grado di intensità del dolore (rilevato con scala NRS, numeric rating scale) dei pazienti, suddivisi per quartili di età anagrafica.

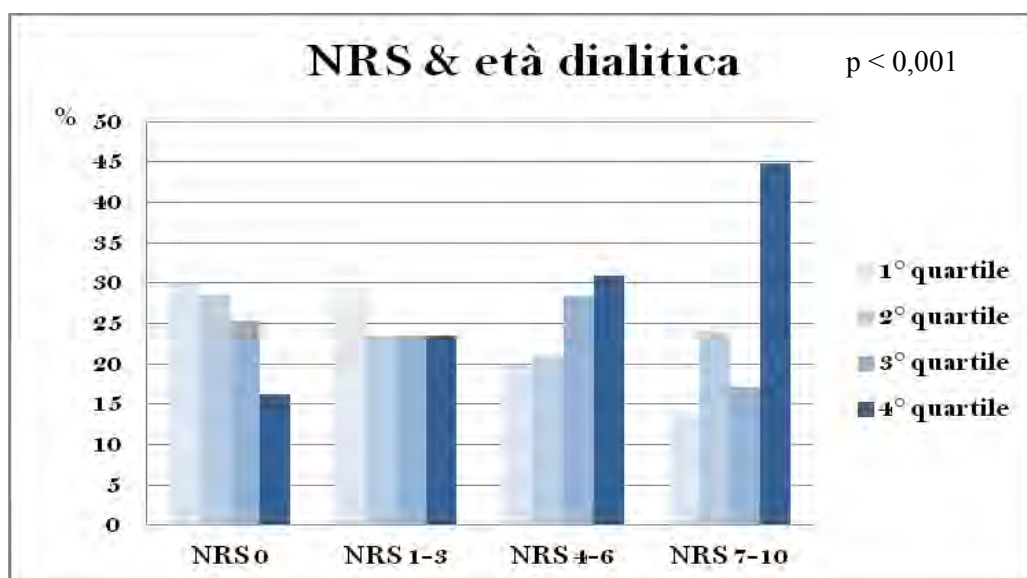


Grafico 3 – distribuzione percentuale del grado di intensità del dolore (rilevato con scala NRS, numeric rating scale) dei pazienti, suddivisi per quartili di età dialitica.

La tipologia del dolore era riferita da 129/144 pazienti; 15 pazienti non rispondevano alla domanda. Il 42,6% di questi pazienti definiva il dolore come intermittente, nel 29,5% il dolore era continuo, infine, il 27,9% di questi pazienti, indicava il dolore come

momentaneo. Nessuno dei pazienti con dolore momentaneo descriveva il dolore come grave mentre la maggior parte di essi riferiva un dolore di intensità media (63.9%); al contrario il dolore intermittente o continuo era descritto come grave nel 28% dei pazienti con questa tipologia di dolore (Pearson Chi-Square $p = 0,001$; Spearman Correlation $r = 0,30$ $p = 0,001$) [grafico 4].

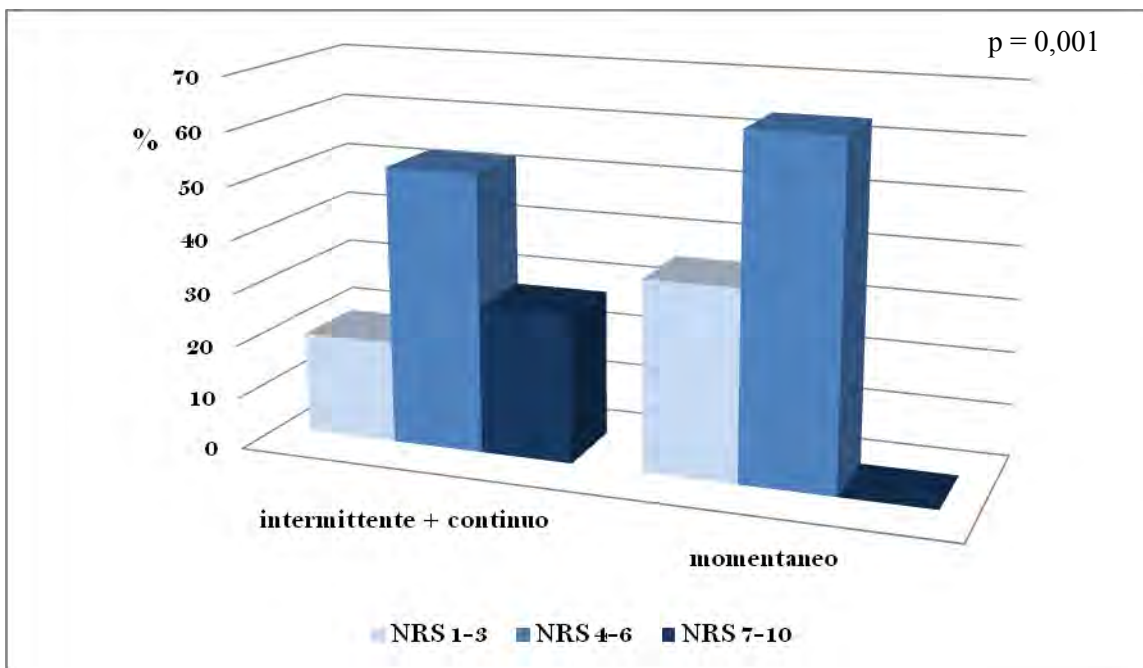


Grafico 4 – Intensità del dolore (rilevata con scala NRS, numeric rating scale) in funzione della tipologia (intermittente, continuo, momentaneo).

