

Umberto Tarantino (foto)  
Lorenzo Romano  
Eleonora Piccirilli

Dipartimento di Ortopedia  
e Traumatologia, Università Tor Vergata,  
Fondazione Policlinico Tor Vergata

## Il dolore un sintomo misurabile? Strategie analgesiche e scelta del farmaco

*Pain as a measurable symptom: therapeutic approaches  
and choice of the drug*

### Riassunto

Il dolore è un sintomo e il medico può conoscerlo solo attraverso il paziente. La ricerca ha fornito strumenti come le scale del dolore per il dialogo medico/paziente e la pratica clinica. Le scale del dolore misurano l'intensità e altre caratteristiche. Il medico, conoscendo l'intensità, categorizza e tratta il dolore secondo le linee guida offerte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, che suddivide l'intensità e i farmaci analgesici secondo la loro potenza in tre fasce.

**Parole chiave:** scale del dolore, trattamento del dolore, analgesici, dolore cronico

### Summary

*Pain is a symptom, the physician can know it only through the patient. The research provides the pain scales for dialogue between physician/patient and clinical practice. The pain scales measure an intensity or other features. The physician, knowing the intensity, categorizes and treats pain according to guidelines provided by the World Health Organization, which divides the pain intensity and analgesic drugs in three steps according to their power.*

**Key words:** pain scales, pain management, analgesics, chronic pain

## Premessa

Nella storia della medicina Galeno introdusse per il trattamento del dolore un concetto originale, razionale e risolutivo: "il dolore non è solo il sintomo di un male ma è, di per sé, già malattia". Conscio della condizione d'invalidità e di disagio derivanti dal dolore, capace di inficiare persino i più semplici gesti quotidiani e tenendo in grande considerazione l'oppio, affermò solennemente "*sine opio medicina claudicat*". Le massime galeniche chiarificano il concetto di dolore inteso come malattia e lo sforzo che nei secoli si è perpetuato per cercare terapie efficaci al suo trattamento<sup>1</sup>.

L'articolo n. 7 della Legge 15 marzo 2010, n. 38 "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore", impone l'obbligo di riportare in cartella le caratteristiche del dolore rilevato, la sua evoluzione, la tecnica, la terapia con relativi dosaggi e il risultato antalgico conseguito. Appare evidente quale sia la nuova rotta culturale e scientifica nello scenario del trattamento e della comprensione del dolore. Traspare la necessità di categorizzare e quantificare il dolore per avvicinarlo a una realtà clinica pratica, misurando con strumenti validati dalla comunità scientifica un sintomo, soggettivo per definizione. Di seguito saranno

### Indirizzo per la corrispondenza:

#### Umberto Tarantino

Dipartimento di Ortopedia  
e Traumatologia, Università Tor Vergata  
Fondazione Policlinico Tor Vergata  
viale Oxford, 81  
00133 Roma

Tel. +39 06 20903465

Fax +39 06 20903465

E-mail: [umberto.tarantino@uniroma2.it](mailto:umberto.tarantino@uniroma2.it)

analizzati i principali concetti diagnostici, metodologici e infine terapeutici necessari a guidare il medico nella realizzazione di una strategia antalgica efficace.

## Contesto

Nel moderno panorama culturale medico è ancora assente una definizione di dolore scientificamente completa e le varie proposte spesso sono molto dissimili. McCaffrey nel 1980 affermò che “il dolore è in generale qualunque cosa il paziente dice che esso sia ed esiste quando il paziente dice che esiste”, un concetto semplice e banale ma necessario per sottolineare una realtà schiacciante spesso trascurata: il paziente è l'unico conoscitore veramente esperto del proprio dolore. Troppo spesso il medico si basa sulla propria conoscenza tralasciando l'esperienza del malato.

La definizione ufficiale, diffusamente accettata, di dolore è stata delineata dalla IASP, *International Association for the Study of Pain*, che nel 1994 la descrive come “un'esperienza sensitiva ed emotiva spiacevole, associata a un effettivo o potenziale danno tissutale o comunque descritta come tale”. Questa definizione pone l'accento sulla natura soggettiva della sensazione, il dolore è un sintomo e come tale soggettivo <sup>2</sup>.

Quindi il dolore non è una semplice percezione, ma un'esperienza sensoriale complessa, costituita da diverse componenti:

1. Sensoriale (stimolazione nocicettiva).
2. Affettiva (emozionale per la stimolazione sensoriale).
3. Autonoma (risposta simpatica e parasimpatica allo stimolo doloroso soprattutto viscerale).
4. Psicomotoria (riflesso di fuga o protezione soprattutto dolore acuto) <sup>3</sup>.

