



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA**

Îngrijiri paliative – durerea în cancer

Protocol clinic național

PCN - 135

Chișinău, 2020

**Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale din
21.09.2020, proces verbal nr. 3**

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale nr. 1183 din 11.12.2020 cu
privire la aprobarea Protocolului clinic național „Îngrijiri paliative – durerea în cancer”**

CUPRINS

Sumarul recomandărilor

Abrevierile folosite în document	4
Chei pentru declarațiile de evidență și gradele de recomandare	4
Gradele de recomandare și interpretarea lor	4
PREFĂTĂ	5
A. PARTEA INTRODUCTIVĂ	5
A.1. Diagnosticul	5
A.2. Codul bolii (CIM 10)	5
A.3. Utilizatori	5
A.4. Scopurile protocolului	5
A.5. Data elaborării protocolului	5
A.6. Data revizuirii	5
A.7. Data revizuirii următoare	5
A.8.Lista și informațiile de contact ale autorilor și persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului	6
A.9. Definițiile folosite în document	6
A.10. Informație epidemiologică	7
B. PARTEA GENERALĂ	8
B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară	8
B.2. Nivelul consultativ specializat de ambulator	100
B.3. Nivelul de staționar	122
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	14
C.1.1. Managementul continuu al durerii în cancer	144
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	155
C.2.1. Clasificarea	155
C.2.2. Etiologia durerii în cancer	166
C.2.3. Conduita pacientului cu durere	18
C.2.3.1. Anamneza	18
C.2.3.2. Manifestările clinice	1919
C.2.3.3. Examenul fizic (datele obiective)	211
C.2.3.4. Investigații paraclinice	211
C.2.3.5. Criterii de spitalizare	222
C.2.3.6. Tratamentul	222
C.2.3.6.1 Tratamentul bolii de bază	24
C.2.3.6.2. Analgezicele	245
C.2.3.6.3. Co-analgezicele	33
C.2.3.6.4. Proceduri anestezice, neurolitice și neurochirurgicale	3939
C.2.3.6.5. Terapie fizică	39
C.2.3.6.6. Tratamentul suferinței psihologice	39
C.2.3.6.7. Modificări ale stilului de viață	40
C.2.3.6.8. Managementul durerii necontrolate (netratabile) în cancer	411
C.2.3.6.9. Efectele secundare ale tratamentului durerii	422
C.2.3.6.10 Complicație tratamentului durerii	444
C.2.3.6.11. Particularitățile durerii la vârstnici	44
C.2.3.7. Îngrijirea pacienților	455
C.2.3.8. Evaluarea și monitorizarea	455
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	466
D.1. Instituțiile de AMP	466
D.2. Secțiile și instituțiile consultativ-diagnostice	466
D.3. Secțiile de profil general ale spitalelor raionale, municipale	466
D.4. IMSP Institutul de Oncologie	47
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	49
ANEXE	490
Anexa 1. Proces verbal al evaluării primare și curente a pacientului cu durere	50
Anexa 2. Opioide utilizate în tratarea durerii	51

Anexa 3. Mituri despre opioide	53
Anexa 4. Căile de administrare a medicamentelor în durere	55
Anexa 5. Ghidul pacientului	57
Anexa 6. Fișă standardizată de audit bazat pe criterii	58
BIBLIOGRAFIE	61

SUMARUL RECOMANDĂRIILOR

- Durerea este definită ca o experiență senzorială și emoțională neplăcută apărută ca urmare a leziunii tisulare actuale sau potențiale, sau descrisă în termenii unei astfel de leziuni.
- Scopul unui tratament ideal al durerii în cancer este un pacient fără durere, alert, cu senzoriul nealterat de medicamentele folosite.
- Controlul durerii la pacienții cu cancer este esențial.
- Evaluarea deplină a durerii și inițierea tratamentului durerii se efectuează la prima vizită a pacientului în cazul pacienților primari, iar reevaluarea durerii și a tratamentului se efectuează la fiecare adresare repetată, la intervale stabilite după inițierea planului de tratament, cu ocazia fiecărui raport despre o durere nouă, la conversia de la un opioid la altul, la intervale corespunzătoare după fiecare intervenție medicamentoasă sau nemedicamentoasă.
- Evaluarea durerii vizează: confortul pacientului (nivelul analgeziei), efectele secundare datorate tratamentului cu opioide, statutul funcțional, respectarea planului de tratament cu opioide.
- Pentru evaluarea intensității durerii este utilizată scala vizual analogă sau scala vizual numerică, iar rezultatele sunt înregistrate în fișă de evidență.
- Întârzierea tratamentului este ameliorarea rapidă a durerii și prevenirea recurenței sale.
- Tratamentul trebuie adaptat stadiului bolii pacientului.
- Tratamentul se bazează pe o evaluare minuțioasă a fiecărei dureri în parte.
- Pacientul și rudele acestuia trebuie informate și cooptate în luarea deciziei terapeutice.
- Tratamentul analgezic trebuie administrat în mod constant, reevaluările repetitive permit reajustarea sa în funcție de evoluția pacientului.
- Tratamentul analgezic se administrează în mod sistematic, cu suplimentări la nevoie pentru pusele dureroase, de preferat per os, doza se stabilește individual prin titrare.
- Preparatul trebuie ales conform scării de analgezie OMS, individual pentru fiecare pacient în parte.
- Terapia analgezică este parte integrantă a planului multidisciplinar de îngrijire holistică și poate implica mai multe modalități de tratament.
- Dacă controlul durerii nu este realizat, este necesară trimiterea fără întârziere către serviciul specializat.
- Tratamentul durerii se efectuează conform principiilor programului OMS de ușurare a durerii:
 - este esențială evaluarea multidimensională a severității durerii
 - se începe cu medicamentul potrivit scării gradului de durere, bazându-se pe rezultatul examinării
 - analgezia este indicată în mod sistematic, conform farmacocineticii și formei medicamentoase
 - trebuie prescrisă medicația pentru puseul dureros
 - laxativele sunt necesare și trebuie prescrise la marea majoritate a pacienților care primesc opioide
 - co-analgezicele trebuie luate în considerație și alese conform tipului durerii
 - Paracetamolul și/sau antiinflamatoarele nonsteroidiene pot fi utilizate la toate treptele scării analgezice, numai dacă nu sunt contraindicate
 - calea orală de administrare a medicamentelor este cea mai recomandată în durerea cronică din cancer. Opoidul puternic electiv este Morphinum.
- La inițiere și la ajustarea dozelor de medicamente pentru durere se ține cont de recomandările menționate în protocolul actual: Morphinum orală cu eliberare imediată la un adult constient, fără comorbidități se începe cu 10 mg per os la fiecare 4 ore în primele 24 de ore cu o reevaluare a durerii în a doua zi.
 - Când controlul durerii este realizat prin utilizarea Morphinum cu eliberare imediata, trebuie luată în considerație posibilitatea trecerii pacientului la preparate cu eliberare continuă în aceeași doză sumară zilnică
 - Pentru trecerea de la un opioid la altul sunt utilizate tabelele de conversie.
 - La conversia de la un opioid la altul, sunt esențiale evaluările și reevaluările repetitive ale eficacității medicamentelor și a efectelor adverse.

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

VAS	scala vizual analogă (visual analog scale)
OD	o dată pe zi
BID	2 ori pe zi
TID	3 ori pe zi
i/v	Intravenos
s/c	Subcutanat
p/o	Peroral
i/m	Intramuscular
p/r	Rectal
s/l	Sublingual
t/d	Transdermal
PCA	analgezia controlată de pacient
mg	Miligram
g	Gram
kg	kilogram
ml	mililitri
ECG	electrocardiografie
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
TC	Tomografie computerizată

Caseta 1. Chei pentru declarațiile de evidență și gradele de recomandare (3)**NIVELELE DE EVIDENȚĂ:**

1 ⁺⁺	Meta-analize de calitate înaltă, analize sistematice ale Studiilor Randomizate de Control (RCT) sau RCT cu un risc mic de eroare
1 ⁺	Meta-analize bine conduse, analize sistematice sau RCT cu un risc mic de eroare
1 ⁻	Meta-analize, analize sistematice sau RCT cu risc înalt de eroare
2 ⁺⁺	Analize sistematice de studii de caz de calitate înaltă sau studii de cohortă Studii de caz sau de cohortă de calitate înaltă cu un risc foarte mic de confundare sau eroare și cu probabilitate mare că legătura este cauzală
2 ⁺	Studii de caz sau de cohortă bine conduse, cu un risc mic de confundare sau eroare și cu probabilitate moderată că legătura este cauzală
2 ⁻	Studii de caz sau de cohortă cu risc înalt de confundare sau eroare și cu risc însemnat că legătura nu este cauzală
3	Studii non-analitice, ex. raportări de caz, serii de cazuri
4	Opinia experților

Tabelul 1. Gradele de recomandare și interpretarea lor (3)

Gradele de recomandare	Interpretare
A	Cel puțin o meta-analiză, analiză sistemică sau RCT evaluată ca 1 ⁺⁺ și aplicabilă direct la populația-țintă sau Un grup de evidențe constituit în principal din studii evaluate ca 1 ⁺ , aplicabile direct la populația-țintă și care demonstrează consistență generală a rezultatelor
B	Un grup de evidențe care includ studii evaluate ca 2 ⁺⁺ , aplicabile direct la populația-țintă și care demonstrează consistență generală a rezultatelor sau Evidențe extrapolate din studii evaluate ca 1 ⁺⁺ sau 1 ⁺
C	Un grup de evidențe care includ studii evaluate ca 2 ⁺ , direct aplicabile către populația-țintă și care demonstrează consistență generală a rezultatelor; sau Evidență extrapolată din studii evaluate ca 2 ⁺⁺
D	Nivelele de evidență 3 sau 4; sau Evidență extrapolată din studii evaluate ca 2 ⁺

Nota: Gradele de recomandare se referă la puterea evidențelor pe care recomandarea este bazată. Ele nu reflectă importanța clinică a recomandării.

PREFĂȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al RM, constituit din reprezentanții IMSP Institutul Oncologic.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind durerea în cancer și va servi drept bază pentru elaborarea protoalelor instituționale, în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MSMPS pentru monitorizarea protoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCTIVĂ

A.1. Diagnosticul: Durerea în cancer.

Exemple de diagnostic clinic:

1. Durere acută în regiunea epigastrică cu iradiere în flancuri bilateral, VAS 3.
2. Durere cronică neuropată în regiunea toracică stângă, după mastectomie desfășurată stângă, VAS 5. Tratament cu Tramadolum, 200 mg/zi.
3. Durere cronică în regiunea lombară dreaptă, VAS 4. Tratament cu Morphinum 40 mg/zi. Constipație.

A.2. Codul bolii (CIM 10): R52.1

A.3. Utilizatorii:

- AMP (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- AMSA (medici de familie, oncologi raionali, medicii interniști, psihologi, chirurgi, neurologi etc.)
- AMS (secțiile medicină internă, secțiile anestezie și terapie intensivă, geriatrie, chirurgie, Echipe Mobile Multidisciplinare de Îngrijiri Paliative și secțiile cu paturi de Îngrijiri Paliative ale spitalelor raionale, municipale și republicane);
- Institutul Oncologic (medici oncologi, hematologi, radioterapeuți, chimioterapeuți etc.).
- întreprinderile și instituțiile farmaceutice cu orice formă de proprietate (medici farmaciști)

Notă: Protocolul poate fi utilizat la necesitate și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. Sporirea eficacității tratamentului durerii bolnavilor de cancer.
2. Asigurarea calitativă a evaluării și managementului adecvat al durerii în cancer.
3. Crearea recomandărilor bazate pe probe și perfecționarea consecutivității în tratamentul multidisciplinar al bolnavului de cancer care are durere.
4. Diminuarea numărului de efecte adverse și complicații legate de tratamentul durerii la bolnavii de cancer.
5. Creșterea nivelului de informare a personalului medical privind tratamentul contemporan al durerii în cancer.

A.5. Data elaborării protocolului: 2011

A.6. Data ultimii actualizări: 2020

A.7. Data următoarei revizuirii: 2025

A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția deținută
Victor Cernat	dr.hab.șt.med., professor, șef Laboratorul Diagnostic, management și tumori ALM
Vadim Pogoneț	Medic ATI cu competențe în tratamentul durerii și Îngrijiri Paliative, Formator Național în Îngrijiri Paliative, Lider al Echipei Mobile în Îngrijiri Paliative, IMSP Institutul Oncologic

Protocolul a fost discutat și aprobat:

Denumirea	Persoana responsabilă, semnătura
Seminarul științifico-metodic de profil la specialitatea 321.20-Oncologie și radioterapie, 321.10-Hematologie și hemotransfuzie	Vasile Jovmir, d.h.ș.m., profesor cercetător, președinte
Laboratorul științific Tumorile organelor reproductive	Larisa Sofroni, d.h.ș.m., profesor universitar, șef laborator
Catedra de medicină de laborator USMF „Nicolae Testemițanu”	Valentin Gudumac, d.h.ș.m., profesor universitar
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”	Nicolae Bacinschi, d.h.ș.m., professor universitar, șef catedră
Catedra de medicină de familie USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin, d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Silvia Cibotari, director general
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	Aurel Grosu, d.h.ș.m., profesor universitar, președinte

A.9. Definițiile folosite în document

Durerea este o experiență senzorială și emoțională neplăcută apărută ca urmare a leziunii tisulare actuale sau potențiale, sau descrisă în termenii unei astfel de leziuni. Durerea este întotdeauna subiectivă. (APS – Societatea Americană pentru Durere, IASP - Asociația Internațională pentru Studiul Durerii)

Glosar de termeni**Senzație redusă:**

Analgezie – absența durerii ca răspuns la un stimул care în mod normal este dureros.

Hipoestezia – sensibilitate diminuată la stimulare, excepție făcând stimulii specifiци.

Hipoalgezia – sensibilitate diminuată la un stimул care în mod normal este dureros.

Senzație crescută:

Alodinia – durere produsă de o stimulare externă, care în mod normal nu e resimțită ca dureroasă. Alodinia comportă o modificare a calității senzației. Senzația originală nu a fost aceea de durere, dar cea prezentă este. Aceasta înseamnă o dispariție a specificității modalităților senzoriale.

Cauzalgie – sindrom dureros caracterizat printr-o senzație de arsură, alodinie și hiperpatie, apărut după un traumatism al nervilor periferici, adeseori însotit de o disfuncție vazo- și sudomotorie, și ulterior, de modificări trofice de diverse grade.

Hiperestezia – sensibilitate crescută la stimulare, excepție făcând stimulii specifiici.

Hiperalgezia - sensibilitate crescută la un stimул care în mod normal este dureros.

Hiperpatie - sensibilitate diminuată la un stimул (mai ales la unul repetitiv) asociată cu o creștere a pragului pentru durere.

Senzație anormală:

Anestezie dureroasă – durere care apare spontan într-o zona cu anestezie, deci o zona în care modalitățile senzitive lipsesc.

Dizestezia – o senzație neplăcută, spontană sau provocată. Spre deosebire de parestezie, care nu trebuie să fie considerată neapărat neplăcută. În unele cazuri dizestezia poate include hiperalgezia și alodinia.

Durere centrală – durerea produsă de o leziune în sistemul nervos central.

Durere de deafferentare – durere datorată pierderii impulsurilor aferente dintr-o regiune a corpului, fie prin întreruperea continuității nervilor, fie prin leziuni în căile ascendente medulare.

Durerea neuropată – durere datorată leziunii sau disfuncției unui nerv.

Parestezie – senzație anormală, spontană sau provocată.

Durere simpatetică – sindrom duros manifestat prin durere arzătoare continuă, alodinie sau hiperpatie apărut în urma unei leziuni nervoase traumaticе, deseori combinată cu o disfuncție vazomotorie și sudsomotorie și modificări trofice.

Alți termeni:

Durere miofascială – afectare musculară caracterizată prin prezenta unui punct sensibil localizat (punct trigger), a cărui stimulare cauzează durere locală ce radiază într-un mod non-dermatomal.

Durerea nociceptivă – este cauzată de stimularea directă a nociceptorilor periferici. În mod uzual este asociată cu afectarea țesutului și procese inflamatorii.

Pragul de durere – cel mai mic stimul care produce durere.

Durerea acută este o durere de scurtă durată sau o durere din cauze ușor de identificat (IASP). Se datorează, în general, unei leziuni acute sau unei boli bine identificate. Are un debut bine definit, o durată limitată și previzibilă. Este însoțită de anxietate și semne clinice ale hiperactivității simpatice: tahicardie, tahipnee, hipertensiune, transpirație, dilatarea pupilelor și paloare. Dacă durerea acută indică progresia cancerului (sau pacientul crede asta), atunci durerea poate fi însoțită de depresie și retragere, simptoame specifice, în general, durerii cronice. Tratamentul este centrat pe boala acută sau leziunea care cauzează durerea, cu sau fără utilizarea analgezicelor pe o perioadă scurtă de timp (18).

Durerea cronică este durerea care persistă mai mult decât durata obișnuită de vindecare a țesutului (IASP). Durerea cronică rezultă dintr-un proces patologic cronic, are un debut treptat sau slab definit, continuă fără oprire și poate deveni tot mai severă. Pacientul prezintă depresie cu letargie, apatie, anorexie și insomnie. Durerii îi lipsește semnificația pozitivă. Datorită alterării progresive a stilului de viață și a abilităților funcționale pot apărea modificări de personalitate. Pacienții pot prezenta “comportamentul durerii” datorită dependenței de situația lor dureroasă și nu mai răspund la măsurile de îngrijire de suport și analgezie.