L'intensità del dolore nel corso della seduta emodialitica non mostrava variazioni nel 51% (71/139) dei pazienti, migliorava nel 22,3% (31/139), mentre peggiorava nel 26,6% di essi; 5 pazienti non rispondevano alla domanda. Sebbene durante la seduta emodialitica non fosse evidente una variazione significativa dell'intensità del dolore, nel gruppo di pazienti che riferiva un dolore grave era possibile osservare una tendenza alla correlazione tra la gravità del dolore e il suo peggioramento in corso di emodialisi (Spearman Correlation $r = 0,143$; $p = 0,094$) [grafico 5].

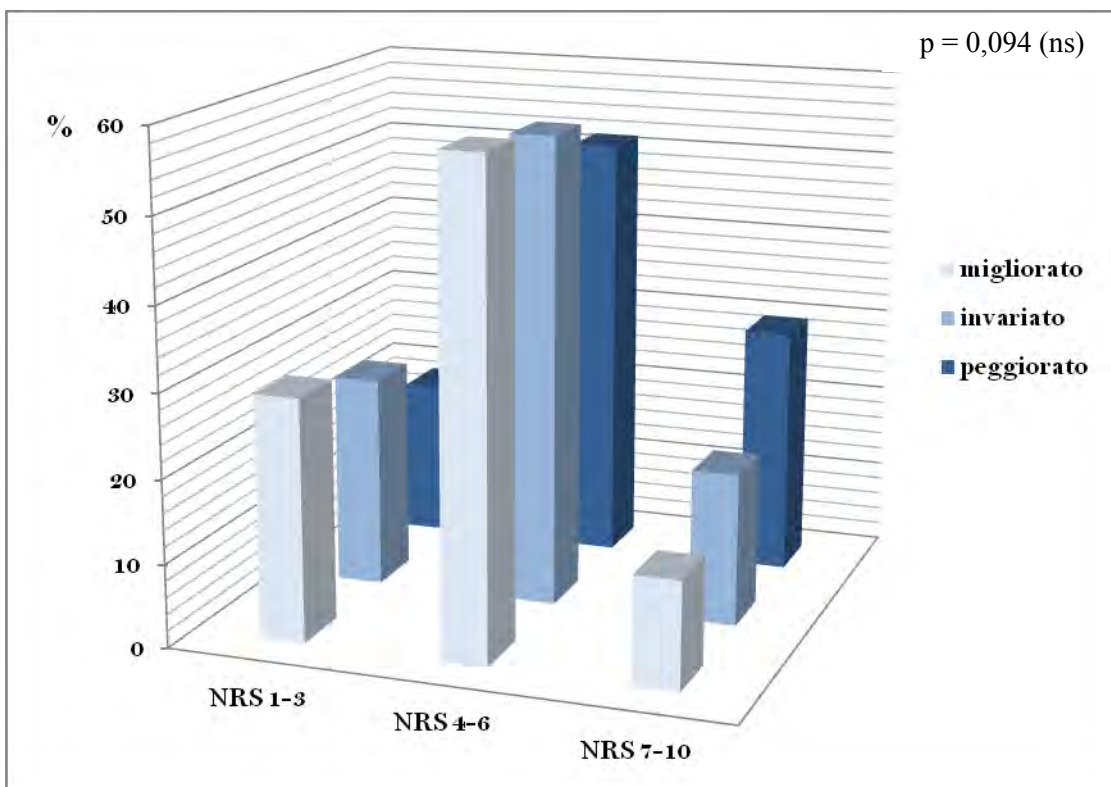


Grafico 5 – Andamento dell'intensità del dolore (rilevata con scala NRS, numeric rating scale) nel corso della seduta dialitica.

Nel tempo trascorso dalla fine della seduta dialitica alla sera del giorno successivo, la distribuzione dei pazienti senza dolore o con dolore di intensità lieve (NRS 1-3) non si modificava significativamente. Al contrario, in funzione del tempo trascorso dalla seduta emodialitica, era possibile osservare la sera della dialisi un incremento, sebbene non significativo, del dolore grave (NRS 7-10) ed una riduzione di quello moderato (NRS 4-6) (Spearman Correlation $r = 0,052$; $p = 0,097$) [grafico 6].

