

SIAARTI RECOMMENDATIONS

FOR THE TREATMENT OF POSTOPERATIVE PAIN

SAVOIA G¹, ALAMPI D², AMANTEA B³, AMBROSIO F⁴, ARCIONI R², BERTI M⁵, BETTELLI G⁶, BERTINI L⁷, BOSCO M⁸, CASATI A⁹, CASTELLETTI I¹⁰, CARASSITI M¹¹, COLUZZI F¹², COSTANTINI A¹³, DANELLI G⁵, EVANGELISTA M⁸, FINCO G¹⁴, GATTI A¹⁵, GRAVINO E¹⁶, LAUNO C¹⁷, LORETO M¹, MEDIATI R¹⁸, MOKINI Z¹³, MONDELLO E¹⁹, PALERMO S¹⁷, PAOLETTI F²⁰, PAOLICCHI A²¹, PETRINI F²², PIACEVOLI Q²³, RIZZA A²⁴, SABATO AF¹⁵, SANTANGELO E³, TROGLIO E⁵ and MATTIA C¹²

1. UOSC of Anaesthesia and Pediatric Intensive Care, AORN “A. Cardarelli”, Naples
2. Dept. of Anaesthesia, II Medical Faculty La Sapienza” University, Rome
3. Dept. of Anaesthesia and Intensive Care, Magna Grecia University, Catanzaro
4. Dept. of Pharmacology and Anaesthesia, Padova University, Padova
5. II Service of Anaesthesia and Resuscitation, University Hospital, Parma
6. Dept. of Anaesthesia INRCA, Ancona
7. Service of Anaesthesiology, Accident Surgery and Pain Therapy Unit, CTO Hospital, ASL RMC, Rome
8. Dept. of Anaesthesia and Intensive Care, Catholic University, Rome
9. Dept. of Anaesthesiology, Parma University, Parma
10. Dept. of anaesthesia and intensive care S. Anna hospital, Torino
11. Dept. of Anaesthesia, University School of Medicine, Campus Bio-Medico, Rome
12. Dept. Anesthesiology, Intensive Care Medicine and Pain Therapy, Faculty of Medicine and Surgery I, Polo Pontino, La Sapienza University, Rome
13. Pain Center, Department of Anaesthesia, University of Chieti, Chieti
14. Dept. of Anaesthesia and Intensive Care, Cagliari University, Cagliari
15. Dept. Anaesthesia and intensive care , Tor Vergata University, Rome
16. Dept. of Surgery, Anaesthesiology and Intensive Care, Federico II University, Naples
17. Dept. of Anaesthesia and Intensive Care, Genova University, Genova
18. Dept. of Oncology, Palliative Care and Pain Therapy, Careggi Hospital University, Florence

19. Dept. of Neurosciences, Psychiatry and Anaesthesiology Sciences, Messina University, Messina
20. Pain Therapy Center, Division of Anaesthesia, Analgesia and Intensive Care, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Perugia, Perugia
21. Anaesthesia and Intensive Care Division, Department of Surgery, S. Chiara Riuniti Hospital, University of Pisa, Pisa
22. Dept. of Anaesthesia and Intensive Care, G. D'Annunzio University, Chieti Hospital, Chieti
23. Dept. of Anaesthesia and Intensive Care, S.Filippo Neri Hospital, Rome
24. Division of Anaesthesia, Riuniti Hospital of Bergamo, Bergamo

INTRODUZIONE

Le linee guida, se EBM validate, presentano una serie di raccomandazioni cliniche, tese ad uniformare i comportamenti medici; in quanto raccomandazioni possono dunque essere rispettate, modificate o rifiutate a seconda delle esigenze cliniche del singolo paziente e/o del contesto clinico di applicazione. Le linee guida non devono, pertanto, essere intese come regole assolute, né possono garantire un determinato risultato, ma costituiscono uno strumento di aggiornamento, supportato dall'analisi dei dati della letteratura corrente, dalla sintesi delle opinioni di esperti e dalla pratica clinica.

Le linee guida sono, pertanto, soggette a periodica revisione, al fine di rispettare l'evoluzione delle conoscenze, delle tecnologie e della pratica clinica (1).

Questa revisione comprende i dati pubblicati nelle "Raccomandazioni SIAARTI per la gestione del dolore acuto postoperatorio" del 2002 (2, 3).

METODOLOGIA

Queste raccomandazioni contengono delle affermazioni, accompagnate da citazioni bibliografiche, alle quali è stato assegnato un punteggio in relazione al livello di evidenza clinica da esse raggiunto. In tal modo i dati basati sull'evidenza pubblicati in letteratura (review, metanalisi, linee guida) sono stati riesaminati usando la metodologia dell'Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) instrument (4), adottando, a differenza della versione precedente, una graduazione delle evidenze:

Livelli di evidenza

- I - Grandi trials randomizzati con risultati chiari, basso rischio di falsi positivi (alfa), errori o falsi negativi (beta)
- II - Piccoli trials randomizzati con risultati incerti, moderato-alto rischio di falsi positivi (alfa) e/o errori o falsi negativi (beta)
- III - Studi non randomizzati, controlli prospettici
- IV - Studi non randomizzati, controlli retrospettivi o opinioni di esperti
- V - Casistiche, studi non controllati, opinioni di esperti

Classificazione della forza delle Raccomandazioni

- Raccomandazioni di livello A: supportate da almeno due studi di livello I di evidenza
- Raccomandazioni di livello B: supportate da uno studio di livello I di evidenza

- Raccomandazioni di livello C: supportate solo da studi di livello II di evidenza
- Raccomandazioni di livello D: supportate da almeno uno studio di livello III di evidenza
- Raccomandazioni di livello E supportate da studi di livello IV o V di evidenza

Seguendo la metodologia “Delphi modificata”(5-12), è stato costruito un percorso di consenso in occasione dei congressi annuali SIAARTI e dell’area culturale dolore SIAARTI degli anni 2006-2007-2008 per l’elaborazione di una serie di **STATEMENTS PRIORITARI di consenso sulle raccomandazioni generali :**

- 1. abolizione della graduazione in tre livelli della terapia del dolore postoperatorio, adottata nelle precedenti versioni delle linee guida**
- 2. adozione del principio che il modello organizzativo della gestione del dolore postoperatorio deve essere adattato alla realtà locale in cui si lavora**
- 3. adozione del concetto di analgesia multimodale contesto-sensibile, con personalizzazione del piano terapeutico, evitando piani terapeutici standardizzati con infusioni continue mediante pompe elastomeriche**
- 4. adattamento della analgesia multimodale alle tecniche di fast-track surgery**
- 5. integrare i livelli di sorveglianza degli eventi avversi nei percorsi ospedalieri di risk-management**
- 6. dedicare particolare attenzione alla prevenzione del dolore cronico**

DEFINIZIONE DI DOLORE ACUTO NEL PERIOPERATORIO

Dolore presente nel paziente sottoposto a procedura chirurgica, causato dalla malattia preesistente, dalla procedura chirurgica- compresi drenaggi, sondini, complicanze- o da entrambe (1).

SCOPI DELLE LINEE GUIDA

Incrementare la sicurezza e l’efficacia della gestione del DPO, migliorare la qualità della vita del paziente, riducendo tutti gli “effetti avversi” correlati ad una gestione inadeguata del

DPO: incidenti cardiovascolari, respiratori, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, nonché i costi legati al prolungamento della degenza ed all'alterazione della qualità della vita del paziente per lo sviluppo di dolore cronico.

È riconosciuto che un adeguato trattamento del dolore postoperatorio contribuisce significativamente alla riduzione della morbidità perioperatoria, valutata come incidenza di complicanze postoperatorie, di giornate di degenza e di costi, specialmente nei pazienti ad alto rischio (ASA III-V), sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore e seguiti in area critica (Livello A).

Vanno tenute nel debito conto le relazioni costi-benefici delle tecniche di terapia del dolore postoperatorio e va obbligatoriamente costruito un percorso di risk management dei relativi eventi avversi (red flags e/o eventi sentinella) per ridurre e trattare tempestivamente gli eventi prevenibili.

APPLICAZIONI

Le linee guida sono rivolte agli anestesisti ed ai medici che partecipano alla gestione del dolore postoperatorio.

Gli anestesisti svolgono il ruolo protagonista nella gestione del dolore postoperatorio sia per la loro esperienza, sia perché sono gli unici medici qualificati in grado di integrare tale gestione all'interno delle cure perioperatorie. Esercitando questa funzione di leadership sono stimolati a sviluppare e dirigere programmi di analgesia perioperatoria multimodale ed interdisciplinare.

ORGANIZZAZIONE ISTITUZIONALE

Il soddisfacimento dell'analgia rientra tra i diritti irrinunciabili del paziente.

Il trattamento ottimale del dolore post-operatorio (DPO) può accelerare la ripresa globale del paziente sia dopo chirurgia maggiore, con bypass o riduzione della durata della degenza in unità di terapia intensiva, sia dopo chirurgia ambulatoriale. Pertanto il trattamento del DPO deve essere inserito tra gli obiettivi istituzionali prioritari essendo parte integrante del piano terapeutico per la «malattia perioperatoria» che prevede infatti analgesia, mobilizzazione precoce, alimentazione enterale precoce e fisioterapia attiva (Livello A).

La pianificazione del trattamento del DPO va inserita pienamente nel progetto ministeriale Ospedale senza Dolore.

Una corretta programmazione delle modalità di trattamento del dolore postoperatorio deve tener conto di (Tabella I):

- a) caratteristiche del paziente**
- b) tipo di intervento e tecnica chirurgica scelta**
- c) previsione dell'intensità e della durata del dolore postoperatorio e sua tendenza alla cronicizzazione;**
- d) organizzazione delle risorse esistenti e capacità di controllo mediante l'adozione di strumenti di «misura» e di «valutazione» del dolore a riposo e al movimento**
- e) individuazione e formazione del personale coinvolto.**

Deve cioè essere *sensibile al contesto clinico* in cui viene applicata (6-13).

1.1 FORMAZIONE DELLO STAFF

L' EBA-UEMS (“European Union of Medical Specialists / Union Européenne des Médecins Spécialistes Section and Board of Anaesthesiology”) ha identificato le seguenti aree come branche di pertinenza dell' Anestesia: Anestesia, Medicina d'emergenza, Terapia Intensiva, Medicina del Dolore e Rianimazione.

In questa prospettiva l'EBA Guidelines for Education and Training in Anestesia ha definito i criteri minimi per avere familiarità nella gestione sia del dolore acuto postoperatorio sia del dolore cronico (13-15).

Gli anestesisti italiani non sempre considerano il periodo postoperatorio come area pertinente al proprio lavoro ed alle loro responsabilità: **l'organizzazione attuale del loro lavoro costituisce il fattore limitante principale per un'approccio professionale al dolore postoperatorio.**

L'istituzione da parte del Sistema Sanitario nazionale (SSN) di corsi di formazione per tutto il personale coinvolto nell'assistenza e cura al paziente chirurgico garantisce l'efficienza del servizio dedicato al trattamento del dolore acuto postoperatorio. I percorsi di medicina perioperatoria (comprensivi dell'oggetto delle linee guida) dovrebbero essere parte integrante dei corsi prelaurea e postlaurea delle professioni sanitarie ed essere oggetto permanente dei percorsi ECM promossi dalle società scientifiche, allo scopo di avere personale sanitario educato ad affrontare , ad esempio , le problematiche derivanti dal daysurgery _e dalla domiciliazione dopo fast-track surgery (16).

Il trattamento del DPO come altre tipologie di dolore è stato al centro di iniziative legislative ministeriali (17) che prevedono anche percorsi formativi specifici istituzionalizzati.

1.2 ACUTE PAIN SERVICE (APS)

In molti Paesi, allo scopo di ridurre il dolore acuto postoperatorio, è stata raccomandata l'introduzione di un servizio del dolore acuto (Acute Pain Service) nei maggiori Ospedali (18-22).

L'Acute Pain Service è una struttura multidisciplinare che prevede la partecipazione sia dell'anestesista, sia di chirurghi, infermieri, fisioterapisti ed eventualmente altri specialisti.

All'interno di questa organizzazione l'anestesista rianimatore, per le sue peculiari conoscenze sulla fisiopatologia e terapia del dolore acuto, rappresenta il coordinatore del team responsabile del trattamento del dolore acuto (18) (Livello D):

Non esiste un modello organizzativo ottimale di APS, ma questo deve essere adeguato alla realtà locale ed alle sue possibilità (18, 22-24).

L'introduzione di un APS migliora il controllo del dolore nei reparti chirurgici (18, 19) e sembra in grado di ridurre effetti avversi quali nausea e vomito postoperatori(20, 21) (Livello C).

In merito all'analisi costo beneficio, dati a favore dell'APS emergono se si associa quest'ultimo a protocolli fast track (16). Strategie di integrazione dell'APS (acute pain service) e tecniche multimodali di riabilitazione (fast track surgery, percorsi clinici perioperatori di accelerazione della degenza con rapido riferimento del paziente a percorsi multimodali di riabilitazione intensiva, finalizzati anche alla riduzione dell'incidenza di dolore cronico) dovranno trovare dimostrazioni certe in studi prospettici controllati su larga scala (22-25).

L'APS favorisce la diffusione e l'applicazione delle tecniche più "avanzate" di analgesia postoperatoria, come la PCA e l'infusione epidurale di anestetici locali e oppioidi, efficaci nel migliorare la qualità del decorso postoperatorio (23, 24).

Si raccomanda di riferirsi ad indicatori di qualità nella costituzione di un APS (Livello C) e di considerare i seguenti punti chiave nell'organizzazione di un APS:

- 1. istituzionalizzazione del servizio con individuazione di un responsabile e dei suoi collaboratori (personale assegnato)**
- 2. organizzazione per la cura dei pazienti durante la notte e i fine settimana**
- 3. individuazione di un anestesista referente h 24**
- 4. condivisione, stesura ed aggiornamento di protocolli terapeutici scritti;**
- 5. rilevazione sistematica del dolore**
- 6. raccolta dati sull'efficacia e sugli effetti avversi dei protocolli utilizzati**

7. effettuazione di un audit almeno annuale

8. educazione continua

Future strategie prevedono l'integrazione di APS e programmi di riabilitazione multimodali (25).

In assenza di un modello strutturato secondo i canoni dell' APS, si raccomanda l'organizzazione di un modello di risposta al dolore postoperatorio a gestione infermieristica (misura del dolore, adesione al piano terapeutico, rescue dose, controllo degli effetti collaterali), sotto la supervisione dell'anestesista di guardia per l'emergenza interna.

1.3 EDUCAZIONE DEL PAZIENTE E VALUTAZIONE PREOPERATORIA

Idealmente nell'ambito della visita preoperatoria andrebbe condotta un'anamnesi accurata della storia algologica del paziente, al fine di programmare un piano terapeutico personalizzato. Tale piano prenderà in considerazione naturalmente il tipo di chirurgia, il conseguente dolore atteso e la possibilità di cronicizzazione. Tuttavia la valutazione preoperatoria non può prescindere dall'attenta valutazione nel paziente del rapporto rischio/beneficio di tutte le procedure pianificate, comprese quelle per il trattamento del dolore, così da considerare le condizioni cliniche, i fattori di comorbidità ed ogni possibile alterazione dello stato fisico coesistente.

Emerge, pertanto, la raccomandazione di informare adeguatamente il paziente sui vantaggi ed i rischi relativi a farmaci e tecniche utilizzabili per ottenere il massimo beneficio dai trattamenti eseguibili (Livello D). Tali informazioni devono essere fornite durante la valutazione anestesiologicala preoperatoria, essere riportate in forma scritta all'interno del consenso all'anestesia, informando il paziente sia delle tecnologie possibili sia di quelle disponibili (26). E' stato dimostrato che l'informazione sia verbale che scritta può ridurre l'ansia ed il dolore postoperatori, ma deve essere fornita in modo semplice e comprensibile per il paziente(27).

Per fornire un'efficace controllo del dolore è raccomandato l'ottenimento di una valutazione preoperatoria (Livello C) e la maggior parte delle informazioni necessarie alla gestione dell'analgia postoperatoria devono essere incluse nella storia e nell'esame fisico del paziente (28,29).

Si raccomanda:

- 1) la pianificazione del trattamento del dolore postoperatorio attraverso l'adeguata valutazione preoperatoria, la misurazione del parametro dolore, l'organizzazione delle risorse esistenti, l'individuazione e la formazione del personale coinvolto al fine di garantire analgesia multimodale, mobilitazione precoce, alimentazione enterale precoce e fisiokinesiterapia attiva (Livello A);
- 2) l'eventuale istituzione di un Acute Pain Service, struttura multidisciplinare che prevede la partecipazione dell'anestesista (coordinatore del team), e di chirurghi, infermieri, fisioterapisti ed eventualmente altri specialisti; (Livello C)
- 3) dotarsi di indicatori di qualità nella costituzione di un APS e di considerare i seguenti punti chiave nell'organizzazione di un APS (Livello C):
 - istituzionalizzazione del servizio
 - individuazione di un anestesista referente h 24;
 - organizzazione per la cura dei pazienti durante la notte e i fine settimana
 - condivisione, stesura ed aggiornamento di protocolli terapeutici scritti;
 - educazione continua
 - rilevazione sistematica del dolore
 - raccolta dati sull'efficacia e sugli effetti avversi dei protocolli utilizzati
 - effettuazione di un audit almeno annuale

VALUTAZIONE E MISURAZIONE DEL DOLORE

Il dolore è uno dei parametri vitali e come tale deve essere considerato, al pari di frequenza cardiaca, pressione arteriosa, temperatura e diuresi. **Quindi deve essere periodicamente valutato, misurato e trascritto in diaria clinica (Livello A). La valutazione deve comprendere non solo il dolore a riposo, ma anche e soprattutto il dolore "incident".**

I metodi di valutazione del dolore possono essere:

- Soggettivi: Unidimensionali e Multidimensionali
- Oggettivi: Fisiologici e Comportamentali

I principali metodi di valutazione sono riportati in appendice (Tabella II, III, IV), compresi quelli specifici per i pazienti pediatrici.

Il Gruppo di Lavoro (GdL) SIAARTI per il Dolore Postoperatorio, in accordo con la letteratura internazionale, indica di utilizzare i metodi più semplici: NRS (Numeric Rating Scale), VAS (Visual Analogical Scale) e VRS (Verbal Rating Scale).

Lo sviluppo di un Servizio di trattamento del Dolore Acuto Postoperatorio dovrebbe seguire un processo di programmazione e di controllo della qualità, definendo procedure operative e linee guida intraospedaliere (20, 29).

Si raccomanda

- **La misurazione e la trascrizione periodica in cartella clinica del parametro dolore, sia a riposo che in movimento (Livello A), utilizzando una delle seguenti scale: NRS, VAS, o VRS.**

ANALGESIA SISTEMICA

I farmaci utilizzati nel trattamento del dolore post-operatorio sono il Paracetamolo, i FANS/COX-2, gli oppioidi deboli, gli oppioidi forti e gli anestetici locali associati o meno ad adiuvanti. Tali farmaci possono essere utilizzati singolarmente o in associazione tra loro, per sfruttarne i differenti meccanismi e siti d'azione

SI raccomanda che la somministrazione dei farmaci deve avvenire in maniera adeguata e conforme alle leggi di farmacocinetica, farmacodinamica e farmacogenetica (**Livello A**) (30).

Si raccomanda di evitare tecniche di infusione continua prive di dispositivi di controllo di flusso, di adottare un sistema di registrazione del dolore, dell'efficacia dell'analgesia e degli effetti collaterali (cartella, scheda cartacea o informatizzata) (Livello A).

3.1 PARACETAMOLO

Il paracetamolo è un farmaco ad azione centrale con proprietà antidolorifica ed antipiretica, senza effetti sul tratto gastroenterico, con scarsa interferenza, dose dipendente e reversibile, sulla aggregazione piastrinica (31). L'utilizzo del farmaco può potenziare l'effetto antiaggregante dei FANS e quello anticoagulante degli inibitori della vitamina K. Il meccanismo di azione del paracetamolo è ancora oggetto di studi. **Il suo effetto sembra**

riconducibile sia alla inibizione della sintesi di prostaglandine livello centrale sia alla attivazione di vie serotoninergiche centrali (Livello B)(32-36).

-DOSAGGIO OS : 1 gr/ 8 h

-DOSAGGIO EV : 1 gr /6 h in bolo in 15 min (come autorizzato dalla farmacopea ufficiale)

In caso di sovradosaggio (≥ 100 mg/K g/die), il paracetamolo può determinare tossicità epatica acuta. Il rischio di danno epatico severo è minore del 10%, con una mortalità inferiore al 2% (antidoto specifico n-acetil-cisteina) (37).