Este dificil de stabilit granița între durerea acută și cea cronică. În cazul durerii necanceroase se consideră că au durere cronică dacă durerea persistă mai mult decât perioada necesară vindecării lor. Pentru pacienții cu cancer, durerea cu o durată mai mare de două săptămâni trebuie considerată cronică și tratată ca atare. (18)

Puseul dureros (durerea breakthrough) este o durere abruptă, intensă, de durată scurtă care apare pe fundalul analgeziei „la oră” pentru controlul durerii persistente. (1) Puseul dureros este o creștere spontană a intensității durerii spre mare sau moderată ce apare pe fond de durere de intensitate scăzută sau absentă, fără a putea decela un factor declanșator.(10)

Durerea incidentă - puseu dureros la care se poate decela factorul declanșator (mișcare, mișcări, schimbarea pansamentului, etc.). (10)

Durerea deafferentă – durerea cauzată de pierderea aportului senzorial către sistemul nervos central, ex. afecțiunea plexului brahial sau alte tipuri de leziuni ale nervilor periferici, sau din cauza patologiei sistemului nervos central.

Durerea totală – concept care cuprinde totalitatea factorilor care produc durere: biologic (fizic), psihologic (emoțional, mintal, comportamental), social (relația cu cei din jur) și spiritual.

Opioid-naivi – persoane care nu a primit opioizi.

A.10. Informație epidemiologică:

- Durerea moderată sau severă este prezentă la:
 - o treime din pacienți (30-40%) în momentul diagnosticării
 - peste două treimi din pacienți (60-100%) cu cancer în stadiu avansat. (18)
- Dureri concomitente multiple apar frecvent la cei care au durere. Aproximativ:
 - 1/3 au o singură durere
 - 1/3 au două tipuri de durere
 - 1/3 au trei sau mai multe tipuri de durere. (12)
- Durerea este percepță de 30% - 50% din pacienții cu cancer în perioada tratamentului și de peste 75% din cei care au cancer avansat.
- Utilizarea scării OMS de analgezie duce la înlăturarea cu succes a durerii în peste 90% din cazuri. (19)

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară

Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Profilaxia		
1.2. Profilaxia secundară	<ul style="list-style-type: none"> • Atingerea controlului durerii • Reducerea frecvenței reapariției durerii • Din păcate durerea apare tardiv în cursul bolii oncologice. Durerea poate fi primul simptom care sugerează o tumoare sau creșterea și răspândirea ei • Exacerbarea acută a durerii la pacienții cu cancer trebuie recunoscută de toți medicii ca urgență medicală și trebuie evaluată fără întârziere • Deoarece modificările expuse mai sus sunt fizioleice și nu sistemice, nu sunt teste sanguine care ar descoperi vre-o anomalitate • Absența anomalităților la investigare nu înseamnă că nu există vre-un component fizic anormal, ci, pur și simplu, că testele utilizate nu detectează nici unul. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea deplină a durerii și inițierea tratamentului durerii la prima vizită a pacientului la medicul de familie în cazul pacienților primari <ul style="list-style-type: none"> - Anamneza (<i>tabelele 4, 5</i>) - Examenul fizic (<i>casetele 7, 8</i>) • Reevaluarea durerii și tratamentului la fiecare adresare repetată (<i>schema 1</i>) • La fiecare vizită evaluarea vizează: <ul style="list-style-type: none"> - Confortul pacientului (nivelul analgeziei) (<i>casetă 8</i>) - Efectele secundare datorate tratamentului cu opioide (<i>tabelele 34, 35, 36, 37</i>) - Statutul funcțional (fizic și psiho-social) (<i>tabelul 32, caseta 31</i>) - Respectarea planului de tratament cu opioide. <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizarea instrumentelor de autoevaluare a durerii (zilnice) poate fi de ajutor, dar nu trebuie cerută. <p>Recomandări pentru lucrătorii medicali:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nu abandonați niciodată pacientul • Mențineți contactul cu oricare pacient care renunță la tratament din cauza dezacordului • Trimități pacientul cu dereglați psihice la specialistul respectiv • Întrerupeți tratamentul cu opioide utilizând regimul de discontinuare a opioidelor. (<i>tabelul 20</i>) • Trimiterea în centrul specializat în cazul apariției complicațiilor în urma tratamentului sau eșec în tratarea durerii (<i>casetele 10, 32 și 33</i>), (<i>tabelul 33, caseta 32</i>)
1.3. Screening-ul	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea și tratamentul durerii la pacienții cu cancer conform principiilor OMS duce la 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea durerii utilizând scala vizual analogă sau scala vizual

	analgezie adecvată la 69 – 100% din pacienți. (9)	numerică și înregistrarea rezultatelor în fișă de evidență (<i>casetele 8, 39</i>), (<i>anexa 1</i>)
2. Diagnostic		
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Anamneza</i> permite stabilirea etiologiei, evoluției, tipului durerii și efectului tratamentelor precedente, precum și a complicațiilor dezvoltate. • Examenul fizic permite localizarea durerii și determinarea semnelor specifice (inclusiv neurologice) tipului durerii. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>tabelele 4, 5</i>) • Examenul fizic (<i>casetele 7, 8</i>) • Investigațiile paraclinice (<i>casetă 9</i>) • Diagnosticul diferențial (<i>casetele 2, 3 și 4</i>), (<i>tabelele 2, 3</i>) <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizați fiecare auto-evaluare a pacientului ca bază pentru evaluare (<i>casetă 12</i>)
Spitalizarea		<ul style="list-style-type: none"> • Recomandarea consultației specialistului în durere, pacienților cu dificultăți în diagnostic • Aprecierea necesității spitalizării (<i>casetă 10</i>)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul	Scopul unui tratament ideal al durerii în cancer este un pacient fără durere, alert, cu senzoriul nealterat de medicamentele folosite. (<i>casetele 5, 6</i>), (<i>tabelul 4</i>)	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul conform scării OMS de tratare a durerii cu indicații pentru durerea incidentă/puseu dureros și pentru acoperirea efectelor secundare (<i>casetele 12, 13, 14</i>) <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informarea în scris a pacientului privind regimul general și medicamentos dozele medicamentelor și orarul prizelor (<i>casetă 40</i>) (<i>anexele 5, 6</i>)
B. Supravegherea	<ul style="list-style-type: none"> • Controlul durerii la pacienții cu cancer este esențial • Depistarea la timp a complicațiilor în rezultatul tratamentului durerii. • Tratamentul durerii este parte a planului holistic de Îngrijire Paliativă 	<p>Obligatoriu:</p> <p>Evaluarea durerii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La intervale stabilite după inițierea planului de tratament • Cu ocazia fiecărui raport despre o durere nouă • La conversia de la un opioid la altul • La intervale corespunzătoare după fiecare intervenție medicamentoasă sau nemedicamentoasă, cum ar fi la 15 – 30 minute după administrarea parenterală a opioidului (<i>casetă 39</i>) <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informarea în scris a pacientului privind adresa, telefonul și numele de contact al persoanei pentru apelul în caz de urgență (<i>anexele 1, 5, 6</i>)

B.2. Nivelul consultativ specializat de ambulator (internist și oncolog – nivel raional și municipal/oncolog și medic îngrijiri paliative – nivel republican)		
Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	În durerea din cancer profilaxia primara nu se efectuează	
1.2. Profilaxia secundară	<ul style="list-style-type: none"> • Reducerea intensității durerii • Prevenirea revenirii durerii • Prevenirea durerii incidente • Reducerea complicațiilor legate de tratamentul durerii prin metode medicamentoase și nemedicamentoase 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul conform scării OMS de tratare a durerii și principiilor tratamentului durerii (<i>casetele 12, 13, 14</i>), (<i>figurile 1, 2</i>) • Respectarea orarului administrării medicamentelor pentru durere • La fiecare vizită evaluarea vizează: <ul style="list-style-type: none"> - Confortul pacientului (nivelul analgeziei) (<i>casetă 8</i>) - Efectele secundare datorate tratamentului cu opioide (<i>tabelele 34, 35, 36, 37</i>) - Statutul funcțional (fizic și psihico-social) (<i>tabelul 32, caseta 31</i>) - Respectarea planului de tratament cu opioide. <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizarea instrumentelor de autoevaluare a durerii (zilnice) poate fi de ajutor, dar nu trebuie cerută <p>Recomandări pentru lucrători medicali:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nu abandonați niciodată pacientul • Mențineți contactul cu oricare pacient care renunță la tratament din cauza dezacordului • Trimiteți pacientul cu dereglați psihice la specialistul respectiv • Întrerupeți tratamentul cu opioide utilizând regimul de discontinuare a opioidelor
1.3. Screening-ul	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea și tratamentul durerii la pacienții cu cancer conform principiilor OMS duce la analgezie adecvată la 69 – 100% din pacienți. (9) 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea durerii utilizând scala vizual analogă sau scala vizual numerică și înregistrarea rezultatelor în fisă de evidență (<i>casetele 8, 39</i>), (<i>anexa 1</i>) • Documentarea este esențială și notițele medicale trebuie să specifice confortul în controlul durerii, funcțiile, efectele adverse

2. Diagnostic	
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Anamneza</i> permite stabilirea etiologiei, evoluției, tipului durerii și efectului tratamentelor precedente, precum și a complicațiilor dezvoltate. • Examenul fizic permite localizarea durerii și determinarea semnelor specifice (inclusiv neurologice) tipului durerii.
3. Tratamentul	
3.1. Tratamentul	<p>Scopul unui tratament ideal al durerii în cancer este un pacient fără durere, alert, cu senzoriul nealterat de medicamentele folosite, (<i>casetele 5 si 6</i>), (<i>tabelul 4</i>)</p>
3.2. Tratamentul de lungă durată	<p>Durerea moderată sau severă este prezentă la :</p> <ul style="list-style-type: none"> • o treime din pacienți (30-40%) în momentul diagnosticării • peste două treimi din pacienți (60-100%) cu cancer în stadiu avansat (18) <p>Durerea în cancer necesită tratament continuu, perioadele de creștere și diminuare a durerii se pot succede de multe ori de-a lungul evoluției bolii.</p>

Spitalizarea	<p>Se face pentru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezolvarea situațiilor dificile • Stabilirea dozei optimale a medicației • Tratamentul complicațiilor survenite în urma tratamentului durerii 	<p>Obligatoriu (caseta 10):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durere nefratabilă • Stabilirea dozei optimale de analgezie. • Aplicarea metodelor invazive de tratare a durerii. • Dezvoltarea complicațiilor care rezultă din aplicarea metodelor invazive de tratare a durerii. Recomandabil: • Ajutor familiei pentru recuperare (<i>anexele 5, 6</i>)
---------------------	--	--

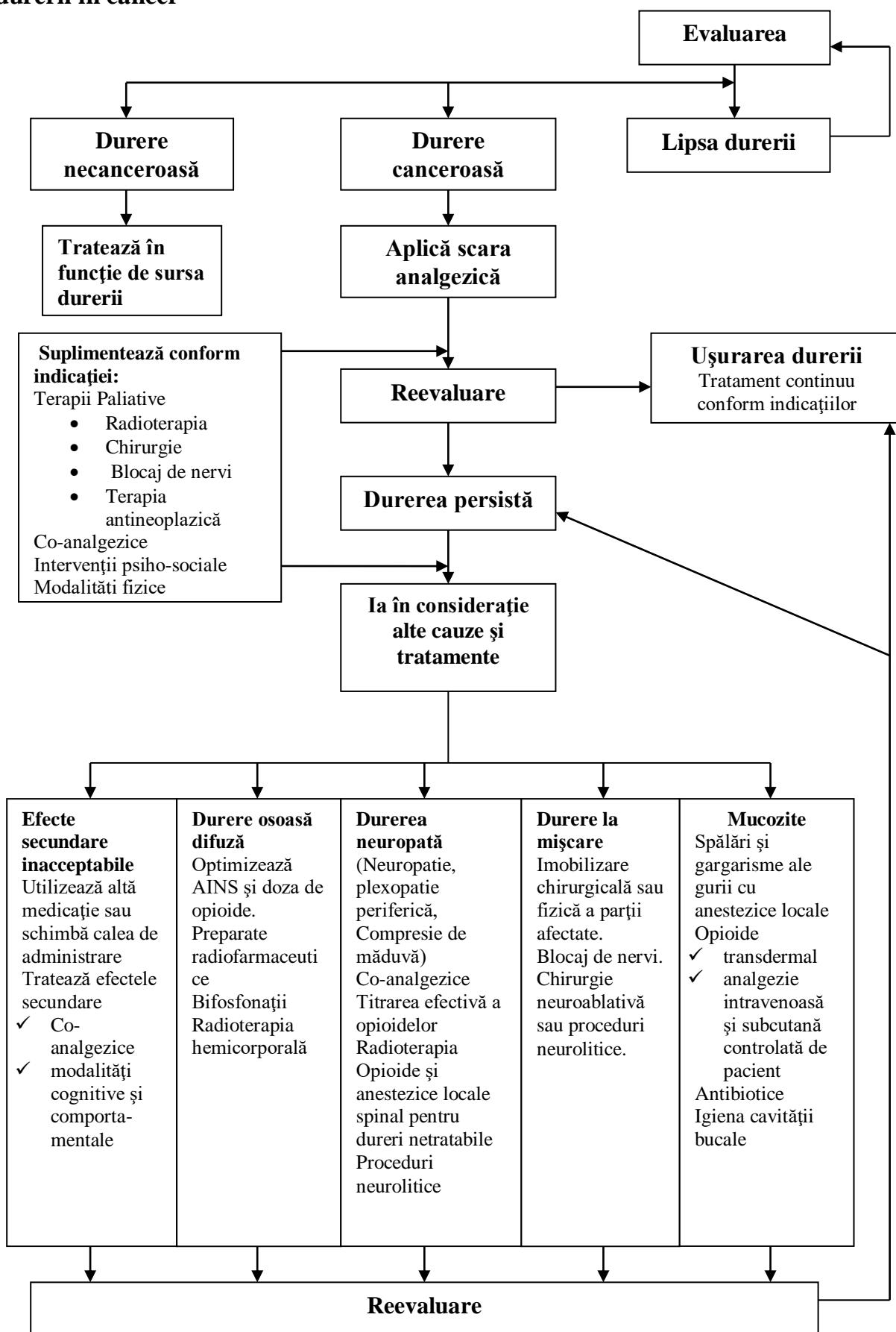
B.3. Nivelul de staționar

Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Spitalizarea	<ul style="list-style-type: none"> • Rezolvarea situațiilor dificile. Stabilirea dozei optimale a medicamentului • Tratamentul complicațiilor survenite în urma tratamentului durerii • Efectuarea procedurilor dureroase de diagnostic și tratament • Aplicarea metodelor invazive de tratament a durerii 	<p>Criteriile de spitalizare:</p> <p>Obligatoriu (caseta 10):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durere nefratabilă. • Stabilirea dozei optimale de analgezice în cazurile dificile • Aplicarea metodelor invazive de tratare a durerii • Complicații dezvoltate ca rezultat al aplicării metodelor invazive de tratament a durerii Recomandabil: • Ajutor familiei pentru recuperare (<i>anexele 5, 6</i>)
2. Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza permite stabilirea etiologiei, evoluției, tipului durerii și efectului tratamentelor precedente, precum și a complicațiilor dezvoltate. • Examenul fizic permite localizarea durerii și determinarea semnelor specifice (inclusiv neurologice) tipului durerii. 	<p>În mediul spitalicesc durerea pacientului este evaluată la fel de des cum sunt evaluate semnele vitale. Durerea trebuie evaluată la intervale corespunzătoare severității durerii și stării pacientului. Pentru mulți pacienți, aceasta poate însemna evaluarea la fiecare 4 ore, dar durata între evaluări trebuie individualizată necesitaților pacientului (<i>casetele 8, 33, 39, 40</i>), (<i>anexa 1</i>)</p> <p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea inițială a durerii trebuie efectuată și înregistrată la : <ul style="list-style-type: none"> - internare (dacă pacientul acuză durere sau dacă pacientul deja utilizează doze mari de medicamente); - înaintea inițierii unui protocol terapeutic nou (<i>casetele 8, 39, 40</i>), (<i>anexa 1</i>)

		<ul style="list-style-type: none"> Evaluarea repetată a durerii este vitală, iar frecvența ei se va face până la ameliorarea durerii, odată cu evaluarea semnelor vitale (casetele 39, 40) <p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (tabelele 4, 5) Examenul fizic (casetele 7, 8) Investigațiile paraclinice (caseta 9) Diagnosticul diferențial (casetele 2, 3, 4), (tabelele 2, 3) <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> Investigații suplimentare speciale (indicate de medicii oncologi și specialiști în durere) la necesitate Consultația altor specialiști, la necesitate Examinarea în cadrul comisiei interdisciplinare, la nevoie
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul	<p>Tratamentul durerii necesita o indicație corectă a medicamentelor conform scării OMS de tratare a durerii și respectarea principiilor de tratament a durerii în cancer (casetele 12, 13, 14)</p> <p>Este încurajată utilizarea metodelor nemedicamentești de tratare a durerii (caseta 15)</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul conform scării OMS de tratare a durerii cu indicații pentru durerea incidentă și pentru acoperirea efectelor secundare (casetele 12, 13, 14) Toți practicienii au obligația de a iniția masuri de ușurare a durerii de durată scurtă și lungă când planifică intervenții precum chirurgia, chimioterapia sau radioterapia <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> Informarea în scris a pacientului privind regimul general și medicamentești, dozele medicamentelor și orarul prizelor (anexele 1, 5, 6)
4. Externare cu îndreptarea la nivelul primar pentru continuarea tratamentului și supraveghere	<p>La externare este necesar de elaborat și recomandat pentru medicul de familie tactica ulterioară de management al durerii pacientului.</p>	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> Diagnosticul desfășurat precizat Rezultatele investigațiilor Tratamentul durerii efectuat Recomandările explicite pentru pacient privind medicația Recomandări pentru medicul de familie

C.1. ALGORITMII DE CONDUITĂ

C.1.1. Managementul continuu al durerii în cancer Schema 1. Algoritmul managementului durerii în cancer



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Casetă 2. Clasificarea durerii în cancer după timp (durată)

- Acută
- Cronică
- Incidentă
- Durerea de puseu (durerea breakthrough)

Casetă 3. Clasificarea durerii în cancer după intensitate

- I. Ușoară – VAS < 4
- II. Moderată – VAS $\geq 4 < 7$
- III. Severă – VAS ≥ 7

Notă: VAS – scala analog vizuală utilizată pentru aprecierea intensității durerii

0 = fără durere

10 = durerea cea mai intensă pe care pacientul și-o poate imagina

Casetă 4. Clasificarea durerii în cancer după fiziopatologie (8)

I. Durerea nociceptivă: Procesare normală a stimулului care alterează țesuturile normale sau are potențial de alterare dacă acționează îndelungat; de obicei răspunde la neopiode și/sau opioide.