Secondo IASP il dolore può essere suddiviso in:

- Acuto, insorge rapidamente con una durata limitata (< 3 mesi), ricopre l'importante funzione di segnalare un male fisico attraverso una spiacevole sensazione corporea. Trattato nei tempi e nei modi corretti permette di evitare una sofferenza inutile e la cronicizzazione <sup>2</sup>.
- Cronico, definito da una sintomatologia algica che persiste oltre la normale guarigione, maggiore ai 3 mesi, per un processo patologico continuo o la formazione di meccanismi di sensibilizzazione che proseguono nonostante la rimozione della patologia. Questo incide gravemente sulla qualità di vita, sulla performance sociale e lavorativa <sup>2</sup>.
- Episodico intenso o *breakthrough pain* (BTP), rappresenta la recrudescenza algica in pazienti in terapia affetti da una sintomatologia dolorosa cronica, qualora il trattamento con oppioidi non sia adeguato nelle dosi ma soprattutto nei tempi di somministrazione. Orari fissi di

somministrazione anche quando è assente il sintomo permettono di prevenire i BTP oltre a eliminare l'ansia anticipatoria che aggrava l'esperienza dolorifica <sup>2-4</sup>.

Il dolore è attualmente definito come quinto segno vitale, dopo la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la temperatura e i parametri respiratori <sup>5</sup>. La legislazione obbliga il personale sanitario ad annotare le caratteristiche del dolore in cartella clinica, in particolare l'intensità e la durata almeno tre volte al giorno, ma soprattutto garantisce al malato il diritto di vedere alleviate le proprie sofferenze. Il medico deve affrontare un preciso schema assistenziale in cui la prima tappa di questo percorso diagnostico e terapeutico di un malato con sintomatologia dolorosa, serve a discriminare tra due possibilità differenti: l'episodio algico causato da una malattia cronica, o un episodio con caratteristiche, manifestazioni ed eziologia nuove tali da richiedere una diagnosi e approfondimenti specialistici <sup>5-7</sup>.

La prescrizione di una terapia analgesica è preceduta dalla decodificazione e quantificazione di un sintomo, il dolore, che per definizione, come si è discusso, è un'esperienza soggettiva. Il medico attraverso l'anamnesi e un esame obiettivo del dolore condotto assieme e sul malato, quando collaborante, individua le caratteristiche del dolore, riconosce dove è localizzato e le sue irradiazioni, oltre a rilevare l'intensità del sintomo e a definire gli aspetti temporali.

Per un'appropriata prescrizione è necessario distinguere tra un dolore neuropatico e nocicettivo dato che hanno eziopatogenesi, trattamenti farmacologici, percorsi diagnostici e scelte cliniche differenti.

## Dolore neuropatico e nocicettivo <sup>5</sup>

La distinzione eziologica del dolore è necessaria poiché una forma neuropatica richiede approfondimenti diagnostici e trattamenti non solo sintomatici ma anche diretti contro la patologia che ha provocato la lesione al sistema somato sensoriale. Il dolore nocicettivo contrariamente al primo è sensibile ai farmaci antalgici e antinfiammatori senza la necessità specifica di un approfondimento specialistico. La diagnosi di una forma neuropatica può essere apportata con alte probabilità quando contemporaneamente sono presenti tre elementi anamnestici:

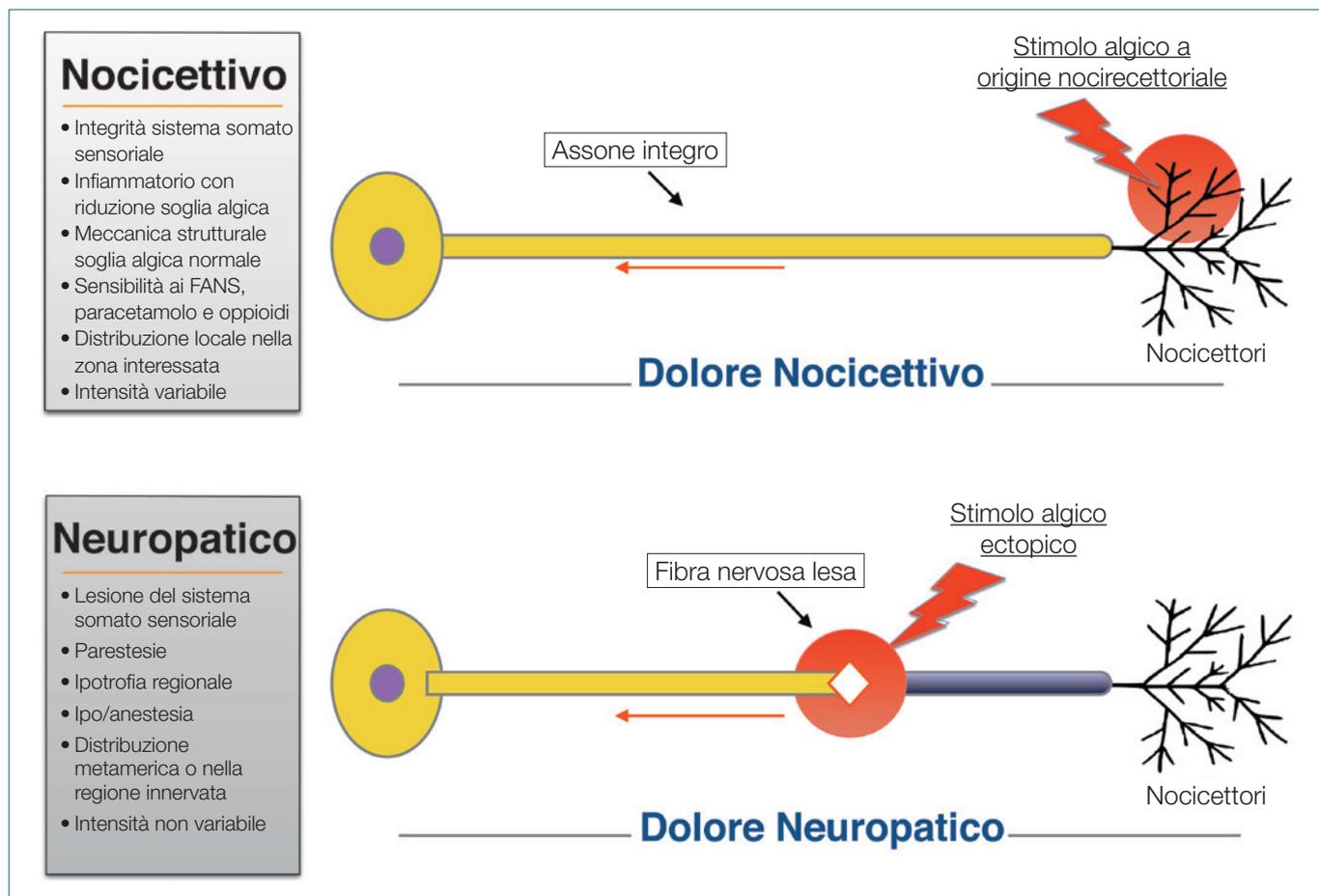
1. Presenza di una malattia nota che ha provocato una lesione del sistema nervoso.
2. Distribuzione del dolore conforme a un determinato territorio nervoso o metamero.
3. Semantica del dolore, presenza di sintomi positivi come bruciori, scosse elettriche o punture.

La rilevazione dei tre elementi anamnestici accompagnata da un esame obiettivo che ricerchi l'assenza d'integrità somato sensoriale attraverso la ricerca di modificazioni

ipotrofiche, di ridotta conduzione nervosa utilizzando un batuffolo di cotone per la percezione tattile, una puntura di spillo per quella dolorifica e acqua calda per la sensibilità termo-dolorifica, permette di confermare la diagnosi di dolore neuropatico. Non sono dei test accurati e validi come quelli condotti da specialisti ma in pochi minuti e con un bassissimo costo permettono di prendere scelte cliniche importanti per il paziente come un approfondimento diagnostico o la prescrizione di una terapia antalgica per un dolore non neuropatico <sup>6</sup>.

Nel dolore nocicettivo, caratterizzato da una integrità del sistema somato sensoriale, per una corretta scelta del farmaco è necessario valutare se la causa sia infiammatoria o meno attraverso un test della soglia del dolore evocato o un test *ex iuvantibus* ai FANS. Lo studio della soglia dolorifica si effettua cercando di evocare un dolore nell'area interessata e contro-laterale presumibilmente sana, attraverso degli stimoli sia sotto soglia, come uno sfioramento o una

lieve pressione, che sopra-soglia come una puntura o una pressione elevata. Il test si definisce positivo o sotto soglia se sono dolorosi stimoli lievi nella zona interessata e non in quella contro-laterale sana. Una soglia algica ridotta, nel dolore nocicettivo, è sempre indice di un processo infiammatorio, di conseguenza è indicata la somministrazione di FANS, capaci di agire sui mediatori dell'infiammazione alla base del dolore, fino alla risoluzione della sintomatologia dolorosa <sup>7</sup>. Una soglia algica normale indica l'assenza di un importante processo infiammatorio, tale che l'utilizzo dei FANS è sconsigliato per mancata azione terapeutica e per gli effetti collaterali gastrointestinali, cardiovascolari e renali assolutamente non trascurabili. In tali condizioni la causa del dolore risiede spesso in un'importante stimolazione dei nocicettori in seguito a un processo degenerativo, piuttosto che infiammatorio e la terapia prevede l'utilizzo di farmaci con capacità di modulare le sinapsi come il paracetamolo e gli oppioidi <sup>7</sup> (Fig. 1).