Il paracetamolo non richiede aggiustamenti posologici in pazienti affetti da epatopatia di grado lieve ed è preferito agli antinfiammatori per la sua scarsa azione sulle piastrine e sul tratto gastroenterico. Nel paziente (pz) epatopatico l'eliminazione può essere più lenta, ma anche ripetute dosi non danno luogo ad accumulo. Il paracetamolo può essere utilizzato nell'epatopatico riducendo le dosi ed allungando gli intervalli di somministrazione tenendo conto della ristretta finestra terapeutica e del monitoraggio della funzionalità epatica (38).

Il paracetamolo produce un effetto paragonabile a quello dei FANS sulla ritenzione di sodio e acqua, ma non sul flusso ematico renale e sul filtrato glomerulare anche nel rene sottoposto a stress. **In presenza di alterazioni della funzionalità renale il profilo farmacologico del paracetamolo non viene alterato. (Livello B)(39, 40).**

Le reazioni allergiche al paracetamolo sono rare. Tuttavia nel 5% dei pazienti allergici ai FANS può essere presente reazione di ipersensibilità al paracetamolo. (Livello C) (41).

Una singola dose orale di paracetamolo ha mostrato efficacia analgesica nel trattamento del dolore acuto postoperatorio (NNT 3.5-3.8 per 500-1000 mg) senza rilevanti effetti collaterali. (Livello A) (42).

La somministrazione EV si è dimostrata la più efficace di quella per os in termini di onset time. Alle dosi terapeutiche si rilevano una larga finestra terapeutica ed assenza di effetto tetto (ceiling effects) (42).

L'associazione con i FANS aumenta l'efficacia analgesica. Se questo sia dovuto ad un effetto additivo o al fatto che i FANS sono più efficaci non è ancora chiaro (Livello A) (43-45).

L'associazione di paracetamolo e morfina riduce il consumo giornaliero di oppioide in percentuale variabile dal 33 al 20%. (Livello A) senza riduzione significativa degli effetti collaterali della morfina. (46-49).

Il paracetamolo associato a codeina determina maggiore analgesia rispetto a quando somministrato singolarmente. La somministrazione di paracetamolo e tramadolo

determina maggior controllo del dolore dopo chirurgia ortopedica rispetto alla associazione paracetamolo-codeina (Livello B)

L'associazione di paracetamolo e tramadolo è efficace nel ridurre il dolore dopo chirurgia odontostomatologica ed è ben tollerata (Livello B) (47- 49).

3.2 FANS

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) costituiscono un gruppo eterogeneo di composti derivati dall'acido acetilsalicilico, molecola capostipite che ha dato origine allo sviluppo di numerosi acidi organici con differenti caratteristiche di selettività sulle ciclossigenasi. I COX- inibitori vengono classificati in due famiglie distinte: i non selettivi che inibiscono sia il sito COX-1 (costitutivo delle prostaglandine responsabili di diversi processi omeostatici fisiologici del tubo gastroenterico, dell'apparato renale e del sistema cardiovascolare e quindi presenti nell'organismo indipendentemente da noxae flogistiche) che il sito COX-2 (costitutivo solo nel SNC, nella trachea e nel rene ed indotto nei processi flogistici) e gli inibitori selettivi che inibiscono solo il sito delle COX-2.

I FANS rappresentano la categoria di farmaci analgesici maggiormente prescritta, benché siano noti i rischi legati alla loro somministrazione a lungo termine. Tuttavia nell'utilizzo acuto del postoperatorio i FANS si rivelano farmaci efficaci per il dolore di media entità o, in associazione con analgesici oppioidi, per il controllo del dolore da moderato a grave (50, 51). L'azione antiaggregante piastrinica consiglia cautela nell'utilizzo dei FANS nel periodo postoperatorio.

Si segnala la transitoria riduzione della funzionalità renale causata dai FANS nell'immediato post-operatorio, anche se clinicamente irrilevante nei pazienti con normale funzionalità renale pre-operatoria (52).

Pertanto non è giustificato il timore di utilizzare FANS per il trattamento del dolore post-operatorio in pazienti con funzionalità renale conservata.

I FANS riducono il fabbisogno di oppiacei (Livello A)

I FANS possono esacerbare l'asma soprattutto nei pazienti atopici (53, 54, 55).

3.3 COXIBs

I COXIBs, bloccanti selettivi delle isoforme COX2, potrebbero essere usati sin dal preoperatorio, riducendo così la facilitazione spinale dello stimolo, ruolo che viene

prevalentemente svolto proprio dalle COX2. Dopo molte segnalazioni di aumento dell'incidenza di eventi cardiovascolari, nei pazienti con rischio cardiovascolare non elevato recenti lavori (56, 57) ne hanno evidenziato i vantaggi rispetto ai FANS tradizionali, reinserendoli tra i farmaci utilizzabili nel trattamento del dolore postoperatorio. L'unico farmaco disponibile per via ev è il parecoxib

Indicazioni

- Trattamento a breve termine del DPO

Dosaggio

- Dose raccomandata 40 mg dopo 6-12 ore si possono ripetere da 20 a 40mg
- Dose max giornaliera 80 mg

Cautele

- Diabetici
- Ipertesi
- Iperlipidemici
- Fumatori

Controindicazioni

- Cardiopatia ischemica e/o malattia cerebrovascolare conclamata
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Post-operatorio di interventi di by-pass aorto-coronarici

3.4 OPPIOIDI

Gli oppioidi rappresentano da sempre la pietra miliare del trattamento del dolore acuto post-operatorio moderato severo.

La morfina e i composti relativi agiscono come agonisti, producendo l'effetto biologico, mediante interazione stereoselettiva con recettori di membrana saturabili (μ , δ , κ , N) distribuiti nel SNC in modo non uniforme.

Le azioni principali sono:

- Inibizione diretta del sistema nocicettivo ascendente (κ , μ)
- Attivazione del sistema di controllo del dolore discendente (κ , μ)
- Inibizione della trasmissione algica a livello talamico(μ)
- Inibizione periferica della liberazione di mediatori infiammatori delle cellule del sistema immunitario (μ)

Effetti collaterali

I comuni effetti collaterali sono:

- **depressione respiratoria: evitabile con titolazione della dose e con l'eventuale somministrazione di ossigeno supplementare nelle prime 48 ore (Livello C)**
- **nausea**
- **vomito: rischio ridotto dalla somministrazione di droperidolo, desametasone e ondansetron (Livello C) ed efficacemente da propofol ed evitando l'uso del protossido (Livello C)**
- **prurito**
- **rallentamento della propulsione intestinale**
- **ritenzione urinaria**
- **iperalgisia**

I principali effetti avversi sono dose-dipendenti (Livello C).

Nei pazienti chirurgici gli effetti avversi degli oppioidi prolungano la degenza ospedaliera (Livello E).

Non vi sono evidenze che un oppioide sia migliore di un altro in senso assoluto se somministrato in dosi equianalgesciche, ma alcuni oppioidi possono essere migliori di altri per gruppi di pazienti particolari (Livello C).

3.5 TRAMADOLO

Il tramadolo è un'analgescico centrale di sintesi. La sua azione si esplica attraverso l'inibizione del reuptake delle amine biogene (noradrenalina e serotonina) e come debole attivazione dei recettori μ per gli oppioidi (tramite il metabolita M1).

Nel dolore postoperatorio il tramadolo usato per via ev. con PCA è risultato equivalente alla petidina, 1/5 rispetto alla nalbufina e 1/100 rispetto al fentanyl a pari dosaggio.

Somministrato per via e.v. in pazienti con dolore postoperatorio moderato ma non severo a un dosaggio di 50-150 mg ha un'efficacia analgesica pari a quella di 5-15 mg di morfina.

Dosi di 50 mg di tramadolo i.m. danno risultati analoghi a pentazocina e nefopam, ma meno soddisfacenti di buprenorfina.

Anche per via orale 50 mg di tramadolo sono risultati equivalenti a 50 mg di pentazocina. **Il tramadolo determina minore depressione respiratoria rispetto ad altri oppioidi maggiori (Livello B), i casi riportati in letteratura si riferiscono nella maggior parte dei casi a**

pazienti affetti da insufficienza renale in cui si verifica accumulo del metabolita; inoltre sempre rispetto agli oppioidi maggiori non determina depressione della risposta all'ipossia (Livello B), ed ha scarsi effetti sulla motilità intestinale (Livello B) e sullo svuotamento gastrico (Livello B).

Queste caratteristiche lo rendono particolarmente adeguato in pazienti con funzionalità cardiaca compromessa, negli obesi, nei fumatori, nei pazienti con funzionalità epatica o renale ridotta, ed infine in tutti quei soggetti nei quali l'utilizzo di FANS non è raccomandabile.

Nausea e vomito sono i più comuni effetti collaterali e hanno un'incidenza simile a quella degli altri oppioidi. (Livello D)

Dall'associazione di tramadolo e morfina risulta in un effetto "infra-additivo" e perciò si raccomanda di non adottarla. (Livello C)(58).

L'associazione di Tramadolo e FANS, in particolare Ketorolac, è molto diffusa, ma esistono pochi studi clinici randomizzati , su un numero ridotto di pazienti (50, 59) (Livello E).

L'associazione paracetamolo-tramadolo pare invece particolarmente vantaggiosa rispetto alla somministrazione dei due farmaci da soli (Livello B) (60).

3.6 MORFINA

La morfina rappresenta il capostipite degli oppioidi: il più usato ed il più economico. Rappresenta inoltre il farmaco di riferimento verso il quale confrontare gli altri farmaci analgesici. In quanto agonista puro per i recettori degli oppioidi non ha un effetto tetto in termini di efficacia analgesica, ma i limiti al suo utilizzo sono imposti dall'insorgenza degli effetti collaterali tipici degli oppioidi (51, 61).

I suoi metaboliti, *morfina-6-glucoronide* e *morfina -3-glucoronide* originano dalla glucuronazione della morfina. L'escrezione dei metaboliti è dipendente dalla funzionalità renale. La somministrazione orale, elevati dosaggi, l'insufficienza renale e l'età avanzata sono fattori predisponenti per gli effetti avversi (Livello D).

In caso di insufficienza epatica o renale o in altre situazioni che alterino il metabolismo o la cinetica dei farmaci le dosi devono essere ridotte .

La dose iniziale deve essere impostata in funzione dell'età del paziente, le successive sulla base dell'efficacia (61).

Nel neonato la sua emivita è prolungata a causa dell'imaturità epatica e renale; dopo i primi due mesi di vita, invece, i tempi di eliminazione e i dosaggi divencono sovrapponibili a quelli dell'adulto.

Viene utilizzata in Recovery Room nell'immediato post-operatorio per raggiungere rapidamente un adeguato controllo del dolore. La titolazione va effettuata gradualmente somministrando boli da 2 a 5 mg ad intervalli di 5-10 minuti (tempo di latenza) fino al raggiungimento di una intensità del dolore ritenuta adeguata dal paziente e valutata attraverso una scala numerica o verbale.

Nel post-operatorio, se si è scelta la via e.v. si deve optare per somministrazione mediante PCA senza infusione basale che garantisce in pazienti adeguatamente scelti buona efficacia, buon grado di soddisfazione da parte dei pazienti, scarsa sedazione e bassa incidenza di complicanze; l'infusione continua endovenosa va riservata all'ambiente protetto da adeguato monitoraggio (62, 63) (Livello A).

La morfina è utilizzata in infusione epidurale o in PCEA, in associazione agli anestetici locali. Riguardo l'efficacia della morfina per via intrarticolare dopo artroscopia si rimanda alla sezione sull'uso degli oppioidi per via locoregionale (64).

3.7 Fentanyl ed i suoi derivati

Derivati fenilpiperidinici, interagiscono soprattutto con i recettori μ . Dotati di una notevole potenza analgesica:

Alfentanil: potenza 5 volte superiore alla morfina

Fentanyl: potenza 100 volte superiore alla morfina

Remifentanil: potenza 100 volte superiore alla morfina

Sufentanil: potenza 1000 volte superiore alla morfina

Sono altamente liposolubili hanno quindi una azione rapidissima (picco 5 min con rapida distribuzione nel SNC).

Il fentanyl è molto sfruttato nel controllo del dolore acuto visto la sua mancanza di metaboliti attivi e del suo rapido onset .

Fentanyl

Il fentanyl viene utilizzato per via parenterale ed epidurale* in associazione ad anestetici locali (65). In uso negli USA ed in Europa ma non ancora in Italia una forma di

somministrazione PCA transdermica iontoforetica che sembra dare risultati analoghi alla morfina in PCA, con maggiore soddisfazione per il personale medico, infermieristico e per il paziente (66-70).

**Uso off label*

Sufentanil

Il sufentanil è un oppioide altamente selettivo per i recettori μ , molto più potente della morfina e per questo va utilizzato a dosaggi estremamente più bassi. A differenza della morfina è altamente liposolubile e presenta un elevatissimo legame proteico.

Il sufentanil garantisce un'ottima stabilità emodinamica. Può essere utilizzato sia per via endovenosa in ambienti protetti che per via peridurale in associazione agli anestetici locali alla dose di 0,2-0,75 mcg/ml (71).

Remifentanil

Il Remifentanil è l'oppioide di scelta nei pazienti nefropatici, epatopatici e nei neonati, non essendo metabolizzato dalle esterasi plasmatiche (72, 73) E' adatto per interventi chirurgici di durata breve-media (Livello B).

Quando sia stato usato per l'anestesia si raccomanda di iniziare la somministrazione di analgesici oppioidi scelti per l'analgesia prima della sospensione graduale dell'infusione di Remifentanil, al fine di evitare la comparsa di dolore da iperalgesia (riduzione della soglia dolorosa nell'immediato postoperatorio) o da assenza di coda analgesica (ad esempio: è buona norma che la somministrazione di morfina avvenga 30-40 min prima dell'interruzione del remifentanil).

L'uso del farmaco per l'analgesia postoperatoria (da 0,05 mcg/Kg/min a 0,1 mcg/Kg/min) è riservata alle prime 24-48 h del postoperatorio quando il paziente può essere monitorato in ambiente protetto. Nei pazienti intubati può essere utilizzato anche a dosaggi più elevati al fine di garantire una efficace analgosedazione (74).

Ossicodone

L'ossicodone è un oppioide semisintetico, agonista puro dei recettori per gli oppioidi caratterizzato da una elevata biodisponibilità orale (60%). E' metabolizzato a livello epatico a noroxicodone e a oxymorfone che è debolmente attivo. Altri effetti sono l'ansiolisi, l'euforia mediati dai recettori μ e κ .

E' disponibile in Italia in due formulazioni: puro a rilascio controllato a dosaggi variabili (da somministrare ogni 12 ore) ed in combinazione con paracetamolo (325 mg) a dosaggi variabili (5-10-20 mg).

E' usato, oltre che per il dolore cronico, anche per il controllo del dolore acuto e del dolore post-operatorio in quei pazienti che possono assumere terapia per os (75) (Livello B).

Sia la formulazione a rilascio controllato sia quella a rilascio immediato sono state utilizzate come analgesia step-down successivamente all'utilizzo di PCA (Livello E.)

Buprenorfina

E' un derivato della Tebaina. Si lega ai recettori μ , in vitro si è evidenziato un lento tasso di dissociazione dal suo recettore, a questo si deve la sua maggiore durata d'azione rispetto alla morfina, la non prevedibile antagonizzazione e gli scarsi sintomi di dipendenza. Ha effetti depressori sul sistema respiratorio simili alla morfina (76). Non esistono al momento lavori clinici controllati sul suo impiego nel trattamento del dolore postoperatorio.

3.5 ADIUVANTI

Si definisce *preemptive analgesia* la somministrazione di farmaci analgesici prima dell'inizio dello stimolo doloroso.

Questo tipo di tecnica non ha dato tuttavia i risultati sperati con nessun tipo di farmaco analgesico studiato se si eccettua la somministrazione di anestetici locali prima dell'estrazione di VIII incluso.

Si definisce *preventive analgesia* la somministrazione di una terapia analgesica multimodale prima durante e dopo l'inizio dello stimolo: questa tecnica attuata in particolar modo per via epidurale ha dimostrato di ridurre l'intensità del dolore postoperatorio e l'incidenza di dolore persistente almeno fino a tre-sei mesi dopo l'intervento.

Per *protective analgesia* si intende la somministrazione di farmaci non propriamente analgesici, pregabalin o gabapentin, allo scopo di contenere o ridurre lo stato di iperalgesia e l'incidenza di dolore cronico postoperatorio (77).

Tra i farmaci che possono contribuire a ridurre la sensibilizzazione periferica e centrale ed anche lo stato di iperalgesia dose dipendente relativo all'uso del remifentanil un posto particolare si deve riservare alla Ketamina (78-82).

Ketamina

- La ketamina è in grado di prevenire lo sviluppo di iperalgesia conseguente ad intervento chirurgico (77-82).
- **la ketamina somministrata perioperatoriamente è in grado di ridurre l'intensità del dolore postoperatorio e/o la richiesta di analgesici (Livello A) (81-83).**
- **E' dimostrato da numerosi trial che la Ketamina è in grado di ridurre del 30-50% il consumo di morfina cosa interessante per quei pz particolarmente sensibili agli effetti collaterali della morfina (Livello A) (78, 80, 81, 82).**
- **La Ketamina, utilizzata come adiuvante in pz sottoposti ad anestesia generale, ha mostrato una significativa riduzione di PONV (82), con una bassa o nulla incidenza di effetti collaterali (Livello B).**
- **Gli effetti collaterali della ketamina utilizzata come adiuvante in pz sottoposti ad anestesia generale sono scarsi se non addirittura assenti e sono simili a quelli dei gruppi placebo (Livello A).**

La via di somministrazione più utilizzata e più corretta è quella endovenosa, sia come infusione continua che in boli ripetuti

L'infusione deve essere mantenuta per tutta la durata dell'intervento e a basse dosi anche nel postoperatorio. Infatti la somministrazione solo all'induzione comporta una minore analgesia rispetto ai casi in cui la ketamina viene somministrata per tutta la durata dell'intervento o alla fine dell'intervento. Il bolo somministrato solo all'inizio dell'intervento non ha effetto se l'intervento dura più di due ore (**Livello B**).

- La controversia riguardante il dosaggio ottimale non è ancora risolta. I dosaggi consigliati da più autori sono: bolo induzione 0,1-0,5mg/Kg seguito da infusione di 1-3 μ /Kg/min o 3 mg/h) durante l'intervento seguiti da 1,5-2 μ /Kg/h per 48 ore nel postoperatorio (82).

Sembra comunque che per dosaggi di ketamina superiori a 30 mg/24 ore non si ottenga un ulteriore vantaggio in termini di risparmio di oppioidi. I dosaggi si riferiscono all'utilizzo dell'isomero levogiro.

3.5.2 Gabapentin / Pregabalin

E' stato proposto di recente l'uso perioperatorio del Gabapentin e del suo derivato Pregabalin, il cui razionale è quello di prevenire la quota di dolore dovuta al trauma chirurgico sulle terminazioni nervose periferiche e la conseguente sensibilizzazione centrale.

L'utilizzo di gabapentin nel perioperatorio è efficace nel trattamento del dolore postoperatorio, riduce l'ansia preoperatoria, riduce la risposta emodinamica alla laringoscopia ed alla intubazione, la nausea, il vomito ed il delirio postoperatorio ed è efficace nel prevenire l'insorgenza di dolore cronico postoperatorio (77). Anche se non è possibile ancora standardizzare dosaggi e durata del trattamento, un dosaggio di 75 mg/die di Pregabalin o di 1200mg/die di Gabapentin, sia nel pre- che nel post-operatorio, ha mostrato risultati incoraggianti nei ¾ dei pazienti trattati (84).