- A. Durere somatică: Apare din os, articulație, mușchi, piele sau țesut conjunctiv. De obicei are caracter surd sau trepidant și este bine localizată.
- B. Durere viscerală: Apare din organele viscerale, precum tractul gastrointestinal și pancreas. Este divizată în:
 1. Infiltrarea tumorală a capsulei organului care cauzează o durere surdă și destul de bine localizată.
 2. Obstrucție a unui organ cavitări care cauzează o durere intermitentă în crampă și durere prost localizată.

II. Durere neuropată: Procesare anormală a intrării senzorii de către sistemul nervos central sau periferic; tratamentul include de obicei analgezice adjuvante.

- A. Durere generată central
 1. Durere de deafferentare. Leziune la sistemul nervos central sau periferic. Exemplu: durerea fantomă
 2. Durere simpatetică. Este asociată cu deregarea sistemului nervos autonom. Exemple: distrofia reflexă simpatetică, cauzalgiile.
- B. Durere generată periferic
 1. Polineuropatii dureroase. Durerea este percepță de-a lungul distribuției multor nervi periferici. Exemple: neuropatia diabetică, neuropatia alcoolică și nutrițională, neuropatii asociate sindromului Guillain –Barre.
 2. Mononeuropatii dureroase. De obicei asociată unei leziuni cunoscute de nerv. Durerea este percepță cel puțin parțial de-a lungul distribuției nervului lezat. Exemple: compresie de rădăcina de nerv, blocaj de nerv, nevralgia trigemenului.

Tabelul 2. Mecanismele de producere a durerii și implicațiile asupra tratamentului(12)

Tipul durerii	Mecanism	Exemplu	Răspuns la opioide	Tratament
Nociceptivă	Stimularea terminațiilor nervilor	Crampă	-	Relaxant muscular
Spasm muscular		Țesut moale durere osoasă	+/-	AINS +/- opioid
Somatică		Durere prin distensia capsulei hepatice	+	Opioid +/- AINS
Viscerala				
Neuropată	Stimularea nervi-nervorum		+/-	Opioid+corticosteroid (dacă este cancer)
Compresie de nerv				
Leziune de nerv - durere de-aferentă	Leziune a nervilor periferici	Neurom sau infiltrare de nerv, ex.:plex brahial sau lumbosacral	+/-	Opiode, AINS (dacă este cancer); antidepresante triciclice; antiepileptice; anestezic local; blocant al canalului receptor NMDA; analgezie spinală; TENS
- durere centrală	Leziune SNC	Compresie medulară sau durere post-AVC		

C.2.2. Etiologia durerii în cancer

Tabelul 3. Etiologia durerii în cancer

A. Cauzată de cancer	
Direct	<ul style="list-style-type: none"> invazie în os prin tumoră sau metastază invazie viscerală invazia fascicolului nervos (ex. Plex brahial, sindrom Pancoast-Tobias)
Indirect	<ul style="list-style-type: none"> nevralgii postherpetice constipație escare spasme ale vezicii (cu cateterizare) durere musculo-scheletală (inactivitate, decubitus neobișnuit) tromboză și embolie
B. Consecință a tratamentului specific oncologic	
Sindroame dureroase acute	<ul style="list-style-type: none"> vasospasm, flebite pseudoreumatism steroidian neuropatii periferice după Vincristină și alte medicamente chimioterapice dureri osoase difuze la tratament cu acid retinoic infecții: herpes generalizat, herpes Zoster ginecomastie acută
Sindroame dureroase cronice	<p style="text-align: center;">Generate de tratament chirurgical</p> <ul style="list-style-type: none"> neurinom posttoracotomie

	<ul style="list-style-type: none"> • dureri fantomă <p>Generate de chimioterapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • necroza aseptica de cap femural • ginecomastie <p>Generate de radioterapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mielită radică • osteoradiationcroză
C. Legată de terapia anticanceroasă	
	<ul style="list-style-type: none"> • infecții intravenoase – vasospasm, flebite, necroze sau fibroze la extravazare; • terapie intraperitoneală în 25% cazuri apar dureri ușoare până la medii, în 25% cazuri apar dureri intense; • toxicitatea CMT – mucozite +/- suprainfecție; • dureri (arsuri perineale) la injectarea rapidă de sol. de Dexametazonă 20-100 mg; • pseudoreumatism steroidian; • neuropatii periferice la administrarea de Cisplatină, Vincristină, Procarbazină; • cefalee post CMT intratecală la 5-10% din cazuri, dată de Metotrexat sau L-Asparaginază; • dureri osoase difuze la tratamentul cu Acid retinoic sau la administrarea factorului de stimulare al granulocitelor; • angină pectorală post 5-Fluorouracil (prin vasospasm).
D. Necauzată de cancer	
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ neuropatii diabetice ✓ nevralgii ✓ cefalee ✓ angină pectorala, etc.

C.2.3. Conduita pacientului cu durere

Casetă 5. Scopul managementului durerii la pacientii cu cancer

1. A constata și ajuta prompt durerea pacientului cu cancer.
2. A adeveri influențele psihologice și spirituale asupra percepției și managementului durerii.
3. A ameliora durerea nocturnă, în repaos și la mișcare.
4. A păstra la maxim posibil calitatea vieții și independența pacientului.
5. A reduce amenințările actuale și ulterioare legate de durere
6. A acorda suport și încurajare aparținătorilor pacienților cu durere.

Casetă 6. Menajarea durerii la pacientul cu cancer

- Înaintea începerii tratamentului, se face o apreciere minuțioasă pentru determinarea tipului, severității durerii și efectului ei asupra pacientului - **grad de recomandare B**.
- Pacientul trebuie să fie primul apreciator al durerii sale - **grad de recomandare B**.
- Pentru un control adecvat al durerii trebuie luate în considerație aspectele fizice, funcționale, psihosociale și spirituale – **grad de recomandare C**.
- Severitatea durerii și distresul total cauzat pacientului trebuie diferențiate și tratate corespunzător - **grad de recomandare B**.
- Pentru evaluarea continuă a durerii trebuie utilizate metode aprobate simple - **grad de recomandare B**.
- Toți specialiștii implicați în tratamentul bolnavilor cu cancer trebuie instruiți și antrenați în evaluarea durerii, precum și în principiile controlului ei - **grad de recomandare B**.
- Durerea severă instituită brusc la un pacient cu cancer trebuie identificată de către toți medicii practicieni ca urgență medicală și pacienții trebuie evaluati fără amânare - **grad de recomandare C**.

Notă: vezi caseta 1 și tabelul 1 pentru referință.

C.2.3.1. Anamneza

Tabelul 4. Recomandări pentru culegerea anamnesticului (evaluarea durerii)

Pacientul alert, comunică verbal	<ul style="list-style-type: none"> • istoric trecut sau prezent de cancer • localizarea durerii – internă/externă <ul style="list-style-type: none"> ✓ indică partea afectată a corpului; ✓ iradierea durerii • descrierea durerii: <ul style="list-style-type: none"> ✓ viscerală; ✓ osoasă (la mișcare); ✓ neuropată (senzații de amorțeală, arsură, furnicături); • durata durerii: <ul style="list-style-type: none"> ✓ persistentă; ✓ intermitentă; ✓ de durată scurtă. • intensitatea durerii – se folosește scala de apreciere a durerii; • efectul durerii asupra altor activități – somn, apetit, mobilitate, etc.; • existența altor simptome – greață, vertij, somnolență, halucinații, constipație, diaree. • factorii agravați; • factorii care ușurează durerea; • efectul tratamentelor precedente;
Pacientul nonalert, confuz, nu comunică verbal	<ul style="list-style-type: none"> • posibilele cauze ale durerii în funcție de diagnostic: <ul style="list-style-type: none"> ✓ metastaze osoase; ✓ compresie de nervi; ✓ invazie locală. • indicii nonverbale: <ul style="list-style-type: none"> ✓ grimășă; ✓ încruntare; ✓ nervozitate; ✓ agitație; ✓ hipodinamie; ✓ suspine; ✓ decubit neobișnuit.

Notă: OMS precizează că la sfârșitul evaluării medicul trebuie să fie apt de a aprecia dacă durerea:

- b) este cauzată de boala de bază (cancer), de tratamentul bolii de bază sau de o altă patologie;
- c) constituie un sindrom specific;
- d) este nociceptivă, neuropată sau mixtă;
- e) este sau nu însoțită de elemente importante de suferință psihologică;
- f) are impact negativ asupra aparținătorilor.

Tabelul 5. Întrebări model pentru evaluarea durerii la pacientul cu cancer

I. Caracteristica durerii	Întrebări model
Localizarea	Unde este?
Iradierea	Se întinde și în altă parte?
De când este prezentă	De cât timp o aveți?
Evoluția în timp	S-a înrăutățit?
Severitatea	Cât de puternică este?
Calitate	Cum este?
Frecvență	Cât de des apare?
Durata	Cât durează?
Factori precipitanți	Ce o face să apară?
Factori agravații	Ce o înrăutățește?
Factori care ușurează	Ce vă ajută?
Impact asupra	Vă împiedică să faceți anumite lucruri?
✓ activității	Vă împiedică să dormiți?
✓ somnului	Vă face nefericit sau deprimat?
✓ stării psihice	
II. Efectele medicației anterioare	
Medicația	Ce medicamente ați luat?
Doza	Cât de multe?
Calea	Oral?
Frecvența	Cât de des?
Durata	Pentru ce perioadă?
Efect	V-a ajutat?
Efecte secundare	V-a deranjat ceva?
Alți factori	
Psihologici, sociali, culturali, spirituali	Sunteți afectați emoțional din cauza durerii și cum? Ce implicație are durerea asupra vieții și activităților d-stră zilnice (serviciu, familie, relația cu prietenii și apropiații)? În ce măsura durerea interferează cu preferințele d-stră culturale? Cât de mult durerea afectează sfera d-stră spirituală?

C.2.3.2. Manifestările clinice

Tabelul 6. Sindroame dureroase cronice legate de cancer (4)

Sindroame dureroase legate de tumoare	
Durere osoasă	<ul style="list-style-type: none"> • Durere osoasă multifocală sau generalizată <ul style="list-style-type: none"> ✓ Metastaze osoase multiple ✓ Extindere spre măduva osoasă • Sindroame vertebrale <ul style="list-style-type: none"> ✓ Destruție atlantoaxială și fracturi odontoide ✓ Sindrom C7 + T1 ✓ Sindrom T12 + L1 ✓ Sindrom sacral • Durerea de spate și compresia epidurală • Sindroame dureroase ale oaselor bazinului și șoldului <ul style="list-style-type: none"> ✓ Sindromul articulației șoldului
Cefaleea și durerea facială	<ul style="list-style-type: none"> • Tumorile intracerebrale • Metastazele leptomeningeale • Metastazele bazei craniului

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sindromul orbital ✓ Sindromul paraselar ✓ Sindromul fosei medio-craniene ✓ Sindromul orificiului jugular ✓ Sindromul de condil occipital ✓ Sindromul clivusului ✓ Sindromul sinusului sfenoid • Nevralgii craniene dureroase <ul style="list-style-type: none"> ✓ Nevralgie glosofaringiană ✓ Nevralgie trigeminală
<i>Implicațiile tumorale a sistemului nervos periferic</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia periferică cauzată de tumoră • Plexopatia cervicală • Plexopatia brahială <ul style="list-style-type: none"> ✓ Plexopatia brahială malignă ✓ Plexopatia brahială idiopatică asociată cu boala Hodgkin ✓ Plexopatia lumbosacrală malignă • Neuropatia paraneoplazică periferică dureroasă • Neuropatia senzorială subacută <ul style="list-style-type: none"> ✓ Neuropatia periferică sensomotorie
<i>Sindroame dureroase ale viscerelor și sindroame diverse cauzate de tumori</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sindromul distensiei hepatice • Sindromul medial retroperitoneal • Obstrucția intestinală cronică • Carcinomatoza peritoneală • Durerea perineală malignă <ul style="list-style-type: none"> ✓ Mialgia malignă a planșeului pelvian • Obstrucția ureterică
Sindroame dureroase cronice asociate terapiei cancerului	
Sindroame dureroase după chimioterapie	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatii cronice periferice dureroase • Necroza avasculară a capului femural sau humeral • Plexopatia asociată infuziei intraarteriale • Ginecomastia după hormonoterapie pentru cancerul de prostată
Sindroame dureroase cronice postchirurgicale	<ul style="list-style-type: none"> • Sindromul postmastectomie • Durerea după disecția cervicală radicală • Sindromul posttoracotomie • Umăr postoperatoriu “înghețat” • Sindroame de dureri fantomă <ul style="list-style-type: none"> ✓ Durere fantomă postampuție ✓ Durere fantomă postmastectomie ✓ Durere fantomă anală ✓ Durere fantomă vezicală • Durere de bont • Mialgia malignă a planșeului pelvian
Sindroame dureroase cronice postradioterapie	<ul style="list-style-type: none"> • Tumoare nervoasă periferică indusă de radioterapie • Plexopatii brahiale și lumbosacrale induse de radioterapie • Mielopatia cronică radiațională • Proctite și enterite cronice radiaționale • Sindrom perineal arzător • Osteoradionecroza

Tabelul 7. Factorii care afectează toleranța durerii (12)

Aspecte care scad toleranța durerii	Aspecte care cresc toleranța durerii
Disconfort	Ameliorarea simptoamelor
Insomnia	Somnul
Oboseala	Odihna sau (paradoxal) fizioterapie
Anxietatea	Terapia de relaxare
Frica	Explicații/suport
Supărarea	Înțelegere/empatie
Plictiseala	Diversificarea activităților
Tristețea	Companie/ascultare
Depresia	Ridicarea dispoziției
Introvertia	Înțelegerea semnificației și importanței durerii
Abandonul social	
Izolare mintală	

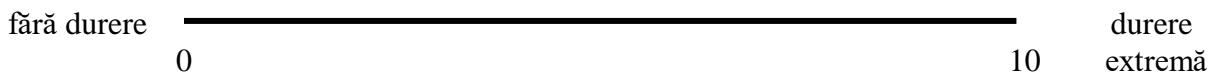
C.2.3.3. Examenul fizic (datele obiective)

Caseta 7. Examenul fizic în durere

- Examenul general (ideal, este necesară o examinare deplină pentru a stabili diagnosticul și cel mai efectiv tratament).
- Evaluarea intensității durerii după scala vizual analogă sau conform scalei ratei numerice.
- Examenul neurologic: distribuția durerii și modificările senzoriale, corelate cu dermatoamele.

Caseta 8. Scala vizual analogă (VAS) (OMS):

Instrucțiuni: se marchează pe linia de mai jos cât de puternică este durerea



Scala ratei numerice (NRS – numerical rating scale):

Instrucțiuni: pe o scală de la 0 la 10 se marchează cât de puternică este durerea

Fără durere = 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 = durere insuportabilă

Scala descrierii verbale:

Instrucțiuni: care este cuvântul care descrie cel mai bine durerea

Fără	Slabă	Moderată	Severă	Insuportabilă
0	(1-3)	(4-6)	(7-9)	(10)

C.2.3.4. Investigații paraclinice

Caseta 9. Investigațiile paraclinice în durere

La mod ideal, este necesară o investigație deplină pentru a stabili diagnosticul și cel mai efectiv tratament.

Investigațiile trebuie limitate la cele care pot oferi informații ce vor influența managementul durerii. Investigațiile de diagnostic (RMN, TC, teste de laborator) sunt justificate atunci când rezultatele lor vor contribui la planul de tratament.

La pacienții cu speranță de viață limitată, când multe investigații de screening sau de rutină pot cauza deranj inutil, investigațiile trebuie limitate la cele care pot avea influență relevantă asupra managementului simptoamelor lor.

C.2.3.5. Criterii de spitalizare

Casetă 10. Criteriile de spitalizare a pacienților cu durere în secția de Îngrijiri Paliative

- Durere nefratabilă.
- Stabilirea dozei optimale de analgezie.
- Aplicarea metodelor invazive de tratare a durerii.
- Dezvoltarea complicațiilor care rezultă din aplicarea metodelor invazive de tratare a durerii.

C.2.3.6. Tratamentul

Scopul unui tratament ideal al durerii în cancer este un pacient fără durere, alert, cu senzoriul nealterat de medicamentele folosite.