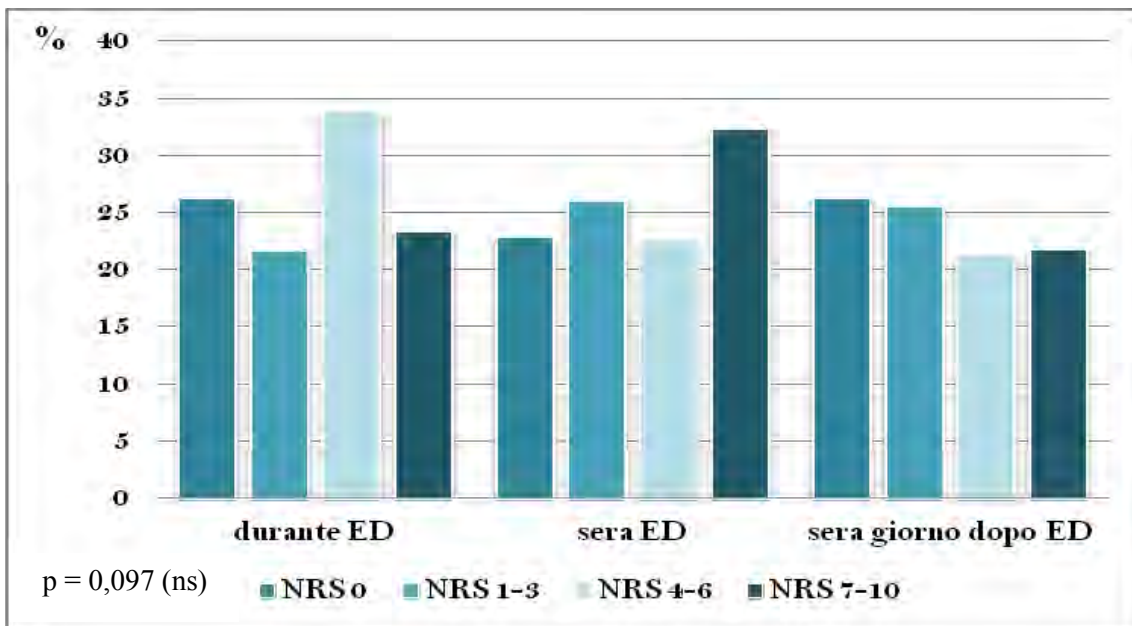


Grafico 6 – Andamento dell'intensità del dolore (rilevata con scala NRS, numeric rating scale) nel tempo trascorso dalla fine della seduta dialitica alla sera del giorno successivo.

Nel grafico 7, è possibile osservare, in dettaglio, le sedi in cui 144 pazienti manifestavano il dolore.

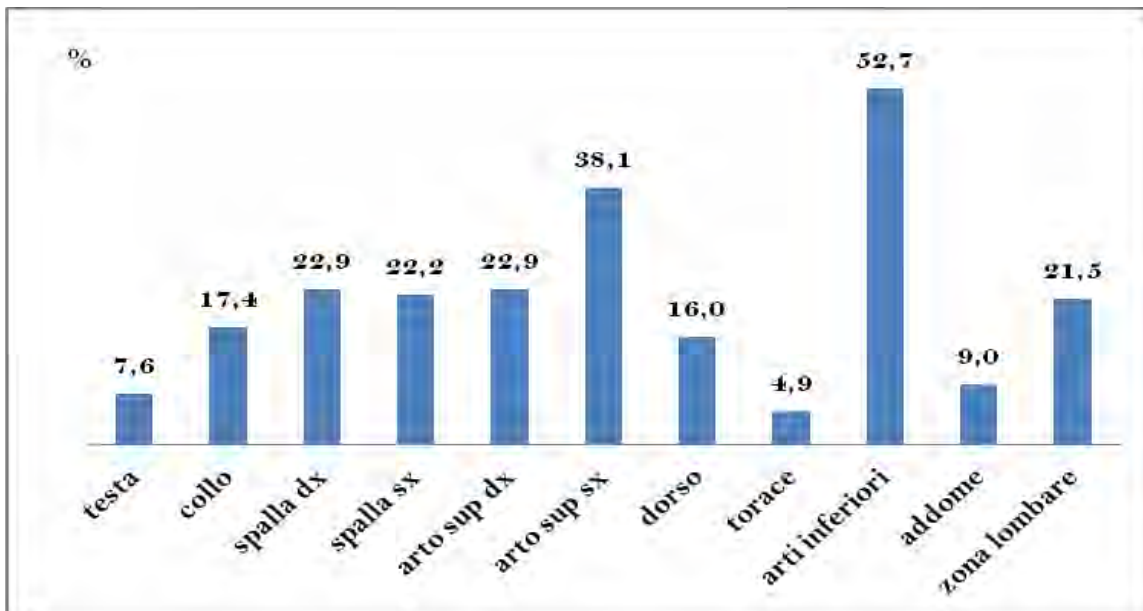


Grafico 7 – Distribuzione del dolore nelle diverse sedi corporee.

Di 274 pazienti, 199 (72,6%) erano portatori di accesso vascolare agli arti superiori (44 accesso vascolare artero-venoso destro, 155 accesso vascolare artero-venoso sinistro); in 75 pazienti l'accesso vascolare era rappresentato dal catetere venoso centrale. Il dolore era riferito nel 30% (60/199) dei pazienti portatori di accesso artero-venoso e nel 14,6% (11/75) dei portatori di catetere venoso centrale (Pearson Chi-Square $p < 0,05$; Spearman Correlation $r = 0,135$; $p < 0,05$) [grafico 8]. Nei pazienti con accesso vascolare artero-venoso, l'età dialitica era significativamente più elevata rispetto ai portatori di catetere venoso centrale ($80,63 \pm 84,44$ mesi vs $36,16 \pm 55,55$ mesi; $p = 0,001$).

