

Dossier



infad

Informazioni dalla letteratura scientifica per una buona pratica infermieristica

Dolore cronico

Secondo l'American Pain Society nel 1995 circa 50 milioni di statunitensi (quasi uno su 5) soffrivano di dolori incurabili o difficili da alleviare.¹

Il dolore e in particolare quello cronico è ancora oggi uno dei problemi sanitari più gravi, ma è ancora poco conosciuto e poco affrontato. Le statistiche dimostrano che il dolore cronico ha un impatto negativo sui costi per la società e sulla qualità della vita.

Gradi delle raccomandazioni adottate dall'Agency for Health Care Policy and Research.²

Grado A Prove ottenute da almeno uno studio controllato e randomizzato di buona qualità e rivolto alla specifica raccomandazione. Include revisioni sistematiche e/o metanalisi di studi controllati e randomizzati.

Grado B Prove ottenute da studi clinici ben condotti (esclusi studi controllati e randomizzati) per la specifica raccomandazione. Sono incluse prove di efficacia sostenute da studi controllati ben disegnati non randomizzati, studi quasi sperimentali e non sperimentali tra cui studi comparativi, studi di correlazione, studio di casi e studi qualitativi.

Grado C Prove ottenute dai rapporti di comitati di esperti o dalle opinioni e/o dalle esperienze cliniche di esperti autorevoli. Questo grado indica che non ci sono studi clinici di buona qualità.

Definizione

L'Associazione internazionale per lo studio del dolore (IASP) definisce il dolore come "un'esperienza spiacevole, sensoriale ed emotiva, associata a un danno tessutale reale o potenziale". Il dolore è quindi un'esperienza soggettiva ed è influenzato da fattori culturali e da altre variabili psicologiche.

Con dolore cronico si intende quel dolore "che si protrae oltre il normale decorso di una malattia acuta o al di là del tempo di guarigione previsto" (definizione della IASP). Protraendosi nel tempo, il dolore cronico può causare effetti negativi gravi a livello psicologico e sulla qualità di vita. La Wisconsin Medical Society lo definisce come: dolore persistente, continuo o ricorrente di durata superiore a 6 settimane o di intensità sufficiente a produrre effetti negativi sul benessere del paziente, sui livelli funzionali e sulla qualità di vita.³

Sensibilizzazione e iperalgesia

Quando il tessuto periferico viene danneggiato vengono liberati i mediatori dell'infiammazione (serotonina, bradichinina, calcitonina e sostanza P) che inducono le fibre dei nervi nocicettori a sensibilizzare il tessuto periferico.

Una volta che il tessuto è sensibilizzato qualsiasi stimolo nocivo può innescare la sensazione dolorosa (*iperalgisia primaria*).

La depolarizzazione ripetuta delle fibre afferenti primarie porta a una liberazione continua di neurotrasmettitori verso neuroni secondari del midollo spinale, da cui deriva la sensibilizzazione centrale e l'*iperalgisia secondaria*.⁵

A differenza del dolore acuto quindi non costituisce un segnale della presenza di stimoli nocivi o di danno ai tessuti, ma può determinare pesanti conseguenze sulla vita di relazione e sugli aspetti psicologici e sociali della persona. In particolare può causare:

- riduzione dell'attività fisica fino all'immobilità;
- nutrizione inadeguata con calo ponderale;
- disturbi del sonno;
- dipendenza dai farmaci;
- isolamento sociale (problemi coniugali, disoccupazione, problemi finanziari, ansia, paura e depressione fino ad arrivare, in qualche caso, al suicidio).

Il dolore è perciò molto più di un sintomo: può essere considerato una malattia che va controllata perché può creare un circolo vizioso che prolunga e peggiora il dolore stesso.⁴

Epidemiologia

A oggi non esistono indagini epidemiologiche per definire l'entità della condizione in Europa; in letteratura esistono pochi dati sull'incidenza del dolore cronico nelle patologie benigne, mentre è nota l'incidenza nella patologia oncologica, cui si riferiscono i dati seguenti.

Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità circa il 30-40% dei pazienti con tumore in fase iniziale e il 60-80% dei soggetti in fase terminale ha dolore. Dal 30 al 70% dei soggetti ha almeno 2 cause di dolore importante indipendenti l'una dall'altra (sedi diverse) e spesso anche con varia eziopatogenesi. Il 60% dei soggetti ha episodi di dolore non controllato con movimenti volontari o involontari e con posture particolari.⁶

Sono stati condotti numerosi studi epidemiologici in diversi paesi europei. In Svezia il 45% di tutti gli adulti con tumore aveva dolore ricorrente o persistente e l'8% dolore grave e persistente.⁷ Uno studio inglese ha trovato che il 25-50% dei pazienti della maggior parte dei centri per la terapia del dolore aveva dolore neuropatico e il 7% dei soggetti aveva un dolore grave.⁸

Uno studio danese della fine degli anni novanta ha trovato che il 58% dei soggetti con dolore pari a 7 (in una scala da 0 a 10) aveva una qualità di vita molto scadente, con depressione o disturbi ansiosi, il 63% aveva dolori neuropatici e il 73% assumeva oppioidi senza ottenere un sollievo adeguato.

Si è visto inoltre che la qualità di vita dei soggetti con dolore cronico non oncologico è fra le più basse rispetto ad altre patologie.⁹ Uno studio finlandese ha trovato che il 40% delle visite al medico di medicina generale (su 5.000 visite) è dovuto al dolore. Un quinto dei pazienti dichiarava di provare dolore da oltre 6 mesi e nella maggior parte dei casi il dolore era di natura muscolo-scheletrica.¹⁰ Il dolore cronico può riguardare anche i bambini e gli adolescenti, infatti su oltre 5.000 bambini da 4 a 18 anni, un quarto ha avuto dolore cronico ricorrente o continuo per oltre 3 mesi.¹¹

La maggior parte dei pazienti anziani ospedalizzati soffre di dolore, sia acuto sia cronico, ma gli anziani con deterioramento cognitivo non sono in grado di comunicarlo.¹²

Alcune situazioni che possono provocare dolore cronico sono:

- artrosi e artrite reumatoide;
- lombalgie e dolori della spalla e del collo, sindromi da dolore delle fasce muscolari;
- cefalea, compresa l'emicrania;
- cancro;
- interventi chirurgici (per esempio una toracotomia o una mastectomia);
- arto fantasma;
- herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio), nevralgia post erpetica, nevralgia del trigemino, neuropatia diabetica;
- disturbi dell'articolazione temporomandibolare;
- angina pectoris.