Casetă 11. Principii generale de tratament al durerii

- Durerea acută se va trata în mod obișnuit, doar că pacienții din îngrijirea paliativă s-ar putea să necesite analgezice pe o perioadă mai lungă.
- În cazurile în care este posibil, durerea se va trata prin măsuri locale. Dacă durerea este moderată, iar efectele adverse tolerabile, se vor folosi analgezice nonopioide. În cazul durerilor intense se vor folosi opioide.
- Durerea cronică se va trata complex, vizând boala de bază și utilizând orice mijloace: analgezice, anestezice, fizioterapie, psihoterapie, modificarea stilului de viață.
- Selectarea preparatului se va efectua luând în considerație tipul și severitatea durerii, posibilitatea utilizării analgezicelor adjuvante, a combinațiilor de medicamente și necesitatea jugularii cât mai rapide a durerii.
- Tratamentul se va efectua după schema recomandată de OMS: treapta I – nonopioïd (antiinflamator nesteroidian); treapta II – opioid slab (Codeinum, Tramadolumum); treapta III – opioid puternic (Morphinum). Administrarea analgezicelor nonopioide va continua pe parcursul administrării opioidelor, opioidele având o acțiune complementară și permitând micșorarea dozei acestora. Medicamentele vor fi indicate în doze adecvate, în mod individual, per os.

Casetă 12. Principiile managementului durerii la pacienții cu cancer:

- Pacienții trebuie informați și instruiți în privința durerii și managementului ei, precum și încurajați în adoptarea unui rol activ în ameliorarea durerii lor – **nivel de evidență A**.
- În evaluarea durerii unui pacient cu cancer trebuie respectate principiile de tratament menționate în Programul OMS de Ameliorare a Durerii - **nivel de evidență B**.
- Această strategie de tratament trebuie să fie standardul pentru care oricare altă metodă de tratament a durerii la pacienții cu cancer este testată - **nivel de evidență B**.
- Pentru utilizarea corectă a scării OMS de tratare a durerii, analgezicele trebuie selectate în dependență de evaluarea inițială, iar doza trebuie titrată corespunzător rezultatelor reevaluării sistematice și răspunsului la tratament - **nivel de evidență B**.
- Tratamentul pacientului trebuie început reieșind din severitatea durerii și treapta corespunzătoare a scării OMS de tratare a dureri - **nivel de evidență B**.
- Prescrierea analgezicelor trebuie întotdeauna ajustată la creșterea severității durerii - **nivel de evidență B**.
- Dacă durerea crește în severitate și nu este controlată pe treapta corespunzătoare, se avansează către treapta următoare a scării de analgezie. Nu se prescriu alte analgezice de aceiași potență - **nivel de evidență B**.
- Tuturor pacienților cu durere de la moderată la severă, independent de etiologie, trebuie să li se încerce un tratament cu opioide - **nivel de evidență B**.
- Pentru durere continuă se prescrie analgezie “în mod sistematic” și nu “la necesitate” - **nivel de evidență D**

Casetă 13. Principiile care stau la baza tratamentului durerii cronice în cancer

1. Întâia tratamentului este ameliorarea rapidă a durerii și prevenirea recurenței sale.
 2. Tratamentul trebuie adaptat stadiului bolii pacientului.
 3. Tratamentul se bazează pe o evaluare minuțioasă a fiecărei dureri în parte.
 4. Pacientul și rudele acestuia trebuie informate și cooptate în luarea deciziei terapeutice.
 5. Tratamentul analgezic trebuie administrat în mod constant, reevaluările repetitive permit reajustarea să în funcție de evoluția pacientului.
 6. Tratamentul analgezic se administrează în mod sistematic, cu suplimentări la nevoie pentru pusele dureroase, de preferat per os, doza se stabilește individual prin titrare.
 7. Preparatul trebuie ales conform scării de analgezie OMS, individual pentru fiecare pacient în parte.
 8. Terapia analgezică este parte integrantă a planului multidisciplinar de îngrijire holistică și poate implica mai multe modalități de tratament.
- Dacă controlul durerii nu este realizat, este necesară trimiterea fără întârziere către serviciul specializat.

Casetă 14. Principiile programului OMS de ușurare a durerii:

- este esențială evaluarea multidimensională a severității durerii
- se începe cu medicamentul potrivit scării gradului de durere, bazându-se pe rezultatul examinării
- analgezia este indicată în mod sistematic, conform farmacocineticii și formei medicamentoase
- trebuie prescrisă medicația pentru puseul dureros
- laxativele sunt necesare și trebuie prescrise la marea majoritate a pacienților care primesc opioide
- co-analgezicele trebuie luate în considerație și alese conform tipului durerii
- Paracetamolum și/sau antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) trebuie utilizate la toate treptele scării analgezice, numai dacă nu sunt contraindicate
- calea orală de administrare a medicamentelor este cea mai recomandată în durerea cronică din cancer. Opoidul puternic electiv este morphinum

În tratarea durerii la pacienții cu cancer trebuie respectate principiile programului OMS de ușurare a durerii - **nivel de evidență D**

Casetă 15. Managementul non-farmacologic al durerii în cancer

Momente cheie:

1. Specialiștii din domeniul sănătății trebuie să lucreze în parteneriat cu pacientul și îngrijitorul pentru managementul durerii.
2. Durerea totală este un fenomen extrem de complex cu aspecte fizice, psihologice de comportament, cognitive, emoționale, spirituale și interpersonale.
3. Abordarea multidisciplinară efectivă este esențială pentru managementul eficient al durerii în cancer.

Casetă 16. Tratamentul farmacologic al durerii în cancer

1. Selectează analgezicul potrivit
2. Prescrie doza adecvată de medicament
3. Administrează medicamentul pe calea potrivită
4. Respectă intervalul adecvat între doze
5. Previne durerea persistentă și ameliorează durerea de puseu (*breakthrough*)
6. Titrează agresiv doza medicamentului
7. Previne, anticipatează și tratează efectele secundare ale medicamentului
8. Ia în considerație utilizarea succesivă a analgezicelor
9. Utilizează co-analgezicele potrivite

Caseta 17. Modalitățile de tratament a durerii cronice asociate cancerului (18)

- Tratamentul bolii de bază;
- Analgezice;
- Co-analgezice;
- Proceduri anestezice, neurolitice și neurochirurgicale;
- Terapie fizică;
- Modificări ale stilului de viață;
- Tratamentul altor aspecte ale suferinței, care pot cauza sau agrava durerea:
 - ✓ fizice, psihologice, sociale, culturale, spirituale.

C.2.3.6.1. Tratamentul bolii de baza**Tabelul 8. Tratamentul anticancer**

Utilizarea radioterapiei pentru tratarea durerii:	<ul style="list-style-type: none"> • Durerea locală datorită infiltrării tumorale răspunde, în general, la radioterapie locală, independent de tipul histologic sau țesutul de origine al tumorii. • Răspunsul la radioterapie depinde de factori legați atât de tumoră, cât și de radiație. Tumorile cu o dezvoltare rapidă și cele cu aport sanguin bun sunt mai sensibile la radioterapie. • Conceptul de „tumori radiorezistente” are legătură cu radiosensibilitatea cancerului și nu cu radioterapia paliativă. În Îngrijirea Paliativă diminuarea tumorii nu este în mod necesar determinantul major al ușurării durerii. Îngrijirea Paliativă trebuie să utilizeze doza minimă de radioterapie necesara obținerii rezultatului dorit, administrată în număr minim de fracțiuni de tratament. • În radioterapia paliativă doza administrată pentru controlul durerii este de 8 – 20 Gr în 1–4 sesiuni de tratament. • Răspunsul la tratament se manifestă, în general, în 2–4 săptămâni și în cazul dozelor mai mari, chiar și în 1–2 zile.
Radioizotopii	<ul style="list-style-type: none"> • Eficienți în durerea datorată metastazelor osoase care au activitate osteoblastică. • Răspunsul durează 2–4 săptămâni.
Chimioterapie	<ul style="list-style-type: none"> • Depinde de sensibilitatea tumorală la chimioterapie. • Pacienții tineri și cei care au un statut de performanță bun au beneficii mai mari în urma chimioterapiei. • Decizia de începere a chimioterapiei necesită informarea adecvată a pacientului asupra situației medicale și opțiunilor de tratament. • Chimioterapia în Îngrijirea Paliativă trebuie dozată astfel, încât să producă o toxicitate controlabilă și acceptabilă.
Hormonoterapie	<p>Hormoni sexuali:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientele cu cancer mamar răspund la o varietate de tratamente hormonale și antihormonale (Tamoxifenum, Aminoglutetimidum, Progesteron, estrogeni și androgeni). • Pacienții cu carcinom de prostată răspund la orhiectomie, estrogeni, Acetat de ciproteron, analogi LH – RH și există cazuri de îmbunătățire a controlului durerii la pacienții tratați cu progestative. • Cancerul endometrial și un mic grup de cancer renale, răspund la terapia cu progestative.

Nota: Toți pacienții cu dureri greu de controlat prin metode farmacologice legate de metastaze osoase trebuie trimiși la oncologul clinic pentru consultație privind o eventuală radioterapie – **grad de recomandare B**

C.2.3.6.2. Analgezicele

Figura 1. Scara de analgezie OMS

WHO's Pain Relief Ladder

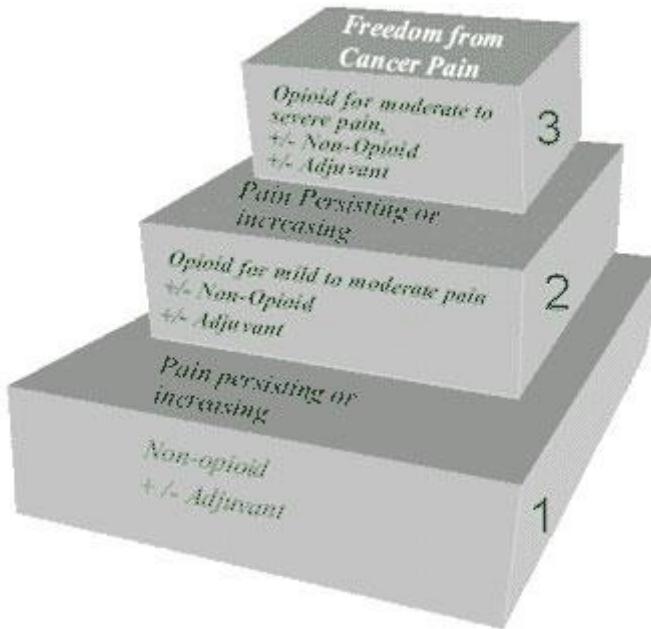


Figura 2. Scara OMS cu schema inclusivă pentru tratamentul durerii în cancer (17)

Durere → Durerea persistă sau se amplifică → Durerea persistă sau se amplifică

Treapta 1 - durere ușoară (VAS < 4) Tratament: non-opioid (AINS) +/- co-analgezice	Treapta 2 - durere moderată (VAS 5 - 6) Tratament: opioid slab +/- non-opioid +/- coanalgezice	Treapta 3 – durere severă (VAS 7 - 10) Tratament: opioid puternic +/- non-opioid +/- coanalgezice
Tratament anticancer acolo unde este posibil sau potrivit: radioterapie, tratament chimioterapeutic, intervenție chirurgicală		
Terapie locală pentru durerile regionale: ex. blocaj de nerv, intervenție chirurgicală, suport fizic		
Alte modalități de terapie: ex. fizioterapie, psihoterapie		
Tratamentul altor aspecte ale suferinței care pot cauza sau agrava durerea: fizică, psihologică, socială, culturală sau spirituală		

Tabelul 9. Treptele de analgezie și medicamentele corespunzătoare (3)

Treapta de analgezie OMS	Scorul pe scara ratei numerice	Analgezicele de elecție
1 <i>(durere ușoară)</i>	<3 din 10	Paracetamol și AINS (ex. Diclofenacum, Ketoprofenum)
2 <i>(durere ușoară până la moderată)</i>	3 – 6 din 10	Opioide ușoare (ex. Codeinum, Dihidrocodeinum, Tramadolum) plus Paracetamolum și AINS
3 <i>(durere moderată până la severă)</i>	>6 din 10	Opioide puternice (ex. Morphinum, Fentanilum) plus Paracetamolum sau AINS

Nota: Tratamentul pacientului trebuie să înceapă cu treapta scării OMS de control a durerii care corespunde severității durerii – **nivel de evidența B**

Tabelul 10. Medicamentele si dozele utilizate în tratamentul durerii conform treptei I a scării de analgezie

Denumirea	Forma medicamentoasă	Doza, doza maximă/zi
<i>Salicilați</i>		
Acidum acetilsalicilicum Diflunisalum	Comprimate Comprimate	300 – 900 mg x 4-6 ori, max. 4 g/zi 250–500 mg x 2 ori, max. 1000 mg/zi
<i>Derivați de paraaminofenol</i>		
Paracetamolum	Comprimate	500 – 1000 mg x 4 ori, max. 4 g/zi
<i>Derivați de acizi propionici</i>		
Ibuprofenum Ketoprofenum Naproxenum	Drajeuri Comprimate, supozitoare Comprimate, supozitoare	200–600 mg x 3-4 ori, max. 2,4 g/zi 50 – 100 mg x 2-3 ori, max. 200 mg/zi 250 – 375 mg x 3 ori, max. 1 g/zi
<i>Derivați de indol</i>		
Indometacinum	Comprimate, supozitoare	25 – 50 mg x 3 ori, max. 150 mg/zi
<i>Derivați de acid acetic</i>		
Diclofenacum Ketorolacum	Comprimate, supozitoare Comprimate, supozitoare, sol. injectabilă	50–100 mg x 3-2 ori, max. 200 mg/zi p/o: 10 mg x 4-1 ori, max. 40 mg/zi i/m: 10-30 mg x 1-4 ori, max. 90 mg/zi
<i>Derivați de oxicami</i>		
Piroxicamum Meloxicamum	Comprimate, sol.injectabilă Comprimate, supozitoare	10 mg x 2 ori, max. 20 mg/zi 7,5 – 15 mg x 1/zi, max. 15 mg/zi
<i>Inhibitori COX-2</i>		
Nimesulidum	Pachete	100 mg x 2 ori, max. 400 mg/zi

Nota: Pacienților care primesc antiinflamatoare nesteroidiene și prezintă risc înalt de complicații gastrointestinale trebuie să li se prescrie profilactic Misoprostolum 800 µg/zi, sau doze standarde de inhibitori ai pompei de protoni, sau doze duble de antagoniști ai receptorilor H₂ histaminergici – **grad de recomandare A**

Tabelul 11. Medicamente, dozaj si efecte în tratarea durerii conform treptei II a scării de analgezie

Medicamentul:	Doza uzuala, doza maximă	Efecte secundare
Codeinum/Dihidrocodeinum*	30–60 mg x 4-6 ori, max. 240–360 mg/zi	Constipație, greață, vomă
Tramadolum	50–100 mg x 4-6 ori, max. 400–600 mg/zi	Greață, vomă, colaps, convulsii, transpirații

Nota: Pentru durerea ușoară până la moderată (scorul 3 - 6 din 10 pe scara vizual analogă sau scara ratei numerice), opioidele ușoare precum Codeinum trebuie prescrise în combinație cu un analgezic nonopioïd – **grad de recomandare D**

Tactica tratamentului conform treptei III a scării de analgezie

Tabelul 12. Administrarea Morphinum și analogilor ei(18)

Doza inițială	<ul style="list-style-type: none"> Pacienții care primesc Morphinum parenteral <ul style="list-style-type: none"> ✓ se înmulțește totalul de mg/zi de Morphinum i/v, i/m sau s/c cu 2, se împarte la 6 pentru aflarea dozei la 4 ore Ex.: Morfinum 10 mg i/v, i/m sau s/c la 4 ore (60 mg/zi) => 120 mg/zi Morphinum per os sau 20 mg p/o la 4 ore Pacienții care primesc Oxicodonum <ul style="list-style-type: none"> ✓ Aceeași doză de Oxicodonum (mg/zi) și Morphinum orală ✓ Ex.: Oxicodonum 10 mg p/o la 4 ore => Morphinum 10 mg p/o la 4 ore Pacienții care primesc Codeinum <ul style="list-style-type: none"> ✓ Se împarte doza de Codeinum (mg/zi) la 6 pentru aflarea dozei de Morphinum/zi ✓ Ex.: Codeinum 60 mg p/o la 4 ore (360 mg/zi) => Morphinum 10 mg p/o la 4 ore Pacienții care nu au primit anterior opioide <ul style="list-style-type: none"> ✓ Se începe cu 10 mg p/o la 4 ore dacă pacientul este mai tânăr de 65 ani <p>Dacă pacientul are peste 65 de ani sau are insuficiență renală, se începe cu 5 mg p/o la 4-6 ore</p>
Frecvența	<ul style="list-style-type: none"> Strict la 4 ore, excepție făcând: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pacienții slăbiți, în vîrstă sau cu insuficiență renală și ✓ Pacienții care au durere severă doar pe timpul nopții
Doza de la ora 02.00	<ul style="list-style-type: none"> Se evită administrarea numai dacă pacientul doarme adânc și nu se trezește cu durere greu de controlat
Durerea de puseu (durerea breakthrough)	<ul style="list-style-type: none"> Este tratată cu o doză de Morphinum în plus, oricând este nevoie, dar nu mai devreme de 1 oră de la doza precedentă de Morphinum administrată Doza este aceeași cu doza de Morphinum la 4 ore (1/6 din doza zilnică)
Durerea incidentă	<ul style="list-style-type: none"> Este tratată la fel ca durerea de puseu, dar se administrează cu 30 minute înainte de factorul care declanșează durerea
Ajustările dozei	<ul style="list-style-type: none"> Dacă prima sau primele doze produc sedare intensă, doza se reduce cu 50% pe o perioadă de test Dacă prima sau primele doze (cu sau fără doza pentru durerea de puseu) produc analgezie slabă sau deloc, se cresc dozele cu 50% (pentru dozele >15 mg) sau 100% (pentru dozele < 15 mg). Este necesară o evidență a dozelor de puseu pentru ajustarea ulterioară a dozei de morphinum: <ul style="list-style-type: none"> ✓ totalul dozelor de puseu (mg/zi) în ziua precedentă se adună cu totalul dozelor fixe (mg/zi) în ziua precedentă pentru aflarea noii doze zilnice a pacientului. Noua doză zilnică obișnuită (mg/zi) se împarte la 6 pentru aflarea noii doze administrate la 4 ore.