Si raccomanda:

- **il paracetamolo ha una buona efficacia analgesica (NNT 3.5-3.8 per 500-1000 mg) senza rilevanti effetti collaterali. (Livello A); il paracetamolo può essere utilizzato nell'epatopatico, monitorando la funzionalità epatica, mentre in presenza di alterazioni della funzionalità renale il suo profilo farmacologico non viene alterato. (Livello B); L'associazione di paracetamolo e morfina riduce il consumo giornaliero di oppioidi in percentuale variabile dal 33 al 20%. (Livello A); la somministrazione di paracetamolo e tramadolo è risultata più efficace dell'associazione paracetamolo-codeina (Livello B).**
- **i FANS sono farmaci efficaci per il dolore di media entità; in associazione con analgesici oppioidi ne riducono il fabbisogno e sono in grado di controllare il dolore da moderato a grave (Livello A).**
- **i COXIBs sono controindicati nei pazienti con cardiopatia ischemica e/o malattia cerebrovascolare conclamata, insufficienza cardiaca congestizia e nel post-operatorio di interventi di by-pass aorto-coronari (Livello B)**
- **Gli Oppioidi sono i farmaci di scelta per il trattamento del DPO moderato-grave (Livello A)**
- **L'utilizzo di oppioidi provoca effetti avversi in maniera dose-dipendente; il vomito può essere ridotto con l'utilizzo di Droperidolo, desametasone, ondansetron, propofol ed evitando il protossido (Livello C).**
- **Il tramadolo da minore depressione respiratoria rispetto alla morfina (Livello B), la sua associazione con morfina è sconsigliata per un effetto infra-additivo (Livello C); buona l'associazione ai FANS (Livello D).**
- **Il remifentanil è l'oppioide di scelta nei pazienti nefropatici, epatopatici (Livello B). se ricoverati in ambiente protetto**

- **L'ossicodone è utilizzato nel DPO come analgesia step-down successivamente all'utilizzo di PCA (Livello D) o in preanestesia se si scelgono oppioidi a breve emivita per interventi di chirurgia minore.**
- **la ketamina somministrata perioperatoriamente è in grado di ridurre: l'intensità del dolore postoperatorio (Livello A), l'incidenza di PONV (Livello B); del 30-50% il consumo di morfina (Livello A).**

ANALGESIA EPIDURALE

4.1 EFFICACIA

- **L'analgesia epidurale viene ottenuta previo posizionamento di un catetere all'interno dello spazio peridurale, sfruttando l'effetto di farmaci quali gli anestetici locali con o senza oppioidi ed adiuvanti. E' una tecnica ampiamente diffusa sia per interventi di chirurgia maggiore nell'adulto che in età pediatrica ed ha peculiari applicazioni anche nell'analgesia del travaglio.**
- **L'analgesia epidurale nel dolore post-operatorio ha una efficacia analgesica superiore in modo statisticamente significativo rispetto all'analgesia sistemica con oppioidi (Livello A) (77, 85).**
- **L'analgesia peridurale con anestetici locali, associati o meno ad oppioidi, è in grado di ridurre le complicanze respiratorie quali le atelettasie, migliorare gli scambi respiratori e ridurre le infezioni polmonari (Livello A).**
- **L'analgesia peridurale toracica con anestetici locali, riduce l'ileo paralitico favorendo una rapida ripresa della peristalsi intestinale (Livello A).**
- **L'analgesia peridurale toracica, quando condotta per un tempo superiore alle 24 ore riduce l'incidenza di infarto del miocardio perioperatorio (Livello B).**
- **L'analgesia peridurale toracica è in grado di ridurre l'incidenza di polmoniti in pazienti con fratture costali riducendo la necessità al ricorso di ventilazione meccanica (Livello B).**
- **L'associazione di analgesia peridurale toracica e nutrizione enterale precoce è in grado di ridurre il catabolismo proteico post operatorio (Livello C).**
- **L'uso dell'analgesia peridurale lombare dopo interventi di rivascolarizzazione agli arti inferiori riduce l'incidenza di trombosi dei bypass periferici (Livello C).**

- **L'analgesia epidurale sebbene sia associata ad una riduzione del VAS e della durata dell'ileo spiegabile con riduzione del tono simpatico, della risposta allo stress e della risposta infiammatoria non riduce la degenza ospedaliera dopo chirurgia addominale maggiore rispetto all'analgesia sistemica con oppioidi (85, 86, 87).**
- **Facilita la fisioterapia e la deambulazione precoce (Livello A) (77, 88).**
- **Unitamente al trattamento con antinfiammatori ed alla nutrizione precoce riduce il catabolismo proteico post operatorio rispetto ad una analgesia con PCA di oppioidi o con semplice analgesia epidurale (Livello C)(89, 90).**
- Se effettuata con anestetici locali riduce le complicanze cardiovascolari e polmonari solo dopo chirurgia vascolare maggiore o in pazienti ad alto rischio. Questo beneficio diventa irrilevante con l'utilizzo di tecniche chirurgiche mini-invasive che già di per se hanno minor incidenza di complicanze. Mentre l'anestesia epidurale durante gli interventi chirurgici ha effetto preventivo sulla normale ipercoagulabilità post-operatoria, esistono evidenze minime che lo stesso effetto sia ottenuto con l'analgesia epidurale.
- Può ridurre le complicanze infettive riducendo la soppressione linfocitaria, e la produzione di citochine infiammatorie e aumentando la tensione d'ossigeno a livello della ferita chirurgica. Questi effetti positivi sembrano essere ridotti in presenza di una estesa risposta infiammatoria come dopo chirurgia maggiore. **Evidenze minime si hanno inoltre che l'analgesia epidurale riduca i rischi di delirio post-operatorio e di sviluppo di dolore cronico (Livello A) (91).**
- L'analgesia epidurale riduce l'incidenza di aritmia, il tempo di estubazione, la degenza in terapia intensiva, il VAS (a riposo e durante movimento), il dosaggio plasmatico di epinefrina, norepinefrina, cortisolo e glucosio. Riduce inoltre il consumo di morfina nelle prime 24h, aumenta la capacità vitale e se posizionata a livello toracico riduce l'incidenza di insufficienza renale. Si ha anche una riduzione delle perdite ematiche con conseguente minor necessità di ricorrere a trasfusioni di sangue. **(Livello D) (92-95).**
- **Nonostante i noti vantaggi è sempre importante, prima di decidere di posizionare un catetere peridurale, valutare il rapporto costi/benefici per ogni singolo paziente in quanto l'analgesia epidurale non è scevra di rischi. Tra le complicanze più importanti si ha: ematoma epidurale (1:10.300), sindrome della**

cauda equina, paralisi, lesioni midollari, per una incidenza complessiva di tutte le complicanze di 1:3600 (1:1800-1:25000) (Livello A) (91, 92).

- **Durante la chirurgia toracica che necessita di ventilazione monopolmonare l'anestesia epidurale toracica riduce lo shunt ventilazione-perfusione ed aumenta l'ossigenazione. Nel periodo post-operatorio è efficace nel controllo del dolore e nel minimizzare la riduzione della funzione del diaframma rendendo le complicanze polmonari meno frequenti. Inoltre il blocco del simpatico a livello toracico riduce le complicanze cardiocircolatorie e la incidenza di infarto miocardico. È quindi da considerarsi di scelta per la chirurgia polmonare (Livello A) (93).**
- **L'analgia peridurale confrontata con il blocco paravertebrale (PVB) per la chirurgia toracica sembra essere ugualmente efficace nei confronti del dolore post-operatorio anche se il PVB sembra essere associato a minor incidenza di ritenzione urinaria, nausea e vomito, ipotensione e incidenza di complicanze respiratorie.(Livello B) (94, 95, 96).**
- **L'analgia epidurale nella chirurgia ortopedica maggiore (protesi d'anca) è raccomandata in pazienti con rischio cardiovascolare elevato (Livello A).**
- **L'analgia epidurale richiede un monitoraggio neurologico e dei parametri vitali più stretto rispetto al blocco spinale single shot o periferico continuo (Livello E)(97).**
- **I fattori limitanti l'utilizzo dell'analgia epidurale in questi pazienti sono il maggior rischio di complicanze come ipotensione, depressione respiratoria e blocco motorio (98). La modalità PCEA riducendo la quantità totale nel consumo di analgesici riduce l'incidenza di effetti collaterali. Le concentrazioni di anestetico locale più utilizzate per ottenere una buona analgesia con ridotto blocco motorio sono bupivacaina o levobupivacaina da 0.0625% a 0.125% e ropivacaina da 0.15% a 0.20% (99-102). L'utilizzo di PCEA è risultata superiore in diversi studi rispetto alla PCA con morfina endovenosa (Livello A) (7, 101).**

4.2 LIVELLO DI APPLICAZIONE DEL CATETERE EPIDURALE

Andrebbe previsto circa a metà tra i dermatomeri interessati dall'intervento chirurgico.

Con l'approccio toracico a parità di condizioni è possibile ridurre il tempo di ileo paralitico post operatorio rispetto alla somministrazione lombare (Livello B).

Se l'analgia viene mantenuta per un tempo superiore alle 24 ore riduce l'incidenza di morbilità cardiaca (Livello C), ma non riduce la mortalità cardiaca (91, 94) (Livello A).

In pazienti con fratture costali multiple l'analgia epidurale si è associata ad una ridotta necessità di ricorso ad intubazione e ventilazione meccanica oltre alla riduzione nella incidenza di aritmie dopo interventi con accesso toracotomico (Livello C) (95, 96).

4.3 ANESTETICI LOCALI

Gli anestetici locali più utilizzati per via epidurale a scopo antalgico sono rappresentati da ropivacaina e levobupivacaina o la miscela racemica bupivacaina. La differenza di potenza tra i suddetti anestetici appare evidente quando utilizzati a basso dosaggio per ottenere un blocco sensitivo motorio. Mentre bupivacaina e levopuvicaina sono equipotenti a concentrazioni di 0,125-0,15 %, ropivacaina deve essere utilizzata a concentrazione maggiore o pari a 0,2%. I due nuovi isomeri sono tuttavia meno tossici della bupivacaina e quindi consigliabili quando si elevati volumi di anestetico come nella analgesia epidurale o perinervosa continua (102).

Dosaggi equipotenti di ropivacaina, levobupivacaina appaiono equivalenti in termini di controllo del dolore post operatorio senza una differente incidenza di effetti collaterali (Livello C). La bupivacaina a parità di controllo antalgico è associata ad una maggiore incidenza di parestesie (Livello C) (100).

Nella maggior parte dei casi sono stati utilizzati basse concentrazioni di anestetico locale e volumi intermedi di infusione utilizzando gli anestetici locali in associazione ad oppioidi (Tabella V).

4.3.2 OPPIOIDI

L'utilizzo degli oppioidi in peridurale per il controllo del dolore post-operatorio è già stato validato, è dimostrato infatti che agiscono a livello spinale se somministrati in bolo e a livello sovraspinale con infusione continua. La concentrazione di 10µg/ml di fentanyl sembra essere la minore necessaria per ottenere una anestesia segmentale, se somministrato come unico farmaco. **Se l'oppioide viene utilizzato ad un dosaggio inferiore rispetto a 10 µg/ml viene riassorbito a livello sistemico dando una analgesia sistemica (Livello B).** Tuttavia anche in questa maniera contribuisce a migliorare il controllo del dolore

Gli oppioidi lipofili (derivati fenilpiperidinici), pur dovendo la loro azione ad un meccanismo anche per via sistemica, sono caratterizzati da una ridotta incidenza di depressione respiratoria. Questa in genere si manifesta precocemente, entro i primi 60-120 minuti dalla somministrazione (103, 104).

Gli oppioidi idrofili (morfina) scarsamente assorbiti dalla circolazione ematica determinano una depressione respiratoria tardiva dopo 8 - 24 ore dalla somministrazione (Livello A).

ASSOCIAZIONI

L'associazione tra basse dosi di anestetico locale ed oppioidi lipofili rappresenta il migliore compromesso in termini di controllo del dolore post operatorio e ridotta incidenza di effetti collaterali rispetto ai soli anestetici locali o ad associazioni con morfina (Livello A).

Al contrario gli oppioidi, quando utilizzati singolarmente, sembrano essere di scarso beneficio (Livello A) rispetto alla somministrazione sistemica

Alte dosi di anestetico locale con o senza oppioidi possono determinare un blocco "chirurgico", mentre basse dosi di anestetico locale possono consentire un controllo antalgico ottimale disgiunto dal blocco motorio.

L'associazione con clonidina, è in grado di aumentare l'effetto analgesico, ma con una aumentata incidenza di effetti collaterali quali ipotensione (Livello C).

L'aggiunta di adrenalina riducendo il flusso ematico a livello epidurale riduce il riassorbimento sistemico dei farmaci, quindi a livello toracico aumenta l'efficacia e prolunga l'azione dei farmaci a patto che il catetere sia posizionato a livello corretto cioè dei dermatomeri interessati dall'atto chirurgico (Livello B). A livello lombare, invece, aumenta il blocco motorio (Livello B) e non è dimostrata l'efficacia (Livello B).

L'utilizzo di oppioidi lipofili (fentanyl, sufentanil) fornisce analgesia che insorge in 5-10 min e dura 2-6 ore per cui ha un razionale il suo utilizzo per il potenziamento dell'analgesia intraoperatoria. L'utilizzo di morfina fornisce analgesia che insorge in 45-75 min e dura 18-24 ore quindi idonea per analgesia postoperatoria (Livello A) (100, 104).

4.4 EPIDURALE E TRATTAMENTI ANTIAGGREGANTI/ANTICOAGULANTI

- I pazienti che utilizzano terapia anticoagulante non sono candidati ideali per il posizionamento di cateteri peridurali per l'aumentato rischio di ematoma spinale (55%).

- Stime reali dell'incidenza di ematoma peridurale in pazienti con catetere peridurale che assumano terapia anticoagulante con eparina a basso peso molecolare non sono disponibili, si ha una variabilità da 1:150000 a 1:3200 pazienti trattati.
- Si è visto però che i pazienti che sviluppano l'ematoma peridurale hanno fattori di rischio aggiuntivi per il sanguinamento, come la concomitante somministrazione di anticoagulanti a dose terapeutica (warfarin, eparina in infusione), antiaggreganti o antinfiammatori, trombocitopenia, coagulopatie, e posizionamento o rimozione traumatica del catetere.
- La somministrazione di eparina non frazionata in piccole dosi (5000UI sc) per la profilassi della TVP non altera, in genere, i valori di aPTT (salvo in una piccola percentuale di pz) e determina livelli terapeutici di eparina in circa 2 ore. Se l'assunzione si protrae da più di 4gg è opportuno controllare anche la conta piastrinica prima di posizionare o rimuovere il catetere.
- Un altro fattore di rischio è il dosaggio dell'eparina a basso peso molecolare: la somministrazione due volte al giorno è risultata maggiormente correlata al sanguinamento in quanto si ha un residuo di effetto anticoagulante (fattore anti-Xa > 0.10 IU/ml) al momento della rimozione (12 ore dopo la precedente dose di enoxaparina e 22 ore dopo la precedente dose di dalteparina). Pazienti che ricevono alti dosaggi enoxaparina 1mg/Kg ogni 12 ore, enoxaparina 1,5 mg/Kg al giorno, dalteparina 120U/Kg x2 o 200UI/Kg die necessitano di un intervallo di 24 ore per poter rimuovere un catetere. Questo rende consigliabile l'unica somministrazione giornaliera di LMWH almeno fino alla rimozione del catetere peridurale.
- La prima dose è da somministrare 2-4 ore dopo il posizionamento del catetere.
- Il catetere va rimosso approssimativamente 12 ore dopo l'ultima dose.
- **Queste raccomandazioni non sono valide per il fondaparinux utilizzato nella profilassi della TVP dopo interventi ortopedici, poiché la sua lunga emivita (17 ore) e la scarsa predittività dell'effetto anticoagulante al momento della rimozione preclude la sua utilizzazione nei pazienti con catetere peridurale in sede (Livello A) (7).**
- **Bassi dosaggi di acido acetilsalicilico, se non associati ad altri fattori di rischio, non rappresentano una controindicazione all'applicazione di un catetere peridurale (Livello C).**

- Per quanto riguarda assunzione di ticlopidina, clopidogrel e inibitori GP IIb/IIIa il rischio di sviluppo di ematoma non è noto. L'atteggiamento da tenere è guidato dall'esperienza ticlopidina va sospesa 14 gg prima e clopidogrel 7gg prima. Se la sospensione non è possibile è preferibile evitare le tecniche con somministrazione neurassiale
- Dopo somministrazione di inibitori GP IIb/IIIa l'aggregazione piastrinica torna nella norma dopo 24-48 ore da sospensione di abciximab e 4-8 ore dopo tirofibrin (105).
- **Esistono alcune categorie di pazienti più a rischio per queste complicanze rappresentate dai pazienti sottoposti ad interventi di protesi totale di ginocchio (Livello C).**

4.5 COMPLICANZE

- Il rischio di ematoma peridurale è molto basso quando si rispettino le raccomandazioni relative al timing della tromboprofilassi ed alla sospensione dei farmaci antiaggreganti.
- **L'ematoma spinale ha un'incidenza dello 0.02% (Livello D).**
- **Nel caso di sospetto di ematoma peridurale è necessario richiedere un controllo urgente di RMN o di una TAC del tratto interessato (Livello A). Una decompressione chirurgica mediante laminectomia entro le 8 ore dall'insorgenza della sintomatologia può ridurre completamente le complicanze neurologiche (Livello E) (2, 96, 106).**
- **L'incidenza delle maggiori complicanze neuroassiali collegate all'utilizzo di catetere peridurale usato per analgesia post-operatoria è approssimativamente di 1:1000.**
- **L'accesso epidurale ha un'incidenza dello 0,07% ed è associato con iperpiressia e infezione del sito di inserimento. La diagnosi precoce è fondamentale. Nella maggior parte dei casi i batteri responsabili sono lo stafilococco aureus o epidermidis. La combinazione di infezione del sito d'inserzione ed iperpiressia sono le basi per indagare con RM e l'aggiunta di qualsiasi terzo fattore come dolore o sintomi neurologici impongono indagini successive (Livello D).**
- **Il periodo medio che intercorre dall'inserimento del catetere ai primi sintomi può variare da 1 a 60 giorni. I sintomi iniziali includono dolore alla schiena, febbre e**

leucocitosi. Minore è il tempo che passa dalla comparsa dei sintomi all'inizio del trattamento maggiore è l'incidenza di sequele neurologiche (Livello A).

L'applicazione di tecniche di analgesia peridurale in reparto richiede una organizzazione che preveda infermieri di reparto che abbiano ricevuto un adeguato training, la previsione di un controllo quotidiano e di uno staff medico disponibile in caso di necessità, unitamente a protocolli applicativi per il personale.

Si raccomanda:

- **L'analgesia epidurale nel dolore post-operatorio ha una efficacia analgesica superiore rispetto all'analgesia sistemica con oppioidi (Livello A)**
- **L'analgesia peridurale con anestetici locali, associati o meno ad oppioidi, è in grado di ridurre le complicanze respiratorie, le infezioni polmonari l'ileo paralitico (Livello A), l'associazione di analgesia peridurale toracica e nutrizione enterale precoce è in grado di ridurre il catabolismo proteico post operatorio (Livello C) e l'incidenza di trombosi dei bypass periferici (Livello C)**
- **L'associazione tra basse dosi di anestetico locale ed oppioidi lipofili rappresenta il migliore compromesso in termini di controllo del dolore post operatorio e ridotta incidenza di effetti collaterali (Livello A).**

TECNICHE DI ALR

BLOCCHI CONTINUI PERIFERICI

Negli ultimi anni i blocchi continui periferici sono stati usati con successo nel trattamento del dolore acuto postoperatorio (Livello A) (107-108). I blocchi continui periferici evitano la comparsa di effetti collaterali conseguenti all'esecuzione di blocchi centrali (ipotensione, blocco motorio con ridotta motilità) e di complicanze gravi come ematoma o ascesso epidurale con conseguente paraplegia (108).

5.1.2 E' stato dimostrato che tale tecnica può essere utilizzata in diverse situazioni organizzative, da differenti professionisti, con uniformi livelli di successo e bassa incidenza di complicanze. Numerosi trial randomizzati hanno dimostrato l'efficacia della tecnica con

vantaggi evidenti per il paziente e minimi effetti collaterali (108-110). Negli ultimi anni si è diffuso l'utilizzo della ultrasonografia nei blocchi periferici, tale pratica ha ulteriormente migliorato la sicurezza e l'efficacia dell'utilizzo di queste tecniche anestesologiche (110-112).

Dopo chirurgia ortopedica maggiore degli arti superiori ed inferiori, studi clinici hanno dimostrato che i blocchi continui periferici sono efficaci quanto il blocco epidurale continuo e che entrambi sono notevolmente più efficaci degli oppioidi endovenosi o delle infiltrazioni con anestetici locali (Livello A) (108, 113-117).

Gli studi effettuati hanno dimostrato una notevole efficacia di tali tecniche nel ridurre il dolore sia a riposo che durante il movimento, il consumo di analgesici oppiacei e non con conseguente riduzione di nausea e vomito (113-117). Questo trattamento ha migliorato, soprattutto in chirurgia ortopedica il recupero funzionale con ridotti effetti collaterali sia rispetto all'analgesia epidurale che all'analgesia sistemica con oppioidi (104, 113, 114) (Livello A).

L'analgesia regionale dovrebbe essere utilizzata anche nei pazienti critici per ridurre il consumo di sedativi e di oppiacei (Livello C) (118).