Tipi di dolore

Il dolore può essere classificato in 3 categorie che richiedono interventi e trattamenti diversi:¹³

- dolore nocicettivo;
- dolore neuropatico;
- dolore idiopatico.

Il dolore cronico è un dolore misto, bisogna quindi fare riferimento alle 3 componenti.

Dolore nocicettivo

Il dolore nocicettivo è la risposta fisiologica a un impulso esterno. Vengono attivati i nocicettori, cioè le strutture periferiche dedicate alla rilevazione di danni tessutali che trasmettono gli impulsi al sistema nervoso centrale.

L'aumento della concentrazione di sostanze infiammatorie come le prostaglandine si manifesta con uno stato infiammatorio (calore, rossore, gonfiore e dolore).

Il dolore nocicettivo somatico viene definito come penetrante e lacerante; quello viscerale è meno localizzato e viene definito sordo, crampiforme, lacerante o penetrante. Si verifica con artrite, infezioni, traumi e in seguito a un intervento chirurgico.

Il dolore nocicettivo può essere di origine:

- muscolare;
- meccanico compressivo.

Dolore muscolare

Il dolore muscolare si manifesta soprattutto in caso di fibromialgia o di sindrome miofasciale. In queste patologie si riscontrano dolore e rigidità sia muscolare sia dei tessuti molli. Inoltre possono essere presenti altri sintomi quali astenia, insonnia, depressione, emicrania e sindrome da colon irritabile.

Dolore meccanico compressivo

La compressione meccanica o lo stiramento causato da frattura pregressa, ostruzione o compressione da tumore o da cisti stimola direttamente i neuroni sensitivi e provoca dolore. Si aggrava con l'attività e viene alleviato temporaneamente dall'inattività.

L'anamnesi e gli esami radiologici generalmente ne identificano le cause. Il trattamento prevede in genere la decompressione o la stabilizzazione.

Dolore neuropatico

Il dolore neuropatico è causato da un danno o da una disfunzione del sistema nervoso centrale o periferico, per esempio sciatalgia da compressione di nervi, neuropatia diabetica, nevralgia del trigemino e nevralgia post erpetica.

Il dolore viene descritto come bruciante o a pugnalata e può seguire il decorso della via nervosa (per esempio sindrome del tunnel carpale).

Spesso la cute è fredda, è presente intorpidimento locale e allodinia cioè sensibilità a uno stimolo normalmente non doloroso.

Il dolore neuropatico è parzialmente sensibile agli oppioidi, che quando vengono usati devono essere somministrati ad alte dosi e associati a farmaci adiuvanti.

Dolore idiopatico

Il dolore idiopatico è di origine non nota, l'intensità e la durata non corrispondono a una motivazione organica.

Nel dolore cronico è sempre presente una componente di dolore idiopatico (sofferenza psicologica).

Valutazione del dolore cronico

Per fare una corretta valutazione del dolore cronico è importante considerare il dolore nella sua multidimensionalità, prendendo in esame le caratteristiche del dolore e del soggetto.

E' importante quindi:

- capire la natura dei problemi del paziente e, se possibile, la causa del dolore;
- identificare le comorbilità che possono incidere sul trattamento e sui sintomi;
- individuare le aspettative e gli obiettivi del paziente e il livello di consapevolezza su diagnosi e prognosi.

Inoltre tutti i pazienti hanno diritto ad avere una valutazione del dolore che includa:¹³

- la documentazione delle caratteristiche del dolore (intensità, qualità, insorgenza, durata, variazioni, modalità di espressione e di sollievo, fattori aggravanti) e dei trattamenti. Il paziente può essere invitato a compilare un diario nel quale deve annotare questi parametri

periodicamente e ogni volta che si verifica una recrudescenza del dolore o un cambiamento. Il diario è molto utile nelle fasi di inquadramento terapeutico e nei follow up per aiutare il paziente all'autogestione;

- la valutazione della funzionalità e delle capacità residue, utili per fornire informazioni sulla qualità di vita e sulle capacità di vita quotidiana;
- la valutazione dello stato mentale, soprattutto nelle fasi avanzate.

Se il paziente è anziano e non collaborante o non si esprime verbalmente si devono prendere in considerazione le segnalazioni dei familiari o altri segnali come i gemiti, le smorfie di dolore e i cambiamenti del comportamento.¹⁴

Gli strumenti per la valutazione del dolore cronico sono gli stessi che vengono usati per il dolore acuto¹⁵ (per la descrizione delle scale di valutazione si rimanda al *Dossier InFAD Dolore post operatorio nell'adulto 2006;11:2*).

Per avere un quadro reale del dolore occorrono valutazioni ripetute e non frettolose.¹⁵ Infatti la misurazione più valida è la media di 3 misurazioni quotidiane, considerando anche degli episodi di dolore non controllato che si verifica in concomitanza con movimenti (volontari o involontari) o con posture particolari (*breakthrough pain*).

Nei soggetti con dolore cronico la valutazione deve comprendere anche un esame del sistema muscolo-scheletrico e nervoso, rilevando per esempio la presenza di deformità, di cianosi o pallore delle estremità, la postura e la deambulazione.

Inoltre è importante fare una valutazione del sonno e dello stato di ansia e di depressione del soggetto sia perché la mancanza cronica di sonno innesca e mantiene la sindrome dolorosa sia perché la componente psicologica influenza in modo significativo la percezione del dolore e la sua comunicazione. In alcuni casi per favorire il riposo notturno potrebbe essere utile aumentare il dosaggio serale dei farmaci analgesici.

Si stima che il 30-50% dei pazienti con dolore cronico sia anche depresso.

L'ansia è un fattore di rischio per l'insorgenza della sindrome da dolore cronico e se associata alla paura del dolore impedisce strategie efficaci di adattamento. Il Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) è uno dei questionari di personalità standardizzati più spesso usati per valutare la depressione.

Trattamento del dolore cronico

Il trattamento del dolore cronico può prevedere diversi approcci, ma è sempre consigliabile un piano multidisciplinare che preveda l'associazione di più interventi, farmacologici e non farmacologici (riabilitazione, terapia comportamentale e chirurgia).¹⁷

Dove possibile è bene intervenire precocemente per diminuire il dolore e, quando possibile, per migliorare la funzionalità.