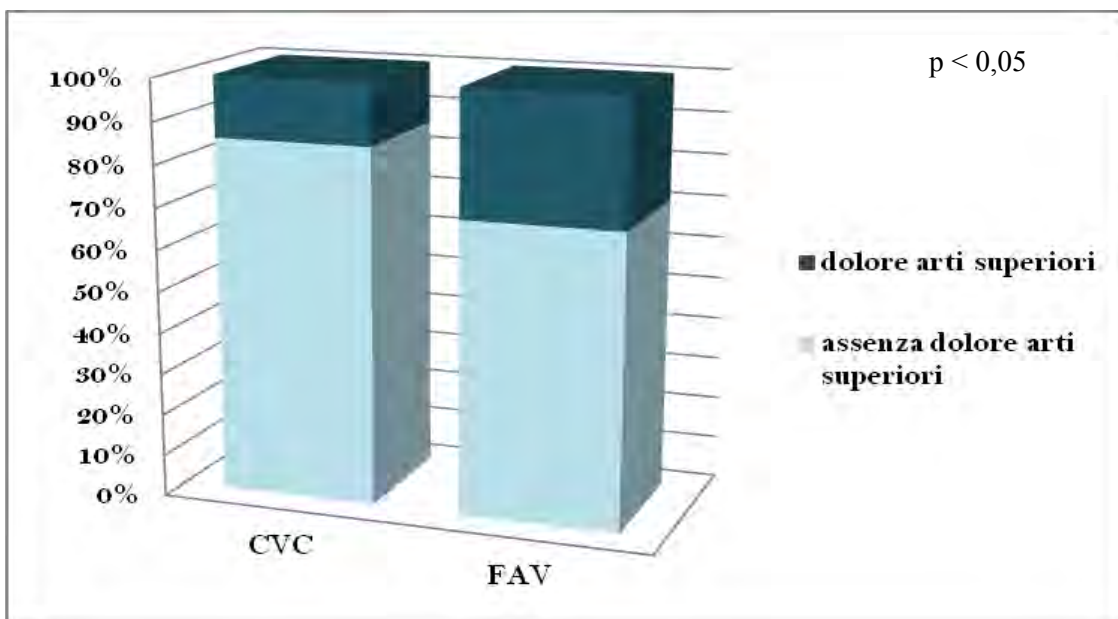


Grafico 8 – Distribuzione del dolore in relazione alla tipologia di accesso vascolare.

Della popolazione di 144 pazienti che manifestava la presenza di dolore, il 38,1% (55/144) localizzava il dolore all'arto superiore sinistro [grafico 7]; il 65,4% (36/55) di questi pazienti era portatore di accesso artero-venoso sinistro (Pearson Chi-Square $p < 0,001$). Inoltre, in questi stessi pazienti, la presenza di dolore agli arti superiori, comprese le spalle, correlava significativamente con l'età dialitica in quartili (Spearman Correlation $r 0,179$; $p < 0,05$) [grafico 9] mentre non si osservava alcuna associazione con l'età anagrafica. La media dell'età dialitica dei pazienti che riferivano dolore agli arti superiori e alle spalle era di $88,32 \pm 99,1$ mesi vs $51,31 \pm 52,12$ mesi di coloro che non manifestavano dolore in queste sedi ($p < 0,001$).

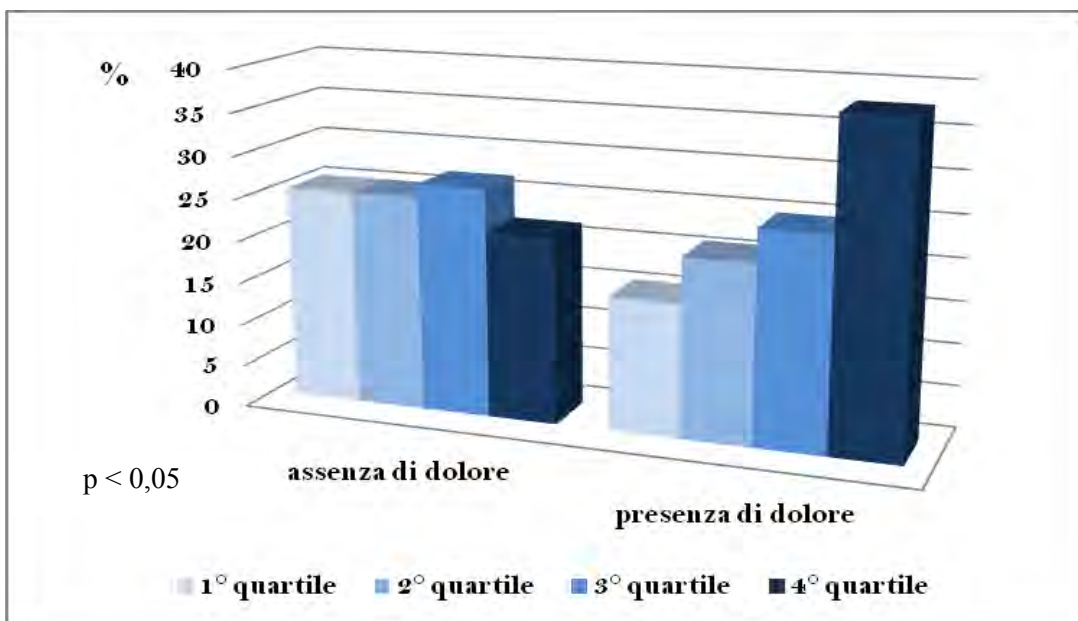


Grafico 9 – Distribuzione percentuale del dolore localizzato a livello degli arti superiori dei pazienti, suddivisi per quartili di età dialitica.

Della popolazione di 144 pazienti che manifestava dolore, il 52,7% (76/144) localizzava il dolore agli arti inferiori. A differenza di quanto rilevato in altre sedi, il dolore agli arti inferiori era prevalentemente di tipo intermittente (Pearson Chi-Square $p < 0,05$) [grafico 10].