I cateteri continui dovrebbero essere posizionati utilizzando appositi Kit con aghi per elettro-neurostimolazione, dopo aver evocato il "best twitch" ad una intensità di corrente < 0.5 mA (119) o con guida ultrasonografica (109-111). Per ridurre i rischi legati alla somministrazione continua di anestetico locale, si consiglia di iniettare sempre un bolo della soluzione in ambiente protetto.

Gli anestetici locali a lunga durata di azione (Bupivacaina, Levobupivacaina, Ropivacaina) forniscono un blocco anestetico con un più favorevole coefficiente di dissociazione sensitivo/motorio che li rende più adatti per la somministrazione in continuo a pazienti che devono essere in grado di effettuare mobilizzazioni attive (115, 120) (Tabella VI). La lidocaina, che presenterebbe il vantaggio di un rapido onset ed offset, più facilmente causa la comparsa di blocco motorio (121). Sono stati utilizzati farmaci adiuvanti come la clonidina, la neostigmina, che non hanno dimostrato particolari vantaggi (122).

Dalla letteratura attuale non è possibile dare una indicazione definitiva sull'uso dei cateteri stimolanti, anche se sembra che questi ultimi garantiscano una maggiore sicurezza nell'introduzione ed una migliore efficacia nella gestione postoperatoria (Livello C) (123-126).

ANALGESIA INTRAARTICOLARE

Studi preliminari hanno confrontato l'infusione intraarticolare di anestetici locali con i blocchi continui. **Attualmente sembra che vi siano modesti vantaggi nell'uso di questa tecnica sia per la chirurgia della spalla che del ginocchio (Livello B) (127- 129).**

La morfina intra-articolare è efficace, nella chirurgia del ginocchio, per meno di 24 ore, se iniettata in dosi maggiori di 5 mg. Non è efficace per la chirurgia protesica (Livello A). Il blocco continuo periferico è più efficace dell'infiltrazione continua con morfina (104, 108).

INFILTRAZIONE CONTINUA DELLA FERITA CHIRURGICA

L'infiltrazione della ferita chirurgica con anestetici locali a lunga durata di azione si è dimostrata efficace nell'aumentare il tempo di richiesta del primo analgesico, particolarmente dopo erniorrafia inguinale. In chirurgie che coinvolgono piani più profondi come la colecistectomia e la isterectomia si è dimostrata meno efficace (130-133).

L'infiltrazione continua della ferita con cateteri è stata oggetto di trial randomizzati. Non sembra efficace in chirurgia addominale. Sembra ridurre il consumo di oppiacei dopo chirurgia della spalla (134-137), ricostruzione di legamento crociato del ginocchio, chirurgia della colonna vertebrale (130), e sternotomia per chirurgia cardiaca (131). Sembra moderatamente efficace dopo parto cesareo elettivo particolarmente con infusione di anestetico locale e FANS (Livello C) (132, 133).

MODALITÀ INFUSIONALI

L'analgesia regionale continua può essere somministrata con infusioni continue, infusioni continue più bolus a richiesta o bolus a richiesta senza infusione basale.

Diversi studi hanno dimostrato che la PCRA (Patient Controlled Regional Anesthesia) è più efficace dell'infusione basale nel controllo del dolore postoperatorio e permette una migliore mobilitazione del paziente (Livello C) (130, 135).

La migliore modalità infusione sembra essere una bassa infusione basale (per esempio 3 – 5 ml/h) associata a piccoli bolus (per esempio 3 – 5 ml/h con un lockout di 30 – 60 minuti) (Tabella VI).

ANALGESIA POSTOPERATORIA NELLE SPECIALITÀ

Arto superiore

Blocco interscalenico. Si è dimostrato efficace nel controllo del dolore postoperatorio dopo chirurgia della spalla, migliore della PCA con oppioidi (127-

129, 134, 136). Può causare blocco del nervo frenico per tutta la durata dell'infusione.

Blocco infraclaveare. Efficace nel dolore postoperatorio nella chirurgia dell'arto superiore (eccetto chirurgia della spalla) (137, 138).

Blocco ascellare. Non vi sono evidenze che il blocco continuo per via ascellare sia migliore di un blocco singolo con anestetici locali a lunga durata di azione in chirurgia elettiva della mano (139). Il blocco continuo ascellare è stato utilizzato in Day-Surgery con ridotta incidenza di complicanze (140).

Arto inferiore

Blocco continuo del plesso lombare. Efficace nel controllo del dolore dopo chirurgia maggiore dell'anca e del ginocchio (141, 142), non significativamente diversa dall'analgia epidurale.

Blocco continuo del nervo femorale. Efficace nel controllo del dolore dopo chirurgia maggiore del ginocchio, comparabile all'analgia epidurale (142, 143). Di semplice gestione anche in pazienti ambulatoriali (144).

Blocco continuo del nervo sciatico. Efficace nel controllo del dolore dopo chirurgia del piede (145, 146). Necessario anche nelle prime ore dopo chirurgia protesica del ginocchio.

Blocchi continui paravertebrali

Efficaci nel trattamento del dolore da chirurgia della mammella anche in Day surgery (137, 147, 148). Il blocco continuo paravertebrale è attualmente efficace quanto l'epidurale continua nel trattamento del dolore post-toracotomia (Livello B). Secondo alcuni Autori permette di ottenere un miglior recupero della funzione polmonare con minori effetti collaterali (149). E' stato utilizzato anche nel controllo del dolore da sternotomia in cardiocirurgia (Livello C) (150, 151).

Blocco intercostale ed interpleurico. Non esistono evidenze che questo blocco sia in grado di controllare il dolore da toracotomia con efficacia paragonabile al blocco epidurale o paravertebrale continuo (152).

PRES CRIZIONI PER PAZIENTI DOMICILIARI

I blocchi continui periferici sono stati utilizzati con successo ed in sicurezza anche nei pazienti domiciliari (Livello A) (144).

E' essenziale che in questo caso il paziente ed i familiari vengano edotti sulle prescrizioni da seguire per evitare possibili danni legati alla perdita di sensibilità o di motilità dell'arto sottoposto a blocco continuo.

Ai pazienti che vengono dimessi con una infusione in corso dovrebbero essere fornite informazioni adeguate, possibilmente scritte, per la gestione del sistema infusionale oltre a chiare indicazioni sui referenti che possono essere chiamati in caso di necessità.

PATIENT CONTROLLED ANALGESIA (PCA)

PCA ENDOVENOSA

- La PCA endovenosa è un metodo per il trattamento del dolore postoperatorio che permette al paziente di autosomministrarsi dosi prestabilite di analgesico al bisogno.
- **La PCA endovenosa con oppioidi garantisce una migliore analgesia (con una media di 5 mm su una scala per il dolore da 0-100 mm) e una maggiore soddisfazione del paziente rispetto ai trattamenti convenzionali con oppioidi per via parenterale (Livello A).**
- **La PCA endovenosa con oppioidi, tuttavia, non determina una riduzione nel consumo di oppioidi o una ridotta incidenza di effetti collaterali correlati agli oppioidi, rispetto ai trattamenti convenzionali con oppioidi per via parenterale (Livello A).**
- La PCA può essere programmata secondo due modalità:
 - somministrazione a richiesta (una dose fissa viene autosomministrata in maniera intermittente);
 - infusione continua basale più la somministrazione a richiesta (un'infusione basale a velocità costante viene implementata dalle autosomministazioni richieste dal paziente);
- **Non c'è evidenza che una infusione basale possa migliorare il sollievo dal dolore o la qualità del sonno, o ridurre il numero di somministrazioni richieste nella PCA-ev. (Livello C).**
- La PCA con infusione continua basale incrementa il rischio di depressione respiratoria.

- Prima di iniziare il trattamento con PCA deve essere effettuata una corretta titrazione, fino al raggiungimento di un adeguato livello di analgesia.

La dose bolo ottimale dovrebbe fornire un buon controllo del dolore con minimi effetti collaterali. Dosi più basse potrebbero risultare inefficaci, mentre dosi maggiori sono associate ad un incrementato rischio di depressione respiratoria.

- **Non c'è evidenza che un oppioide in PCA sia migliore di un altro sulla base dell'efficacia analgesica e degli effetti collaterali. (Livello B).**

Gli oppioidi comunemente utilizzati in PCA-ev e le relative programmazioni sono mostrati nella (Tabella VII).

- **L'incidenza di effetti collaterali correlati agli oppioidi, inclusa la depressione respiratoria, è la stessa sia per la PCA-ev che per la somministrazione intermittente di oppioidi analgesici. (Livello A) (153).**

• I fattori di rischio per la depressione respiratoria associata a PCA-ev si dividono in: *fattori di rischio associati al paziente* e alla patologia (anziani, bambini, obesi, sleep apnea, insufficienza respiratoria)

fattori di rischio correlati alla tecnica:

- errori compiuti dal paziente (attivazione della PCA da parte di familiari)
- errori compiuti dagli operatori (errori di programmazione, boli accidentali durante il cambio di siringa, inappropriata prescrizione della dose, del farmaco o dell'intervallo tra le somministrazioni)

PATIENT-CONTROLLED ANALGESIA (PCA) TRANSDERMICA

- La PCA transdermica (PCTS) rappresenta un nuovo metodo non invasivo (attualmente non ancora in commercio in Italia) basato sulla tecnica della iontoforesi, che offre i vantaggi di un sistema privo di aghi e preprogrammato.
- Questo processo usa una corrente a bassa intensità per trasportare sostanze ionizzate attraverso la cute fino al circolo sanguigno. Il fentanyl per le sue caratteristiche molecolari è risultato ideale per questo tipo di sistema (66, 69).
- E' stato dimostrato che questo sistema garantisce un assorbimento maggiore di sostanza rispetto alla diffusione passiva.
- **Una serie di studi randomizzati controllati dimostra che questa tecnica garantisce un livello di analgesia paragonabile alle tecniche standard di infusione endovenosa di morfina in PCA (Livello A) (65, 67, 68).**

- E' associato agli stessi effetti collaterali dell'infusione sistemica, con in più l'eritema al sito di applicazione, che solitamente non richiede trattamento e scompare in breve tempo dopo la sospensione del cerotto transdermico.
- I vantaggi a parità di efficacia rispetto ad un tradizionale sistema PCA sono: l'essere monouso e la non invasività, il non interferire con la mobilitazione dei pazienti e la riabilitazione. La limitazione maggiore è l'impossibilità, quando necessario, di regolare la dose somministrata. Tuttavia proprio la non modificabilità delle impostazioni riduce la possibilità di errori.
- **TECNICHE MULTIMODALI PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE POSTOPERATORIO**

“Analgesia multimodale” o Balanced analgesia è la combinazione di due o più farmaci con diverso meccanismo d'azione o l'impiego di terapia sistemica e regionale allo scopo di conseguire un efficace controllo del dolore postoperatorio, con possibilità di riduzione dei dosaggi e dell'incidenza di effetti collaterali dei farmaci utilizzati, in particolare degli oppioidi (18).

- Obiettivo del trattamento multimodale è la riduzione del consumo di oppioide e conseguentemente degli effetti collaterali correlati al trattamento.
- Evidenze di opioid-sparing effect per: NSAIDs, paracetamolo, ketamina, clonidina, gabapentin ed altri analgesici perioperatori
- Infiltrazione con anestetici locali, epidurale ed altre tecniche regionali migliorano l'analgesia postoperatoria dopo diversi tipi di chirurgia.
- **L'analgesia multimodale con somministrazione di NSAIDs, COX2 inibitori o Paracetamolo in associazione a Morfina IV PCA determina “opioid sparing effect” con riduzione, nelle prime 24 h postoperatorie, del 40% del consumo di morfina se associati NSAIDs, del 25% se associati COX2 inibitori, inferiore al 20% se associato Paracetamolo (Livello A) (43-47).**
- **L'associazione di NSAIDs in dosi multiple o infusioni e IV-PCA di morfina riduce significativamente il pain score (scala VAS). (Livello C) (38).**

- **Analgesia multimodale con associazione di NSAIDs e morfina PCA riduce l'incidenza di PONV dal 28.8% al 22.0%, della sedazione dal 15.4% al 12.7% (45) (Livello B).**
- L'utilizzo contemporaneo di paracetamolo e morfina PCA non riduce il rischio di effetti collaterali o eventi avversi correlati agli oppioidi (47).
- L'associazione multimodale di Ketamina in dosi subanestetiche e morfina dimostra "opioid sparing effect" e riduzione PONV con minimo o nessun effetto avverso (154).
- Il trattamento multimodale con somministrazione preoperatoria di Gabapentin (indipendentemente dalla dose) determina miglior controllo del dolore e riduzione del consumo di morfina (variabile dal 20 al 62%) nelle prime 24 h postoperatorie, con minor incidenza di nausea e vomito postoperatori in alcuni studi (155-159).

NAUSEA E VOMITO POSTOPERATORI (PONV)

E' stato ampiamente dimostrato che l'incidenza di PONV è normalmente del 20-30% ma può salire a 80% nei soggetti ad alto rischio (Livello A).

Fattori predisponenti sono:

1. sesso femminile
2. non fumatori
3. anamnesi positiva per cinetosi o precedenti episodi di PONV
4. uso di oppioidi nel perioperatorio
5. pazienti giovani (età tra 15 -25 anni)
6. utilizzo di agenti anestetici inalatori
7. lunghezza dell'intervento chirurgico
8. particolari tipi di chirurgie: isterectomia e colecistectomia (160) **(Livello B)**

Tra i fattori su esposti i primi 4 sono maggiormente ritenuti predittivi della comparsa del PONV (Livello C) più fattori di rischio coesistono maggiore è il rischio di PONV(Livello C)

Un approccio razionale al PONV prevede (160-169):

1. **Individuazione dei pazienti a rischio**
2. **riduzione al minimo dei fattori di rischio (Livello A)**
3. **profilassi nei pazienti a rischio (Livello B)**

La profilassi è consigliata se sono presenti almeno 2 fattori di rischio (Livello B)

E' vivamente raccomandata in presenza di 3 o 4 fattori di rischio (Livello B)

La profilassi può essere di tipo farmacologico e non farmacologico.

PROFILASSI FARMACOLOGICA

- **La profilassi farmacologica prevede l'uso degli antiemetici in particolare gli antagonisti dei recettori serotoninergici (ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron) (Livello A) (169, 170).**
- **I dosaggi consigliati sono : ondansetron 4-8 mg (168, 170); dolasetron 12.5 mg (171); granisetron 0.35 mg (172, 173); tropisetron 5 mg (175-179).**
- **Non esistono lavori che certifichino quale sia il timing ottimale di somministrazione (Livello C). Tuttavia la maggioranza degli autori indirizza verso la somministrazione a fine intervento (Livello C) (160, 165-179).**
- **Non sono state dimostrate differenze significative di efficacia tra una molecola e l'altra (Livello B) (163, 167, 174, 176-178).**
- **La metoclopramide sia al dosaggio di 10 mg che al dosaggio di 20 mg è risultata inefficace (Livello C) (168, 178).**
- **L'associazione degli antagonisti dei recettori serotoninergici (ondansetron e granisetron ecc) con il droperidolo o il desametazone potenzia l'efficacia antiemetica (Livello A) (178, 180-184).**
- **Nei pazienti ad alto rischio può essere necessaria l'associazione di diverse classi di antiemetici e la eliminazione del maggior numero possibile di fattori predisponenti (Livello D) (185-188).**
- **L'utilizzo dell'associazione di diversi tipi di antiemetici può essere necessaria perché differenze genetiche individuali a livello del citocromo P450 possono annullare l'efficacia delle singole molecole (Livello D) (177, 185).**
- **Il desametazone sia a dosaggi di 8-10 mg (176) sia a dosaggi di 2,5-5 mg (154) si è dimostrato efficace se somministrato prima dell'inizio dell'anestesia nel prevenire il PONV (Livello D) (186).**
- **Il droperidolo somministrato a fine intervento a dosaggi compresi tra 0.625-1.25mg si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza di PONV (Livello C) (184).**

- L'FDA ha recentemente fatto obbligo alle industrie venditrici di droperidolo di segnalare il rischio di morte per possibile prolungamento del QT, possibile insorgenza di fibrillazione ventricolare o torsione di punta (184).
- **La somministrazione post-operatoria di ondansetron aumenta significativamente le richieste di tramadolo. E' stato ipotizzato che l'ondansetron possa diminuire l'effetto analgesico del tramadolo per effetto competitivo sull'inibizione di serotonina (Livello D) (182, 183).**

PROFILASSI NON FARMACOLOGICA

La profilassi non farmacologica si basa sulla eliminazione dei fattori predisponenti (Livello A) (189, 190) per cui:

1. se possibile scegliere una tecnica di anestesia periferica
2. in caso di impossibilità ad utilizzare tecniche di anestesia loco-regionale effettuare una anestesia generale con tecnica totalmente endovenosa (la sola eliminazione dell'anestetico inalatorio riduce la possibilità di vomito solo di 1/5.
3. ridurre al minimo l'utilizzo di oppiacei e di neostigmina nel perioperatorio (188)
4. mantenere una adeguata idratazione durante l'anestesia (188).
5. **la stimolazione agopunturale del punto P6 ha mostrato una efficacia superiore al placebo sia per il controllo della nausea che del vomito (Livello C) (190).**
6. **l'uso perioperatorio di ketamina a dosi sub-anestetiche (0.5-1 mg/kg) è in grado di ridurre l'entità del dolore rendendo necessario l'uso di minori dosi di oppiaceo somministrato per via PCA e riducendo l'incidenza di PONV (Livello A) (78, 79, 81).**

LA CHIRURGIA AMBULATORIALE

DOLORE POSTOPERATORIO IN DS

Dopo interventi in DS, il dolore a domicilio da lieve ad intenso interessa il 30-75% dei pazienti e rappresenta una causa frequente di complicanze e disguidi organizzativi quali ospedalizzazione non programmata, ritorno alla struttura, insoddisfazione del paziente (191).

In questo contesto chirurgico, l'intensità del dolore postoperatorio dipende, oltre che dai fattori precedentemente individuati nella parte generale di queste Raccomandazioni, anche dal

tempo necessario per raggiungere valori di PADSS (Post-Anesthetic Discharge Scoring System) compatibili con la dimissione e da fattori legati al paziente (BMI, terapie concomitanti, livello socioculturale).

Numerose ricerche hanno messo in evidenza che il dolore postoperatorio ha un impatto multiplo su diversi aspetti, quali il livello di attività, il sonno, l'umore, la ripresa del lavoro, l'appetito e la concentrazione. Tale impatto in alcuni casi si protrae fino a sette giorni dopo la dimissione (192).

ANALISI DEI PROBLEMI

Tutti i problemi già menzionati che tradizionalmente ostacolano la messa in pratica di un'analgia soddisfacente sono esacerbati dalla tipologia di ricovero. Problemi specifici di questo ambito sono:

- prescrizioni insufficienti alla dimissione
- istruzioni non chiare
- difficoltà pratiche nell'approvvigionamento degli analgesici dopo la dimissione
- difficoltà di comunicazione tra il paziente e i curanti.

ANALGESIA POSTOPERATORIA IN DAY SURGERY

Pianificazione delle attività (Livello D)

E' raccomandato che vengano predisposti strumenti e modalità di rilevazione del dolore e protocolli di trattamento antalgico postoperatorio anche per la chirurgia in regime di ricovero diurno, evitando di sottostimare l'entità del dolore atteso sulla base della presunzione che trattasi di chirurgia minore.

E' raccomandato che vengano predisposte modalità che favoriscano l'approvvigionamento degli antidolorifici da utilizzarsi a domicilio, quali la consegna diretta dei farmaci alla dimissione.

E' raccomandato che vengano pianificate idonee modalità d'informazione sia scritta che orale.

Criteria per la definizione dei protocolli

La maggior parte dei protocolli antalgici utilizzati in DS associa Paracetamolo / FANS agli anestetici locali somministrati per infiltrazione del sito chirurgico o per via perinervosa (anche in infusione continua).

Come ricordato nella parte generale, i farmaci anti COX2 hanno una buona efficacia antalgica, minimi effetti sul sanguinamento postoperatorio e sull'apparato gastroenterico (193).

Per la via di somministrazione si raccomanda (Livello D) quanto segue:

- **via e.v.:** indicata solo per la prima dose di Paracetamolo / FANS e l'eventuale titrazione della morfina
- **via orale:** indicata in preoperatorio, da adottarsi il prima possibile in postoperatorio possibilmente prima dell'intervento
- **via i.m.:** controindicata

Rispetto all'intensità del dolore atteso, si raccomanda di riferirsi alla scala di trattamento del dolore postoperatorio della WHO (World Health Organization) (Livello A) (194).