Per una maggiore efficacia del trattamento tutti gli operatori sanitari devono:

- collaborare per raggiungere gli obiettivi di cura;
- spiegare al paziente (o alle persone da lui indicate) quali sono i risultati attesi, qual è il rischio di tossicità del trattamento e quali sono le possibili conseguenze sull'autonomia. La comunicazione con il paziente deve essere precisa e completa cercando però di limitare l'impatto psicoemotivo sul paziente e sui familiari;
- tenere una documentazione dei trattamenti in uso e di quelli utilizzati.¹⁸

Prima di iniziare il trattamento è necessario stabilire un piano terapeutico in collaborazione con il paziente e con tutta l'équipe di cura. Il piano può comprendere più strategie di trattamento.

Il trattamento attivo ha lo scopo di eliminare o curare le cause del dolore, il trattamento di mantenimento invece ha lo scopo di mantenere le condizioni stabili e di controllare i sintomi.

L'anestesista algologo è il consulente di prima scelta sia per i soggetti assistiti a casa sia per quelli in strutture ospedaliere o residenziali.

Gli obiettivi del trattamento e i risultati attesi devono coincidere con le aspettative realistiche del paziente; è possibile tuttavia indicare in termini generali gli obiettivi assistenziali e i risultati attesi (vedi tabella 1).

Tabella 1. Obiettivi assistenziali e risultati attesi in caso di paziente con dolore cronico

Obiettivi assistenziali	Risultati attesi
Miglioramento della funzionalità fisica	• mantenere o recuperare la capacità di eseguire attività o esercizi
Riduzione del dolore	• dolore inferiore a 4 su una scala analogica visiva*
Qualità del sonno	• mantenere un sonno adeguato, eliminando il dolore notturno
Miglioramento delle capacità di affrontare il dolore (<i> coping </i>)	• ridurre l'uso di farmaci o migliorarne un uso appropriato • ridurre l'uso di servizi, per esempio accessi in Pronto soccorso, telefonate al medico
Riduzione dell'angoscia	• aumentare la capacità di autogestione degli episodi di dolore o dei problemi a esso correlati
Miglioramento della funzionalità psicosociale	• tornare alla vita quotidiana, attività esterne
Ritornare al lavoro	• mantenere o recuperare la capacità di svolgere il proprio lavoro

*Per maggiori dettagli sulle scale di misurazione del dolore si rimanda al *Dossier InFAD: Dolore post operatorio nell'adulto 2006;11:2*.

Ogni terapia dovrebbe innanzitutto eliminare le cause di dolore e controllare i sintomi con interventi locali, regionali o sistemici.¹⁸ Per esempio per diminuire l'insorgenza di complicanze e quindi di dolore si può intervenire migliorando la glicemia in soggetti diabetici, per ridurre la compressione nervosa possono essere utili l'intervento chirurgico o alcuni trattamenti chemioterapici, così come per migliorare la sintomatologia può essere efficace il controllo delle infezioni (per esempio da HIV o da herpes zoster).

Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità la terapia per il trattamento del dolore cronico, soprattutto in ambito oncologico, deve essere graduale e i criteri da seguire per la somministrazione dei farmaci devono essere quelli stabiliti dalla scala analgesica a 3 gradini (vedi figura 1).

Figura 1. Scala analgesica a 3 gradini dell'Organizzazione mondiale della sanità



A parità di risultati attesi bisogna sempre scegliere la terapia:

- meno invasiva;
- con meno effetti negativi;
- più gradita al paziente;
- meno costosa.

Il dosaggio degli analgesici deve essere individuale e la somministrazione va eseguita a orari stabiliti in modo da mantenere le giuste concentrazioni terapeutiche. Tuttavia è bene programmare dosi che possono essere somministrate al bisogno, in aggiunta alla copertura di base (circa il 20% delle dosi di oppioidi nelle 24 ore). E' importante tenere sotto controllo quante dosi al bisogno vengono somministrate per definire se il trattamento in atto è sufficiente o deve essere modificato.

Tra le vie di somministrazione bisogna preferire quella per bocca perché è la più fisiologica e la meno invasiva per i trattamenti di lunga durata, oppure la via transdermica (cerotti per rilascio transdermico) perché è molto comoda per il paziente. Il paziente e i familiari devono essere educati ad assumere o a somministrare i farmaci regolarmente e a utilizzare anche le terapie non farmacologiche.^{12,14}

Si deve fare attenzione agli effetti negativi dei farmaci ricordando che gli anziani sono particolarmente a rischio di reazioni e interazioni tra farmaci.

I farmaci adiuvanti vengono utilizzati quando il paziente risponde poco agli analgesici. Sono utili perché hanno un effetto analgesico diretto e uno indiretto perché riducono gli effetti negativi degli analgesici consentendone così l'utilizzo.

E' importante controllare spesso i risultati del trattamento e l'eventuale comparsa di effetti negativi.

Se si vuole consigliare un trattamento non farmacologico, bisogna considerare le preferenze del paziente e le precedenti esperienze con questo tipo di trattamenti. L'approccio terapeutico migliore è quello che combina terapia farmacologica e trattamento non farmacologico.

I farmaci che vengono usati in caso di dolore cronico sono:

- farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS);
- paracetamolo;
- oppioidi;
- farmaci adiuvanti.

Al trattamento farmacologico si aggiungono altre possibilità terapeutiche come per esempio: neuroablazione e radioterapia.

Soprattutto in caso di dolore muscolare può essere utile suggerire al paziente la terapia cognitivo-comportamentale, terapie non convenzionali (per esempio l'agopuntura) ed esercizi per la riabilitazione (vedi Dolore muscolare a pagina 10)

Trattamento farmacologico

Farmaci antinfiammatori non steroidei

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono molto usati nel trattamento del dolore neoplastico. La maggior parte dei FANS agisce inibendo le due forme della ciclossigenasi, enzima chiave nella formazione di prostaglandine, prostacicline e trombossani (sostanze responsabili della risposta infiammatoria e del dolore).

Nel trattamento del dolore neoplastico sono efficaci sia in dose singola sia in dosi multiple.

Il principale effetto negativo della terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei è la gastrolesività, soprattutto nei pazienti a rischio e in quelli in terapia con più farmaci.