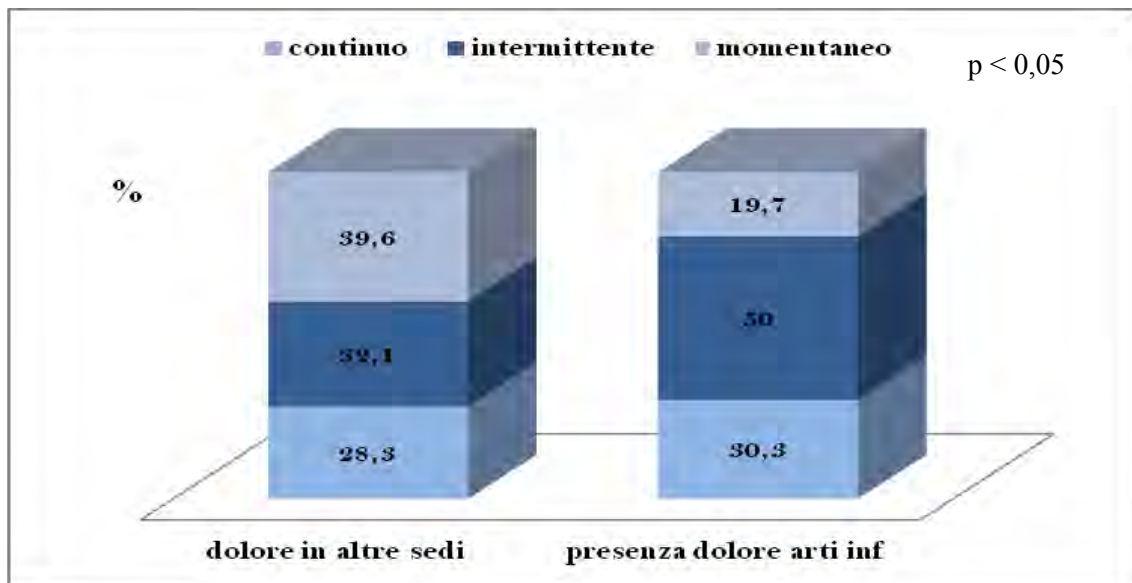


Grafico 10 – Distribuzione della tipologia del dolore (intermittente, continuo, momentaneo) in relazione alla sede corporea.

Durante la seduta dialitica, l'intensità del dolore localizzato nella parte inferiore del corpo, compresa la zona lombare, rimaneva invariata a differenza del dolore localizzato nelle parti superiori (testa, collo, arti superiori bilateralmente, spalle, tronco) o a tutto il corpo (Pearson Chi-Square $p < 0,05$) [grafico 11] e si dimostrava di entità significativamente inferiore rispetto al dolore localizzato alle parti superiori o a tutto il corpo (rispettivamente NRS $2,68 \pm 2,80$ vs parti superiori NRS $3,36 \pm 2,78$ vs tutto il corpo NRS $4,52 \pm 2,64$; $p < 0,01$).

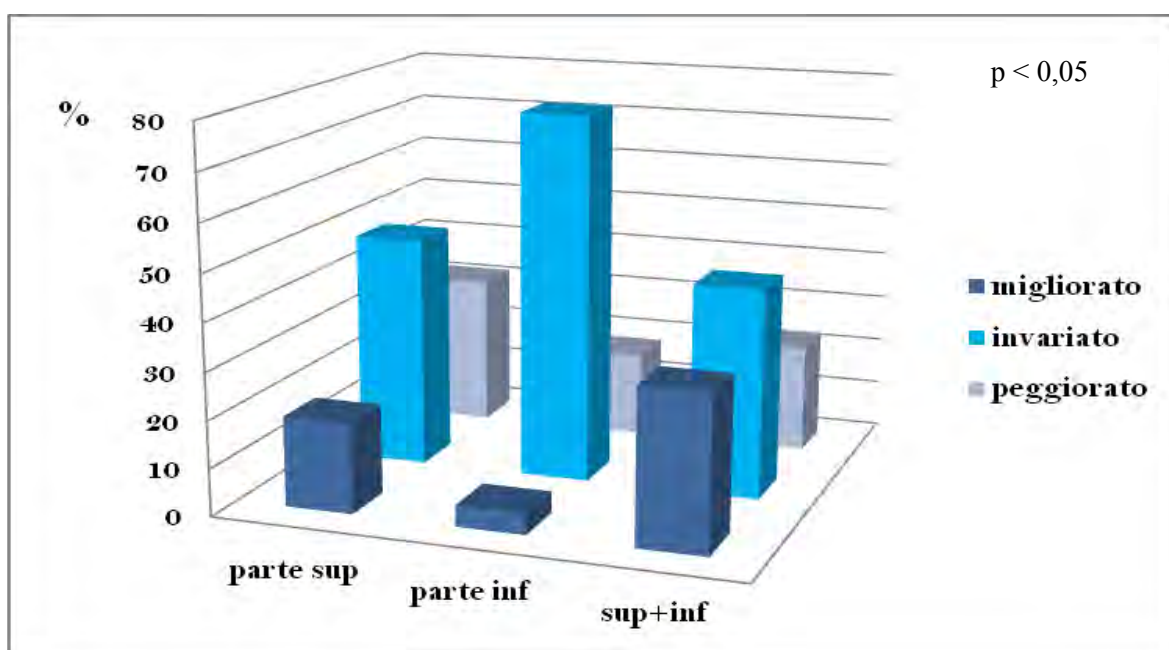


Grafico 11 – Andamento dell'intensità del dolore durante la seduta dialitica in relazione alle diverse sedi corporee.

5. Discussione

La nostra indagine basata sulla scala NRS ha mostrato che il dolore è un problema comune nel paziente sottoposto ad emodialisi; durante la seduta emodialitica il 53% dei pazienti riferiva dolore, risultato analogo ai dati presenti in letteratura [Barakzoy AS, 2006]. Tale dato risulta differente rispetto a quello della popolazione generale in cui la prevalenza del dolore cronico è pari al 26% [Breivik, 2006], verosimilmente sottostimato in considerazione dell'età media più bassa della popolazione esaminata rispetto a quella dei nostri pazienti; non è presente infatti in letteratura un'indagine sulla prevalenza del dolore in una popolazione di pari età rispetto a quella in esame in questo studio.