- **per dolore lieve:** utilizzo di: anestetici locali per infiltrazione + farmaci non oppioidi (Paracetamolo, FANS, anti COX2) (I scalino);
- **per dolore moderato/intermedio:** utilizzo del I scalino + dosi intermittenti di oppioidi (per le vie di somministrazione vedi sopra) eventualmente a lento rilascio
- **per dolore intermedio/severo:** utilizzo del II scalino + anestetici locali per via perinervosa, con o senza catetere per infusione continua .

Gli oppioidi deboli quali la codeina sono di limitata efficacia, gli effetti collaterali possono ostacolare la dimissione del paziente; pertanto, sono da utilizzarsi solo quando altri farmaci siano controindicati, o come rescue dose.

1 Strategia di trattamento in rapporto alle fasi del percorso

Si raccomanda di individuare sin dalla visita anestesiologicala il protocollo di terapia antalgica postoperatoria (Livello D).

Fase perioperatoria

- Approccio chirurgico (Livello D)

In linea con il team approach che caratterizza l'esercizio della day surgery, la figura del chirurgo dovrebbe essere il più possibile coinvolta e responsabilizzata.

In caso di chirurgia VLS, è raccomandato di infiltrare con anestetici locali i siti d'accesso, di non superare pressioni intraddominali pari a 12-15 mmHg e di evacuare la maggior quantità possibile di gas utilizzato per il pneumoperitoneo prima di suturare gli accessi addominali.

- Approccio anestesiologicalo (Livello A)

Ogni qualvolta possibile, l'anestesia generale dovrebbe essere integrata con preemptive analgesia (Paracetamolo/FANS e/o infiltrazione di anestetici locali). In ragione del prevedibile effetto emetico e delle interazioni vomito/dolore, l'utilizzo di protossido d'azoto non è consigliato.

Quando indicati, i blocchi nervosi periferici dovrebbero essere preferiti all'anestesia generale.

- Recupero postoperatorio precoce e tardivo

Questa fase non è raccomandata per la somministrazione della prima dose di analgesico, il cui effetto risulterebbe tardivo; trovano qui un razionale impiego il nefopam e la morfina, ove indicati. Nelle ultime fasi del recupero postoperatorio saranno oggetto di trattamento soltanto i casi nei quali il dolore non sia sufficientemente controllato dalla terapia. Il trattamento sarà consono alle indicazioni di cui sopra e terrà conto della brevità del periodo residuo di osservazione.

Analgesia alla dimissione (Livello D)

La valutazione del dolore in vista della dimissione terrà conto, oltre che degli scores di valutazione del dolore, del livello di accettazione dei pazienti di fronte alla prospettiva di una dimissione con dolore lieve ancora presente.

E' raccomandato fornire, sia oralmente che per iscritto, informazioni ed istruzioni chiare e precise su tempi e modalità di assunzione dei farmaci prescritti e sui possibili effetti collaterali.

Tali raccomandazioni si riferiscono con particolare intensità alla necessità di informare chiaramente i pazienti che vengano dimessi con infusione continua perinervosa di anestetici locali, sui rischi connessi alla perdita della sensibilità e alle possibili interferenze con la funzione motoria, soprattutto nel caso in cui l'infusione perinervosa possa interferire con la deambulazione.

La terapia antalgica indicata dall'équipe anestesiologicala dovrà essere riportata sulla lettera di dimissione.

GRUPPI SPECIFICI DI PAZIENTI

IL PAZIENTE ANZIANO

Nei pazienti anziani sono presenti variazioni sia nella percezione (> degenerazione dei neuroni sensitivi, rallentamento della velocità di conduzione, ridotta densità delle fibre afferenti, < concentrazione di sostanza P ed alterazioni a carico dei sistemi oppioidi, noradrenergici e serotonergici, alterazioni del normale funzionamento del trasporto assonale e dei legami tra recettori e neurotrasmettitori) che nel reporting del dolore, per deficit cognitivo e prevalenza di paura, depressione e ansia.

La soglia del dolore sia in condizioni sperimentali che cliniche (infarto ,addome acuto) può risultare ridotta, ma è ridotta anche la tolleranza al dolore, per cui il dolore persistente si accompagna ad una cattiva riabilitazione ed a una tardiva ripresa funzionale.

Nei pazienti anziani (>65 anni) si raccomanda (195-199):

- utilizzare nei pazienti collaboranti la scala semantica semplice (assente,lieve,moderato,severo) per la misura del dolore
- utilizzare nei pz. non collaboranti misure neurocomportamentali
- tener conto delle alterazioni della farmacocinetica e farmacodinamica già fisiologicamente compromesse e dei rischi legati all'assunzione dei FANS/coxibs
- la dose minima efficace di oppioidi è ridotta da 1/3 a 2/3 ; in tale rispetto anche le metodiche di PCA nei pz. anziani senza deficit cognitivi sono sicure (99)
- parimenti le metodiche di analgesia peridurale richiedono una riduzione delle dosi di anestetico locale e di oppioidi
- è mandatario assicurare un piano di analgesia finalizzato ad una riabilitazione precoce ed a un recupero funzionale completo.

IL PAZIENTE PEDIATRICO (per approfondimento collegarsi a WWW.SARNEPL.IT versione italiana delle linee guida inglesi per il trattamento del dolore postoperatorio in età pediatrica)

Già il neonato prematuro è in grado di rispondere a stimoli nocicettivi, durante questa epoca, infatti, stimoli di bassa intensità sono in grado di sviluppare risposte nocicettive riflesse generalizzate. Lo sviluppo completo del sistema nocicettivo si completa nel primo mese di vita, durante lo sviluppo del sistema nervoso c'è una maggiore plasticità delle fibre che può comportare l'instaurarsi di conseguenze a lungo termine.

La valutazione o e la misurazione del dolore sono componenti importanti per il trattamento del dolore pediatrico. La misurazione del dolore in base all'età del bambino può avvenire mediante l'utilizzo di vari tipi di scale (Tabella IV) (200).

Il dolore associato all'esecuzione di una procedura è una componente frequente e stressante del trattamento medico per il bambino. Per cui in base all'età del paziente, al tipo di procedura da eseguire, alla sua durata, alla precedente esperienza del bambino ed alla disponibilità di mezzi dipenderà la scelta della tecnica da utilizzare (Linee Guida dolore in pediatria : www.Sarnepi.it)

Il controllo del dolore può avvenire con l'utilizzo di analgesici attraverso diverse vie di somministrazione, associati a sedazione o anestesia generale, con metodi non farmacologici.

La sola sedazione non può essere considerata una alternativa ad un'appropriata analgesia. I farmaci più utilizzati per l'analgo-sedazione sono il protossido d'azoto, la ketamina che a basse dosi si è rivelata molto sicura, il midazolam che oltre all'analgo-sedazione assicura anche l'amnesia e gli oppioidi liposolubili.

Per procedure minori (venipuntura, punti di sutura, etc) l'inalazione di protossido (50%) e/o l'utilizzo di anestetico locale topico (201) può essere considerata una procedura efficace e sicura (Livello A) (202) Per procedure di moderata severità (puntura lombare, aspirazione di midollo osseo) l'inalazione di protossido (50%) e l'utilizzo di anestetico locale topico o per infiltrazione è efficace nella maggior parte dei pazienti (Livello A). Per procedure maggiori (riduzione di frattura) blocchi regionali ev con anestetico locale è efficace nella maggior parte dei bambini; nonostante le potenziali complicanze e l'alta incidenza di effetti collaterali l'anestesia generale può risultare più appropriata in alcuni gruppi di pazienti.

Tecniche cognitivo-comportamentali ed ipnosi riducono lo stress legato alla procedura (livello C). La presenza dei familiari, che va incoraggiata, e la combinazione di interventi comportamentali è più efficace del solo intervento psicologico (Livello C). La somministrazione di zucchero riduce la risposta comportamentale nei neonati (Livello B) (203, 204).

Qualsiasi sia la tecnica utilizzata è molto importante il monitoraggio accurato del bambino, la presenza di materiale per la rianimazione e personale in grado di assistere il paziente in caso di complicanze, bisogna inoltre considerare che l'associazione di più farmaci aumenta l'incidenza di effetti collaterali .

Il paracetamolo e gli NSAIDs sono efficaci per il dolore di moderata intensità e riducono la richiesta di oppioidi dopo chirurgia maggiore (Livello A). L'utilizzo dell'acido

acetilsalicilico deve essere prudente nei bambini febbrili per il potenziale rischio di sindrome di Reye, inoltre l'aspirina e gli NSAIDs aumentano il rischio di sanguinamento postoperatorio (Livello A); effetti collaterali severi sono rari nei bambini al di sopra dei sei mesi di vita.

Gli oppioidi per via ev sono efficaci e possono essere usati con sicurezza nei bambini di tutte le età; la dose iniziale di oppioide da utilizzare deve essere stabilita in base al peso ed all'età e titrata secondo la risposta individuale.

La modalità di somministrazione con PCA è molto efficace e sicura, si utilizza nei bambini che sono in grado di collaborare e quindi in genere di età superiore ai 5 anni; la tecnica comprende un bolo starter adeguato a controllare il dolore legato al movimento, e infusione a basse dosi in grado di controllare il dolore intervallare in modo da ottenere un livello costante di analgesia e favorire il sonno del bambino (Livello B) (205, 206).

Il blocco caudale è efficace per l'analgesia di interventi sul basso addome, sul perineo e gli arti inferiori; l'infusione epidurale continua è efficace nel controllo del dolore postoperatorio ma richiede la collaborazione di un team esperto in grado di un accurato monitoraggio del bambino (cardiovascolare e neurologico) al fine di evidenziare precocemente eventuali complicanze, quali tossicità da anestetico locale, più frequente nel bambino a causa della ridotta clearance e del basso legame alle proteine degli anestetici locali, o iniezione intravascolare del farmaco, più frequente in età pediatrica a causa della consistenza cartilaginea del sacro (207).

Nell'infusione epidurale continua gli anestetici locali garantiscono un livello di analgesia pari agli oppioidi per via ev, l'aggiunta di clonidina ne prolunga l'efficacia (Livello B).

Nella chirurgia day-surgery l'infiltrazione della ferita con anestetico locale, il blocco caudale o i blocchi nervosi periferici (blocco del nervo dorsale del pene per la fimosi, del nervo ileoinguinale/ileoipogastrico per l'ernia) assicurano una buona analgesia (Livello B).

IL PAZIENTE OBESO

Il trattamento del paziente obeso richiede una accurata valutazione delle condizioni fisiche alla visita preoperatoria, quest'ultime influenzeranno la tecnica anestesiológica intraoperatoria e conseguentemente l'analgesia postoperatoria (208).

Tempi maggiori di permanenza in PACU nel paziente obeso sono necessari a garantire che l'analgesia in corso sia efficace e sicura grazie allo stretto monitoraggio dei livelli di sedazione, frequenza respiratoria, saturimetria e capnometria e PONV (Livello B).

Frequentemente la OSA (obstructive apnea sleep) è la sindrome associata all'obesità, in questi pazienti vanno osservate le raccomandazioni valide per questa classe di pazienti (209).

La scelta dell'oppioide utilizzato durante l'intervento chirurgico può influenzare il dolore postoperatorio, il recupero e l'omeostasi respiratoria nei pazienti obesi.

E' necessario ridurre il dosaggio degli oppioidi dal momento che il volume di distribuzione è ridotta rispetto al peso corporeo totale (210).

Il remifentanil sembra garantire una migliore stabilità emodinamica rispetto al sufentanil anche se queste differenze si annullano nel loro utilizzo in TCI (target controlled infusion) (211).

L'utilizzo perioperatorio di FANS, ketorolac in infusione ev continua durante l'intervento e nelle 24 ore successive, confrontato con l'utilizzo dello stesso remifentanil ha dimostrato di assicurare una maggiore stabilità emodinamica intraoperatoria, una più rapida dimissione del paziente dalla PACU e quindi un outcome migliore (212).

L'utilizzo delle modalità PCA e PCEA sono raccomandate(Livello C), anche se le tecniche loco regionali (PCEA) presentano maggiori difficoltà di esecuzione e maggiore incidenza di complicanze (213).

IL PAZIENTE CONSUMATORE CRONICO DI OPIOIDI (CCO)

Problematiche principali:

*rapido sviluppo di tolleranza

*previsione di un consumo perioperatorio di oppiacei 3-4 volte superiore

*sottostima dell'incidenza dei consumatori sulla popolazione generale

*i CCO riferiscono una maggiore incidenza di dolore nel perioperatorio

*elevata incidenza di fattori di comorbidità comportamentale: ansia, psicosi, depressione, disordini della personalità

*presenza di iperalgesia indotta dagli oppioidi, anche scatenata da sindromi di astinenza e/o da riduzione delle dosi giornaliere.

I meccanismi coinvolti sono:

- aumento dei neurotrasmettitori a livello dei gangli delle radici dorsali e dell'afferente primario

- attivazione dei recettori NMDA e aumento della liberazione di ossido nitrico (NO)

- aumento dell'attività dinorfinica a livello spinale

Si raccomanda di:

*individuare nel preoperatorio i pazienti CCO (214)

*non ridurre le dosi giornaliere abituali di oppiacei

*individuare un piano di trattamento “proactive” del DPO con modalità multimodale:

- premedicazione con oppiacei, titolando la dose;
- utilizzo perioperatorio in continuo, se possibile, delle tecniche di anestesia locoregionale;
- FANS e/o paracetamolo a dosi piene giornaliere;
- oppiacei a dosi giornaliere piene (>2-3 volte il dosaggio routinariamente utilizzato nel DPO) eventualmente titolati mediante target controlled infusion (TCI) intraoperatoriamente e PCA postoperatoriamente;
- evitare sia buchi di analgesia che fasi di oversedation, programmando per i giorni successivi la transizione alla via orale;
- prevedere l'utilizzo perioperatorio di adiuvanti quali gli alfa-2-agonisti, ketamina a basso dosaggio, eventuale ricorso alla rotazione degli oppioidi a metadone o buprenorfina nel perioperatorio (215).

IL PAZIENTE AFFETTO DA OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA (OSA)

La prevalenza di OSA è ampiamente sottostimata negli adulti (5% non diagnosticata, forme lievi fino al 20%, forme da moderate a severe nel 7% dei casi) (216, 217).

Sono stati descritti numerosi casi clinici di depressione respiratoria, anche mortali, in pazienti affetti da OSA trattati con oppioidi nel postoperatorio, non preannunciati da una riduzione della frequenza respiratoria, ma da un innalzamento del livello di sedazione (218, 219).

Nel setting dei pazienti con OSA si raccomanda (219):

- individuazione preoperatoria dei pazienti a rischio (BPCO, fumatori, russatori cronici, obesi) ed eventuale programmazione di ricovero postoperatorio in area protetta;
- preferire tecniche di analgesia opioid-sparing
- monitorare il livello di sedazione, oltre la frequenza respiratoria
- ossigeno supplementare anche mediante C-PAP nasale
- bandire in questi pazienti ogni forma di infusione basale con oppioidi
- epidurale continua e PCA iv sono consentite a dosi controllate

PERCORSI DI RISK MANAGEMENT NELLA TERAPIA DEL DOLORE POSTOPERATORIO

I percorsi di risk management hanno l'obiettivo di ridurre gli eventi avversi prevenibili derivanti dalle procedure mediche mediante la precoce identificazione di eventi sentinella (red flags) premonitori degli eventi avversi, che a loro volta possono essere conseguenza o meno di errori medici.

I tipi di errori più comuni in medicina del dolore possono essere classificati come “errori di valutazione e di documentazione”, “errori nel trattamento e nel controllo”, ed “errori di educazione” del paziente.

In ciascuna di queste categorie gli errori possono essere “basati sull'abilità”, “basati sulle regole”, “basati sulla conoscenza”.

Errori basati sull'abilità dovuti a:

scarsa attenzione: per problemi di compliance del paziente, di dialogo con il paziente per esempio per problemi di lingua, o perché non viene registrato il livello del dolore dopo la somministrazione del medicamento.

Errori basati sulle regole:

per applicazione di regole sbagliate, per esempio la somministrazione di farmaci antidolorifici ad orari rigidi o il trattamento inadeguato con oppioidi a dosi troppo basse in pazienti potenzialmente addicted (consumatori cronici di oppioidi) ;

per cattiva applicazione di regole buone, per esempio preferire la somministrazione in quella orale, quando possibile (ad esempio in età pediatrica o nei pazienti in dimissione dopo procedure in day surgery)

Errori basati sulla conoscenza:

per inadeguata conoscenza: il dolore deve essere atteso negli anziani (le dosi devono essere adeguate), il dolore è normale dopo un intervento chirurgico (sono scorretti i regimi prn – pro re nata – a domanda); la soddisfazione del paziente è una buona misura dell'adeguato controllo del dolore in tutti i contesti operativi ed è una buona misura dell'efficacia del trattamento indipendente dal VAS (i pazienti preferiscono la PCA rispetto agli altri regimi terapeutici) (220) .

Errori nella valutazione e documentazione:

Discrepanza dovuta all'**età:** gli anziani ed i pazienti con deficit cognitivi sono maggiormente a rischio di ricevere un cattivo controllo del dolore rispetto ad altri gruppi di pazienti;

Discrepanza dovuta al **sexso**: i dati della letteratura riportano che la soglia del dolore è più bassa nelle donne e quindi sono più a rischio di sviluppare dolore ricorrente rispetto agli uomini.

Documentazione: nella maggior parte degli ospedali non vengono utilizzati sistemi di registrazione in cartella clinica del dolore del paziente.

Errori nel trattamento:

Modalità di somministrazione dei farmaci

Scelta dell'analgesico

Scelta della via di somministrazione

Uso inadeguato di adiuvanti

Educazione del paziente

Trattamento delle complicanze.

Quando si utilizzano gli anti-infiammatori non steroidei bisogna sempre escludere che ci siano controindicazioni al loro utilizzo (allergia nota ai FANS, ulcera gastrica o duodenale, piastrinopenia, insufficienza renale) ed è buona norma associare farmaci gastroprotettori (anti-H₂ o inibitori della pompa); quando si utilizzano gli anestetici locali va considerata la possibilità di neurotossicità (alterazioni dello stato di coscienza, agitazione psicomotoria, convulsioni) e cardiotoxicità delle sostanze (insorgenza di aritmie cardiache); quando si utilizzano gli oppioidi vanno monitorati i seguenti segni clinici: nausea, vomito, rush cutanei, prurito, pressione arteriosa.

Impartire adeguati insegnamenti al personale infermieristico in modo da far rilevare precocemente segni clinici premonitori di possibili complicanze:

- segni clinici indicativi di allergia (rush cutanei, edemi, comparsa di macule, papule)
- presenza di ecchimosi (indicatori di scarsa funzionalità piastrinica)
- contrazione diuresi (valutare azotemia, creatininemia)

Patient Controlled Analgesia

Gli errori possono dipendere dalla :

- preparazione della miscela di farmaci da somministrare
- impostazione del sistema di somministrazione (infusione basale, dose del bolo, dose massima) (95);
- inadeguato monitoraggio dei parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria ed SpO₂, livello di sedazione);

- cattiva gestione della terapia non efficace;
- sottovalutazione del paziente difficile.

Infusioni peridurali

Al fine di identificare precocemente la comparsa di segni clinici di complicanze ed evitare possibili sequele ogni tre ore vanno monitorate: stato di coscienza, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, discriminazione sensoriale ed eventuale blocco motorio (livello dermatomero dell'analgesia), SaO₂, diuresi, nausea, vomito, VAS a riposo.

I possibili rischi connessi all'uso della tecnica sono dati dalla dislocazione del catetere, dalla sua migrazione subdurale (sub aracnoidea), dal sanguinamento ed ischemia midollare (10-12).

Oltre alle possibili complicanze dovute alla tecnica impiegata vi sono da prendere in considerazione anche quelle dovute all'uso dei farmaci in infusione. Gli oppioidi possono indurre prurito, nausea, vomito e depressione respiratoria; si rende quindi essenziale un controllo della discriminazione sensoriale, della frequenza respiratoria, della pulsiossimetria e della EtCO₂ (end-tidal CO₂), facendo, tra l'altro, molta attenzione alla eventuale eccessiva sonnolenza del paziente. Gli anestetici locali possono indurre ipotensione ortostatica e blocco motorio che, a sua volta, potrebbe mascherare una sindrome compartimentale (da eventuale ematoma chirurgico).

Quando l'analgesia risulta inefficace e si sospetta il cattivo funzionamento della peridurale vanno eseguite una serie di controlli:

- verificare il normale deflusso del catetere peridurale;
- verificare la medicazione ed i collegamenti;
- iniettare 5 ml di soluzione fisiologica;
- chiamare l'anestesista.