Non è ancora chiaro se il trattamento con questi farmaci antinfiammatori debba essere limitato al primo gradino della scala analgesica (vedi figura 1) o se possa essere usato anche con dolore grave (secondo e terzo gradino). Alcuni ricercatori infatti sostengono che associando i FANS agli oppioidi si potrebbero usare dosaggi ridotti degli oppioidi e avere quindi meno effetti negativi. I FANS più utilizzati e i loro dosaggi raccomandati vengono riportati nella tabella 2.

Tabella 2. Farmaci antiinfiammatori non steroidei¹⁴

Principio attivo	Emivita	Dose di attacco*	Dose massima giornaliera	Commenti
Acido acetilsalicilico	3-12 ore	650 mg ogni 4-6 ore	6.000 mg	l'acido acetilsalicilico ha attività antiaggregante piastrinica e tale effetto non è reversibile
Ibuprofene	3-4 ore	400 mg ogni 6 ore	4.200 mg	l'ibuprofene ha un basso rischio di tossicità gastrointestinale
Naproxene	13 ore	225 mg ogni 12 ore	1.250 mg	
Ketoprofene	2-3 ore	250 mg ogni 6 ore	300 mg	
Flurbiprofene	5-6 ore	100 mg ogni 12 ore	300 mg	
Indometacina	4-5 ore	50 mg ogni 8-12 ore	200 mg	
Ketorolac	4-7 ore	10-30 mg ogni 6 ore	120 mg	in genere viene usato per trattare il dolore acuto
Diclofenac	2 ore	50 mg ogni 8 ore	200 mg	
Piroxicam	45 ore	20 mg ogni 24 ore	40 mg	la somministrazione di 40 mg al giorno per più di 3 settimane è associata a un'alta incidenza di ulcera peptica

*Le dosi delle linee guida sono empiriche per la mancanza di studi sui FANS nei pazienti con tumore

Quando si somministrano alte dosi di farmaci antinfiammatori non steroidei bisognerebbe controllare regolarmente la presenza di sangue occulto nelle feci, la funzionalità epatica, l'azotemia e la creatinina. Si ricorda che dosi superiori a quelle massime raccomandate aumentano il rischio di effetti negativi senza una maggiore efficacia terapeutica; dosi inferiori a quelle raccomandate non sono esenti da effetti negativi, ma non raggiungono l'efficacia terapeutica.

Paracetamolo

Il paracetamolo è un principio attivo con attività analgesica, antipiretica e una debole attività antinfiammatoria. La sua attività inibitoria sull'enzima cicloossigenasi e la conseguente riduzione della sintesi delle prostaglandine è debole e diminuisce ulteriormente in presenza di alte concentrazioni di perossidi che si liberano durante il processo infiammatorio.

L'effetto analgesico del paracetamolo si esplica a livello del sistema nervoso centrale, attraverso l'inibizione di una isoforma dell'enzima cicloossigenasi predominante nelle cellule endoteliali del cervello.

La dose di paracetamolo consigliata per via orale e rettale nell'adulto non deve superare i 4g nelle 24 ore. La dose terapeutica è 10 mg/kg per singola somministrazione; si raccomanda di non superare le 5 somministrazioni al giorno. Alle dosi terapeutiche normali il paracetamolo è di solito ben tollerato, non è gastrolesivo e non interferisce con la funzione piastrinica.

Gli effetti negativi sono una lieve stitichezza, un possibile lieve rialzo degli enzimi epatici e un aumento dell'effetto dei farmaci anticoagulanti.

Il più grave effetto da sovradosaggio acuto è la necrosi epatica. I soggetti alcolisti e quelli che assumono contemporaneamente isoniazide, zidovudina o barbiturici sono più a rischio di lesioni epatiche da sovradosaggio.

Il paracetamolo viene utilizzato da solo o in associazione con un oppioide (di solito si usa paracetamolo con codeina oppure con ossicodone). E' usato per trattare il dolore da lieve a moderato (I-II gradino della scala OMS) nei casi di diatesi emorragica o trombocitopenia, nei pazienti con ulcera peptica o con intolleranza gastrica all'acido acetilsalicilico e ai FANS.

Oppioidi

Gli oppioidi agiscono legandosi ai recettori μ (che si trovano prevalentemente a livello sovraspinale), δ (che si trovano prevalentemente a livello spinale), κ (che si trovano prevalentemente a livello sovraspinale) e σ (sede non completamente localizzata).

Fra gli oppioidi il farmaco di base per il dolore da lieve a moderato è la codeina che si lega ai recettori μ ed è meno potente della morfina. Alternative alla codeina (in Italia è prodotta in associazioni con paracetamolo) sono tramadolo e destropropoxifene.

La morfina per via orale è il farmaco di riferimento per i soggetti al terzo e ultimo gradino della Scala analgesica dell'OMS (vedi figura 1). In alternativa possono essere usati: metadone, fentanil transdermico, buprenorfina, ossicodone, idromorfone. La morfina per via orale è disponibile in Italia in soluzione a immediato rilascio e in compresse a rilascio ritardato. Durante la prima fase della terapia con oppioidi bisogna titolare il dosaggio, è bene quindi iniziare la terapia con oppioidi a breve emivita perché consentono rapidi aggiustamenti della dose. Inoltre in caso di paziente con dolore non controllato (II gradino) la dose iniziale di un oppioide forte deve essere equivalente a 10-20 mg di morfina orale ogni 4 ore (vedi tabella 3).

Tabella 3. Dosi equianalgesiche a 10 mg di morfina per via intramuscolare o sottocutanea⁶

Principio attivo	Somministrazione per via intramuscolare o sottocutanea	Somministrazione per bocca	Emivita	Durata d'azione
Morfina	10 mg	20-30-60* mg	2-3,5 ore	3-6 ore
Codeina	130 mg	200 mg	2-3 ore	2-4 ore
Ossicodone	15 mg	30 mg	3-4 ore	2-4 ore
Propossifene	-	100 mg	-	2-4 ore
Idromorfone	1,5 mg	7,5 mg	2-3 ore	2-4 ore
Metadone	-	5-10 mg**	15-120 ore	4-8 ore
Ossimorfone	1 mg	10 mg	2-3 ore	3-4 ore
Fentanil	0,1*** mg	-	1-2* ore	1-3* ore
Tramadolo	100 mg	120 mg	-	4-6 ore

*Derivato da studi a dose singola; **Il fattore di conversione è dose-dipendente; ***100 μ g/ora di fentanil transdermico sono equivalenti a circa 100 mg di morfina per via intramuscolare o sottocutanea

La morfina è eliminata prevalentemente per via renale, il metadone e il fentanil per via epatica.