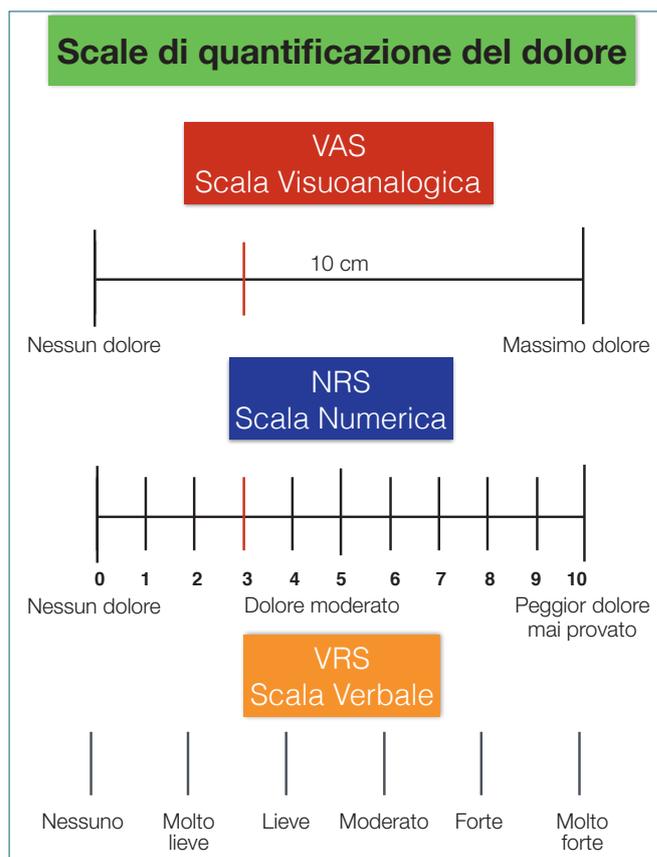
**Figura 1.** Illustrazione schematica del meccanismo eziopatogenetico del dolore nocicettivo e neuropatico associato alle principali caratteristiche cliniche.

## Caratterizzazione e quantificazione del dolore

Dopo aver individuato l'eziopatogenesi, fondamentale per la scelta della classe dei farmaci analgesici, una fase irrinunciabile è la definizione dell'intensità e della durata attraverso l'utilizzo di scale analgesiche validate. Nella pratica clinica la necessità di prescrivere farmaci analgesici si scontra con l'assenza di un parametro neurobiologico o di una quantificazione obiettiva dell'intensità del dolore. Per tali ragioni sono state validate scale del dolore, strumenti utili a misurare l'intensità e il sollievo del dolore. Le principali scale per i pazienti affetti da dolore sono descritte di seguito <sup>9</sup>.

- VAS o *Visual Analogue Scale* (scala visuoanalogica), rappresenta visivamente l'intensità del dolore che il paziente avverte. Si costituisce di un regolo dotato di un cursore mobile tarato da 0 o nessun dolore a 100 mm o massimo dolore possibile (massimo dolore mai provato): il paziente spostando il cursore sull'asta o su immagini esplicative indica la sua condizione pre o post-trattamento. Questa scala unidimensionale quantifica ciò che il malato soggettivamente percepisce come dolore, sintomo, oppure come sollievo nel complesso delle sue variabili fisiche e psicologiche <sup>9,10</sup>.
- VRS o *Verbal Rating Scale* (scala verbale), scala unidimensionale che ripropone anch'essa un'asta di 10 cm con in più la possibilità di scegliere aggettivi che quantifichino il dolore. Si ottengono risultati soddisfacenti quando vi sono almeno sei livelli di intensità verbali descrittivi del dolore <sup>9,10</sup>.
- NRS o *Numerical Rating Scale* (scala numerica), consiste in una quantificazione verbale ma soprattutto numerica del dolore su un'asta da uno a dieci, dove 0 identifica assenza del dolore mentre 10 il peggior dolore mai provato. Questa è utilizzata su un vasto numero di realtà cliniche, dalla visita ambulatoriale al dolore post-operatorio <sup>9,10</sup> (Fig. 2, Tab. I).

Le scale unidimensionali rappresentano un compromesso ideale tra praticità e necessità clinica soprattutto per le sindromi dolorose croniche e non tendenti a risolversi nel tempo. Per diverse patologie, per ottenere un quadro completo dell'incidenza del dolore sulla vita del paziente sono state ideate e validate delle scale multidimensionali. Queste attraverso dei questionari permettono di ottenere informazioni complete e dettagliate definendo il dolore nella sua globalità. Si misura e si valuta il dolore nelle sue diverse componenti: sensoriale, motivazionale, affettiva, cognitiva, stato dell'umore e spirituale. Rimangono degli strumenti di valutazione complessi a uso limitato nella pratica clinica quotidiana, non indispensabili nella scelta terapeutica ma utili per controllare periodicamente l'im-



**Figura 2.** Rappresentazione delle principali scale analgesiche utilizzate nella pratica clinica.

**Tabella I.** Tabella riassuntiva dei principali elementi del dolore e dei correlati quesiti anamnestici utili alla loro definizione.