Nota: Morphinum orală este recomandată ca terapie de prima linie pentru a trata durerea severă la pacienții cu cancer – **grad de recomandare D**

Pacienții cu durere moderată sau severă în puseu trebuie să primească analgezie pentru puseul dureros – **grad de recomandare D**

Când pentru puseul dureros este utilizată Morphinum, doza constituie a șasea parte din doza zilnică și trebuie ajustată întotdeauna odată cu creșterea dozei zilnice – **grad de recomandare D**

Casetă 18. Convertirea pacientului la compuși de Morphinum cu eliberare continuă

- Când controlul durerii este realizat prin utilizarea Morphinum cu eliberare imediata, trebuie luată în considerație posibilitatea trecerii pacientului la preparate cu eliberare continuă în aceeași doză sumară zilnică – **grad de recomandare A.**
- La transferarea pacientului de la doza de Morphinum cu eliberare imediată la 4 ore la preparate cu eliberare continuă, se începe cu administrarea preparatului cu eliberare continuă la ora când următoarea doză de medicament cu eliberare imediată ar fi trebuit administrată și se discontinuaază medicamentul cu eliberare imediată – **grad de recomandare B.**

Tabelul 13. Administrarea Morphinum cu eliberare continuă (18)

Notă: preparat de 12 și 24 de ore

Pentru preparatul de 12 ore: administrați jumătate din doza de 24 de ore la 12 ore.

Pentru preparatul de 24 de ore: administrați întreaga doză de 24 de ore, în doză zilnică unică.

Doza inițială	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții care primesc Morphinum cu eliberare imediata, soluție sau comprimate <ul style="list-style-type: none"> ✓ aceeași doza ca și doza Morphinum (mg/zi) <ul style="list-style-type: none"> - ex.: Morphinum amestec 50 mg la 4 ore => Morphinum cu eliberare continuă 300 mg/zi • Pacienții care primesc Morphinum parenteral: <ul style="list-style-type: none"> ✓ înmulțiți doza parenterală totală pe 24 de ore cu 2, pentru a obține doza orală totală <ul style="list-style-type: none"> - ex.: Morphinum 20 mg i/v, i/m sau s/c la 4 ore înseamnă 120 mg/zi => Morphinum cu eliberare continuă 240 mg/zi • Pacienți care primesc Oxicodon: <ul style="list-style-type: none"> ✓ aceeași doza ca și doza Morphinum (mg/zi) <ul style="list-style-type: none"> - ex.: Oxicodonum 10 mg p/o la 4 ore înseamnă 60 mg/zi => Morphinum cu eliberare continuă 60 mg/zi • Pacienții care primesc Codeinum: <ul style="list-style-type: none"> ✓ se împarte doza totală pentru 24 de ore de Codeină la 8 pentru a se obține doza totală de Morphinum <ul style="list-style-type: none"> - ex.: Codeinum 60 mg p/o la 4 ore înseamnă 360 mg/zi => Morphinum cu eliberare lenta 45 mg/zi • Pacienții care nu primesc opioide: <ul style="list-style-type: none"> ✓ se utilizează inițial soluția de Morphinum cu eliberare imediată.
Puseul dureros (breakthrough)	<ul style="list-style-type: none"> • Se tratează cu Morphinum cu eliberare imediata, soluție sau comprimate, de câte ori puseul dureros reapare <ul style="list-style-type: none"> ✓ doza este administrată la 4 ore, adică o treime din doza de 12 ore sau o șesime din doza de 24 de ore <ul style="list-style-type: none"> - ex.: Morphinum cu eliberare continuă 20 mg/12 ore (sau 40 mg/24 de ore) este echivalent cu 7 mg la 4 ore => doza de Morphinum cu eliberare imediata pentru puseul dureros este de 7 mg - ex.: Morphinum cu eliberare continuă 100 mg/12 ore (sau 200 mg/24 de ore) este echivalentă cu 33 mg la 4 ore => doza de Morphinum cu eliberare imediata pentru puseul dureros este de 30 mg - ex.: Morphinum cu eliberare continuă 300 mg/12 ore(sau 600 mg/24 ore) este echivalent cu 100 mg la 4 ore => doza de Morphinum cu eliberare imediata pentru puseul dureros este de 100 mg

Durere incidentă	<ul style="list-style-type: none"> Este tratata la fel ca durerea breakthrough (puseul dureros)
Ajustările dozei	<ul style="list-style-type: none"> Este necesară o evidență a dozelor de puseu pentru ajustarea dozei: <ul style="list-style-type: none"> ✓ totalul dozei pentru puseu (mg/zi) se adună cu totalul dozei fixe (mg/zi) pentru aflarea noii doze administrate la 24 de ore.

Tabelul 14. Dozele de conversie de la Morphinum orală la Fentanilum transdermal

Morphinum orală în 24 de ore (mg/zi)	Fentanilum transdermal (µg/oră)
< 90	25
90 – 134	25
135 – 189	50
190 – 224	50
225 – 314	75
315 – 404	100
405 – 494	125
495 – 584	150
585 – 674	175
675 – 764	200
765 – 854	225
855 – 944	250
945 – 1034	275
1035 - 1124	300

Nota: La conversia de la un opioid la altul, sunt esențiale evaluările și reevaluările repetitive ale eficacității și efectelor adverse. Poate fi necesară titrarea dozei în concordanță cu nivelul de control al durerii și efectele adverse

Caseta 19. Indicații de folosire a Metadonum

- efecte adverse severe/intolerabile la Morphinum, indiferent de doză, ex.: sedare, halucinații, disforie, delir, mioclonii, hiperalgezie
- ca o alternativă a Morphinumepidurale în doza mică sau dacă aceste efecte complică utilizarea epidurală a Morphinum
- durere crescândă în ciuda dozelor tot mai mari de Morphinum limitate de efectele adverse
- durerea neuropată din cancer care nu răspunde la un regim tipic de AINS, Morphinum, Amitriptilinum și Valproatun natrii
- insuficiență renală, unde poate fi folosită ca medicament de elecție, deoarece metabolismul și excreția sa nu sunt afectate de aceste circumstanțe
- pacienți cu prognostic mai mare de 10 zile

Caseta 20. Inițierea tratamentului cu Metadonum

- Inițierea tratamentului - 2,5 – 3 mg la 6 ore
- Pentru puseu dureros se administrează Paracetamolum 1g
- Nivel plasmatic constant se atinge într-o săptămână
- După o săptămână se trece la administrarea Metadonum la 12 ore
- Când se trece la administrare la 12 ore se poate administra pentru puseu dureros Metadonum 1/8 din doza zilnică, dar intervalul între doze pentru puseu trebuie să fie de minim 3 ore
- Dacă după 3 zile de la începerea tratamentului durerea nu este controlată, se poate trece la administrarea de 5 mg la 8 ore și Paracetamolum 1g la nevoie urmând ca după încă 4 zile, dozele să se spațieze la 12 ore și să se introducă Metadonum 1/8 din doza zilnică pentru puseul dureros

- Nu mai mult de 3-4 doze suplimentare/zi
- În general, dacă pacientul necesita mai mult de 2 doze suplimentare de Metadonum, este necesara creșterea dozei de fond a Metadonum
- Dozele de fond nu se cresc mai repede de 7 zile
- Creșterile se fac cu 25-30%

Important: în fișa pacientului, precum și în planul de tratament la domiciliu, să fie explicit menționată doza recomandată de Metadonum, ora de administrare, doza pentru puseul dureros și de câte ori are voie să o ia în 24 de ore.

Casetă 21: Trecerea de la Morphinum la Metadonum

- **Se aplică strategia Stop - Inițiază** (Morphinum se oprește total)
- **Se calculează doza echivalentă de Metadonum**

Echivalență în dependență de doza:

Morphinum orală : Metadonum orală

- 4:1 (la doza < 90 mg Morphinum zilnic)
- 8:1 (la doza de 90 – 300 mg Morphinum zilnic)
- 12:1 (la doza de 300 – 1000 mg Morphinum zilnic)
- 20:1 (la doza > 1000 mg Morphinum zilnic)

Atenție: Referința de mai sus se referă la dozele de Morphinum administrate pe cale orală.

Echivalență între calea orală și parenterală de administrare este de 2:1

Morphinum orală : Morphinum parenterală = 2:1

- **Se calculează doza de opt ore de Metadonum** (divizează doza zilnică la 3 pentru a afla doza de 8 ore)
- **Se calculează doza de puseu** (1/8 din doza zilnică, dar nu mai frecvent de 3 ori pe zi, cu interval de minim 3 ore)

Nota: La conversia de la un opioid la altul, sunt esențiale evaluările și reevaluările repetitive ale eficacității și efectelor adverse. Poate fi necesară titrarea dozei în concordanță cu rezultatele evaluării durerii și efectele adverse

Casetă 22. Reguli de conversie de la Morphinum la Metadonum

1. Se calculează doza echivalentă de Metadonum necesară conversiei conform tabelului
2. În primele 5 zile de trecere de la Morphinum la Metadonum, doza se administreză la 8 ore
3. Din ziua a 6-a, prizele se spațiază la 12 ore
4. Doza pentru puseul dureros este de 1/8 din doza zilnică
5. Aceasta doză trebuie să fie administrată cu un interval de minim 3 ore între doze
6. Evaluarea pacientului se face la 5 zile pentru că atunci se consideră că concentrația plasmatică a atins un nivel stabil
7. Doza cu care se continuă se calculează ca o valoare medie a dozelor folosite în zilele 4 și 5.
8. Dacă este nevoie de doză suplimentară se folosește doza de 1g de Paracetamol
9. Numărul dozelor de puseu nu pot să depășească 3 doze

Casetă 23. Trecerea de la Metadonum la Morphinum

- Se calculează doza echivalentă de Morphinum orală prin înmulțirea dozei zilnice de Metadonum cu 1,5
- Doza obținută se împarte la 2 pentru a calcula doza de Morphinum parenterală pe zi
- Doza de Morphinum parenterală zilnică se împarte la 6 pentru a calcula doza de 4 ore (aceasta va fi și doza de puseu)

Casetă 24. Reguli de conversie de la Metadonum la Morphinum

1. Doza echivalentă de Morphinum orală se calculează prin înmulțirea dozei de Metadonum cu 1,5
2. Doza de Morphinum parenterală se calculează prin împărțirea dozei orale la 2
3. Doza parenterală se administrează la 4 ore interval
4. Doza de puseu în cazul Morphinum este 1/6 din doza zilnică necesară

Casetă 25. Trecerea de la un analgezic treapta II la Metadonum

- oprim în totalitate administrarea de Tramadol
- începem tratamentul cu Metadonum ca și în cazul pacienților opioid-naivi (vezi glosarul de termeni)

Nota: La conversia de la un opioid la altul, sunt esențiale evaluările și reevaluările repetitive ale eficacității și efectelor adverse. Poate fi necesară titrarea dozei în concordanță cu gradul de control al durerii și efectele adverse

Casetă 26. Reguli pentru conversia de la un analgezic de treapta II la Metadonum

1. La trecerea pacientului de pe treapta II pe treapta III de analgezie este necesară reevaluarea completă și corectă a durerii (inclusiv componenta psihologică)
2. În cazul trecerii de la un medicament de treapta a II la Metadonum se oprește total opioidul slab folosit până în acel moment
3. Dozarea Metadonum se face ca și în situația pacienților opioid naivi
4. Este interzisă categoric asocierea medicației de treapta a II cu cea de treapta III
5. În puseele dureroase, dacă este necesar se administrează medicație de pe treapta I de analgezie și în special se recunoaște eficiența Paracetamolului în doza de 1g
6. După primele 7 zile când s-a realizat concentrația plasmatică stabilă se folosește doza de puseu de 1/8 din doza zilnică

Tabelul 16. Rata de conversie a Metadonum

Doza orala totală zilnică a Morphinum	Necesarul estimat al Metadonum orale zilnice exprimat ca procent al dozei totale zilnice a Morphinum
< 100 mg	De la 20% la 30%
De la 100 la 300 mg	De la 10% la 20%
De la 300 la 600 mg	De la 8% la 12%
De la 600 la 1000 mg	De la 5% la 10%
> 1000 mg	< 5%

Tabelul 17. Dozele echivalente aproximative ale opioidelor de treapta III

<i>Opioid</i>	<i>Calea</i>	<i>Perioada</i>	<i>Opioid naiv</i>	<i>Doza tipică de start</i>	<i>Doza de creștere (mg)</i>					<i>Potența relativă a Morphinorale în 24 ore</i>
Morphinum	orala	4 ore	5 mg	10 mg	15	20	30	45	60	1
Morphinum (cu eliberare continuă)	orala	12 ore	15 mg	30 mg	45	60	90	135	180	1
Morphinum	s/c	4 ore	2.5 mg	5 mg	7.5	10	15	22.5 (25)	30	2
Morphinum	Infuzie s/c continuă	24 ore	15 mg	30 mg	45	60	90	135	180	2
Fentanilum	emplastru	-	$\leftarrow 25 \mu\text{g}/\text{h} \rightarrow$				50 $\mu\text{g}/\text{h}$	75 $\mu\text{g}/\text{h}$	100 $\mu\text{g}/\text{h}$	150
Fentanilum	Infuzie s/c continuă	24 ore	0.2 mg	0.4 mg	0.6 (0.5)	0.8 (0.75)	1.2 (1)	1.8 (1.5)	2.4 (2)	150

N.B. La conversia între opioidele puternice pot avea loc variații considerabile între pacienți

- Întotdeauna reevaluatează atent pacientul și anticipatează necesitatea titrării dozei spre creștere sau scădere.
- La conversia de la un opioid mai puțin sedativ (Fentanilum) spre Morphinum la dozele de 180 mg Morphinum orală în 24 de ore sau mai mult, ia în considerație necesitatea reducerii dozei Morphinum cu până la 30% (chiar mai mult la doze mai mari), deoarece efectele sedative pot fi mult mai pronunțate pentru o doză “echianalgezică”.
- Toleranța intermedicamenteasă incompletă poate fi observată între oricare două opioide la doze mai înalte decât cele date în tabele; ia în considerație necesitatea reducerii dozei noului opioid cu până la 30 – 50%.

Rata potenței

Ia în considerație că sunt menționate ratele de potență și nu ratele echivalenței. Ex:

- Morphinum s/c 2:1 Morphinum orală
- Morphinum s/c este de două ori mai potentă decât oral
- Morphinum s/c 1mg \approx Morphinum orală 2mg

Tabelul 18. Echivalența aproximativă a analgezicelor orale față de Morphinum^a (17)

Analgezic	Rata de potență cu Morphinum	Durata acțiunii (ore)^b
Codeinum DihidroCodeinum	1/10	3-6
Petidinum	1/8	2-4
Tramadolum	1/5 ^c	4-6
Metadonum	5 – 10 ^d	8 - 12
Buprenorfina (s/l)	60	6 - 8
Fentanilum (t/d)	100 – 150 ^e	72

^a multiplicați doza de opioid cu potență pentru a determina doza echivalentă de Morphinum sulfat

^b în funcție de severitatea durerii și de doză, adesea cu efect prelungit la cei vârstnici și la cei cu disfuncție renală

c Tramadolumul este relativ mai potent peroral datorită biodisponibilității înalte; rata de echivalență cu Morphinum parenteral este 1/10

d Metadonul, o doză unică de 5 mg este echivalentă cu 7,5 mg de Morphinum; oricum, datorită faptului că timpul de înjumătățire plasmatic este lung și datorită afinității pentru un spectru larg de receptori în administrare repetată, potența ei este mult mai mare decât cea prezentată anterior

e datele producătorilor din Marea Britanie și Germania

Notă: În prezența funcției renale reduse, toate opioidele trebuie folosite cu precauție și în doze sau/și frecvențe de administrare reduse – **grad de recomandare C**

Tabelul 19. Întreruperea tratamentului cu opioide (14)

Metoda de întrerupere	Motivele	Acțiunile
Întrerupere imediată	Abatere privind drogurile sau falsificare a prescripțiilor; Pericol pentru pacient, ex.: legat de lucru, operarea mașinăriilor, încercare de suicid; Amenințări în incinta cabinetului de consultații;	Anularea prescrierilor ulterioare de opioide
Întrerupere rapidă	Dezacord cu planul de evaluare sau tratament (ex.: teste, consulturi, vizite); Abuz de medicamente Comportament neadecvat : focusarea pe opioide, cerere pentru suplimentare precoce, solicitări sau vizite multiple, probleme de prescripție, utilizarea ilicita a substanțelor	Conversia medicamentelor utilizate la echivalentul de Morphinum conform tabelului de echivalență. Apoi ajustarea în continuare a dozei : reduceti cu 25% fiecare 3-7 zile (reducerea de 20% este la fel acceptată)
Întrerupere lentă	Lipsa beneficiului (când opioidele sunt utilizate ca tratament de încercare) <ul style="list-style-type: none"> • Toxicitate inducă de opioide/hiperalgezie • Dozare excesivă: Morphinum > 180 mg/zi, Metadonul > 40 mg/zi 	Conversia medicamentelor utilizate la echivalentul de Morphinum conform tabelului de echivalență. Apoi ajustarea în continuare a dozei: reduceti cu 10% din doză fiecare săptămână până când rămâne 20% din doză. Reduceti ultimale 20% rămase cu 5% din doză fiecare săptămână până la sfârșit sau până la atingerea scopului

C.2.3.6.3. Co-analgezicele

Casetă 27. Glucocorticosteroizi. Indicațiile pentru utilizarea glucocorticosteroizilor ca analgezice adjuvante:

Neurologice:

- Presiune intracraniană crescută
- Compresie medulară
- Compresie pe nerv sau infiltrare de nerv