Gli eventi che devono allertare l'attenzione del personale di reparto durante l'utilizzo dell'infusione per via peridurale sono:

- comparsa di depressione respiratoria → preparare il naloxone;
- comparsa del blocco motorio malgrado l'impiego di soluzioni a bassa concentrazione di anestetico locale o mancata regressione del blocco motorio dopo blocchi centrali → chiamare l'anestesista, identificare i segni clinici premonitori di ematoma spinale, eseguire RMN spinale, procedere ad evacuazione neurochirurgica entro 3-massimo 6 ore dall'insorgenza dei sintomi.

In tabella VIII sono riportati gli intervalli di sicurezza tra somministrazione dell'ultima dose di antiaggreganti/ anticoagulanti e l'esecuzione del blocco centrale ; si sottolinea l'importanza di non sospendere gli antiaggreganti nei pazienti a rischio di occlusione degli stent coronarici metallici (30 giorni) e della doppia antiaggregazione nei pazienti portatori di stent medicati (365 giorni) , in questi casi vanno evitati i blocchi centrali .

Blocchi periferici

La complicità possono essere dovute a comparsa di:

- Infezione del sito di inserzione
- Ematomi per lesioni delle strutture vascolari in prossimità del blocco;
- Lesioni nervose complesse permanenti o transitorie
- Manifestazioni tossiche sistemiche per l'uso di dosi eccessive di anestetico o suo riassorbimento

(trattamento precoce con intralipid 20% : somministrare un bolo di 100 ml, continuare con 400 ml in 20 minuti e ripetere dopo 5 minuti un bolo di 100 ml)

- Blocchi epidurali indesiderati per blocchi eseguiti in prossimità della colonna o per eccessivo dosaggio di anestetico locale.
- Pneumotorace per blocchi toracici

LA CRONICIZZAZIONE DEL DOLORE ACUTO POST-OPERATORIO

Il rischio di cronicizzazione del DPO si può ridurre grazie a tecniche chirurgiche mininvasive o che comunque evitino danni diretti, flogistici o cicatriziali ai nervi periferici. (221-237).

I dati della letteratura sull'efficacia dell'*analgesia preventiva multimodale*, nel prevenire la cronicizzazione del DPO sono contrastanti (69, 222-224, 238-245).

Diversi studi sono stati condotti sull'efficacia della prevenzione con gli oppioidi, per i quali non è stato possibile di mostrare l'efficacia (239, 243, 244).

I risultati più promettenti sono dati dall'utilizzo preventivo di anticonvulsivanti e dalle tecniche multimodali che utilizzano anticonvulsivanti, antidepressivi, EMLA, ketamina, mexiletina diversamente combinati fra loro (72, 227, 245-248).

Il dolore cronico (persistente) post-operatorio si verifica nel 10-50 % di pazienti sottoposti ad interventi chirurgici, in particolare in quelli di ernioplastica inguinale, chirurgia toracica e

mammaria, amputazioni e bypass aorto-coronarico. Nel 2-10% dei casi il dolore residuo dall'intervento chirurgico è classificabile come severo (224-226, 229-232, 235).

Si ritiene che nella maggior parte dei casi sia una lesione di un nervo periferico a determinare alterazioni persistenti del sistema nervoso centrale con conseguente sensibilizzazione centrale, che a sua volta può portare all'insorgenza di sindromi caratterizzate da dolore cronico (233).

Probabilmente sono coinvolti fattori genetici, perché non tutti i pazienti che subiscono una lesione nervosa periferica sviluppano un dolore cronico (233, 243).

I fattori di rischio per lo sviluppo del dolore cronico dopo un intervento chirurgico si possono etichettare con l'uso dei bandiere. Le bandiere blu indicano i fattori di rischio perioperatori, quelle gialle i fattori psicologici ed ambientali e quelle rosse le complicanze postoperatorie che richiedono trattamento (249- 250).

Bandierine blu

- Fattori preoperatori

Giovani, donne, dolore cronico preesistente, sito ed estensione dell'intervento chirurgico, reintervento, predisposizione genetica.

- Fattori postoperatori

Dolore non controllato, dolore severo,>> consumo analgesici nei primi 7 gg.

Bandierine gialle

- Fattori psicologici

Attitudini del paziente, stress preoperatorio, aspettativa di cronicizzazione della malattia, benefici legati al dolore

- Fattori ambientali

Povertà, basso livello educativo

Bandierine rosse

Fattori postoperatori:

- INFEZIONE
- SANGUINAMENTO
- SINDROME COMPARTIMENTALE
- ROTTURA DI ORGANI INTERNI

CONCLUSIONI

Quella qui presentata è la IV versione delle raccomandazioni sul dolore postoperatorio prodotte dal GRUPPO DI STUDIO SIAARTI SUL DOLORE ACUTO E CRONICO .

A differenza delle precedenti versioni , i livelli di evidenza A , suffragati da metanalisi e TRC (trials clinici controllati e randomizzati) ben condotti sono numerosi ed abbracciano sia i principi generali che le tecniche ed i farmaci da utilizzare .

Le linee guida nell'attuale versione corrispondono a quanto pensano gli anestesisti italiani , suffragati dalla letteratura internazionale , sull'inserimento del corretto trattamento del dolore postoperatorio nella pratica clinica corrente perioperatoria . E' ovvio che il passo successivo è quello del confronto pluridisciplinare con tutti gli operatori del settore e con le associazioni di rappresentanza dei pazienti , al fine di produrre linee guida nazionali a valenza multi specialistica , in grado di corrispondere pienamente al progetto nazionale di " OSPEDALE SENZA DOLORE " .

Vi sono ancora molti limiti nella ricerca su diagnosi e trattamento del dolore postoperatorio , così come confermato dai più recenti articoli sull'argomento (251-256):

- vi è l'esigenza di adottare in letteratura scientifica metodi di valutazione dell'intensità e della qualità del dolore più sofisticati del VAS e della Scala Semantica Semplice , come la nuova versione (SFQ-2) della versione breve del Questionario di Melzack , presumibilmente da utilizzare nei futuri studi sulla cronicizzazione del dolore acuto (251)

- vi è da più parti il consistente dubbio scientifico dell'inconsistenza e/o dell'impossibilità di dimostrare il teorema della superiorità delle tecniche loco regionali in termini di migliore outcome clinico globale , oltre che sull'andamento del dolore postoperatorio e sulla minore incidenza di insufficienza respiratoria (252)

- vi sono chiare evidenze sulle possibilità offerte da tecniche semplici come l'infiltrazione continua o con single shot perincisionale con anestetici locali (254)

- vi è un' enfasi notevole nei confronti dei percorsi sicuri , tesi a ridurre l'incidenza di depressione respiratoria da oppiacei forti (253) e di ematomi spinali e / o di sindromi compartimentali accreditabili all'impiego contemporaneo di tecniche loco regionali ed antiaggreganti/ anticoagulanti (256)

Ci si interroga , infine , sulla effettiva validità scientifica delle tecniche multimodali (255), in considerazione dell'elevato numero di pazienti da reclutare nei TRC .

TABELLE

TABELLA I. — I determinanti del dolore postoperatorio.

Intervento

- Sede dell' intervento e natura della lesione condizionante l'intervento.
- Caratteristiche del trauma intraoperatorio e tipo di anestesia, premedicazione, preparazione.
- Condizioni postoperatorie: drenaggi, sondini e cateteri, autonomia alimentare, canalizzazione.

Paziente

- Età, sesso, soglia individuale del dolore.
- Fattori socio-culturali, credenze religiose, personalità, ansia, depressione, locus of control, modelli cognitivi e comportamentali di apprendimento, esperienze precedenti.
- Paura di tossicomania, overdose, effetti collaterali dei farmaci.

Ambiente

- L'informazione preoperatoria e la preparazione.
- Lo staff medico-infermieristico e il suo rapporto con il paziente.
- Lo staff di supporto (fisioterapisti, psicologi, ecc.) e le terapie di sostegno per la ripresa funzionale (Riabilitazione e mobilizzazione precoce).
- La presenza di elementi di sostegno dell'autonomia del paziente (ridare il controllo della situazione al paziente).

TABELLA II- *Metodi di misura del dolore soggettivi*

Unidimensionali

- Verbal Rating Scale (VRS)
- Numerical Rating Scale (NRS)
- Visual Analogical Scale (VAS)
- Analogue Chromatic Continuous Scale
- Visual Analogical Thermometer (VAT)

Sono scale semplici, attendibili e non invasive adatte al paziente in grado di esprimersi

- Scala di Bieri (variante a 6 facce)

nei pazienti con impossibilità a comunicare si consiglia la Scala di Bieri (Facial Pain Scale).

Il Target ottimale è definito da un valore di VAS “incident” $\leq 40\text{mm}$ (NRS ≤ 4 , VRS \leq lieve, Bieri $\leq 3-4$). Oltre tale valore è raccomandabile utilizzare le dosi rescue programmate.

Multidimensionali

Multidimensional Affect and Pain Scale (MAPS)

Mc Gill Pain QuestionnaireKarnofsky

Performance Status (M P Q)

TABELLA III- *Metodi di misura del dolore oggettivi*

Fisiologici

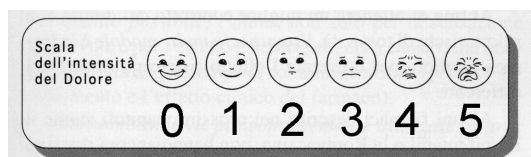
- Parametri respiratori (Bromage 1955)
- Parametri emodinamici
- Indici ormonali: catecolamine urinarie e plasmatiche
- EEG, Studio dei riflessi, RMN, PET, PES, QST

Comportamentali

- **Simply Item Rating Scale:**
 - 6 Point Behavioral Rating Scale
 - Behavioral Pain Scale
- **Complex Pluri-item Behavioral Assessment:**
 - CHEOPS Scale
 - Pain Rating Scale
- **Analgesic Consumption:**
 - Simply drug request
 - PCA

Tabella IV- scale di valutazione del dolore nei bambini

SCALA CON FACCE



SCALA CHEOPS

Pianto	Non piange	1
	Geme	2
	Piange	2
	Urla	3
Espressione	Sorride	0
	Composto	1
	Smorfie	2
Verbale	Positiva	0
	Nessuna	1
	Si lamenta di altro	1
	Si lamenta di dolore	2
	Entrambi	2
Torso	Neutro	1
	Cambia posizione	2
	Teso	2
	Tremante	2
	Eretto	2
	Controllato	2
Tatto	Non tocca	1
	Cerca	2
	Tocca	2
	Afferra	2
	Bloccato	2
Gambe	Neutro	1
	Si agita/scalcia	2
	Piegate/tese	2
	In piedi	2
	Bloccato	2

SCALA VERBALE IN 4 PUNTI

Per bambini in età scolare o per i genitori dei bambini di età prescolare.

NON HO MALE 1

HO MALE SOLO SE MI MUOVO 2

HO UN PO MALE 3

MI FA MALISSIMO, E' INSOPPORTABILE 4

Per valori tra 2 e 3: analgesia insufficiente.

Tabella V- Analgesia epidurale: dosi e farmaci consigliati

	Sito di ingresso	Dose starter	Top Up	Analgesia
Chirurgia arti	L2-L3 L3-L4			
Ch Addome	Punto di mezzo dell'incisione T11-T10	1-2 ml per me trazione di 5 ml ogni 10 minuti	Lidocaina 2 % 90 min Levob 0,5%	Levob 0,125% o Ropivacaina 0,2%
Ch Alto addome e torace	Punto di mezzi dell'incisione T7-T8	0,5-1 ml per met titrazione di 5 ml ogni 10 min	o Ropivacaina 0,75% 120 min (1/2 dose starter)	+ fentanyl 2 mcg/ml o sufentanil 0,2 0,5 mcg/ml vel 4-8 ml/h

TABELLA VI- Esempi di modalità infusionali in analgesia continua periferica

Anestetici locali e concentrazioni più usate	Bupivacaina 0.1%, 0.125% Levobupivacaina 0.1%, 0.2% Ropivacaina 0.2%	
Sito di posizionamento del catetere	Infusione continua	bolo
interscalenico	5 -9 ml/h	3 – 5 ml
infraclavicolare	5 – 9 ml/h	3 – 5 ml
paravertebrale	5 – 10 ml/h	3 – 5 ml
Lombare	8 – 10 ml/h	5 - 7 ml
Femorale	7 – 10 ml/h	5 – 7 ml
Sciatico	7 – 10 ml/h	5 – 7 ml
Popliteo	5 – 7 ml/h	3 – 5 ml

TABELLA VII- modalità di somministrazione con PCA.

Comuni regimi di PCA-ev con oppioidi per pazienti naive			
Oppioide	Dose bolo	Intervallo (min)	Infusione basale *
Morfina	1-2 mg	6 -10	0-2 mg/h
Fentanyl	20-50 mcg	5 -10	0-60 mcg/h
Sufentanil	4 – 6 mcg	5 -10	0-8 mcg/h
Tramadol	10-20 mg	6 -10	0-20 mg/h
* L'infusione continua basale non è raccomandata nella programmazione iniziale			

TABELLA VIII: intervalli di sicurezza tra la somministrazione di farmaci interferenti sulla coagulazione e l'esecuzione del blocco peridurale

ENF	4 h
EBPM a basse dosi	12 h
EBPM ad alte dosi	24 h
Fondaparina	36 h
Anti vitamina K	INR < 1,5
Ticlopidina	10 giorni
Clopidogrel	7 giorni
Tirofiban	8-10 h
Irudina	8-10 h
Abciximab	24-48 h
Dabigatran	Nc
Rivaroxaban	18-22 h
Apixaban	24 h

BIBLIOGRAFIA

1. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2004; 100: 1573–81.
2. Savoia G, Ambrosio F, Paoletti F, Bertini L, Mattia C, Amantea B, Branca L, Denicola A, Nicosia F, Nolli M, Pagnoni R, Paolicchi A, Rossignoli L, Sansone A, Santangelo E, Tufano R, Varrassi G, Venuti S; SIAARTI Study Group for Acute/Chronic Pain SIAARTI recommendations for the treatment of postoperative pain. *Minerva Anestesiol.* 2002 Nov; 68 (10): 735-50.
3. Brennan F, Carr DB, Cousin M. Pain management: a fundamental human right. *Pain Medicine* 2008; 106, 1: 205-221.
4. Hannes K, Van Royen P, Aertgeerts B, Buntix F, Rameekers D, Chevailler P. Systemic validation of clinical practice guidelines: the AGREE network. *Rev Med Liege* 2005; 60 (12): 949-56.
5. Kehlet H, Wilkinson RC, Fischer HB, Camu F; Prospect Working Group. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007 Mar; 21(1): 149-59.
6. Joeschke R, Jankowski M, Brozek J, Antonelli M. How to develop guidelines for clinical practice. *Minerva Anestesiol* 2009; 75: 504-508.
7. Bertini L, Savoia G, De Nicola A, Ivani G, Gravino E, Albani A, Alemanno F, Barbati A, Borghi B, Borrometi F, Casati A, Celleno D, Ciaschi A, Corcione A, De Negri P, Di Benedetto P, Evangelista M, Fanelli G, Grossi P, Loreto M, Margaria E, Mastronardi P, Mattia C, Nicosia F, Nolli M, Rutili A, Santangelo E, Sucre J, Tagariello V, Varrassi G, Paoletti F, Tufano R; SIAARTI. SIAARTI guidelines for safety in locoregional anaesthesia. *Minerva Anestesiol.* 2006 Sep; 72 (9): 689-722.
8. Fanelli G, Berti M, Baciarello M. Updating postoperative pain management from multimodal to context-sensitive treatment. *Minerva Anestesiol* 2008; 74: 489-500.
9. Coluzzi F, Savoia G, Paoletti F, Costantini A, Mattia C. Postoperative Pain Survey in Italy (POPSI): a snapshot of current national practices. *Minerva Anestesiol* 2009; 75: 622-31.
10. Cabrini L, Levati A. Risk management in anaesthesia. *Minerva Anestesiol* 2009; 75: 638-643.

11. Rathnell JP, Wu CL, Sinatra RS. Acute post-surgical pain management: a critical appraisal of current practice. *Reg Anaest Pain Med* 2006; 31, 4: 1-42.
12. Liu SS, Wu CL, Ballantyne JC. Where in the world is ASRA acute POP? *Reg Anest Pain Med* 2009; 34, 3: 269-275.
13. Cunningham AJ, Knape JT, Adriaensen H, Blunnie WP, Buchser E, Goldik Z, Ilias W, Paver-Erzen V; Board of Anaesthesiology of the European Union of Medical Specialists. Guidelines for anaesthesiologist specialist training in pain medicine. *Eur J Anaesthesiol.* 2007 Jul; 24 (7): 568-70.
14. Fischer K, Johannes T, Knape A, Petrini F, Vimlati. L. (Section and Board of Anaesthesiology UEMS). Guidelines for safety and quality in anaesthesia practice in the European Union. *EJA* 2007; 24:479-482.
15. Report of the Working Party on Pain after Surgery. Royal College of Surgeons of England and The College of Anaesthetists Commission on Provision of Surgical Service. London: HMSO, September, 1990
16. White P F, Kehlet H, Neal MJ, Schricker T, Carr DB. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg* 2007; 104, 6: 1380-1396.
17. Decree 24 may 2001 published on the Official Gazzette of Italian Republic N° 149 29/06/2001.
18. Rawal N. Organization, function, and implementation of acute pain service. *Anesthesiol Clin North America.* 2005; 23(1): 211-25.
19. Bardiau FM, Taviaux NF, Albert A. An intervention study to enhance postoperative pain management. *Anesth Analg* 2003;96:179–85.
20. Werner MU, Soholm L, Rotboll-Nielsen P, Kehlet H. Does an acute pain service improve postoperative outcome? *Anesth Analg.* 2002 Nov; 95(5):1361-72.
21. Miaskowski C, Crews J, Ready LB. Anesthesia-based pain services improve the quality of postoperative pain management. *Pain* 1999; 80: 23–9.
22. Brodner G. Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 566-75.
23. Cousins MJ, Power I, Smith G. 1996--Labat lecture: pain-a persistent problem. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25 (1): 6-21.
24. Stamer UM, Moasios N, Stuber F, Maier C. A survey of acute pain services in Germany and a discussion of international survey data. *Reg Anesth Pain Med.* 2002; 27(2):125-31.

25. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183(6): 630-41.
26. Solca M. Preoperative anaesthesia evaluation. In: M. Solca Evidence-based preoperative evaluation. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2006; 20(2): 231-236.
27. Pandit JJ. Royal College recommendations to improve academic anesthesia in the United kingdom: how they compare with United States proposals. *Anesthesiology*. 2006 Sep;105(3):625-6.
28. Kozma CM. The National Guideline Clearinghouse. *Manag Care Interface* 2006;19(5): 43- 51.
29. Kalkmana C.J., K. Visserb, J. Moena, G.J. Bonselc, D.E. Grobbed, K.G.M. Moons. Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain* 2003;105: 415-423.
30. Stamer U M, Stuber F. Dolore postoperatorio: genetica e genomica. In: Shorten G, Carr DB, Harmon D. *La gestione del dolore postoperatorio. Linee guida di trattamento. Edizione italiana a cura di Mercadante S. Elsevier- Masson, Milano 2007; 7: 63-70.*
31. MunsterihelmE, Munsterihelm N, Tomi N. Dose dependent Inhibition of platelets function by acethaminophen in helaty voluntiers *Anesthesiology* 2005; 103: 712-717.
32. Remy C, Marret E, Bonnet F State of the art of paracetamol in acute pain therapy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006 Oct;19(5):562-5.
33. Aronoff D, Oates J, Boutard O. New insights into the mechanism of action of acethaminophen: its clinical pharmacological characteristics reflects is inihibition of two PGH synthases *Clinical Pharmacoligy and therapeutics* 2006;79:9-19.
34. Scwab J, Chuesener HS, Laufer S. COX3 just another cox ior solitary exclusive target of paracetamol? *The Lancet* 2003; 361: 981-982.
35. Pickering G., Loriot A.M., Libert F.. Analgesic effect of acethaminophene in human: first evidenze of central serotonergic mechanism *Clin. Pharmacol Ther* 2006;79:371-8.
36. Mattia C, Coluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anesthesiol* 2009; 75, 11: 644-653.
37. Lee W. Acethaminophen and U.S. acute liver failure study group. Lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology* 2004; 40:1.
38. Benson G., Koff R., Tolman K. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver desease. *American Journal of Therapeutics* 2005; 12: 133-141.
39. Murphy E. Acute pain management pharmacology for patients with concurrent renal or hepatic desease. *Anaesth and intensive care* 2005;33(3): 311-322.

40. Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, Lipworth L, Elinder CG, Blot WJ, McLaughlin JK, Zack MM., Nyren O. Acetaminophen, aspirin and chronic renal failure. *N. England J. Medic* 2001; 345(25):1801-1805.
41. Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois D, Scheiman P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children : a study of 25 cases. *Allergy* 2005; 60 :1174-1177.
42. Silvanto M, Munsterhjelm E, Savolainen S, Tiainen P, Niemi T, Ylikorkala O, Scheinin H, Olkkola KT. Effect of 3 g of intravenous paracetamol on post-operative analgesia, platelet function and liver enzymes in patients undergoing tonsillectomy under local anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007 Oct;51(9):1147-54.
43. Hyllested M., Jones S, Pedersen L, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br. Journal of Anaest* 2002; 88(2) 199-214.
44. Miranda H, Puig M, Prieto JC, Pinaridi G. Synergism between paracetamol and non steroidal antiinflammatory drugs in experimental acute pain *Pain* 2006;1: 22-28.
45. Elia N., Lysakowsky C., Tramer M. Does multimodal analgesia with acetaminophen NSAIDs or COX2 inhibitors and PCA morphine offer advantages over morphine alone *Anesthesiology* 2005; 103: 1296-1304.
46. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology.* 2005 Apr;102(4):822-31.
47. Remy C, Marret E, Bonnett F. Effects of acetaminophen on morphine side effects after major surgery metanalysis and controlled trials. *British Journal of anaesthesia* 2005; 94(4): 505-13.
48. Aubrun F, Kaflon F., Bellanger A. Adjunctive analgesia with paracetamol with intravenous propacetamol does not reduce morphine related effects. *Br J Anaesth* 2003; 90(3): 314-319.
49. Smith A, Ravikumar T, Kamin M, Jordan D, Xiang J, Rosenthal N. Combination of tramadol plus acetaminophen for post surgical pain. *Am Jour Surg* 2004; 187: 521-527.
50. Jung Y, Kim D., Kim M., Cha H. Onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in Acute postoperative pain: a single center randomized active controlled parallel group study in a dental surgery pain model. *Clinical Therapeutic* 2006; 26 1037-1049.

51. Chen JY, Wu GJ, Mok MS, Chou YH, Sun WZ, Wen YR. Effect of adding ketorolac to intravenous morphine patient-controlled analgesia on bowel function in colorectal surgery patients-a prospective, randomized, double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:546-55.
52. Scharbert G, Gebhardt K, Sow Z, Duris M, Deusch E, Kozek-Langenecker S. Point-of-care platelet function tests: detection of platelet inhibition induced by non opioid analgesic drugs. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007 Dec;18(8):775-80.
53. Lee A, Cooper MC, Craig JC, Knight JF, Keneally JP. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD002765.
54. Johr M, Berger TM, Ruesch S. Systemic analgesia adapted to the children's condition. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2007 Jun; 26 (6): 546-53.
55. Kowalski ML, Borowiec M, Kurowski M, Pawliczak R. Alternative splicing of cyclooxygenase-1 gene: altered expression in leucocytes from patients with bronchial asthma and association with aspirin-induced 15-HETE release. *Allergy*. 2007 Jun;62(6):628-34.
56. Mattia C, Coluzzi F. COX-2 inhibitors: pharmacological data and adverse effects. *Minerva Anesthesiol*. 2005 Jul-Aug;71(7-8): 461-70.
57. Verburg KM. Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 104(3): 518-26.
58. Marcou TA, Marque S, Mazoit JX, Benhamou D. The median effective dose of tramadol and morphine for postoperative patients: a study of interactions. *Anesth Analg*. 2005 Feb; 100(2):469-74.
59. Pieri M, Meacci L, Santini L, Santini G, Dollorenzo R, Sansevero A Control of acute pain after major abdominal surgery in 585 patients given tramadol and ketorolac by intravenous infusion. *Drugs Exp Clin Res*. 2002;28(2-3):113-8.
60. S. Perrot, D. Krause, P. Crozes, and C. Nai'm, Efficacy and Tolerability of Paracetamol/Tramadol (325 mg/37.5 mg) Combination Treatment Compared with Tramadol (50 mg) Monotherapy in Patients with Subacute Low Back Pain: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, 10-Day Treatment Study. *Clin Ther*. 2006; 28: 1592-1606.
61. Momeni M, Crucitti M, De Kock M. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. *Drugs*. 2006; 66 (18): 2321-37.
62. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr D. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18; (4): CD003348.

63. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2005 Jun; 102 (6): 1249-60.
64. Rosseland LA. No evidence for analgesic effect of intra-articular morphine after knee arthroscopy: a qualitative systematic review. *Reg Anesth Pain Med*. 2005 Jan-Feb;30(1):83-98.
65. Viscusi ER, Siccardi M, Damaraju CV, Hewitt DJ, Kershaw P. The safety and efficacy of fentanyl iontophoretic transdermal system compared with morphine intravenous patient-controlled analgesia for postoperative pain management: an analysis of pooled data from three randomized, active-controlled clinical studies. *Anesth Analg*. 2007 Nov; 105 (5): 1428-36.
66. Power I. Fentanyl HCl iontophoretic transdermal system (ITS): clinical application of iontophoretic technology in the management of acute postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2007 Jan; 98 (1): 4-11.
67. Panchal SJ, Damaraju CV, Nelson WW, Hewitt DJ, Schein JR. System-related events and analgesic gaps during postoperative pain management with the fentanyl iontophoretic transdermal system and morphine intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*. 2007 Nov;105 (5): 1437-41.
68. Viscusi ER, Reynolds L, Chung F, Atkinson LE, Khanna S. Patient-controlled transdermal fentanyl hydrochloride vs intravenous morphine pump for postoperative pain: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 ; 291 (11): 1333-41.
69. Rawal N. Current practices for postoperative pain management in Europe and the potential role of the fentanyl HCl iontophoretic transdermal system. *Eur J Anaesthesiol*. 2007 Apr; 24 (4): 299-308..
70. Oderda GM, Said Q, Evans S, Lloyd GJJ, Jackson K, Rublee D, Samore MH. Opioid-related adverse drug events in surgical hospital impact on cost and length of stay. *Ann Pharmacother* 2007;41(3): 400-407.
71. Savoia G, Loreto M, Gravino E. Sufentanil: an overview of its use for acute pain management. *Minerva Anesthesiol*. 2001 Sep; 67 (9 Suppl 1): 206-16.
72. Zollner C, Schafer M. Remifentanil-based intraoperative anaesthesia and postoperative pain therapy : Is there an optimal treatment strategy? *Anaesthesist* 2007 Oct; 56 (10): 1038-46.
73. Hansen EG, Duedahl TH, Romsing J, Hilsted KL, Dahl JB. Intra-operative remifentanil might influence pain levels in the immediate post-operative period after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Nov; 49 (10): 1464-70.

74. Mattia C, Savoia G, Paoletti F, Piazza O, Albanese D, Amantea B, Ambrosio F, Belfiore B, Berti M, Bertini L, Bruno F, Carassiti M, Celleno D, Coluzzi F, Consales G, Costantini A, Cuppini F, De Gaudio RA, Farnia A, Finco G, Gravino E, Guberti A, Laurenzi L, Mangione S, Marano M, Mariconda G, Martorano PP, Mediati R, Mercieri M, Mondello E, Oggioni R, Paolicchi A, Pelagalli L, Perrotta D, Petrini F, Piacevoli Q, Pirozzi N, Santangelo E, Siliotti R, Stoppa F, Tulli G, Tufano R. SIAARTI recommendations for analgo-sedation in intensive care unit . *Minerva Anesthesiol.* 2006 Oct; 72 (10): 769-805.
75. Hohwu L, Akre O, Bergenwald L, Tornblom M, Gustafsson O. Oral oxycodone hydrochloride versus epidural anaesthesia for pain control after radical retropubic prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol.* 2006; 40 (3): 192-7.
76. Escher M, Daali Y, Chabert J, Hopfgartner G, Dayer P, Desmeules J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of buprenorphine after a single intravenous administration in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Ther* 2007 Aug;29 (8): 1620-31.
77. Dahl JB, Mathiesen O & Moiniche S. 'Protective premedication': an option with gabapentin and related drugs? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2004; 48: 1130-1136.
78. Aveline C, Hetet HL, Vautier P, Gautier JF, Bonnet F. Perioperative ketamine and morphine for postoperative pain control after lumbar disk surgery. *Eur J Pain.* 2005 Nov 29; 11: 105-108.
79. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, Chauvin M. "Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine". *Anesthesiology* 2005 Jul; 103 (1): 147-55.
80. Van Elstraete AC, Sitbon P, Trabold F, Mazoit JX, Benhamou D. A single dose of intrathecal morphine in rats induces long-lasting hyperalgesia: the protective effect of prior administration of ketamine". *Anesth Analg.* 2005 Dec; 101 (6): 1750-6.
81. Richebe P, Rivat C, Rivalan B, Maurette P, Simonnet G. Low doses ketamine: antihyperalgesic drug, non-analgesic. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005 Nov-Dec; 24 (11-12): 1349-59.
82. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Pain.* 2009 Feb; 141(3): 210-4.
83. Liu SS. The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review. *Anesth Analg* 2007; 105(3): 789-808.

84. Tippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, MD, Kalso E, Do Surgical Patients Benefit from Perioperative Gabapentin/Pregabalin? A Systematic Review of Efficacy and Safety *Anesth Analg* 2007;104:1545–56.
85. Marret E, Remy C, Bonnet F. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioids after colorectal surgery. *Br J surg* 2007; 94 (6): 665-73.
86. Gedvilienė I, Karbonskienė A, Marchertienė I. A role of thoracic epidural anaesthesia in pulmonary resection surgery. *Medicina (Kaunas)*. 2006; 42 (7): 536-41.
87. Werawatganon T, Charuluxanun S. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25; (1):CD004088.
88. Brodner G, Van Aken H, Gogarten W. Regional anesthesia for postoperative pain control. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2007 Jan; 42 (1): 32-41.
89. Ronald A, Abdulaziz KA, Day TG, Scott M. In patients undergoing cardiac surgery, thoracic epidural analgesia combined with general anaesthesia results in faster recovery and fewer complications but does not affect length of hospital stay. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2006 Jun; 5 (3): 207-16.
90. Basse L, Jakobsen DH, Bardram L, Billesbølle P, Lund C, Mogensen T, Rosenberg J, Kehlet H. Functional recovery after open versus laparoscopic colonic resection: a randomized, blinded study. *Ann Surg*. 2005 Mar; 241 (3): 416-23.
91. Guay J. The benefits of adding epidural analgesia to general anesthesia: a metaanalysis. *J Anesth*. 2006; 20 (4): 335-40.
92. Nishimori M, Ballantyne JC, Low JH. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19; 3:CD005059.
93. Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy--a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2006 Apr; 96 (4): 418-26.
94. Royse CF, Soeding PF, Royse AG. High thoracic epidural analgesia for cardiac surgery: an audit of 874 cases. *Anaesth Intensive Care*. 2007 Jun; 35 (3): 374-7.
95. Weber T, Mätzl J, Rokitansky A, Klimscha W, Neumann K, Deusch E; Medical Research Society. Superior postoperative pain relief with thoracic epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia after minimally invasive pectus excavatum repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Oct;134 (4): 865-70.

96. Cameron CM, Scott DA, McDonald WM, Davies MJ. A review of neuraxial epidural morbidity: experience of more than 8,000 cases at a single teaching hospital. *Anesthesiology*. 2007 May; 106 (5): 997-1002.
97. Fischer HB, Simanski CJ. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for analgesia after total hip replacement. *Anaesthesia*. 2005 Dec; 60 (12): 1189-202.
98. Capdevila, X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch, J and d'Athis F. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 1999; 91:1: 8-15.
99. Aubrun F, Marmion F. The elderly patient and postoperative pain treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007 Mar; 21 (1): 109-27.
100. Berti m: FanelliG., Casati A. et al: Patient supplemented epidural analgesia after major abdominal surgery: bupivacaine/fentanyl vs ropivacaine/fentanyl. *Can Journ. Of Anesth* 2000; 47: 27-32.
101. Momeni M, Crucitti M, De Kock M. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. *Drugs*. 2006; 66 (18): 2321-37.
102. Casati A., M. Putzu: Bupivacaine, Levobupivacaine, ropivacaine are they clinically different? *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology* 2005; 19: 247-268.
103. NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS). 2003. Clinical Standards: Anaesthesia: Care Before, During and After Anaesthesia. Edinburgh: NHS [QIS. www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/Anaesthesia.] URL cited 20/05/04.
104. Singelyn, F. J., Deyaert, M., Joris, D., Pendeville, E. S. and Gouverneur, J. M. (1998) Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 87; 1: 88-92.
105. Llau JV, Ferrandis R. New anticoagulants and regional anesthesia. *Curr Op Anesthesiol* 2009; 22: 661-666.
106. Vlessides M. Protocol designed for rapid response to epidural hematoma. *Clinical Anesthesiology* 2009; 35, 10: abstract A47.
107. Capdevila X, Dadure C, Bringuier S, Bernard N, Biboulet P, Gaertner E, Macaire P. Effect of patient-controlled perineural analgesia on rehabilitation and pain after ambulatory orthopedic surgery: a multicenter randomized trial. *Anesthesiology* 2006; 105: 566-73.
108. Singelyn EJ. Continuous peripheral nerve blocks and postoperative pain management. *Acta Anaesthesiol Belg* 2006; 57: 109-1.

109. Fredrickson MJ, Kilfoyle DH. Neurological complication analysis of 1000 ultrasound guided peripheral nerve blocks for elective orthopaedic surgery: a prospective study. *Anaesthesia*. 2009 Aug; 64 (8): 836-44.
110. Davis JJ, Swenson JD, Greis PE, Burks RT, Tashjian RZ. Interscalene block for postoperative analgesia using only ultrasound guidance: the outcome in 200 patients. *J Clin Anesth*. 2009 Jun; 21 (4): 272-7.
111. Mariano ER, Afra R, Loland VJ, Sandhu NS, Bellars RH, Bishop ML, Cheng GS, Choy LP, Maldonado RC, Ilfeld BM. Continuous interscalene brachial plexus block via an ultrasound-guided posterior approach: a randomized, triple-masked, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2009 May; 108(5): 1688-94.
112. Capdevila X, Dadure C, Bringuier S, Bernard N, Biboulet P, Gaertner E, Macaire P. Effect of patient-controlled perineural analgesia on rehabilitation and pain after ambulatory orthopedic surgery: a multicenter randomized trial. *Anesthesiology*. 2006 Sep;105(3):566-73.
113. Zaric D, Boysen K, Christiansen C, Christiansen J, Stephensen S, Christensen B: A comparison of epidural analgesia with combined continuous femoral-sciatic nerve blocks after total knee replacement. *Anesth Analg* 2006; 102: 1240-6.
114. Richman JM, Liu SS, Courpas G, Wong R, Rowlingson AJ, McGready J, Cohen SR, Wu CL Does continous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesth Analg* 2006;102:248-57.
115. Horlocker TT, Kopp SL, Pagnano MW, Hebl JR: Analgesia for total hip and knee arthroplasty: a multimodal pathway featuring peripheral nerve block. *J Am Acad Orthop Surg* 2006; 14: 126-35.
116. Dauri M, Fabbi E, Mariani P, Faria S, Carpenedo R, Sidiropoulou T, Coniglione F, Silvi MB, Sabato AF. Continuous femoral nerve block provides superior analgesia compared with continuous intra-articular and wound infusion after anterior cruciate ligament reconstruction. *Reg Anesth Pain Med*. 2009 Mar-Apr; 34 (2): 95-9.
117. Navas AM, Gutierrez TV, Moreno ME: Continuous peripheral nerve blockade in lower extremity surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1048-55.
118. Schulz-Stubner S, Boezaart A, Hata JS. Regional analgesia in the critically ill. *Crit Care Med* 2005; 33: 1400-7.
119. Grossi P, Urmey WF. Peripheral nerve blocks for anaesthesia and postoperative analgesia. *Curr Op Anesth* 2003, 16:493–501.
120. Buckenmaier CC, Bleckner LL. Anaesthetic agents for advanced regional anaesthesia: a North American perspective. *Drugs* 2005; 65: 745-59.

121. Casati A, Vinciguerra F, Scarioni M, Cappelleri G, Aldegheri G, Manzoni P, Fraschini G, Chelly JE. Lidocaine versus ropivacaine for continuous interscalene brachial plexus block after open shoulder surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 355-60.
122. Casati A, Vinciguerra F, Cappelleri G, Aldegheri G, Fanelli G, Putzu M, Chelly JE. Adding clonidine to the induction bolus and postoperative infusion during continuous femoral nerve block delays recovery of motor function after total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2005; 100: 866-72.
123. Hayek SM, Ritchey RM, Sessler D, Helfand R, Samuel S, Xu M, Beven M, Bourdakos D, Barsoum W, Brooks P. Continuous femoral nerve analgesia after unilateral total knee arthroplasty: stimulating versus nonstimulating catheters. *Anesth Analg* 2006; 103 (6): 1565-70.
124. Casati A, Fanelli G, Danelli G, Baciarello M, Ghisi D, Nobili F, Chelly JE. Stimulating or conventional perineural catheters after hallux valgus repair: a double-blind, pharmaco-economic evaluation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006; 50 (10): 1284-9.
125. Taboada M, Rodriguez J, Valino C, Vazquez M, Laya A, Garea M, Carceller J, Alvarez J, Atanassoff V, Atanassoff PG. A prospective, randomized comparison between the popliteal and subgluteal approaches for continuous sciatic nerve block with stimulating catheters. *Anesth Analg* 2006 Jul;103 (1): 244-7.
126. Casati A, Fanelli G, Danelli G, Baciarello M, Ghisi D, Nobili F, Chelly JE. Stimulating or conventional perineural catheters after hallux valgus repair: a double-blind, pharmaco-economic evaluation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006 Nov;50(10):1284-9.
127. Laurila P, Löppönen A, Kangas-Saarela T. Interscalene brachial plexus block is superior to subacromial bursa block after arthroscopic shoulder surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 1031–6.
128. Singelyn FJ, Lhotel L, Fabre B. Pain relief after arthroscopic shoulder surgery: a comparison of intraarticular analgesia, suprascapular nerve block, and interscalene brachial plexus block. *Anesth Analg* 2004 Aug; 99 (2): 589-92.
129. Hoenecke HR, Pulido PA, Morris BA, Fronek J. The efficacy of continuous bupivacaine infiltration following anterior cruciate ligament reconstruction *Arthroscopy* 2002 Oct;18 (8): 854-8.
130. Bianconi M, Ferraro L, Ricci R, Zanolli G, Antonelli T, Giulia B, Guberti A, Massari L. The pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous wound instillation after spine fusion surgery. *Anesth Analg*. 2004 Jan; 98 (1): 166-72.

131. White PF, Rawal S, Latham P, Markowitz S, Issioui T, Chi L, Dellaria S, Shi C, Morse L, Ing C. Use of a continuous local anesthetic infusion for pain management after median sternotomy. *Anesthesiology* 2003 Oct; 99 (4): 918-23.
132. Lavand'homme PM, Roelants F, Waterloos H, De Kock MF. Postoperative analgesic effects of continuous wound infiltration with diclofenac after elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2007 Jun; 106 (6): 1220-5.
133. Zohar E, Shapiro A, Eidinov A, Fishman A, Fredman B. Postcesarean analgesia: the efficacy of bupivacaine wound instillation with and without supplemental diclofenac. *J Clin Anesth.* 2006 Sep; 18 (6): 415-21.
134. Singelyn FJ, Seguy S, Gouverneur JM. Interscalene brachial plexus analgesia after open shoulder surgery: Continuous versus patient-controlled infusion. *Anesth Analg* 1999; 89: 1216–20.
135. Rawal N, Allvin R, Axelsson K, Hallen J, Ekback G, Ohlsson T, Amilon. A Patient-controlled regional analgesia (PCRA) at home. *Anesthesiology* 2002; 96: 1290–6.
136. Chao D, Young S, Cawley P. Postoperative pain management for arthroscopic shoulder surgery: interscalene block versus patient-controlled infusion of 0.25% bupivacaine. *Am J Orthop* 2006 May; 35(5): 231-4.
137. Ilfeld BM, Morey TE, Enneking FK. Infraclavicular perineural local anesthetic infusion: A comparison of three dosing regimens for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 2004; 100:395–402.
138. Ilfeld BM, Ball ST, Gearen PF, Mariano ER, Le LT, Vandeborne K, Duncan PW, Sessler DI, Enneking FK, Shuster JJ, Maldonado RC, Meyer RS. Health-related quality of life after hip arthroplasty with and without an extended-duration continuous posterior lumbar plexus nerve block: a prospective, 1-year follow-up of a randomized, triple-masked, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2009 Aug; 109 (2): 586-91.
139. Salonen MH, Haasio J, Bachmann M, Xu M, Rosenberg PH. Evaluation of efficacy and plasma concentrations of ropivacaine in continuous axillary brachial plexus block: high dose for surgical anesthesia and low dose for postoperative analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2000 Jan-Feb; 25 (1): 47-51.
140. Bergman BD, Hebl JR, Kent J, Horlocker TT. Neurologic complications of 405 consecutive continuous axillary catheters. *Anesth Analg.* 2003 Jan; 96 (1): 247-52.