Diversamente dai dati riportati in letteratura, in cui il 55% dei pazienti giudicava il dolore come grave [Davison SN 2003], nel nostro studio ha dimostrato che solo il 20% dei pazienti definiva il dolore di grave intensità (NRS 7-10), la maggior parte di essi (56%) di intensità media (NRS 4-6) e il 24% di intensità lieve (NRS 1-3).

Il nostro lavoro ha fornito un'ulteriore informazione in merito all'andamento del dolore durante la dialisi. Il dolore tendeva a peggiorare solo nel gruppo che riferiva dolore grave, mentre non sembrava mostrare variazioni negli altri pazienti.

A differenza degli studi in letteratura, il nostro studio ha valutato, attraverso la sezione McGill del questionario fornito ai pazienti, la tipologia del dolore durante la seduta dialitica. Dai nostri dati si osservava che il 43% dei nostri pazienti classificava il dolore come intermittente ed il 30% come continuo; un terzo della totalità di questi pazienti definiva il dolore di intensità grave (NRS 7-10). Il dolore, riferito momentaneo dal 28% dei pazienti, veniva descritto di intensità media (NRS 4-6) nella maggior parte dei casi, ed era probabilmente da ricondurre alla puntura dell'accesso vascolare artero-venoso,

visto che la sensazione dolorosa progressivamente regrediva durante la seduta emodialitica.

L'associazione significativa del dolore grave con l'età dialitica più avanzata ci consente di ipotizzare che il dolore si possa attribuire a tutta una serie di patologie correlate al perdurare della condizione di uremia avanzata: la patologia osteo-articolare, esacerbata dall'immobilità durante la sessione di dialisi o durante il trasporto del paziente, di natura artrosica, da osteodistrofia renale (che può progredire con la dialisi) e da depositi di amiloide, la patologia vascolare con manifestazioni ischemiche a livello della mano o del piede per compromessa irrorazione sanguigna, la neuropatia periferica.

Dal nostro studio si è inoltre osservata una tendenza all'incremento del dolore grave a perdurare con intensità aumentata la sera della dialisi, contrariamente a quanto accadeva per quello moderato che invece mostrava una tendenza alla riduzione. Questa osservazione ci fa ipotizzare ancora una volta che il dolore grave possa essere ricondotto a patologie organiche correlate al protrarsi dello stato uremico in considerazione dell'avanzata età dialitica, solo esacerbate dalla seduta, e non ad alterazioni funzionali causate dallo svolgersi della seduta dialitica stessa.

Questa ipotesi può essere ulteriormente avvalorata dal riscontro che il dolore era presente in una percentuale più elevata nei pazienti portatori di accesso vascolare artero-venoso e con età dialitica significativamente più elevata, a differenza dei pazienti portatori di CVC.

Se l'età dialitica con il protrarsi dello stato uremico può essere messa in relazione con il dolore grave di tipo intermittente, il dolore agli arti inferiori, riferito da oltre la metà dei pazienti (53%), pur essendo intermittente, non si associa ad un'età dialitica più avanzata. Questa affermazione può farci ipotizzare che il dolore agli arti inferiori è

tendenzialmente riferito dai pazienti più anziani nei quali il dolore, di natura ischemica era esacerbato in seguito all'ultrafiltrazione effettuata con il trattamento dialitico, ma anche dalla posizione obbligata che i pazienti stessi devono assumere per alcune ore.

Parte Terza - CONCLUSIONI

Conclusioni

Il dolore cronico e ricorrente è un problema sanitario specifico, una malattia a pieno titolo con ricadute psicosociali che vanno ad aggiungersi ad una situazione già gravosa per il paziente. Se da una parte esistono Linee Guida chiare per il trattamento del dolore nel paziente tipo di 70 kg e senza deficit metabolici, purtroppo c'è ancora poca conoscenza e manca uno strumento validato per la valutazione del dolore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica avanzata con la conseguenza diretta che il dolore in questi pazienti è ancora sotto-trattato.

Dalla nostra indagine sono emersi tre importanti elementi. Il primo conferma che più della metà dei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico riferiva dolore e tra questi il 76% lo definiva di intensità $NRS \geq 4$ (intensità media o grave) quindi con necessità di trattamento.

Il secondo elemento emerso è l'importanza dell'età dialitica: il questionario ha permesso di mettere in evidenza una associazione rilevante tra l'età dialitica e la presenza di dolore, ciò verosimilmente perché il protrarsi dello stato uremico aumenta l'effetto determinato dalle patologie connesse all'uremia, e l'uso di protocolli validati di trattamento del dolore, con particolare attenzione a coloro sottoposti a dialisi da più tempo, sono necessari per approntare la terapia più corretta e seguire l'efficacia della terapia stessa.

Il terzo elemento che appare chiaro è la rilevanza dell'accesso vascolare con una distribuzione del dolore a livello degli arti superiori prevalente nei portatori di accesso vascolare artero-venoso.

La carenza di conoscenze e la poca esperienza del personale nell'utilizzo degli analgesici ostacola il corretto approccio a questi pazienti con ripercussioni cliniche ed

un impatto negativo sulla qualità di vita.

Ulteriori studi sono quindi necessari per definire più precisamente i farmaci analgesici da utilizzare nel paziente nefropatico, sottoposto a trattamento dialitico, facendo un'opportuna valutazione dei rischi/benefici di ciascun farmaco.