Metastaze osoase

Întinderi capsulare

Metastaze hepatice, alte metastaze viscerale

Infiltrația țesutului moale

Tumori cap și gât, tumori pelviene și abdominale

Obstrucție vasculară

Obstrucție de vena cavă, limfedem

Metastaze la nivelul articulațiilor (injectare intraarticulară)

Tenesme (supozitor rectal sau clismă)

Boli maligne hematologice

Tabelul 20. Preparate de glucocorticosteroizi:

	Hidrocortizon	Prednisolon	Dexametazonă
Doza echivalentă aproximativă (efect glucocorticoid)	120 mg	30 mg	4 mg
Efect mineralocorticoid	++	+	-

Tabelul 21. Neuroleptice

Indicații	Medicament	Mod de administrare	Doza de start (mg/zi)	Doza zilnică uzuală (mg/zi)
Durere complicată cu delir sau greață; Durere neuropată refractoră	Haloperidolum	fiecare 6-12 ore	2	2-10, max. 20
	Levomepromazinum	fiecare 6 ore	25	25-50, max. 100

Nota: Pacienților cu dureri neuropate trebuie administrate un antidepresant triciclic (ex.: Amitriptilinum sau Imipraminum) sau un anticonvulsant (ex.: Gabapentină, Carbamazepină sau Fenitoină) cu monitorizarea atentă a efectelor adverse – **grad de recomandare A**

Tabelul 22. Progestativele (indicațiile, doza și efectele secundare ale progestogenilor în durerea cauzată de cancer):

Indicațiile	Dozele	Efectele secundare
cancer mamar	Medroxiprogesteronum acetatum	Greață, vomă, retenție de fluide, edem, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, hemoragii vaginale
cancer de prostată	200 – 500 mg/zi sau Megestrolum acetatum 160 mg/zi	
cancer endometrial		
cancer renal		

Tabelul 23. Anxioliticele (12)

Medicament	Timp acțiune	Doza inițială	Doze uzuale	Calea administrării
Benzodiazepinele				
Midazolamum	foarte scurt	5–10 mg	10 mg pe noapte; 2 ori/zi sau la necesitate	i/v, s/c
Alprazolamum	scurt	250µg	250µg 2-3 ori/zi	p/o, s/l
Oxazepamum	intermediar	10–15 mg	10 mg 2–3 ori/zi	p/o
Lorazepamum	intermediar	1–2 mg	1–2 mg x 2-3 ori/zi	p/o, s/l, i/v, i/m
Diazepamum	lung	2–10 mg în bolus	2, 5–10 mg pe noapte, 2-3 ori/zi sau la necesitate	p/o, i/m, i/v, p/r
Clonazepamum	lung	0,5 – 1 mg	0,5 – 1 mg pe noapte, în creștere cu 0,5 mg la 3-5 zile	p/o
Nebenzodiazepinele				

Buspironum*		5 mg x 2-3 ori/zi	Creștere până la 10 – 20 mg/zi în 3 doze	p/o
-------------	--	-------------------	--	-----

Nota: * Instalarea efectului la Buspironum – după 2-4 săptămâni

Tabelul 24. Antagoniști ai receptorilor NMDA – ketamina (I2)

Per os	<ul style="list-style-type: none"> • Doza inițială 2- 25 mg 3-4 ori pe zi și la nevoie (echivalentul a 0,4-5 mg s/c) • Doza se crește treptat la 6-25 mg, doza maximă p/o acceptabilă este 200 mg de 4 ori pe zi • Administrați doze mai mici mai frecvent dacă apar efecte psihomimetice sau sedare ce nu cedează la reducerea opioidului
Infuzie subcutană continuă	<ul style="list-style-type: none"> • Doza inițială 0,1 - 0,5 mg/kg/oră, tipic 150 – 200 mg/24 ore • Doza se crește cu 50 – 100 mg/24 ore; doza maximă acceptabilă este de 2,4 mg/24 ore

Tabelul 25. Miorelaxantele centrale

Medicament	Doza inițială	Suplimentare	Efecte secundare	Interacțiuni medicamentoase	Contraindicații si precauții
Baclofenum	5 mg de 2 sau 3 ori/zi	Creștere cu 5 mg/doza la fiecare 1-4 săptămâni în funcție de toleranță; maxim 80 mg/zi	Somnolență, amețelă, ataxie, dependență	Potențează deprimantele SNC, antidepresantele	Retragere progresivă; reducere de doză în insuficiența renală

Tabelul 26. Antidepresantele (13):

Medicament	Doza inițială	Suplimentare	Efecte secundare	Interacțiuni medicamentoase	Contraindicații si precauții
Amitriptilinum Desipramina Imipramina Nortriptilina	10-25 mg	Se crește cu 10-25 mg la 3 -5 zile în funcție de toleranță. Persoanele vârstnice: se începe cu 10 mg Maxim 150-200 mg/zi	Xerostomia, hipotensiunea ortostatică, aritmia, creșterea în greutate, somnolență	Cresc efectele pe SNC ale medicamentelor adrenergice și antiholinergice	Contraindicații la pacienții cu glaucom sau hipertrrofie de prostată
Trazodonum	50 mg	Creștere cu 50 mg la 1-4 săptămâni până la 200-300 mg/zi în funcție de toleranță	Somnolență, greață și vomă, cefalee, xerostomie, aritmie	Potențează efectul deprimant pe SNC	
Paroxetinum	10-30 mg	Suplimentare cu 10-20 mg o dată la fiecare 1-4 săptămâni până la 40 mg/zi în funcție de toleranță. Dozele se reduc în insuficiențe hepatice, renale și la vârstnici	Greață, vomă, cefalee, insomnie, somnolență, xerostomie	Inhibă citocromul P-450	
Venlafaxinum	37,5mg x 2 ori/zi	Se începe cu 37,5 mg/zi. Suplimentare după 1 săptămână la 75 mg OD în funcție de toleranță, maxim 350 mg. În insuficiența renală, dozele se reduc cu 25-50% din doză	Greață, vomă, astenie, anorexie, amețeli	Multiple	

Tabelul 27. Anestezice locale (13)

Medicament	Doza inițială	Suplimentare	Efecte secundare	Interacțiuni medicamentoase	Contraindicații și precauții
Mexiletinum	50 mg x 3 ori/zi	Creștere cu 50 mg/zi la fiecare 3-7 zile, în funcție de toleranță maxim 10 mg/kcorp/zi. Titrarea în dependență de funcția hepatică	Greață, vârsături, amețeli, palpații, aritmii	Opioide orale si antimuscarinice - absorbție întârziata, descreștere de concentrație plasmatică în asociere cu Rifampicina și Fenitoina. Aritmii la asociere cu proaritmice (antidepresante)	Bloc A-V grad II-III, blocaj bi- și trifascicular, aritmii severe

Tabelul 28. Anticonvulsivantele

Medicament	Doza inițială	Suplimentare	Efecte secundare	Interacțiuni medicamentoase	Contraindicații și precauții
Acidum valproicum	10-15 mg/kg/zi în 1-3 doze	Creștere cu 5-10 mg/kg/săpt., maxim 60 mg/kg/zi în 3 doze	Sedare, oboseală, agitație, greață și vomă, diaree, aplazie de măduvă osoasă	Asociere de două și mai multe anticonvulsivante duce la creșterea toxicității; Cimetidina inhibă metabolismul, antiviralele cresc concentrația plasmatica, antipsihoticele antagonizează efectul.	Contraindicații la pacienții cu disfuncții hepatice
Carbamazepin um	100 mg 2 ori/zi	Se crește cu 100 mg la 3zile, în funcție de efectele secundare Doza maximă: 1200 mg/zi	Sedare, cefalee, diplopie, greață, vârsături, anemie aplastică, hepatotoxicitate	Diminuează efectul Tramadolumului și Metadonum; accelerează metabolismul Doxiciclinum, Warfarinum, etc. (vezi ghidul)	Contraindicații la bolnavii cu afecțiuni ale măduvei osoase sau a ficatului
Clonazepamum	0,5 mg 1-2 ori/zi	Suplimentare cu 0,5 mg la fiecare 1-4 zile în funcție de toleranță, maxim 8 mg/zi	Somnolență, dependență psihică, ataxie	Potențează deprimarea SNC	Întreruperea bruscă cauzează abstinenta
Gabapentinum	100 mg 3 ori/zi	Creștere cu 100 mg TID la 3-5 zile în funcție de toleranță, maxim 3000 mg/zi	Somnolență, amețeli, oboseală, edem	Rar	
Fenitoïnum	100 mg 3 ori/zi	Doza de menținere este de 300 -400 mg/zi în funcție de nivelul plasmatic, este recomandată monitorizarea funcției ficatului	Ataxie, oboseală, confuzie, miocloni, cefalee, disfuncții hepatice, nistagm, nervozitate	Multiple	Contraindicații în afecțiuni hepatice severe

Tabelul 29. Bisfosfonați. (13)

Recomandări și comentarii	Clodronat	Pamidronat
Doza inițială	(a) 1500 mg sau (b) 300 – 600 mg zilnic pentru 5 zile	30 – 90 mg
Doza maximă recomandată	1500 mg i/v / tratament	90 mg i/v / tratament
Instalarea efectului	<2 zile	<3 zile
Efect maxim	3 – 5 zile	5 – 7 zile
Durata medie a efectului	(a) 2 săptămâni (b) 3 săptămâni	4 săptămâni
Reinstalează normocalcemia	40 – 80%	70 – 90%
Tratamentul peroral	efectiv	Efectiv, dar intoleranță gastrointestinală frecventă
Tactica ulterioară	la răspuns inițial inadecvat se repetă după 5 zile	la răspuns inițial inadecvat se repeta după 7 zile
Tratament de susținere	Se menține normocalcemia cu capsule de Clodronat de sodiu, 1600 mg (400 mg x 4) p/o x 1 pe zi sau 800 mg (400 mg x 2) x 2 ori/zi. În insuficiență renală doza p/o trebuie înjumătățită la 800 mg/24 ore	Se repetă la 3-4 săptămâni în dependență de calciul plasmatic*

Nota: * vezi tabelul 31 pentru determinarea dozei de Pamidronat în funcție de hipercalcemie.

Bifosfonați trebuie considerați ca parte a regimului terapeutic pentru tratarea durerii la pacienții cu boala metastatică osoasă – **grad de recomandare B.

Tabelul 30. Doza Pamidronatului i/v în funcție de nivelul hipercalcemiei (13)

Concentrația calciului plasmatic (mmol/l)	Doza Pamidronatului (mg)
<3	30
3 – 3,5	30 – 60
3,5 - 4	60 – 90
>4	90

C.2.3.6.4. Proceduri anestezice, neurolitice și neurochirurgicale

Caseta 28. Intervențiile anestezice.

Intervențiile precum blocajul plexului celiac și administrarea opioidelor neuraxial trebuie utilizate pentru îmbunătățirea controlului durerii și a calității vieții la pacienții cu durere greu de controlat în cancer – **grad de recomandare B**

Oricare pacient cu durere greu de controlat în ciuda tratamentului optimal sistemic/oral trebuie consultat de un anestezilog cu experiență în controlul durerii pentru a se găsi intervenții corespunzătoare. Beneficiarii cei mai frecvenți sunt pacienții cu boli avansate local, cu durere neuropată sau durere marcată la mișcare

Tabelul 31. Procedurile anestezice, neurolitice și neurochirurgicale în tratarea durerii:

Procedura	Aplicarea
Infiltrația locală a anestezicului	Metastazele osoase dureroase Durere miofascială Neurinoame
Blocaje nervoase periferice	Nervi spinali Nervi autonomi
Blocaje nervoase intraspinale	Epidurale Subarahnoidiene Neurolize (cu etanol sau fenol)
Proceduri neurochirurgicale	Cordotomie anterolaterală, rizotomie

Notă: Pentru pacienții cu cancer în stadiu avansat blocajele neurolitice și procedurile neurochirurgicale au fost, în general, înlocuite cu terapia opioidă spinală și blocajele anestezice spinale.

C.2.3.6.5. Terapia fizică

Caseta 29. Terapii fizice pentru tratarea durerii

- Chirurgie
- Terapie prin căldură
- Terapie prin frig
- Terapie electrică:
 - ✓ TENS
 - ✓ Tratament neurostimulator
- Iritante topice
- Acupunctura
- Terapie mecanică
 - ✓ masaj
 - ✓ exerciții terapeutice
 - ✓ manipulare
 - ✓ aparete de suport a mobilității
 - imobilizare

C.2.3.6.6. Modificări ale stilului de viață și a mediului

Caseta 30. Modificări ale stilului de viață și a mediului:

Evitarea activităților care precipită durerea

Imobilizarea părții dureroase

- brâu cervical
- corset chirurgical
- eșarfă
- chirurgie ortopedică

Scaun cu rotile

Scripete

C.2.3.6.7. Tratamentul altor aspecte ale suferinței

Tabelul 32. Tratamentul suferinței psihologice

General	<ul style="list-style-type: none"> • abordare atentă, fără grabă, plină de compasiune și înțelegere • comunicare bună • asigurare asupra continuării îngrijirii • respectarea persoanei și a individualității • implicarea în tratament și îngrijire, păstrarea sentimentului de control • stimularea pacienților de a discuta despre temerile legate de suferința viitoare și prognostic
Durerea	<ul style="list-style-type: none"> • controlul durerii
Fizic	<ul style="list-style-type: none"> • controlul simptoamelor fizice
Social	<ul style="list-style-type: none"> • abordarea aspectelor sociale • încurajarea sprijinului social disponibil, facilitarea utilizării resurselor sociale • asigurarea de sprijin pentru familie și îngrijitori • asistarea în aspecte legale și financiare
Cultural	<ul style="list-style-type: none"> • respectarea diferențelor culturale • depășirea barierelor lingvistice
Spiritual	<ul style="list-style-type: none"> • abordarea necesitațiilor religioase sau spirituale
Psihologic	<ul style="list-style-type: none"> • sprijin psihologic general • oferirea de informații • grupuri de sprijin • relaxare • meditație • hipnoză • antrenarea capacitatei de adaptare • terapia cognitivă • anxiolitice, antidepresante • psihoterapie • biofeedback • terapie cognitiv - comportamentală

Casetă 31. Spiritualitatea, experiența subiectivă și semnificația

Mesaje cheie:

- Cancerul poate destabiliza viața pacienților în sensul autoidentității, sistemelor de valori și locului în lume.
- Indivizii necesită o semnificație pentru viață și stabilirea unei conexiuni cu viața pentru a face față cerințelor tratamentelor agresive sau invazive.
- Pacienții trăiesc o „chemare existențială” a cancerului ca un tip de durere care poate fi mai mare decât durerea fizică.
- Pacienții apreciază profesioniștii care adoptă o atitudine holistică asupra tratamentului și sunt competenți de a face față (și sunt capabili să comunice despre) impactul spiritual, psihologic și emoțional al durerii.

C.2.3.6.8. Managementul durerii necontrolate (ne-tratabile) în cancer

Casetă 32. Greșeli în controlul durerii în cancer

- Diferențiere greșită între durerea cauzată de cancer și durerea asociată altor cauze.
- Neevaluarea și neutratarea fiecărei dureri individual.
- Ignorarea măsurilor nemedicamentoase, în special în cazul spasmelor musculare.
- Evitarea folosirii unui AINS în combinație cu un opioid.
- Necunoașterea co-analgezicelor, în special a antidepresantelor și antiepilepticelor.
- Atitudine neglijentă față de ora de administrare și neinformarea pacientului și a familiei.
- Trecerea la un analgezic alternativ înainte de a optimiza doza și perioada de administrare a analgezicului anterior.
- Combinarea neadecvată a analgezicelor, ex.: două opioide slabe sau un opioid slab și unul puternic.
- Prescrierea unui agonist-antagonist mixt ca Pentazocinum concomitent cu Codeinum sau Morphinum.
- Ezitarea în prescrierea Morphinum.
- Trecerea de la un alt opioid puternic la o doză greșită de Morphinum.
- Reducerea intervalului dintre administrări în loc de a crește doza.
- Administrarea parenterală atunci când este posibilă administrarea orală.
- Monitorizarea și controlul neadecvat al efectelor adverse, mai ales a constipației.
- Lipsa atenției vizavi de problemele psiho-sociale.
- Comunicarea neadecvată cu pacientul.

Casetă 33. Recomandări pentru comunicare efectivă

Mesaje cheie:

- O comunicare bună cu pacientul și îngrijitorul se instalează când:
 - Se produce la nivelul lor de înțelegere;
 - Nu reprezintă o atitudine de „patronare”;
 - Este liberă de jargon;
 - Personalul medical cunoaște bine pacientul și îngrijitorul, și ascultă activ.
- O proastă comunicare între pacient și personalul medical poate duce la o examinare clinică și o raportare incompletă a durerii de către pacient.
- Evaluarea și managementul durerii, trebuie discutate la o etapă cât mai precoce a bolii.
- Pacienții sunt mai deschiși în a discuta durerea lor atunci când le sunt oferite strategii de a o face: aceasta poate include agenda și oportunitatea de a discuta cu alții pacienți.