Le vie di somministrazione che possono essere usate sono:

- la via orale;
- la sottocutanea (a boli o in infusione continua);
- la transdermica;
- la sublinguale;
- l'endovenosa continua (quando è necessario un risultato immediato in un dolore resistente);

- la transmucosale;
- la via spinale (solo in casi selezionati): i farmaci vengono iniettati direttamente in vicinanza del tessuto nervoso in modo da limitare gli effetti negativi della somministrazione sistemica.

Linee guida per il corretto uso degli oppioidi²

- La morfina è l'oppioide di prima scelta per il dolore oncologico da moderato a grave (C).
- La morfina, somministrata per bocca, agisce dopo 20 minuti dall'assunzione e ha un picco dopo circa 60 minuti, le formulazioni a rilascio controllato (o modificato), agiscono dopo 1-2 ore e hanno un picco dopo 4 ore dall'assunzione. Le preparazioni per una somministrazione unica giornaliera hanno un picco dopo 8,5 ore (C).
- La via di somministrazione ottimale per la morfina è quella per bocca. Se il paziente non è in grado di assumere il farmaco per bocca la via di somministrazione alternativa più valida è quella sottocutanea. Di norma, la somministrazione di morfina per via intramuscolare non è consigliata per il dolore oncologico cronico (C).
- Il fentanil transdermico è un'alternativa efficace alla morfina somministrata per bocca, ma andrebbe riservato ai pazienti con dolore costante. È particolarmente utile per soggetti che non riescono ad assumere la morfina per bocca (B).
- Il metodo più semplice per calcolare il dosaggio prevede una dose di morfina a rilascio normale ogni 4 ore e la somministrazione della stessa dose per le riacutizzazioni dolorose improvvise. Questa dose può essere data secondo necessità al bisogno (anche ogni ora) e il dosaggio totale quotidiano di morfina deve essere valutato attentamente ogni giorno. In seguito, la dose regolare può essere aggiustata sommando la quantità di morfina di soccorso (C).
- Se il paziente ha dolore prima della somministrazione della dose successiva è probabile che quest'ultima vada incrementata. Di norma, è sufficiente somministrare la morfina a rilascio normale ogni 4 ore e la morfina a rilascio modificato ogni 12-24 ore. Deve essere prevista una dose da somministrare al bisogno per trattare le riacutizzazioni improvvise del dolore (A).
- Se il trattamento inizia con morfina a rilascio modificato bisogna aggiustare la dose con intervalli di almeno 48 ore, ne conseguirà una fase di induzione più prolungata (C).
- Per favorire il riposo notturno può essere utile somministrare ai pazienti che ricevono morfina a rilascio normale ogni 4 ore una dose doppia al momento di coricarsi (C).
- Sono disponibili numerose formulazioni a rilascio modificato. Non esiste alcuna prova che permetta di affermare che le formulazioni da assumere ogni 12 ore (comprese, capsule o liquidi) siano sostanzialmente diverse in termini di potenza analgesica e durata d'azione. Lo stesso vale per le formulazioni da somministrare ogni 24 ore, nonostante vi siano meno prove di riferimento (A).
- Il rapporto della potenza relativa media tra morfina somministrata per bocca e morfina somministrata sottocute è di 1:2, 1:3, cioè 20-30 mg di morfina per bocca sono equianalgesiche a 10 mg di morfina per via sottocutanea (C).
- Il rapporto della potenza relativa media della morfina orale rispetto a quella endovenosa è di 1:2, 1:3 (A).
- L'infusione sottocutanea è il metodo di somministrazione che deve essere preferito nei pazienti che hanno bisogno di morfina in infusione continua (C).
- L'infusione endovenosa di morfina potrebbe essere preferita nei soggetti: con sistemi endovenosi a permanenza, edema generalizzato, disturbi della coagulazione, circolazione periferica compromessa e in quelli che sviluppano eritema, irritazioni o ascessi sterili con la somministrazione sottocutanea (C).
- Le prove non hanno dimostrato un vantaggio clinico della somministrazione per via sublinguale o con aerosol rispetto alle vie di somministrazione per bocca, endovena e sottocute (B).
- Gestire il dolore utilizzando gli oppioidi significa realizzare un'analgesia adeguata senza eccessivi effetti negativi. L'applicazione delle linee guida dell'OMS (scala analgesica a 3 gradini, vedi figura 1) permette un efficace controllo del dolore oncologico cronico nella maggior parte dei malati. In una piccola minoranza di soggetti si può ottenere un'analgesia senza eccessivi effetti negativi con oppioidi alternativi, con la somministrazione spinale di analgesici o con metodi non farmacologici (B).
- Una piccola percentuale di pazienti sviluppa effetti negativi intollerabili con la morfina somministrata per bocca prima di ottenere un'analgesia adeguata. In questi casi è consigliabile passare a un altro oppiaceo o cambiare la via di somministrazione (B).
- L'idromorfone o l'ossicodone, se disponibili, sono alternative efficaci alla morfina somministrata per bocca in entrambe le formulazioni a rilascio normale o modificato da somministrarsi per bocca (A).
- Il metadone è un'alternativa efficace, ma è più complicato usarlo rispetto ad altri oppioidi per le differenze tra persona e persona in termini di emivita, potenza analgesica e durata d'azione. Se ne sconsiglia l'uso da parte di medici non specialisti (C).
- La somministrazione spinale (epidurale, intratecale) di analgesici oppioidi associati ad anestetici locali o a clonidina va presa in considerazione in pazienti con terapia analgesica inadeguata e gravi effetti negativi (B).

I principali effetti negativi della terapia con oppioidi sono nausea, vomito, stitichezza e sonnolenza. Alte dosi possono provocare depressione respiratoria e ipotensione (per maggiori dettagli sugli effetti negativi dei farmaci oppioidi e sui possibili interventi vedi le Raccomandazioni a pagina 11 e confronta il *Dossier InFAD Dolore post operatorio nell'adulto 2006;11:5-7*). Quando l'indice terapeutico non è ottimale per insufficiente analgesia, o per eccesso di effetti negativi si consiglia di cambiare il tipo di oppioide o la via di somministrazione. Per sostituire l'oppioide o cambiare la via di somministrazione è essenziale conoscere le tabelle di equianalgesia (vedi tabella

3). La comparsa di effetti negativi indica il dosaggio massimo per gli oppioidi correttamente titolati. Bisogna essere molto prudenti quando si devono trattare soggetti di età avanzata, con insufficienza epatica e renale e nel caso di concomitante somministrazione di farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale.