Elementi del dolore	
Carattere	Come lo descriverebbe?
Sede	Dove è localizzato?
Irradiazione	Dove si diffonde?
Insorgenza	Quando è cominciato?
Intensità	Quanto è forte?
Durata	Da quanto dura?
Innesco	Cosa lo provoca?
Disagio	Cosa le nega di fare?
Sensazioni	Prova altro oltre al dolore?

patto del dolore cronico sulla qualità di vita e dell'efficacia di terapia <sup>11,12</sup>.

Un esempio utile a comprendere il ruolo e le possibilità offerte dalle scale multidimensionali è il *Distress Thermometer* <sup>12</sup>, idealizzato e definito dalle linee guida del *National Comprehensive Cancer Network*. Attraverso il *distress* si identifica una spiacevole esperienza, causata dal dolore

nella sua globalità e nelle diverse sfere del paziente: emotività, socialità, spiritualità e psicologia. L'individuo affronta un continuum di sentimenti che vanno dalla vulnerabilità, tristezza e paura fino a quelli più invalidanti come la depressione, l'ansia e il panico. Il questionario somministrato per la valutazione dimensionale esplora le singole aree colpite dal distress, è facilmente comprensibile per il paziente e i familiari<sup>12 13</sup>.

La scelta di un farmaco analgesico non deve essere empirica, ma d'accordo con il principio che il paziente è il migliore conoscitore del proprio dolore, così da far porre al medico un'accurata attenzione a un sintomo per quantificarlo a dovere. L'utilizzo delle scale analgesiche, specie unidimensionali, è fondamentale per definire la strategia terapeutica in ogni singolo paziente, sono rapide nella somministrazione e di facile interpretazione. Nella scelta dell'analgesico si devono considerare il tipo di dolore e le sue caratteristiche, nonché l'intensità del sintomo, dove la prescrizione di analgesici di intensità progressivamente maggiore sia in relazione al crescere di intensità del dolore. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ha suddiviso in tre gradini i farmaci antidolorifici, per la loro potenza analgesica e ugualmente l'intensità del dolore, secondo le scale unidimensionali:

1. Dolore lieve: 1-3.
2. Dolore moderato: 4-6.
3. Dolore moderato-severo: 7-10<sup>14</sup>.

Un efficace trattamento terapeutico mira a mantenere livelli d'intensità inferiore a 3 o lieve, una soglia dolorifica pari o superiore a 4 sottintende una sintomatologia molto importante. Questa sindrome dolorosa comincia a interferire in modo importante con la normale attività quotidiana apportando una qualità di vita sfavorevole<sup>13</sup>.

## Strategie terapeutiche

Un trattamento deve garantire la più alta probabilità di efficacia e il rischio più basso di effetti collaterali. La somministrazione deve iniziare dalla più bassa dose efficace nella conoscenza e nel rispetto della farmacocinetica e della farmacodinamica dell'agente somministrato e del paziente<sup>14</sup>. Il fulcro fondamentale sul quale poggia la strategia terapeutica antalgica è rappresentato dalla Scala Analgesica a tre gradini dell'OMS che prevede scelte terapeutiche secondo tre principi:

- I. *By Mouth*: preferenza della via orale, per maggiore aderenza e per un passaggio ad altre vie di somministrazione in caso di inefficacia.
- II. *By Clock*: preferenza della somministrazione a orari prefissati, per eliminare l'ansia presente nelle somministrazioni al bisogno e per mantenere il paziente privo di dolore con maggior controllo.

III. *By Ladder*: gradualità di intervento, permette una corretta titolazione e un controllo efficace degli effetti collaterali<sup>15 16</sup>.