Bibliografia

- Barakzoy AS, Moss AH. Efficacy of the World Health Organization analgesic ladder to treat pain in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006,17: 3198-203.
- Barkin RL, Barkin SJ, Barkin DS. Perception, assessment, treatment, and management of pain in elderly. *Clin Geriatr Med* 2005; 21: 465-90.
- Breivik H, Collet B. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of pain* 2006; 10: 287-333.
- Brenner BM, Rector FC. *Il rene. Farmaci prescrivibili nelle malattie renali.* Verduci Editore 2002; Cap.61; 2064-2065.
- Davison SN. Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity and management. *AJKD* 2003; 42: 1239-47.
- Davison SN. Chronic kidney disease: psychosocial impact of chronic pain. *Geriatrics* 2007; 62: 17-23.
- Davison SN, Jhangri GS. The impact of chronic pain on depression, sleep, and the desire to withdrawal from dialysis in hemodialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 465-473.
- Davison SN, Jhangri GS, Johnson JA. Cross sectional validity of a modified Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) in dialysis patients: a simple assessment of symptom burden. *Kidney Int* 2006; 69: 1621-5.
- Farrington K, Chambers EA. *Death and end of life care in advanced kidney disease. Supportive care for the renal patient, 2nd ed,* Oxford University Press 2010.
- *Gazzetta Ufficiale* n°65, 19/03/2010.

- Glick N, Davison SN. Managing chronic pain in advanced chronic kidney disease. *US Nephrology* 2011; 6: 21-28.
- Knight EL, Ofsthun N. The association between mental health, physical function, and hemodialysis mortality. *Kidney Int* 2003; 63: 1843-1851.
- Kreek MJ, Shecter AJ. Methadone use in patients with chronic renal disease. *Drug Alcohol Depend* 1980; 5: 97-205.
- Launay-Vacher V, Karie S. Treatment of pain in patients with renal insufficiency: the World Health Organization three-step ladder adapted. *The journal of pain* 2005; 6: 137-148.
- Lee MA, Leng ME. Retrospective study of the use of hydromorphone in palliative care patients with normal and abnormal urea and creatinine. *Palliative Med* 2001; 15: 26-34.
- Levy J, Brown E, Daley C, Lawrence A. *Manuale Oxford, Dialisi* 2009.
- Maiani G, Sanavio E. Semantics of pain in Italy: the Italian version of the McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1985; 22: 399-405.
- Melzack R, Torgerson WS. On the language of pain. *Anesthesiology* 1971; 1: 50-60.
- Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975, 1: 271-299.
- Mercadante S, *Il dolore. Valutazione, diagnosi e trattamento. La misurazione del dolore.* Masson 2006; 65-75.
- Moss AH, Holley JL, Davison SN. Palliative Care. *AJKD* 2004; 43: 172-185.

- Murphy EL, Murtagh FE. Understanding symptoms in patients with advanced chronic kidney disease managed without dialysis: use of a short patient-completed assessment tool. *Nephron Clinical Practice* 2009; 111: c74-80.
- Panerai A, Tiengo M. Le basi farmacologiche della terapia del dolore. *Edi-Ermes* 2003; 87-99.
- Panerai A, Vareassi G. Terapia del dolore. Il dolore post-operatorio. *Selecta Medica* 2004: 146-147.
- Perlman RL, Filkenstein FO. Quality of life in chronic kidney disease (CKD): a cross-sectional analysis in the Renal Research Institute-CKD study. *AJKD* 2005; 45: 658-666.
- Rapse H and Kohlmann T. Disorders characterized by pain: a methodological review of population surveys. *J Epidemiol Community Health* 1994; 48: 531-537.
- Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, and renal disease. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 58-69.
- Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 421-430.
- WHO Cancer Pain Relief, second edition. World Health Organization. Geneva, Switzerland 1996.

ALLEGATO 1

Come definirebbe il suo dolore?

ISTRUZIONI: metta una crocetta in corrispondenza dell'aggettivo che meglio descrive il suo dolore (solamente un aggettivo per ciascun gruppo). Se non trova un aggettivo adatto, vada pure avanti senza barrare alcuna casella.

1° gruppo	2° gruppo	3° gruppo	4° gruppo	5° gruppo
1. tremolante	1. salta qua e là	1. punge come uno spillo	1. tagliente come una lametta	1. è forte come un pizzicotto
2. vibrante	2. fulmineo	2. buca come un ago	2. tagliente come un coltello	2. stringe
3. pulsante	3. è come una molla che scatta	3. buca come un chiodo	3. lacerante	3. è come un crampo
4. che picchia		4. è come una pugnata		4. rode
5. battente		5. lacerante		5. schiacciante
6. martellante				
6° gruppo	7° gruppo	8° gruppo	9° gruppo	10° gruppo
1. stira	1. caldo	1. dà formicolio	1. sordo	1. sensibile al tocco
2. tira	2. scotta	2. pizzica e irrita	2. dà indolenzimento	2. teso
3. contorce	3. brucia	3. vivo	3. fa male	3. raschia
	4. rovente	4. acuto	4. dà sofferenza	4. spezza
			5. gravoso	
11° gruppo	12° gruppo	13° gruppo	14° gruppo	15° gruppo
1. stancante	1. nauseante	1. allarmante	1. affligge	1. grave
2. spossante	2. soffocante	2. spaventoso	2. prostrante	2. accecante
		3. terrificante	3. crudele	
			4. feroce	
			5. mortale	
16° gruppo	17° gruppo	18° gruppo	19° gruppo	20° gruppo
1. noioso	1. si propaga	1. fasciante	1. fresco	1. seccante
2. disturbante	2. si diffonde a raggiera	2. intorpidisce	2. freddo	2. dà disgusto
3. penoso	3. penetrante	3. tirante	3. congelante	3. dà tormento
4. intenso	4. perforante	4. strizza		4. terribile
5. insopportabile		5. strappa		5. torturante
PRI-S	PRI-A	PRI-V	PRI-TOT	N° PAROLE UTILIZZATE

Spazio riservato all'intervistatore.