Glossario

- **Dipendenza fisica:** insorgenza di sintomi e segni di astinenza quando viene interrotto bruscamente il trattamento con l'oppioide o se viene somministrato un oppioide antagonista. Nel momento in cui dovesse essere necessario ridurre la dose di oppioide è necessario quindi procedere gradualmente.¹⁶
- **Dipendenza psicologica:** comportamento da abuso di farmaci caratterizzato dalla necessità compulsiva di avere e assumere il farmaco. La dipendenza psicologica è un fenomeno assente nel dolore cronico (4 casi su 12.000 pazienti trattati). La "pseudodipendenza" è una sindrome creata dalla cattiva pratica clinica: i pazienti che continuano a provare dolore non controllato o che ricompare in tempi brevi, sono preoccupati per la disponibilità di farmaci tanto da simulare una dipendenza psicologica, che cessa però una volta che il dolore viene ben controllato con un incremento della dose.¹⁶
- **Tolleranza:** stato in cui, per mantenere l'iniziale effetto analgesico, occorre aumentare la dose del farmaco. La tolleranza è un fenomeno fisiologico che si manifesta di più con alcuni oppioidi (morfina) rispetto ad altri (metadone) e comporta la necessità di aumentare la dose degli oppioidi. È stato ipotizzato che quando il dolore risponde poco ai farmaci oppioidi e bisogna somministrare alte dosi di tali farmaci fin da subito vi sia una sorta di "tolleranza precoce", cioè i recettori per gli oppioidi sono sensibili ai farmaci solo parzialmente. L'aspetto positivo della tolleranza è la riduzione nel tempo degli effetti negativi. L'organismo a parità di dose risente ancora degli effetti benefici e perde sensibilità agli effetti tossici. La tolleranza giustifica l'uso di oppioidi diversi in modo sequenziale (rotazione degli oppioidi).¹⁶
- **Tossicità:** gli oppioidi possono causare tossicità a dosi diverse a seconda della tolleranza del paziente e delle sue condizioni cliniche, per esempio sono a rischio i pazienti con diminuita funzionalità renale. La presenza di tossicità indica che il dosaggio è troppo alto per il paziente.¹⁶

Farmaci adiuvanti

I farmaci adiuvanti più comunemente impiegati sono: gli anticonvulsivanti, gli antidepressivi, le benzodiazepine, gli anestetici locali, i corticosteroidi, i neurolettici, gli psicostimolanti, gli antistaminici, i rilassanti neuromuscolari, i bifosfonati, gli anticolinergici, la clonidina, il baclofene e la capsaicina topica.¹⁸

Trattamento non farmacologico

Neuroablazione

Per il trattamento del dolore grave da cancro si possono utilizzare tecniche invasive come la neuroablazione.

Le terapie neurolesive aboliscono la trasmissione dell'impulso nocicettivo con la distruzione delle vie nervose centrali o periferiche e fanno ciò attraverso mezzi meccanici, chimici o fisici.

Sono indicate nel trattamento del dolore cronico benigno (per esempio trattamenti neurolesivi percutanei nella nevralgia del trigemino) e nel dolore cronico di tipo oncologico, ma non nel dolore di tipo neuropatico.

Nel dolore cronico maligno vi sono alcune tipologie di dolore che non sempre rispondono efficacemente alla terapia farmacologica. I pazienti con dolori di tipo neurogeno da infiltrazione neoplastica dei plessi nervosi (lombo-sacrale nei tumori del basso addome e brachiale nei tumori dell'apice polmonare) o con dolori che hanno un andamento temporale di tipo incidente (per esempio metastasi ossee associate a fratture patologiche, crolli vertebrali, dolori viscerali di tipo colico) rispondono poco alla terapia farmacologica. In questi pazienti, che costituiscono il 20-25% dei casi, sono indicate, anche precocemente, tecniche antalgiche neurolesive.¹⁸

Radioterapia

Nel 75-80% dei pazienti con metastasi ossee è presente una sintomatologia dolorosa importante e invalidante. Il dolore è legato soprattutto al coinvolgimento dei recettori periostali (ingrandimento della massa tumorale, edema infiammatorio) e ai mediatori chimici dell'infiammazione (liberazione di prostaglandine).

Il trattamento convenzionale della malattia ossea metastatica prevede una radioterapia delle sedi ossee colpite che viene associata a un trattamento sistemico (con ormoni o chemioterapia) e a una terapia di supporto con analgesici.

La radioterapia può essere effettuata anche su parti del corpo estese. Recentemente si sono avuti buoni risultati con la terapia radiometabolica che utilizza radiofarmaci osteotropi β -emittenti che rilasciano localmente la dose terapeutica.¹³

Dolore neuropatico

I soggetti con dolore neuropatico possono essere trattati con agenti topici. I principi attivi più utilizzati sono:¹⁶

- la capsaicina utile nella neuropatia diabetica e nella nevralgia post erpetica, va applicata 3 o 4 volte al giorno;
- lidocaina in crema o cerotto, nella sindrome da dolore neuropatico;
- la stimolazione nervosa trans-elettrica (TENS) nelle lesioni nervose o del plesso, ma può essere irritante soprattutto in presenza di allodinia;
- la stimolazione spinale nella sciatalgia.

I farmaci sistemici più usati sono gli anticonvulsivanti, gli antidepressivi triciclici, alcune benzodiazepine (clonazepam) per trattare il dolore notturno, i corticosteroidi e meno frequentemente gli oppioidi (prevalentemente metadone e tramadolo).

Dolore muscolare

Le prove di efficacia sui trattamenti nel dolore muscolare sono scarse, tuttavia gli interventi più utilizzati sono:¹³

- terapia comportamentale con tecniche di rilassamento e terapia cognitiva;
- riabilitazione fisica con programmi di fitness individualizzati, esercizi posturali, ginnastica in acqua, massaggi, impacchi caldi o freddi;
- terapie complementari, agopuntura e manipolazione spinale;
- terapia farmacologica con antidepressivi triciclici a basse dosi e benzodiazepine per brevi periodi, raramente si usano gli oppioidi.