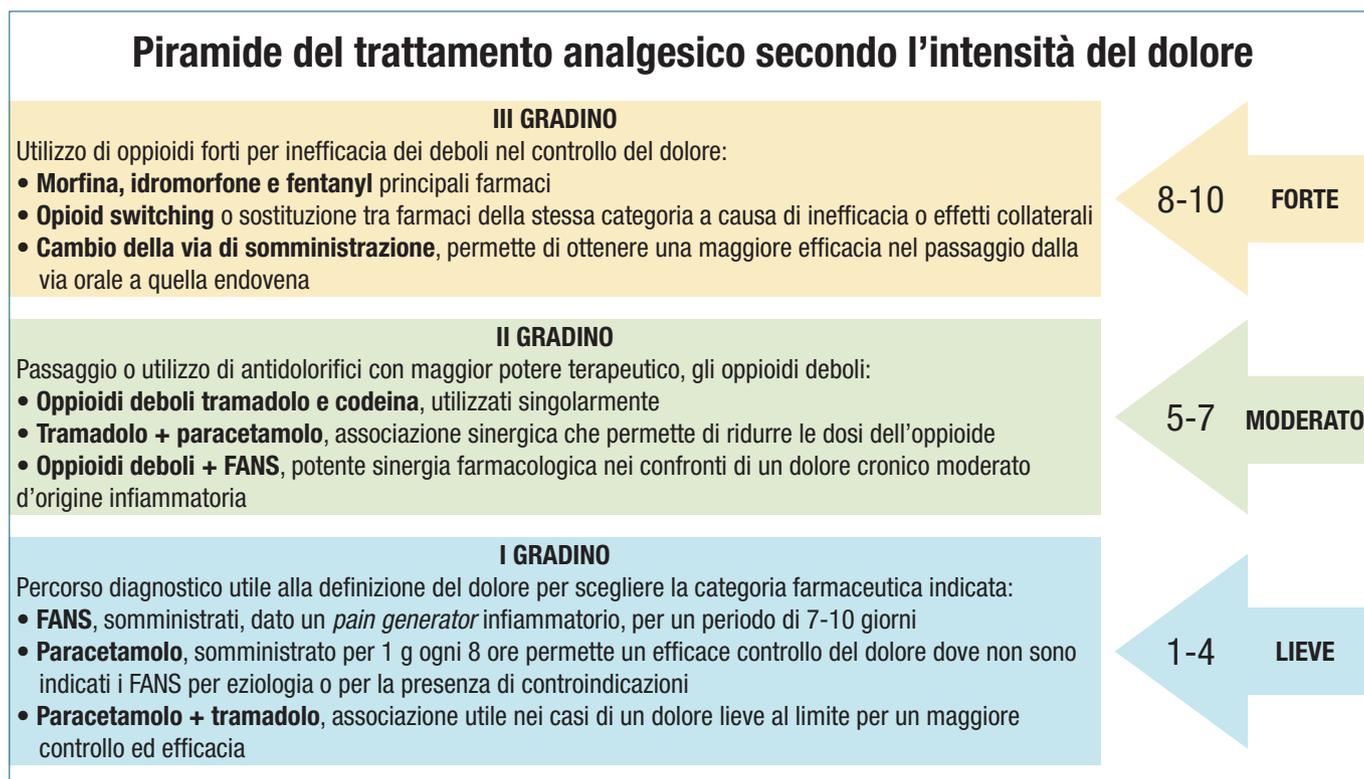
Questi tre principi associati alla scala analgesica si dimostrano ancora oggi efficaci nella programmazione di un trattamento nell'80% dei casi, ma si è appreso con l'esperienza e la ricerca che la corretta scelta terapeutica dipende dall'intensità del dolore e dalle caratteristiche soggettive del paziente<sup>15 16</sup>.

Un approccio razionale prevede l'utilizzo di regole pratiche come segue:

- Dolore lieve  $\leq 3$ , richiede la somministrazione di farmaci non oppiacei, che deve essere limitata a 7-10 giorni di trattamento. Se non controllato è necessario passare al gradino successivo. I farmaci in questa fascia sono il paracetamolo per un dosaggio antalgico di 1 grammo ogni 8 ore e i FANS o antinfiammatorio non steroideo in presenza di una eziopatogenesi infiammatoria<sup>1 8 14</sup>.
- Dolore lieve moderato  $\geq 4$  o per assente/ridotta risposta alla terapia precedente, necessita di oppiacei minori come il tramadolo, la codeina e l'ossicodone associati al paracetamolo o solo il tramadolo. Le iniziali somministrazioni degli oppiacei deboli associati o meno a paracetamolo devono essere formulazioni a rilascio immediato, cambiate in seguito con formulazioni a rilascio controllato circa ogni 12 ore per il mantenimento a lungo termine. I FANS possono essere somministrati sinergicamente con gli oppiacei deboli determinando un notevole miglioramento in quadri clinici osteoarticolari. Sono presenti farmaci a unica formulazione per l'oppiode debole e il paracetamolo, permettendo la somministrazione di una sola pillola alla volta invece che due, fornendo una maggiore aderenza alla terapia, un fattore fondamentale nel trattamento analgesico<sup>1 8 14 17</sup>.
- Dolore moderato severo  $\geq 7$  o per assente/ridotta risposta alla terapia precedente, definisce condizioni molto gravi nelle quali il paziente versa per la grave sintomatologia dolorosa e richiedono l'utilizzo di oppiacei forti. L'approccio diretto con oppiacei forti è corretto in quanto con oppiacei minori o non oppiacei sarebbe necessario un dosaggio elevato dall'inizio con il rischio di provocare effetti collaterali maggiori se non mortali<sup>14 17 18</sup> (Fig. 3).

Un 10-20% dei pazienti presenta un dolore mal gestibile a causa di complesse patologie, scarsa responsività o tolleranza ai farmaci, in questi casi si può adottare l'*opioid switching*, la sostituzione di un oppioid forte con un altro per equilibrare efficacia ed effetti collaterali con una diversa via di somministrazione<sup>1 14 18</sup>.