C.2.3.6.9. Efectele adverse ale tratamentului durerii

Tabelul 34. Efectele secundare ale AINS (12)

De Tip A – previzibile, dependente de doză	
Gastrointestinale	Dispepsie, hemoragie, eroziune, ulcerație, constipație
Hemostază	Inhibarea agregării trombocitare (reversibilă)
Renale	Retenția de fluide, blocaj renal, nefrita intersticijală
Hepatice	Nivel enzimatic crescut
De Tip B – imprevizibile, independente de doză	
Hipersensibilitate	Reacțiile alergice
Neurologice	Cefalee, somnolentă, confuzie, amețeală, agitație
Cutanate	Irității cutanate
Hematologice	Trombocitopenie, agranulocitoză, aplazie medulară

Tabelul 35. Efecte adverse în timpul tratamentului cu Morphinum

Faza de titrare	Permanente
Greață	Constipația
Voma	Sedarea
Constipația	Xerostomia
Sedarea	Halucinațiile
Xerostomia	Hiperalgezia, alodinia
Pruritul	Miocloniile
Depresia respiratorie	Deficiențele cognitive
	Depresia respiratorie

Tabelul 36. Dezavantajele și efectele adverse ale administrării intratecale a Morphinum

<i>Legate de procedură</i>	<ul style="list-style-type: none"> Anestezie, hemoragie, infecție, leziuni ale nervilor Costul cateterului, rezervoarelor, pompelor
<i>Legate de Morphinum</i>	<ul style="list-style-type: none"> Efecte secundare centrale: depresie respiratorie, sedare, vomă Efecte secundare sistemice: constipație, retenție urinară Prurit Dizestezie, mioclonii
<i>Legate de cateter</i>	<ul style="list-style-type: none"> Obstrucție: blocaj, fibroză epidurală Deplasare, migrare, deconectare Infecție Scurgere LCR (Subarahnoidiană) Durere radiculară (epidurală)

Nota: Managementul efectelor secundare – subiect al protocolelor aparte

Tabelul 37: Efectele adverse ale Metadonum

Metadonum are efecte adverse similare cu ale Morphinum:

Tip de efect advers	Efectul advers	Combaterea efectului advers
Tranzitorii	Halucinațiile Grețuri, vome	Haloperidolum 2,5-5 mg Metoclopramidum 10 mg cu 30 minute înainte de administrarea Metadonum
Permanente	Constipația – mai redusă decât la Morphinum Xerostomia	Extract de sena x 2/zi, Bisacodilum 5 mg/zi Igiena cavității bucale, hidratare
Ocazionale	Pruritul	✓ H ₁ antihistaminice

		✓ schimbarea preparatului
Altele	Miocltonii	✓ se reevaluatează doza, posibil semn de supradoxozare;
	Depresie respiratorie	✓ eventual o Benzodiazepină
	Sindrom de QT prelungit	✓ se reevaluatează doza ✓ se evaluatează factorii de risc al pacientului ✓ se efectuează ECG la inițierea tratamentului pentru persoanele cu risc și monitorizare ulterioară atentă

Casetă 34. Pacienții cu risc pentru sindrom QT prelungit sunt

- pacienții vârstnici peste 65 de ani
- pacienții cu afecțiuni cardiace
- pacienții cu diabet zaharat tip II tratați cu antidiabetice orale
- pacienții cu hipokaliemie
- pacienții cu hipomagneziemie
- pacienții care au prezentat sincope în antecedente

Tabelul 38: Interacțiunile Metadonum cu alte medicamente

SE POT combina cu Metadonum	NU SE combina cu Metadonum
Famotidinum	Cimetidinum
Rifabutinum	Rifampicinum
Mirtazapinum	Inhibitorii recaptării de serotonină
Haloperidolum	Risperidonum
Olanzapinum	Fenitoïnum
Acidum valproicum	Carbamazepinum
Gabapentinum	Fenobarbitalum
	Dexametazonum

Tabelul 39: Asocierile cu risc ale Metadonum

Medicamente cu risc de a produce sindrom de QT prelungit motiv pentru care se recomandă să nu se asocieze cu Metadonum	Substanțe care asociate cu Metadonum au risc de depresie respiratorie - a se evita asocierea - dacă nu este posibilă evitarea, pacientul se monitorizează foarte atent
ANTIARITMICE: Procainamidum, Chinidinum, Amiadaronum, Sotalolum H ₁ ANTIHISTAMINICE: Astemizol, Terfenadinum ANTIBIOTICE: Eritromycinum, Azitromycinum, alte macrolide CHIMIOTERAPICE SINTETICE: Trimetoprimulum, Fluorchinolonele ANTIMICOTICE: Ketoconazolum, Fluconazolum PSIHOTROPE: Risperidonum, Tioridazinum, antidepresante triciclice, fenotiazine, Sertralimum, Fluoxetinum Altele: Epinefrinum, diuretice, Cisapridum, Ketanserinum, Clorochinum	BENZODIAZEPINELE HIPNOTICELE TRANCHILIZANTELE SUBSTANȚELE OPIOIODE CANNABIS COCAINA ALCOOLUL

C.2.3.6.10. Complicațiile tratamentului durerii

Caseta 35. Naloxonum pentru supradoza opioidă iatrogenă (bazat pe recomandările oferite de Societatea Americană a Durerii) (12)

- Daca frecvența respirației $\geq 8/\text{min}$ și pacientul este ușor de trezit și nu este cianotic, adoptați o politică „așteaptă și vezi”; puteți reduce sau opri următoarea doză de Morphinum obișnuită
- Daca frecvența respirației $\leq 8/\text{min}$, pacientul nu poate fi trezit și/sau este cianotic:
 1. Diluați 400 mg de Naloxonum în 10ml de soluție salină izotonica
 2. Administrați 0,5 ml (20 mg) i/v la fiecare 2 minute până cînd frecvența respirațiilor pacientului este satisfăcătoare
- 3. Pot fi necesare și alte administrări în bolus deoarece Naloxonum are o durată mai scurtă de acțiune decât Morphinum (și alte opioide)

C.2.3.6.11. Particularitățile durerii la vârstnici

Caseta 36. Specificul durerii la vârstnic

- Expresia durerii e săracă, frecvent non-verbală, pacientul demonstrează o atitudine stoică;
- Durerea poate fi mascată de alterarea funcțiilor superioare - tulburări cognitive, demență;
- Frecvența asociere cu depresia, care întreține durerea;
- Diminuarea spontană a mobilității poate ascunde o afecțiune dureroasă;
- Patologia acută (infarct miocardic acut, colecistită acută) poate avea un tablou indolor

Tabelul 40. Specificul tratamentului cu analgezice la vârstnic

Treapta analgezică	Specificul
<i>Treapta I</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sunt preferate medicamentele cu acțiune scurtă (Paracetamolum, Acidum acetilsalicilicum) • În funcție de funcția renală intervalul de administrare se lungește la 6-8 ore • Este preferată monoterapia • Se evită medicamentele compuse (cinetică diferită)
<i>Treapta II</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Asocierea cea mai frecvent utilizată este Paracetamolum 500 mg cu Codeinum 30 mg (maxim 4 g Paracetamol sau 240 mg Codeinum) • Tramadolum, posibil, este limitat ca utilizare din cauza efectelor adverse
<i>Treapta III</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Morphinum în doză inițială de 2,5-5mg la 4 ore p/o • Supradozarea posibilă prin insuficiență renală sau disfuncție renală prin deshidratare • Vârstnicii necesită Morphinum intr-o doză mai mică decât tinerii • Greața și constipația sunt frecvente, în ciuda dozei mai mici

Caseta 37. Specificul tratamentului cu coanalgezice la vârstnic

- Antidepresantele triciclice în geriatrie au toleranță mediocă și contraindicații frecvente: glaucom, cardiopatii, retenție de urină.
- Efectul sedativ al anticonvulsivantelor le limitează utilizarea
- Benzodiazepinele: - sunt preferate cele cu durată scurtă de acțiune ca Alprazolam, Bromazepam;
 - se evită combinația cu neuroleptice

C.2.3.7. Îngrijirea pacienților

Casetă 38. Îngrijirea pacientului include:

- comunicarea eficientă cu pacientul, cu familia lui, pentru a forma o echipă, un parteneriat de îngrijire
- terapia adecvată stadiului și prognosticului bolii cu evitarea intervențiilor și investigațiilor inutile;
- îngrijirea excelentă – cea mai bună și mai adecvată îngrijire posibilă;
- îngrijirea interprofesionistă, cu acordarea atenției tuturor aspectelor suferinței, fapt care necesită formarea unei echipe interprofesionistă;
- asistența medicală justificată, cu evitarea schimbărilor bruște, neașteptate și inutile în tactica de menajare a pacientului;
- îngrijirea coordonată presupune coordonarea lucrului echipei interprofesioniste pentru asigurarea suportului și îngrijirii maxime a pacientului și familiei acestuia;
- continuitatea îngrijirii simptomatice și de suport din momentul primei adresări și până la sfârșitul vieții bolnavului, în special în cazul în care acesta își schimba locul de trai;
- prevenirea crizelor fizice și emoționale;
- susținerea familiei prin asigurarea suportului emoțional și social;
- reevaluarea continuă a pacientului, deoarece boala duce la sporirea problemelor existente și la apariția unor noi probleme atât fizice, cât și psihico-sociale

C.2.3.8. Evaluarea și monitorizarea

Casetă 39. Evaluarea continuă a durerii în cancer

Evaluarea durerii pacientului și eficacității tratamentului trebuie să fie continuă, iar rezultatele trebuie înregistrate:

- la intervale stabilite după inițierea planului de tratament
- cu ocazia fiecărui raport despre o durere nouă
- la intervale corespunzătoare după fiecare intervenție medicamentoasă sau nemedicamentoasă, cum ar fi la 15–30 minute după administrarea parenterală a opioidului sau la 1 oră după administrarea orală

Casetă 40. Monitorizarea pacientului cu durere

- Scopul monitorizării tratamentului antidurere (se poate înregistra în fișă de evidență):
 - ✓ Controlul eficacității analgeziei.
 - ✓ Monitorizarea efectelor secundare în urma tratamentului .
 - ✓ Detectarea durerilor noi.
 - ✓ Revizuirea problemelor psihico-sociale.
- Contactul se face zilnic sau mai frecvent, până când durerea este controlată, în mod special, dacă durerea este severă.
- Dacă durerea reapare:
 - ✓ Durere nouă – reinvestigare atentă;
 - ✓ Progresarea durerii - ajustarea tratamentului.

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de AMP	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistenta medicului de familie • medic de laborator și laborant cu studii medii <p>Dispozitive medicale și consumabile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • laborator de diagnostic clinic standard <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analgezice neocioide (Diclofenacum, Paracetamolum) ✓ Opioide slabe și opioide puternice (Tramadolum, Morphinum) ✓ Laxative (Bisacodilum) ✓ Antiemetice (Metoclopramidum) ✓ Naloxonum în setul de urgență
D.2. Secțiile și instituțiile consultativ-diagnostice	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic internist • medic de laborator • medic imagist • oncolog • asistente medicale • laborant cu studii medii <p>Dispozitive medicale și consumabile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • cabinet radiologic • laborator de diagnostic clinic standard <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analgezice neocioide (Diclofenacum, Paracetamolum) ✓ Opioide slabe și opioide puternice în forme diferite (Tramadolum, Morphinum) ✓ Laxative (Bisacodilum) ✓ Antiemetice (Metoclopramidum) ✓ Antagoniștii opioidelor (Naloxonum) în setul de urgență
D.3. Secțiile de profil general ale spitalelor raionale, municipale	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic internist • medic de laborator • medic imagist • asistente medicale • laborant cu studii medii <p>Dispozitive medicale și consumabile: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • electrocardiograf • cabinet radiologic • laborator clinic standard • pompe infuzionale

	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analgezice neopioide (posibilitatea alegerii: Diclofenacum, Ketonolacum, Nimesulidum, Paracetamolum) ✓ Opioide slabe și opioide puternice în forme diferite (injectabilă, orală, supozitorii, plasture: Tramadol, Morphinum, Fentanilum) ✓ Anticonvulsivante (Carbamazepinum) ✓ Antidepresante (Amitriptilinum) ✓ Laxative (Bisacodilum, Lactulozum) ✓ Antiemetice (Metoclopramidum, Levomepromazinum) ✓ Antagoniști opioide (Naloxonum) în setul de urgență ✓ Anestezice locale (Lidocainum) ✓ Anxiolitice (Lorazepamum, Diazepamum) ✓ Neuroleptice (Haloperidolum) ✓ Corticosteroizi (Dexametazonum)
D.4. IMSP Institutul Oncologic	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medici oncologi • medici hematologi • medici de laborator • bacteriologi • medici imagiști • medici endoscopiști • medici ginecologi • asistente medicale • reabilitologi • medici specializați în Îngrijiri Paliative și durere • psihologi • lucrători sociali • îngrijitori <p>Dispozitive medicale și consumabile: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilaj pentru aplicarea metodelor invazive de tratare a durerii: ace blocaje nervoase diferite mărimi, ace puncție epidurală, ace puncție spinală, seturi cateterizare spațiu epidural și spinal • Aparate TENS (electroanalgezie transcutană) • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf • ultrasonograf • rectomanoscop • cabinet radiologic • cabinet endoscopic • pompe infuzionale
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analgezice neopioide (posibilitatea alegerii: Diclofenacum, Ketonolacum, Nimesulidum, Paracetamolum) ✓ Opioide slabe și opioide puternice în forme diferite (injectabilă, orală, supozitorii, plasture: Tramadol, Morphinum, Fentanilum) ✓ Anticonvulsivante (Carbamazepinum) ✓ Antidepresante (Amitriptilinum) ✓ Laxative (Bisacodilum, Lactuloză) ✓ Antiemetice (Metoclopramidum, Levomepromazinum, Ondansetronum)

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Antagoniști opioide (Naloxonum) în setul de urgență ✓ Anestezice locale (Lidocainum, Bupivacainum) ✓ Anxiolitice (Lorazepamum, Diazepamum, Midazolamum) ✓ Neuroleptice (Haloperidolum) ✓ Corticosteroizi (Dexametazonum)
--	--

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul protocolului	Măsura atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Sporirea eficienței tratamentului durerii la bolnavii oncologici	1.1. Ponderea persoanelor/pacienților cu durere care au fost tratați conform prevederilor Protocolului Clinic Național <i>Durerea în cancer</i> (în %)	Numărul persoanelor/pacienților cu durere care au fost tratați conform prevederilor Protocolului Clinic Național <i>Durerea în cancer</i> pe parcursul anului X 100	Numărul total de persoane/pacienți cu durere monitorizați
2.	Sporirea calității supravegherii pacienților cu durere	2.1. Ponderea pacienților cu durere care au fost monitorizați conform prevederilor Protocolului Clinic Național <i>Durerea în cancer</i> (în %)	Numărul pacienților cu durere care au fost monitorizați conform prevederilor Protocolului Clinic Național <i>Durerea în cancer</i> pe parcursul anului X 100	Numărul total de pacienți cu durere monitorizați
3.	Creșterea accesibilității bolnavilor oncologici la analgezice	3.1. Rata consumului de analgezice nesteroidice pe parcursul anului 3.2. Rata consumului de opioide pe cap de locuitor pe parcursul anului	Numărul persoanelor/pacienților cu durere care au primit analgezice nonsteroidice pe parcursul anului x 100 Cantitatea de opioide (aparte pentru fiecare opioid în mg)	Numărul total al persoanelor/pacienților cu durere monitorizați Numărul populației

ANEXE

Anexa 1. Proces verbal al evaluării primare și curente a pacientului cu durere:

Numele, prenumele pacientului

Diagnosticul medical

Începerea realizării planului -

Sfârșitul realizării planului

Localizarea durerii

Data	Ora	Scorul durerii	Tratament	Efect	Comentarii	Semnătura asistentei

Anexa 2. Opioide utilizate în tratarea durerii:**Tabelul 41: Codeinum**

Farmacologie	Se absoarbe bine pe calea internă, Se metabolizează în ficat, se elimină prin urină Timp de înjumătățire în plasmă de 2,5–3 ore; nu acumulează
Durata de acțiune	4-6 ore
Indicații	Durere ușoară – moderată; tuse, diaree
Efecte adverse	Calitativ similar cu ale Morphinum – în general mai puțin severe Mai constipantă
Doza	30–60 mg p/o la 4-6 ore
Echivalența dozei	100 mg i/m este echivalent cu Morphinum 10 mg i/m 240 mg p/o este echivalent cu Morphinum 30 mg p/o
Forme medicamentoase	Comprimate de 15, 30, 60mg, sirop de 25mg/5ml Combinații cu Acidul acetilsalicilic (co-codapirin) sau Paracetamol (co-codamol)

Tabelul 42. DihidroCodeinum

Farmacologie	Similară Codeinei Timp de înjumătățire în plasmă de 3 ore
Durata de acțiune	3-4 ore
Indicații	Durere ușoara – moderată, tuse
Efecte adverse	Asemănătoare Codeinei; mai puțin constipantă
Doza uzuală	30– 60 mg la 4–6 ore sau 60–180 mg preparat cu eliberare lentă p/o la 12 ore

Tabelul 43. Fentanilum

Farmacologie	Activ i/v, i/m, s/c, epudural și transdermal Metabolizat în ficat, eliminat în urină
Durata de acțiune	0,5–1 oră parenteral; 72 ore transdermal
Indicații	Durere moderată și severă Pacienți care nu pot primi medicația pe cale orală Pacienți care nu tolerează Morphinum
Efecte adverse	Similare calitativ cu cele ale Morphinum
Precauții	Plasture transdermal nu trebuie acoperit strâns sau încălzit
Doza	Se calculează din terapia anterioară, se modifică în funcție de răspuns și toxicitate
Doze echivalente	Vezi tabelele 15, 18 și 19
Forma medicamentoasă	Fiole de 100 µg/2ml; Emplastru de 25, 50, 75, 100 µg/oră.