Terapia comportamentale

Numerosi studi hanno dimostrato i benefici della terapia comportamentale sul miglioramento funzionale, sul tono dell'umore e sul dolore in particolare quello lombare.¹⁹

Per favorire il rilassamento vengono usate numerose tecniche come il *biofeedback*, la visualizzazione, la respirazione diaframmatica, il *training* autogeno, il rilassamento muscolare progressivo e l'ipnosi. Tali strategie permettono di ridurre l'ansia, aumentando così la tolleranza al dolore, e di favorire l'autogestione del paziente.¹³

Il *biofeedback*²⁰ e l'ipnosi²¹ sono efficaci soprattutto nei pazienti con emicrania e disturbi temporomandibolari.

Terapia cognitiva

La terapia cognitiva si basa sul presupposto che ciò che la persona pensa di sé, degli altri e del futuro condiziona il suo umore, i suoi comportamenti e la fisiologia.

La terapia cognitiva nei soggetti con dolore cronico aiuta a riconoscere e modificare i pensieri e le emozioni negative.¹³

Le tecniche cognitive più usate sono:

- la ristrutturazione cognitiva che prevede diverse fasi attraverso le quali il soggetto viene aiutato a modificare il suo modo di vivere il dolore e la sua capacità di adattarsi;
- il *problem solving* il cui obiettivo è di aiutare il soggetto nel trovare soluzioni alternative alle sue difficoltà. Le quattro fasi del *problem solving* sono: l'identificazione del problema, la ricerca di possibili soluzioni, la scelta delle priorità, l'attivazione di strategie e la valutazione dell'efficacia. Usare differenti strategie per affrontare i problemi può essere efficace per cambiare abitudini e credenze, con effetti positivi sull'umore e sulla percezione del dolore.

Terapie non convenzionali

Tra le terapie complementari è stata dimostrata l'efficacia dell'agopuntura in caso di emicrania, dolore lombare, del collo e artrosi del ginocchio. Gli studi sulla manipolazione spinale nel dolore cronico non sono conclusivi, ma è stata avanzata la possibile efficacia del trattamento in caso di artrosi.

Raccomandazioni¹⁴

Parametri di valutazione del dolore

- Valutare almeno una volta al giorno tutte le persone a rischio di dolore. Per valutare i bambini o gli adulti incapaci di esprimersi si raccomanda di confrontarsi con i familiari o con altri operatori sanitari (C).
- Selezionare un valido strumento di valutazione del dolore che permetta di stabilire la sede del dolore, gli effetti sulle attività della vita quotidiana, il livello di dolore durante e dopo le attività, i fattori scatenanti e la qualità del dolore, la gravità (intensità su scala 1-10) e la durata (occasionale, intermittente, costante; C)
- La valutazione del dolore deve comprendere indicatori fisiologici e comportamentali. La valutazione complessiva deve comprendere: l'esame obiettivo, gli esami di laboratorio e diagnostici, lo stato della malattia e i suoi effetti, effetti psicosociali e culturali (linguaggio, etnia, ricadute economiche; C).
- Il dolore deve essere rivalutato regolarmente facendo una valutazione sulla base del piano di trattamento (riduzione del dolore con la terapia, ostacoli al piano di trattamento; effetti negativi dei farmaci) e delle strategie usate per diminuire il dolore (dose analgesica abituale e per le esacerbazioni, interventi non farmacologici e strategie per ridurre l'ansia; C).
- L'insorgenza di dolore intenso, in particolare se associato ad alterazione dei segni vitali (ipotensione, tachicardia o febbre) deve essere immediatamente valutata dal medico.

Documentazione del dolore

- La documentazione deve comprendere: la valutazione iniziale e la rivalutazione con scale validate (C).
- Si raccomanda di dire al paziente di tenere un diario nel quale indicare le caratteristiche del dolore (C).

Gestione del dolore

- Fornire alla persona e agli operatori sanitari una copia del piano di trattamento per favorire il coinvolgimento attivo e la decisionalità nella gestione del dolore. Il piano verrà modificato in base alle rivalutazioni; i cambiamenti del piano terapeutico vanno documentati e comunicati a tutte le persone coinvolte (A).
- La scelta degli analgesici deve essere personalizzata, considerando il tipo di dolore (nocicettivo o neuropatico), l'intensità, la potenziale tossicità del farmaco, le condizioni generali del paziente (presenza di altre patologie, la risposta ai farmaci, i costi per la persona e la famiglia e il contesto di cura; A).
- La via intramuscolare non è raccomandata per gli adulti o i bambini perché dolorosa (B).
- Assicurarsi che l'orario di somministrazione sia appropriato per le caratteristiche della persona, la cinetica del farmaco (durata dell'azione, picco ed emivita) e per la via di somministrazione (B).
- Riconoscere la differenza tra assuefazione, tolleranza e dipendenza (A).
- Tenere sotto controllo i soggetti a rischio di depressione respiratoria ricordando che è rara in pazienti trattati con posologia appropriata. Il rischio di depressione respiratoria aumenta con la somministrazione endovenosa, epidurale o con dosi di attacco rapide o in presenza di insufficienza renale (A).
- Valutare l'efficacia della copertura antidolorifica a intervalli regolari e a ogni cambiamento di dose o di via di somministrazione. Valutare la possibilità di cambiare la terapia quando la copertura antalgica è inefficace (C).
- Tenere sotto controllo i pazienti per prevenire i più comuni effetti negativi degli oppioidi (nausea e vomito, stitichezza e sonnolenza). Se necessario è possibile attivare un trattamento profilattico (B).
- Riconoscere i farmaci che possono aumentare gli effetti negativi degli oppioidi (sedativi, tranquillanti, antipertensivi e antidepressivi triciclici, fenotiazine, antistaminici; A).

Nausea e vomito

- Valutare la presenza di nausea e vomito e controllarne l'insorgenza in relazione all'orario di somministrazione (C).
- Assicurarsi che venga prescritto un antiemetico al bisogno o fisso se nausea e vomito sono persistenti (C).
- Controllare regolarmente l'efficacia dell'antiemetico e se il sintomo persiste consultare il medico per cambiare antiemetico o la terapia (C).