Il dolore episodico intenso o BTP oltre al trattamento a orari fissi prevede una terapia di salvataggio adatta a soffocare le riacutizzazioni della sintomatologia cronica. Qualora la fre-



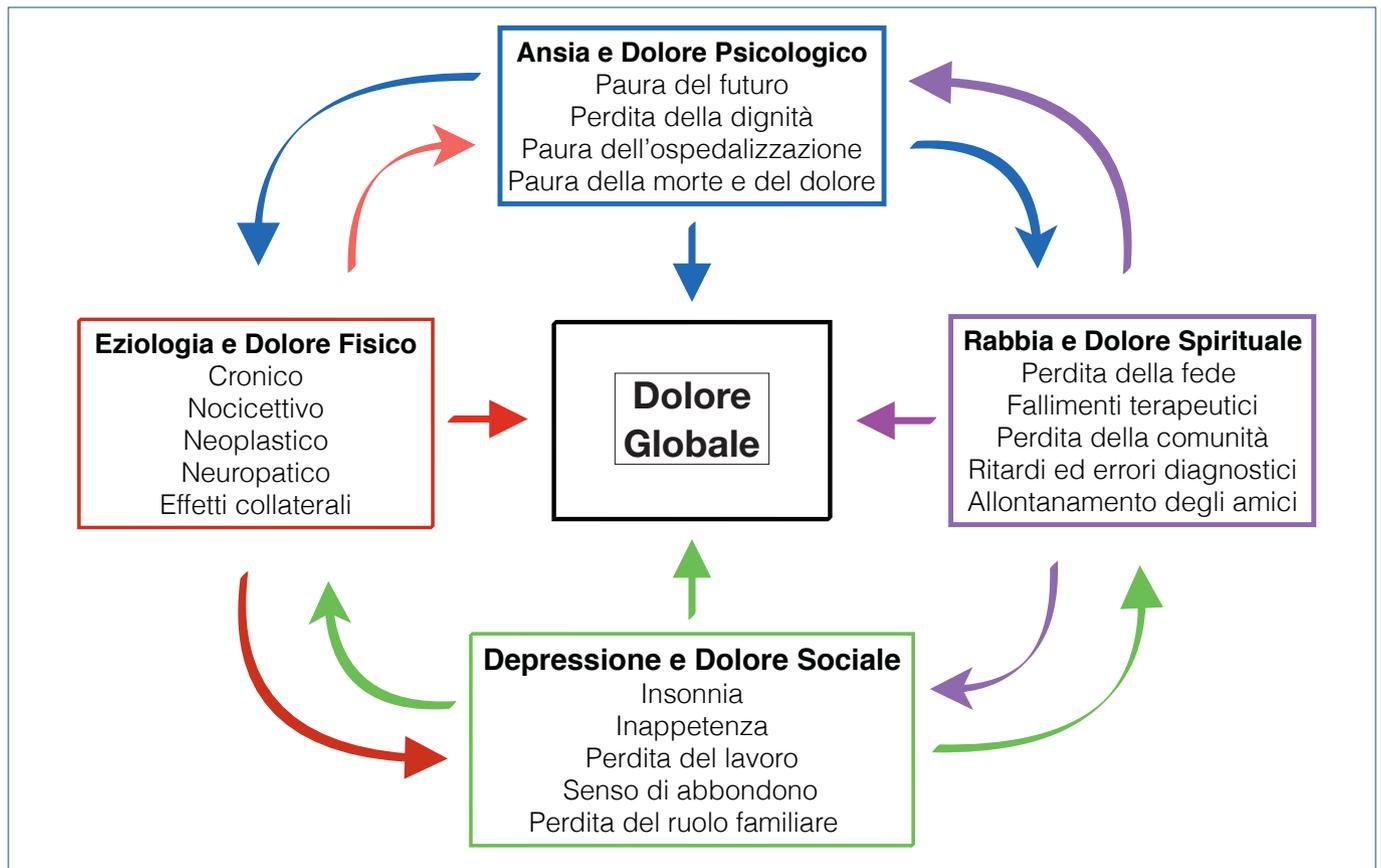
**Figura 3.** Rappresentazione grafica del trattamento analgesico in relazione all'intensità del dolore secondo la suddivisione proposta dalle linee guida dell'OMS.

quenza degli BTP sia superiore a due attacchi giornalieri è necessario rivalutare la terapia e passare a un gradino superiore o aumentare il dosaggio del 20-30%<sup>4</sup>.

## Conclusioni

Il dolore cronico, soprattutto osteoarticolare, limita e compromette la salute dell'individuo, definita dall'OMS uno "stato di completo benessere fisico, psichico e sociale e non semplice assenza di malattia", fino a diventare la causa diretta di disabilità<sup>1,19</sup>. Frequentemente il dolore instaura un circolo vizioso che peggiora la sintomatologia, dato che l'individuo affetto riduce l'attività fisica, sociale e lavorativa, cadendo nell'ansia e nella depressione rendendolo infine disabile, causando un danno umano ed economico per l'individuo, per la famiglia e la società in cui vive<sup>19</sup> (Fig. 4). L'efficacia di un trattamento dipende dalle condizioni cliniche, funzionali e cognitive, che possono rendere meno certa e prevedibile la risposta terapeutica al trattamento prescelto. La strategia terapeutica deve essere singola per ogni paziente tenendo conto non solo delle caratteristiche e dell'intensità del dolore ma del paziente e delle proprietà dei farmaci.