141. Ilfeld BM, Morey TE and Enneking FK. Infraclavicular perineural local anesthetic infusion, a comparison of three dosing regimens for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 2004; 100: 395–402.
142. Toftdahl K, Nikolajsen L, Haraldsted V, Madsen F, Tønnesen EK, Søballe K. Comparison of peri- and intraarticular analgesia with femoral nerve block after total knee arthroplasty: a randomized clinical trial. *Acta Orthop.* 2007 Apr; 78 (2): 172-9.
143. Raimer C, Priem K, Wiese AA, Birnbaum J, Dirkmorfeld LM, Mossner A, Matziolis G, Perka C, Volk T. Continuous psoas and sciatic block after knee arthroplasty: good effects compared to epidural analgesia or i.v. opioid analgesia: a prospective study of 63 patients. *Acta Orthop.* 2007;78(2):193-200.
144. Ilfeld BM, Gearen PF, Enneking FK, Berry LF, Spadoni EH, George SZ, Vandendorpe K. Total knee arthroplasty as an overnight-stay procedure using continuous femoral nerve blocks at home: a prospective feasibility study. *Anesth Analg* 2006 Jan; 102 (1): 87-90.
145. Di Benedetto P, Casati A, Bertini L, Fanelli G, Chelly JE. Postoperative analgesia with continuous sciatic nerve block after foot surgery: a prospective, randomized comparison between the popliteal and subgluteal approaches. *Anesth Analg.* 2002 Apr; 94 (4): 996-1000.
146. Bertini L, Borghi B, Grossi P, Casati A, Fanelli G. Continuous peripheral block in foot surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2001; 67 (9 Suppl 1): 103-8.
147. Boezaart AP, Raw RM. Continuous thoracic paravertebral block for major breast surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2006 Sep-Oct; 31(5): 470-6.
148. Greengrass R, Buckenmaier CC. Paravertebral anaesthesia/analgesia for ambulatory surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2002 Jun; 16 (2): 271-83.
149. Richardson J, Sabanathan S, Jones J, Shah RD, Cheema S, Mearns AJ. A prospective, randomized comparison of preoperative and continuous balanced epidural or paravertebral bupivacaine on post-thoracotomy pain, pulmonary function and stress responses. *Br J Anaesth.* 1999 Sep; 83 (3): 387-92.
150. Dhole S, Mehta Y, Saxena H, Juneja R, Trehan N. Comparison of continuous thoracic epidural and paravertebral blocks for postoperative analgesia after minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001 Jun;15 (3): 288-92.
151. Canto M, Sanchez MJ, Casas MA, Bataller ML. Bilateral paravertebral blockade for conventional cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2003 Apr; 58 (4): 365-70.

152. Debreceni G, Molnar Z, Szelig L, Molnar TF. Continuous epidural or intercostal analgesia following thoracotomy: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003 Oct; 47(9): 1091-5.
153. Hankin CS, Schein J, Clark JA, Panchal S. Adverse events involving intravenous patient-controlled analgesia. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Jul 15; 64 (14): 1492-9.
154. Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain: A quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005; 113: 61-70.
155. Mathiesen O, Moiniche S, Dahl JB. Gabapentin and postoperative pain; A qualitative and quantitative systematic review, with focus on procedure. *BMC Anesthesiol*. 2007 Jul 7; 7(1).
156. Peng PW, Wijeyesundera DN, Liu CC. Use of gabapentin for perioperative pain control -a meta-analysis. *Pain Res Manag* 2007 Summer;12 (2): 85-92.
157. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002; 95: 985–91.
158. Fassoulaki A, Triga A, Melemenis A, Sarantopoulos C. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2005; 101: 1427–32.
159. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jul 20; (3): CD005452.
160. Silva AC, O’Ryan F, Poor DB. Postoperative nausea and vomiting (PONV) after orthognathic surgery: a retrospective study and literature review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006 Sep; 64 (9): 1385-97.
161. Bel Marcoval I, Gambus Cerrillo P. Risk assessment, prophylaxis and treatment for postoperative nausea and vomiting *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2006 May; 53 (5): 301-11.
162. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2006 Jun;102(6):1884-98. -Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25; (1): CD004603.
163. Wilhelm SM, Dehoorne-Smith ML, Kale-Pradhan PB. Prevention of postoperative nausea and vomiting. *Ann Pharmacother*. 2007 Jan;41(1): 68-78.
164. Apfel CC, Stoocklein K, Lipfert P. PONV: a problem of inhalational anaesthesia? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005 Sep;19(3):485-500.
165. Janicki PK. Cytochrome P450 2D6 metabolism and 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists for postoperative nausea and vomiting. *Med Sci Monit* 2005 Oct; 11(10): RA322-8.

166. Fujii Y. The utility of antiemetics in the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting in patients scheduled for laparoscopic cholecystectomy. *Curr Pharm Des.* 2005; 11 (24): 3173-83.
167. Golembiewski J, Chernin E, Chopra T. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Am J Health Syst Pharm* 2005 Jun 15; 62 (12): 1247-60.
168. Ho KY, Chiu JW. Multimodal antiemetic therapy and emetic risk profiling. *Ann Acad Med Singapore* 2005 Mar; 34 (2): 196-205.
169. Tramer MR. Strategies for postoperative nausea and vomiting. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004 Dec; 18 (4): 693-701.
170. Figueredo ED, Canosa LG. Ondansetron in the prophylaxis of postoperative vomiting: a meta-analysis. *J Clin Anesth* 1998; 10: 211 - 21.
171. Philip BK, McLeskey CH, Chelly JE, et al. Pooled analysis of three large clinical trials to determine the optimal dose of dolasetron The Dolasetron Prophylaxis Study Group. *J Clin Anesth* 2000; 12:1 -8.
172. Mikawa K, Takao Y, Nishina K, Shiga M, Maekawa N, Obara H. Optimal dose of granisetron for prophylaxis against postoperative emesis after gynecological surgery. *Anesth Analg* 1997; 85: 652- 6.
173. Wilson AJ, Diemunsch P, Lindeque BG. Single-dose i.v. granisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1996; 76: 515- 8.
174. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003; 97: 62 - 71.
175. Board T, Board R . The role of 5-HT₃ receptor antagonists in preventing postoperative nausea and vomiting. *AORN J.* 2006 Jan; 83 (1): 209-20.
176. Fujii Y. Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in patients scheduled for breast surgery. *Clin Drug Investig.* 2006; 26 (8): 427-37.
177. Golembiewski J, Tokumaru S. Pharmacological prophylaxis and management of adult postoperative/postdischarge nausea and vomiting. *J Perianesth Nurs.* 2006 Dec;21(6):385-97.
178. Ho KY, Gan TJ. Pharmacology, pharmacogenetics, and clinical efficacy of 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists for postoperative nausea and vomiting. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006 Dec; 19 (6): 606-11.
179. Kovac AL . PONV prophylaxis and 5-HT₃ antagonists. *J Clin Anesth.* 2006; 18 (4): 304-318.

180. Erhan E, Onal A, Kocabas S, Parlar A, Yegul I, Kosay S. Ondansetron does not block tramadol-induced analgesia in mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2005 Nov; 27 (9): 629-32.
181. Dürsteler C, Mases A, Fernandez V, Pol O, Puig MM. Interaction between tramadol and two anti-emetics on nociception and gastrointestinal transit in mice. *Eur J Pain* 2006 Oct; 10 (7): 629-38.
182. Arcioni R, della Rocca M, Romanò S, Romano R, Pietropaoli P, Gasparetto A. Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT(3) spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anesth Analg* 2002 Jun; 94 (6):1553-7.
183. De Witte JL, Schoenmaekers B, Sessler DI, Deloof T. The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. *Anesth Analg* 2001; 92: 1319- 21.
184. McKeage K, Simpson D, Wagstaff AJ. Intravenous droperidol: a review of its use in the management of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2006; 66 (16): 2123-47.
185. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery. Available at: http://www.ashp.org/bestpractices/tg/TG_NVChemo.pdf
186. Wang J-J, Ho S-T, Tzeng J - I, Tang C- S. The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2000; 91: 136- 9.
187. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2441 – 51.
188. Mattila K, Toivonen J, Janhunen L, Rosenberg PH, Hyninen M. Postdischarge symptoms after ambulatory surgery: first-week incidence, intensity and risk factors. *Anesth Analg* 2005; 101 (6): 1643-1650.
189. Hickman AG, Bell DM, Preston JC. Acupressure and postoperative nausea and vomiting. *AANA J*. 2005 Oct; 73(5): 379-85.
190. Ezzo J, Streitberger K, Schneider A.J. Cochrane systematic reviews examine P6 acupuncture-point stimulation for nausea and vomiting. *Altern Complement Med* 2006; 12(5): 489-95.
191. Chung F. Recovery pattern and home readiness after ambulatory surgery *Anesth Analg* 1995; 80: 896-902.

192. Beauregard L. Severity and impact of pain after ambulatory surgery *Can j Anaesth* 1998; 45: 304-11.
193. Leese PT, Hubbard RC, Karim A et al. Effects of celecoxib, a novel cyclo-oxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomised, controlled trial. *J Clin Pharmacol* 2000;40:124-32.
194. World Health Organisation: Cancer pain relief and palliative care, Report of a WHO expert committee. World Health Organisation Technical Report Series, 804. Geneva, Switzerland: World Health Organisation 1990: 1-75.
195. Neagu S, Tudor C, Dincă V, Costea R, Mincă DG. Postoperative pain management in elderly patient. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2007 Jan-Mar; 111 (1):135-43.
196. Aubrun F, Marmion F. The elderly patient and postoperative pain treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007 Mar; 21 (1): 109-27.
197. Mann C, Pouzeratte Y, Boccara G, Peccoux C, Vergne C, Brunat G, Domergue J, Millat B, Colson P. Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 2000 Feb; 92 (2): 433-41.
198. Mann C, Pouzeratte Y, Eledjam JJ. Postoperative patient-controlled analgesia in the elderly: risks and benefits of epidural versus intravenous administration. *Drugs Aging*. 2003; 20 (5): 337-45.
199. Egbert AM, Parks LH, Short LM, Burnett ML. Randomized trial of postoperative patient-controlled analgesia vs intramuscular narcotics in frail elderly men. *Arch Intern Med*. 1990 Sep; 150 (9): 1897-903.
200. Hunt A, Goldman A. Preliminary validation of a behaviour rating scale to assess pain in children with severe neurological impairment. *Archives of Disease in Childhood* 2001; 84 (Suppl 1): A5.
201. Arrowsmith J, Campbell C. A comparison of local anaesthetics for venepuncture. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonata* 2000; 82(4): 309-310.
202. Murat I, Gall O, Toumaire B. Procedural pain in children: evidence-based best practice and guidelines. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 561-72.
203. Simons J., Franck L. Parent Involvement in children's pain care. Views of parents and nurses. *Journal of Advanced Nursing* 2001 ; 36(4): 591-599.
204. Australian and New Zeland College of Anesthetists and faculty on Pain management. The paediatric patient. In *Acute Pain Management-Scientific Evidence*. II Ed 2005; 10: 199-220.

205. Lehr V, Bevier P. Patient-controlled analgesia for the pediatric patient. *Orthopaedic Nursing*. 2003; 22 (4): 298-304.
206. Yildiz K, Tercan E. Comparison of patient controlled analgesia with or without background infusion after appendicectomy in children. *Paediatric Anaesthesia* 2003; 13(5): 427-431.
207. Williams D, Howard R. Epidural analgesia in children. A survey of current opinions and practices amongst UK paediatric anaesthetists. *Paediatric anaesthesia* 2003; 13 (6): 769-776.
208. Hamza MA, Schneider BE, White PF, Recart A, Villegas L, Ogunnaike B, Provost D, Jones D. Heated and humidified insufflation during laparoscopic gastric bypass surgery: effect on temperature, postoperative pain, and recovery outcomes. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005 Feb;15 (1): 6-12.
209. Bell RL, Rosenbaum SH. Postoperative considerations for patients with obesity and sleep apnea. *Anesthesiol Clin North America*. 2005 Sep; 23 (3): 493-500.
210. Shibutani K, Inchiosa MA Jr, Sawada K, Bairamian M. Pharmacokinetic mass of fentanyl for postoperative analgesia in lean and obese patients. *Br J Anaesth*. 2005 Sep; 95 (3): 377-83.
211. De Baerdemaeker LE, Jacobs S, Pattyn P, Mortier EP, Struys MM. Influence of intraoperative opioid on postoperative pain and pulmonary function after laparoscopic gastric banding: remifentanil TCI vs sufentanil TCI in morbid obesity. *Br J Anaesth* 2007 Sep; 99 (3): 404-11.
212. Govindarajan R, Ghosh B, Sathyamoorthy MK, Kodali NS, Raza A, Aronsohn J, Rajpal S, Ramaswamy C, Abadir A. Efficacy of ketorolac in lieu of narcotics in the operative management of laparoscopic surgery for morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis* 2005 Nov-Dec; 1(6): 530-5.
213. Whitty RJ, Maxwell CV, Carvalho JC. Complications of neuraxial anesthesia in an extreme morbidly obese patient for Cesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2007 Apr; 16 (2): 139-44.
214. Manchikanti L. Prescription drug abuse: what is being done to address this new drug epidemic? Testimony before the Subcommittee on Criminal Justice, Drug Policy and Human Resources. *Pain Physician*. 2006 Oct; 9 (4): 287-321.
215. European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. Patient groups with special problems for pain management. In: General recommendations and principles for

successful pain management. *Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice*. St Louis 2005; 47-49.

216. Johnson JT, Braun TW. Preoperative, intraoperative, and postoperative management of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 1998 Dec; 31 (6): 1025-30.

217. Cullen DJ. Obstructive sleep apnea and postoperative analgesia a potentially dangerous combination. *J Clin Anesth*. 2001 Mar;13 (2): 83-5.

218. Lee LA, Wang PC, Chen NH, Fang TJ, Huang HC, Lo CC, Li HY. Alleviation of wound pain after surgeries for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2007 Sep; 117 (9): 1689-94.

219. Benumof JL. Obstructive sleep apnea in the adult obese patient: implications for airway management. *Anesthesiol Clin North America* 2002 Dec; 20 (4): 789-811.

220. Starck PI, Sherwood GD, Adams-McNeill J. Identifying and addressing medical errors in pain mismanagement. *Journal on Quality Improvement* 2001; 27, 4: 191-199.

221. Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain* 2003; 104: 1–13.

222. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001; 87: 88–98.

223. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery: a review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93: 1123–33.

224. Brennan TJ, Kehlet H. Preventive analgesia to reduce wound hyperalgesia and persistent postsurgical pain. *Anesthesiology* 2005; 103: 681–83.

225. Gotoda Y, Kambara N, Sakai T, Kishi Y, Kodama K, Kodama T. The morbidity, time course and predictive factors for persistent post-thoracotomy pain. *Eur J Pain* 2001; 5: 89–9.

226. Aasvang E, Kehlet H. Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 2005; 95: 69–76.

227. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20; (3): CD005452.

228. Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. *Br J Anaesth* 2001; 87: 107–16.

229. Poobalan AS, Bruce J, Smith WC, King PM, Krukowski ZH, Chambers WA. A review of chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Clin J Pain* 2003; 19: 48–54.

230. Bay-Nielsen M, Nilsson E, Nordin P, Kehlet H. Chronic pain after open mesh and sutured repair of indirect inguinal hernia in young males. *Br J Surg* 2004; 91: 1372–76.

231. Kalso E, Mennander S, Tasmuth T, Nilsson E. Chronic poststernotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 935–39.

232. Bruce J, Drury N, Poobalan AS, Jeffrey RR, Smith WC, Chambers WA. The prevalence of chronic chest and leg pain following cardiac surgery: a historical cohort study. *Pain* 2003; 104: 265–73.
233. Sharma AD, Parmley CL, Sreeram G, Grocott HP. Peripheral nerve injuries during cardiac surgery: risk factors, diagnosis, prognosis, and prevention. *Anesth Analg* 2000; 91: 1358–69.
234. Nikolajsen L, Sorensen HC, Jensen TS, Kehlet H. Chronic pain following Caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 111–1.
235. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006 May 13; 367 (9522): 1618–25.
236. Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S. Evidence, mechanisms, and clinical implications of central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury. *Clin J Pain*. 2004 Nov-Dec; 20 (6): 469–76.
237. O'Dwyer PJ, Kingsnorth AN, Molloy RG, Small PK, Lammers B, Horeysek G. Randomised clinical trial assessing impact of a lightweight or heavyweight mesh on chronic pain after inguinal hernia repair. *Br J Surg* 2005; 92: 166–70.
238. Ong CKS, Lirk P, Seymour R, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2005; 100: 757–73.
239. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Christensen JH, Kroner K, Jensen TS. Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower-limb amputation. *Lancet* 1997; 350: 1353–57.
240. Gottschalk A, Smith DS, Jobs DR. I. Preemptive epidural analgesia and recovery from radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 279: 1076–82.
241. Ochroch EA, Gottschalk A, Augostides J, et al. Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology* 2002; 97: 1234–44.
242. Katz J, Cohen L. Preventive analgesia is associated with reduced pain disability 3 weeks but not 6 months after major gynaecologic surgery by laparotomy. *Anesthesiology* 2004; 101: 169–74.
243. De Seze MP, Sztark F, Janvier G, Joseph PA. Severe and Long-Lasting Complications of the Nerve Root and Spinal Cord After Central Neuraxial Blockade. *Anesth Analg* 2007; 104: 4.
244. Senturk M, Ozcan PE, Talu GK. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2002; 94: 11–15.

245. Reuben SS. Preventing the development of complex regional pain syndrome after surgery. *Anesthesiology* 2004; 5: 1215–24.
246. Stubhaug A. Can opioids prevent post-operative chronic pain? *Eur J Pain*. 2005 Apr;9(2):153-6.
247. McCartney CJL, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-Methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004; 98: 1385–400.
248. Makari-Judson G, Lurie SD. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine XR in the prevention of postmastectomy pain syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27:133–39.
249. Shipton E A, Tait B. Flagging the pain: preventing the burden of chronic pain by identifying and treating risk factors in acute pain. *European Journal of Anaesthesiology* 2005; 22: 405-412.
250. DeRosier J, Stalhandske E, Bagian JP, Nudell T. Using health care Failure Mode and Effect Analysis: the VA National Center for Patient Safety’s prospective risk analysis system. *Jt Comm J Qual Improv*. 2005; 28: 248-267.
251. Dworkin RH, Turk DC, Revicki DA, Harding G, Coyne KS, Peirce-Sandner S, Bhagwat D, Everton D, Burke LB, Cowan P, Farrar GT, Hertz S, Maxi MB, Rappaport BA, Melzack R. Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2). *Pain* 2009; 144: 35-42.
252. Choi PT, Beattie WS, Bryson GL, Paul JE, Yang H. Effects of Neuraxial Blockade May Be Difficult To Study Using Large Randomized Controlled Trials: The PeriOperative Epidural Trial (POET) Pilot Study. *PLoS ONE* 2009; 4, 2: e4644: 1-11.
253. Dahan A, Aarts L, Smith Terry. Incidence, Reversal, and Prevention of Opioid-induced Respiratory Depression *Anesthesiology* 2010, 112: 226-238.
254. Dahl JB, Møiniche S. Relief of postoperative pain by local anaesthetic infiltration: Efficacy for major abdominal and orthopedic surgery. *Pain* 2009; 143: 7-11.
255. White P, Kehlet H. Improving Postoperative Pain Management: What Are the Unresolved Issues? *Anesthesiology* 2010; 112, 1: 220-225.
256. Horlocker T, Wede D, Rowlingson JC, Enneking F K, Kopp S L, Benzon H, Brown D L, Heit JA, Mulroy MF, Rosenquist RW, Tryba M, Yuan C S. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition) *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2010; 35, 1: 64-101.