Stitichezza

- In caso di feci impattate (fecaloma) si raccomanda di usare clisteri o supposte (C).
- Fornire indicazioni dietetiche per migliorare la peristalsi tenendo presente la situazione e le preferenze del paziente (C).
- Chiamare urgentemente il medico se compare costipazione refrattaria accompagnata da dolore addominale e/o vomito (C).
- I lassativi osmotici ammorbidiscono le feci, aumentano la peristalsi e possono essere efficaci in pazienti che hanno difficoltà a gestire dosi crescenti di lassativi (B).

Sonnolenza

- Informare il paziente e i familiari che la sedazione transitoria è un problema comune quando si incomincia la terapia con oppioidi o quando si aumentano i dosaggi (C).
- Se il sopore dura oltre 72 ore fare una valutazione delle cause e avvisare il medico, segnalando se il sintomo è accompagnato da confusione e allucinazioni (C).
- Chiarire al paziente la differenza tra assuefazione, tolleranza e dipendenza per eliminare le false credenze sui farmaci (A).

Gestione non farmacologica del dolore

- I metodi non farmacologici devono essere associati ai farmaci, ma non li devono sostituire. La scelta va fatta in base alle preferenze del paziente e agli obiettivi da raggiungere, tenendo presenti eventuali controindicazioni (C).

- Gli interventi psicosociali se iniziati precocemente rispetto al trattamento facilitano il *coping* della persona e della famiglia (B).
- Gli interventi psicoeducativi devono far parte del piano di cura (A).
- Le strategie cognitivo-comportamentali associate a un approccio riabilitativo multidisciplinare sono importanti per trattare il dolore cronico non maligno (A).
- Programmi educativi specifici possono modificare le conoscenze degli infermieri, capacità, atteggiamenti e valori sulla valutazione e gestione del dolore e sostengono i cambiamenti (C).

Bibliografia

1. Davidhizar R, Giger JN. Rassegna della letteratura sulla gestione del dolore in pazienti provenienti da culture diverse. *Giornale Italiano di Scienze Infermieristiche* 2005; 1:62-71.
2. AA.VV. La morfina e gli oppiacei alternativi nel dolore oncologico: le raccomandazioni della European Association for the Palliative Care. *La Rivista Italiana di cure Palliative* 2005.
3. Wisconsin Medical Society. Guidelines for the assessment and management of chronic pain. *Wisconsin Medical Society* 2004;103:13-42.
4. Brockopp DY et al. Processo clinico decisionale dell'infermiere in relazione alla gestione del dolore. *Giornale Italiano di Scienze Infermieristiche* 2005; 1:40-7.
5. Yeziarski RP, Radson E, Vanderah TW. Understanding chronic pain. *Nursing* 2004;34:22-3.
6. Ministero Salute, Conferenza Stato regioni, Fondazione Girotti. Approccio globale al dolore cronico. *Ministerosalute* 2002. www.ministerosalute.it/resources/static/primopiano/sollievo/opuscolo.doc
7. Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L. Graded chronic pain status: an epidemiologic evaluation. *Pain* 1990;40:279-91.
8. Bowsher D. Neurogenic pain syndromes and their management. *British medical bulletin* 1991;47:644-66.
9. Becker N, Bondegaard Thomsen A, Olsen AK et al. Pain epidemiology and health related quality of life in chronic non-malignant pain patients referred to a Danish multidisciplinary pain center. *Pain* 1997;73:393-400.
10. Mantyselka P et al. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain* 2001;89:175-80.
11. Perquin CW et al. Pain in children and adolescents: a common experience. *Pain* 200;87:51-8.
12. Horgas AL, McLennon SM. Pain Management. *Geriatric Nursing Protocols for Best Practice*. www.guideline.gov.
13. Institute for Clinical Systems Improvement. Assessment and management of chronic pain. *National Guideline Clearinghouse* 2005. www.guideline.gov.
14. Registered Nurse Association of Ontario. Assessment and management of pain. Toronto: Registered Nurse Association of Ontario 2002. www.guideline.gov.
15. Robb MC, Montanari V. Sistemi di valutazione del dolore. www.evidencebasednursing.it
16. Anonimo. Le terribili cifre relative al dolore cronico in Europa. Associazione Italiana per lo Studio del Dolore online: www.aisd.it.
17. McCaffery M, Pasero C. Differences in perception of pain and the development of adversarial relationships among health care providers. *Advances in Pain Research and therapy* 1988;11:113-22.
18. Ambrosio F et al. Società italiana di anestesia analgesia rianimazione e terapia intensiva: raccomandazioni on the assessment and treatment of chronic cancer pain. *Minerva Anestesiologica*, 2003;69:697-729.
19. Guzmán J, Esmail R, Karjalainen K et al. Multidisciplinary bio-psycho-social rehabilitation for chronic low back pain: systematic review. *Cochrane Database* 2002.
20. Haddock CK, Rowan AB, Andrasik F et al. Home-based behavioral treatments for chronic benign headache: a meta-analysis of controlled trials. *Cephalalgia* 1997;17:113-8.
21. Montgomery GH, DuHamel KN, Redd WH. A meta-analysis of hypnotically induced analgesia: how effective is hypnosis? *Internal Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* 2000;48:138-53.
22. Maiani G, Sanavio E. Semantics of pain in Italy: The Italian version of the McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1985; 22: 399-405.
23. De beneditis G, Massei R, Nobili R et al. The Italian pain questionnaire. *Pain* 1988; 33: 53-62.
24. Caraceni A, Mendoza TR, Mencaglia E et al. A validation study of an Italian version of the Brief Pain Inventory. *Pain* 1996; 65:87-92.
25. American Society for Pain Management Nursing. Pain management in patients with addictive disease. *American Society for Pain Management Nursing* 2002. www.aspmn.org.
26. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care: report of a WHO Expert Committee 1986.
27. Agency for Health Care Policy and Research. Management of cancer pain. *Clinical Practice Guideline*. Agency for Health Care Policy and Research 1994;94.

Dossier InFad – anno 2, n.13, gennaio 2007

©Editore Zadig via Calzecchi 10, 20133 Milano

www.zadig.it

e-mail: segreteria@zadig.it

tel.: 02 7526131 fax: 02 76113040

Direttore: Pietro Dri

Redazione: Nicoletta Scarpa

Autore dossier: Sara Campagna, Università degli studi di Torino