La scelta dell'impiego dei FANS deve avvenire su solide basi razionali e scientifiche, dopo un attento esame per identificare come causa un processo infiammatorio. Negli altri casi è opportuno prescrivere paracetamolo e oppiacei deboli in prima istanza e oppiacei forti in seconda istanza alle dosi raccomandate secondo l'intensità rilevata dalle scale del dolore. La terapia con oppiacei, come con i FANS, determina la comparsa di effetti collaterali, specie nei pazienti anziani o più fragili per determinate patologie, spesso transitori come vomito o nausea o più morbosi come la stipsi che richiede un trattamento preventivo e duraturo con lassativi per la prescrizione degli oppiacei<sup>8,21</sup>. La depressione respiratoria, principale causa di scoraggiamento nella prescrizione degli oppiacei, è un evento raro se la terapia impostata segue il principio dello "start slow, go slow"<sup>20</sup>. Il dosaggio iniziale deve essere basso e la titolazione crescente in base all'intensità del dolore, la comparsa di una depressione respiratoria improvvisa è quasi impossibile seguendo tale principio terapeutico. Il medico attraverso un appropriato trattamento farmacologico deve sopperire alle sofferenze del malato, evitare la cronicizzazione del dolore e le conseguenze disabilitanti di questa condizione. La terapia antalgica deve rispondere alle esigenze del paziente,



**Figura 4.** Schema riassuntivo delle numerose sfaccettature del dolore globale e la loro interazione nella sua genesi.

dei familiari e del sintomo stesso, che deve essere trattato solo dopo un adeguato esame e non empiricamente sulla propria esperienza, ma seguendo forti e solide basi diagnostiche, metodologiche e scientifiche.

**Bibliografia**

- 1 Bellucci G, Tiengo M. *La storia del Dolore*. Salerno: Ed. Momento Medico 2005.
- 2 IASP Task Force on Taxonomy. *Pain terms, a current list with definitions and notes on usage*. In: Merskey H, Bogduk N, eds. *Classification of chronic pain*. Second edition. Seattle: IASP Press 1994, pp. 209-214.
- 3 Tarquini B. *Il nuovo Rasario. Semeiotica e metodologia clinica*. 18ª edizione. Napoli: Idelson-Gnocchi 2005.
- 4 Svendsen KB, Andersen S, Arnason S, et al. *Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms*. Eur J Pain 2005;9:195-206.
- 5 Fanelli G, Ventriglio G, eds. *Il dolore cronico in medicina generale*. Ministero della Salute 2013.
- 6 Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. *EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision*. Eur J Neurol 2010;17:1113-e88.
- 7 Ballantyne JC, Mao J. *Opioid therapy for chronic pain*. N Engl J Med 2003;349:1943-53.
- 8 Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic & Clinical Pharmacology*. 11th Edition. New York: McGraw-Hill Companies 2009.
- 9 Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al. *Studies comparing numerical rating scales, verbal rating scales, and visual analogue scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review*. J Pain Symptom Manage 2011;41:1073-93.
- 10 Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. *Validity of four pain intensity rating scales*. Pain 2011;152:2399-404.
- 11 Sousa FA, Pereira LV, Cardoso R, et al. *Multidimensional pain evaluation scale*. Rev Latino-Am Enfermagem 2010;18:3-10.
- 12 Hoffman BM, Zevon MA, D'Arrigo MC, et al. *Screening for distress in cancer patients: the NCCN rapid-screening measure*. Psychooncology 2004;13:792-9.
- 13 *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Distress Management*. Versione 2.2013. NCCN.org

- <sup>14</sup> World Health Organization. *WHO normative guidelines on pain management*. Genève: WHO 2007.
- <sup>15</sup> Cleary JF. *Cancer pain management*. *Cancer Control* 2000;7:120-31.
- <sup>16</sup> World Health Organization. *Traitement de la douleur cancéreuse*. Genève: World Health Organization 1987.
- <sup>17</sup> Kalso E, Edwards JE, Moore RA, et al. *Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety*. *Pain* 2004;112:372-80.
- <sup>18</sup> American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. *Management of persistent pain in older persons*. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1-20.
- <sup>19</sup> Brennan F, Carr DB, Cousins M. *Pain management: a fundamental human right*. *Anesth Analg* 2007;105:205-21.
- <sup>20</sup> College of Physicians and Surgeons of British Columbia. *Recommendations for the use of methadone for pain*. February 2010.
- <sup>21</sup> Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, et al. *The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults*. *Arch Intern Med* 2010;170:1979-86.