Domanda	Risposta	Punti
Quale tra le seguenti parole userebbe per descrivere il suo dolore?	continuo	1
	intermittente	2
	momentaneo	3

Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. Pain 1985; 1:85-92
 Versione italiana: Maiani G, Sanavio E. Semantics of pain in Italy: the Italian version of the McGill Pain Questionnaire. Pain. 1985 Aug; 22(4): 399-405.

In quanti punti del suo corpo sente dolore?

Uno Due Tre o più punti

Come cambia il dolore durante la dialisi?

Migliora Resta uguale Peggiora

Scala numerica per la misurazione del dolore ATTUALE

(indicare il dolore che si sente al momento della compilazione)

Nessun dolore

Peggior dolore immaginabile

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Scala numerica per la misurazione del dolore SOPPORTABILE

(indicare il dolore che si ritiene sopportabile per capire come modificare la terapia e raggiungere questo obiettivo)

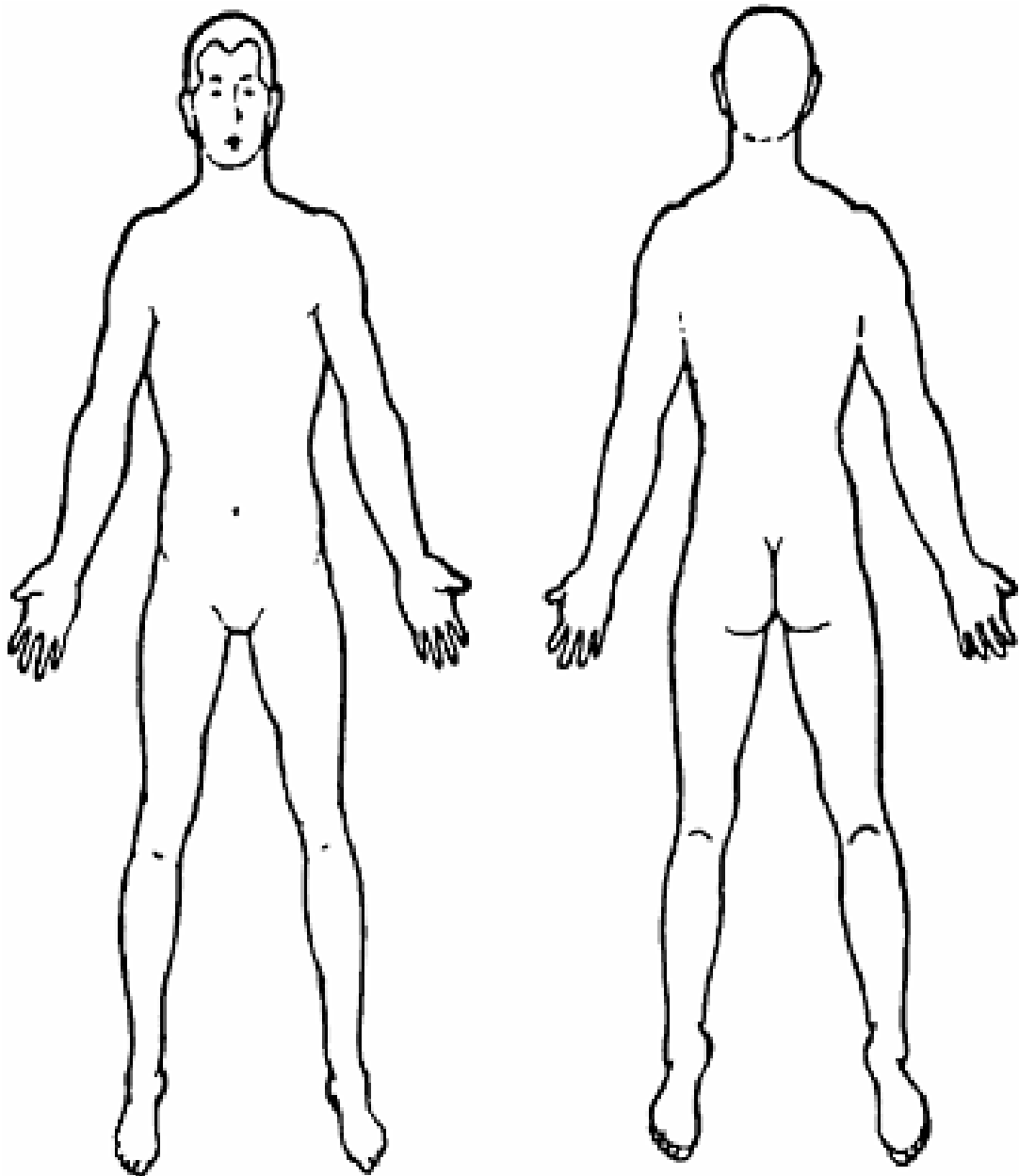
Nessun dolore

Peggior dolore immaginabile

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ALLEGATO 2

Qual è la sede del suo dolore?
(indicare la sede del dolore nel disegno sotto)



ALLEGATO 3

Scala numerica per la misurazione del dolore (da compilare la sera della dialisi prima di andare a dormire)

Nessun
dolore

Peggior dolore
immaginabile

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Scala numerica per la misurazione del dolore (da compilare la mattina dopo la dialisi, a colazione)

Nessun
dolore

Peggior dolore
immaginabile

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Scala numerica per la misurazione del dolore (da compilare la sera prima della dialisi, a cena)

Nessun
dolore

Peggior dolore
immaginabile

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----