Tabelul 44. Tramadolum

Farmacologie	Activ p/o, p/r, s/c, i/m, i/v Metabolizat în ficat Timp de înjumătățire în plasmă de 6 ore
Durata de acțiune	4–6 ore
Indicații	Durere ușoară – moderată
Efecte secundare	Similare calitativ cu cele ale Codeinei dar, în general, mai ușoare și mai puțin constipant; convulsii
Doza uzuală	50–100 mg p/o la 4–6 ore sau 100–200 mg, cu eliberare continuă, p/o la 12 ore
Doze echivalente	100 mg i/m sunt echivalente cu 10 mg Morphinum i/m 150 mg p/o sunt echivalente cu 30 mg Morphinum p/o
Forme medicamentoase	Capsule de 50 mg, comprimate de 50, supozitoare de 100 mg; capsule cu eliberare continuă de 100 mg; fiole de 100 mg/2ml

Tabelul 45. Metadonum

Farmacologie	Activă p/o, s/l, i/m, i/v Se metabolizează în ficat, se elimină prin urină și bilă Timp de înjumătățire în plasmă de 15 ore inițial, crește la 2-3 zile odată cu utilizarea continuă
Durata de acțiune	4-6 ore inițial, crește la 6-12 ore odată cu utilizarea continuă
Indicații	Durere severă Intoleranță Morphinum
Efecte secundare	Similare cu cele ale Morphinum Toxicitate cumulativă care poate da sedare
Doză	Se calculează din terapia anterioară, se modifică în funcție de răspuns și toxicitate Frecvență: La 4-6 ore pentru primele 1-3 zile, apoi la 6-12 ore
Doze echivalente	20 mg p/o sunt echivalente cu Morphinum 30 mg p/o (când conversia se face de la Metadonum la Morphinum) 10 mg i/m sunt echivalente cu Morphinum 10 mg i/m (vezi casetele 20–26 și tabelele 17 și 18)
Forme medicamentoase	Comprimate de 2,5 mg, soluție enterală, fiole 10 mg/ml

*Ne-reducerea frecvenței administrării după primele zile va predispune la toxicitatea cumulativă și sedare și narcoză

Tabelul 46. Oxicodon

Farmacologie	Activ p/o, p/r Se metabolizează în ficat, se elimină prin urină
Durata de acțiune	4-6 ore p/o, 6-12 ore p/r
Indicații	Durere ușoară, moderată sau severă
Efecte secundare	Similar calitativ cu cele ale Morphinum
Doză	5-10 mg p/o la 4-6 ore sau 30 mg p/r la 6-12 ore
Doze echivalente	30 mg p/o sau p/r echivalează cu Morphinum 30 mg p/o
Forme medicamentoase	Soluție în picături de 1mg/ml și 10mg/ml; comprimate cu eliberare continuă de 10, 20 și 40 mg; supozitoare rectale (Oxicodon hidroclorat) de 5 mg

Tabelul 47. Hidromorfon

Farmacologie	Se absoarbe pe cale orală Metabolizat în ficat, excretat în urină Timp de înjumătățire în plasmă de 2-3 ore
Durata de acțiune	3-4 ore
Indicații	Durere severă Intoleranță la Morphinum
Efecte secundare	Asemănătoare cu cele ale Morphinum
Doză	Se calculează din terapia anterioară, se modifică în funcție de răspuns și toxicitate
Doze echivalente	6 mg p/o este echivalent cu Morphinum 30 mg p/o 1,5 mg i/m este echivalent cu Morphinum 10 mg i/m
Forme medicamentoase	Capsule de 1, 3, 2, 6 mg, capsule cu eliberare continuă de 2, 4, 8, 16, 24 mg

Anexa 3. Mituri despre opioide

“Morphinum trebuie utilizată numai când pacientul este pe moarte”.

Convingerea că Morphinum trebuie administrată numai când pacientul este pe moarte, este arhaică. Morphinum poate fi utilizată pe o perioadă de luni și ani și administrată corect, este compatibilă cu un stil de viață normal.

“Morphinum nu are efect”.

Morphinum va fi ineficientă în controlul durerii dacă este administrată incorrect, dacă durerea este opioid nesensibilă sau dacă nu au fost abordate problemele psiho-sociale. Doza corectă de Morphinum este doza care controlează durerea provocând efecte secundare tolerabile, și trebuie tratată individual pentru fiecare pacient.

“Morphinum determină depresie respiratorie”.

Depresia respiratorie este puțin probabil să apară, exceptie făcând pacienții care prezintă și alte cauze predispozante la depresie respiratorie. Studiile au arătat că durerea este un stimulator al centrelor respiratorii. Toleranța la depresia respiratorie se instalează rapid. La pacienții cu cancer depresia respiratorie nu este frecventă, decât la pacienții opioid naivi care încep terapia parenterală.

“Dacă am nevoie de Morphinum înseamnă că sfârșitul este aproape”.

Nu stadiul bolii dictează prescrierea opioidelor ci durerea și severitatea ei. Morphinum se introduce la nevoie și asta nu înseamnă că pacientul este în faza terminală. Morphinum nu numai controlează durerea ci și îmbunătățește confortul bolnavului și, implicit, al familiei.

Morphinum nu conduce la moarte și poate fi utilizată perioade lungi de ani de zile, iar dacă se administrează corect, este compatibilă cu un stil de viață normal.

“Morphinum cauzează efecte secundare intolerabile: constipație, greață, somnolență”.

Constipația apare inevitabil. Ea necesită explicații și sfaturi despre dietă și terapia cu laxative. Pacienții trebuie avertizați asupra posibilității apariției somnolenței și a greții, și trebuie reasigurați că acestea vor trece în câteva zile.

“Teama de toleranță, dependență fizică și psihologică”.

Cele mai frecvente motive pentru care Morphinum este evitată sunt legate de înțelegerea greșită a toleranței, dependenței fizice și dependenței psihologice. Pacienții cu cancer dezvoltă rar toleranță semnificativă din punct de vedere clinic. Dependența fizică necesită explicații și pacientul trebuie reasigurat că doza de Morphinum poate fi micșorată dacă durerea este controlată prin alte mijloace. Dependenta psihologică apare extrem de rar la pacienții cu cancer și durere. Temerile legate de tolerantă, dependență fizică sau dependență psihologică nu sunt niciodată un motiv pentru amânarea tratamentului cu Morphinum, dacă acesta este indicat.

“Nu mai rămâne nimic pentru când durerea se va înrăutăți”.

Pacienții trebuie reasigurați că aria terapeutică a Morphinum este destul de largă pentru a permite creșterea dozei dacă este necesar.

“Sunt alergic la Morphinum”.

Un istoric de “alergie la Morphinum” se datorează, în general, greții și vomei care au apărut după administrarea de Morphinum parenterală unui pacient opioid naiv pentru controlul durerii acute.

Alergia imunologică la Morphinum este rară și oferirea de explicații, reasigurări și tratament antiemetice permite începerea tratamentului cu Morphinum fără efecte negative.

“Morphinum nu a fost de nici un ajutor”.

Dacă pacientul afirmă că Morphinum nu i-a ușurat durerea, asta se poate datora faptului că doza a fost prea mică, administrată prea rar, sau nu i s-au oferit instrucțiuni referitoare la ce să facă în cazul durerii în puseu. Nu trebuie subestimată importanța altor aspecte ale suferinței pacientului – fizice, psihologice, sociale, culturale și spirituale – în percepția durerii.

“Este indicat să reducem doza de opioid când pacientul este inconștient sau în stadiul terminal”

Când un bolnav nu mai este capabil să comunice, dacă durerea este sau nu prezentă, cel mai bine este să presupunem că este încă prezentă și să continuăm administrarea regulată a medicației. Ne asigurăm, astfel, că moartea va fi cât mai puțin dureroasă posibil.

“Opioidele trebuie administrate numai în cancer”.

Opioidele pot fi folosite pentru toate tipurile de intensitate a durerii de la moderată severă, inclusiv durerea cronică noncanceroasă. Decizia de folosire a opioidelor în terapia durerii trebuie luată în funcție de intensitatea durerii și nu în funcție de boală.

“Doza de opioid necesara pentru controlul durerii este similară pentru aproape toți pacienții”.

Răspunsul la analgezicele opioide este individualizat. Doza necesară pentru analgezie variază în limite largi și trebuie ajustată în funcție de răspunsul individual. Agoniștii opioizi puri nu au doze maxime sau doze plafon pentru efectul analgezic. Doza optimă de opioid este doza care produce analgezie cu efecte secundare tolerabile.

Oferirea de explicații, prescrierea corectă și titrarea individuală a dozei fac ca majoritatea pacienților să atingă un bun control al durerii fără efecte secundare inaceptabile.

Anexa 4. Cările de administrare a medicamentelor în durere:

Calea	Comentarii
Orală	Calea orală este preferată în tratarea durerii în cancer deoarece este cea mai convenabilă pacientului și cost-efectivă. <i>Exact aceleași rezultate pot fi obținute în cazul administrării orale ca și în cazul administrării parenterale, dacă este luată în considerație biodisponibilitatea și transformarea medicamentelor.</i> Dacă calea orală este imposibil de folosit, atunci căile rectală și transdermală sunt considerate alternative minimal invazive.
Rectală	Este calea alternativă pentru pacienții care prezintă greață, vomă sau nu pot ingera alimente. Neutropenia și trombocitopenia sunt contraindicații relative pentru calea rectală. Nu este de folos în prezența diareiei sau printre cei care sunt incapabili să-și administreze supozitorul. Colostomia sau stomele pot fi la fel utilizate cu condiția că fluxul evacuator este suficient de lent pentru a permite absorbția. Circulația în porțiunea distală a rectului este diferită de cea din porțiunile superioare și din aceasta cauză, poate avea loc un răspuns diferit la analgezice, dacă ele sunt plasate în locuri diferite la fiecare administrare: absorbția prin mucoasa porțiunii superioare a rectului se face prin venele hemoroidale superioare, care se revarsă în sistemul portal, deci medicamentul este metabolizat ca primă trecere prin ficat, apoi va intra în circulația sistemică, pe cind absorbția din porțiunea distală a rectului are loc prin venele hemoroidale inferioare, care evită circulația portală.
Transdermală	Prin acesta cale este evitată absorbția gastrointestinală. Concentrațiile plasmatici cresc încet timp 12-18 ore după administrarea emplastrului și scad încet pe parcursul a 20–24 ore după înlăturarea lui. Calea nu este utilă pentru o titrare rapidă a dozei și poate fi propusă pacienților care primesc deja opioide și au o durere relativ stabilă.
Transbucală	Este o rută de alternativă când calea orală nu poate fi utilizată. Permite absorbție și acțiune rapidă. Absorbția sublinguală a Morphinum este redusă, dar Buprenorfinum și Fentanyl sunt relativ bine absorbite pe aceasta cale
Subcutană sau intravenoasă	Sunt utilizate pentru infuzie continuă pacienților cu grețuri și vomă, disfagie sau dificultăți de înghițire, obstrucție intestinală, malabsorbție; precum și pacienților care necesită titrarea rapidă a dozei. Medicamentele pot fi utilizate în doze intermitente repetitive sau în infuzie continuă. Calea intravenoasă provoacă analgezie rapidă, calea subcutană poate necesita până la 15 minute pentru a acționa. Bolusurile i/v provoacă acțiune mai scurtă decât alte cai. Infuziile continue permit obținerea unui nivel constant al medicamentului în plasmă. Utilizarea pompei infuzionale este considerată cea mai corectă strategie de infuzie continuă. PCA – analgezia controlată de pacient prin utilaj special poate fi utilizată pentru a combina infuzia continuă cu bolusuri intermitente, cea ce permite un control flexibil al durerii. Se recomandă ca volumul s/c pe oră să nu depășească 5 ml. Infuziile i/v și s/c pot fi administrate la domiciliu cu condiția ca pacientul este corect informat. La pacienții neutropenici locul infuziei s/c trebuie inspectat și, posibil, rotat fiecare 48–72 ore pentru a minimaliza riscul infectării locale.
Intramusculară	Injectările i/m trebuie evitate deoarece sunt dureroase și deranjante, iar absorbția este variată. Pacienții trombocitopenici prezintă risc de dezvoltare a hematoamelor, iar pacienții neutropenici și cei cu tratament cronic hormonal, au risc crescut de infecții sistémice și în locurile injecțiilor. I/m se indică opioidul concentrat, pentru a administra un volum cât mai mic.
Intrarahidiană: intratecală, epidurală sau intraventriculară	Dacă dozele maxime de opioide și coanalgezice administrate pe alte căi nu sunt efective sau produc efecte secundare intolerabile (ex.: greață, vomă, sedare excesiva, confuzii), pot fi administrate prin catetere implantabile percutane în spațiile epidurală sau intratecală. Se administrează prin injectări intermitente în bolus sau infuzii continue cu dozare în bolus. Un avantaj al acestor căi este că dozele echipotente sunt cu mult mai mici decât cele sistémice, iar dozele mai mici pot reduce efectele adverse, durata acțiunii este mai mare dacă prin altă cale folosită. Important este selectarea pacientului și îngrijirea de lungă durată.

Anexa 5. GHIDUL PACIENTULUI

1. Informație generală:

- Experiența d-stră totală, fizică, emoțională și spirituală este importantă pentru noi.
- Nu există nici un beneficiu de a suferi în durere.
- Durerea fizică de obicei poate fi bine controlată cu medicație orală.

Dacă aceste medicamente nu au efect, alte opțiuni sunt valabile.

Morphinum și alte medicamente similare sunt utilizate frecvent pentru tratarea durerii

- când aceste medicamente sunt utilizate pentru a trata durerea, adicția rareori este o problemă.
- utilizarea acestor medicamente acum nu înseamnă că pe viitor ele nu vor mai acționa.

✓ Comunicarea cu medicii și asistentele medicale este importantă.

- medicii și asistentele medicale nu pot spune câtă durere aveți, până când d-stră nu le comunicăți;
- medicii și asistentele medicale doresc să cunoască toate problemele pe care le aveți;
- vă rugăm să comunicați medicului și asistentei d-stră dacă aveți dificultăți sau temeri luând medicamentele indicate. Ei s-au mai întâlnit cu aceste probleme și vă vor ajuta cu plăcere.

- Problemele de natură emoțională și psihologică pot cauza durere și distres și, de asemenea, pot potenția durerea fizică. Lucrătorul Social și Îngrijirea Spirituală vă pot susține în contactele d-stră cu diverse servicii, cind aveți probleme cauzate de schimbări în relații și probleme de valori și sensul vieții.

2. Informații despre posibile efecte secundare:

- Constipația: se întâlnește frecvent când medicația este luată de rutină până când laxativele și/sau înmuietorii de scaun sunt utilizați în mod regulat. Asistenta d-stră medicală vă va informa despre doza suficientă de medicament.
- Somnolența: inițial vă puteți simți somnolent sau dormiți mai mult. De obicei aceste simptome diminuează în 2-7 zile, până când organismul se adaptează schimbării dozei. Deși, creșterea duratei somnului, inițial, se poate datora diminuării durerii și creșterii capacitatei de somn. Supravegherea și asistența la nevoie sunt recomandate, până când somnolența se reduce.
- Greață: ocazional, greață cu sau fără vomă, se întâlnesc inițial. Greață se reduce, de obicei, în 2-3 zile, până când organismul se adaptează efectului medicamentului. Pentru a reduce greață, se pot comanda medicamente.

3. Când se apelează la consult medical repetat:

- Constipația > 3 zile.
- Somnolență pronunțată, toropeală, adormire în timpul discuției.
- Analgezie insuficientă.
- Greață.
- Apar întrebări despre dozaj și/sau schimbare de medicație.

Numele asistentei d-stră _____ telefonul de contact _____

Numele medicului d-stră _____ telefonul de contact _____

Mesaje cheie pentru pacienți:

- Nu toți pacienții cu cancer au durere.
- Pacienții cu cancer care au durere, nu trebuie să accepte lipsa de control a durerii ca fiind parte a stării lor.
- Majoritatea durerilor pot fi controlate. În cazurile dificile durerea, cel puțin, poate fi redusă în severitate.
- Pacientul cu cancer poate avea dureri din cauze care nu au legătură cu cancerul.
- Creșterea intensității durerii nu este un semn al apropierii decesului.
- Pacienții și îngrijitorii lor trebuie să posede informație deplină despre cum să-și ia medicația, inclusiv indicația pentru medicament, denumirea medicamentului, frecvența administrării și cum să procedeze în cazul puseului de durere și durerii incidente, precum și posibilele efecte secundare ale medicamentului.
- Pacienților cu durere cronică, analgezicele li se prescriu pentru utilizare sistematică și în dependență de intensitatea durerii.
- Analgezicele produc invariabil constipație și laxativele prescrise trebuie luate conform recomandărilor.
- Frica de creșterea toleranței sau adicție sunt bariere în calea utilizării opioidelor pentru durere. Inițierea timpurie a tratamentului cu Morphinum sau alt opioid nu înseamnă că doza opioidului va crește inevitabil până la o doză mare și nu va mai exista un alt analgezic potrivit disponibil. Pacienții cu cancer care au durere și cărora le sunt prescrise opioide, nu dezvoltă dependență psihică. Inițierea tratamentului cu opioizi nu înseamnă că moartea este iminentă.
- Pacientul care nu este mulțumit de nivelul de control al durerii sale, are dreptul să ceară să fie îndreptat către specialistul în Îngrijiri Paliative sau anestezistul specializat în controlul durerii. Această cerere nu va afecta modul în care pacientul este tratat de medicul său actual.

Anexa 6

**FIŞA STANDARDIZATĂ DE AUDIT
BAZAT PE CRITERII PENTRU DUREREA ÎN CANCER**

**FIŞA MEDICALĂ DE AUDIT BAZAT PE CRITERII
DUREREA IN CANCER**

Domeniul prompt		Definiții și note
1.	Denumirea IMSP evaluată prin audit	
2.	Persoana responsabilă de completarea fișei	Numele prenumele, telefon de contact
3.	Perioada de audit	DD.MM.AAAA
4.	Nº FM a bolnavului	
5.	Medicul de reședință a pacientului	1 – urban; 2- rural
6.	Data de naștere a pacientului	DD.MM.AAAA sau 9 –nu-i cunoscută
7.	Sexul pacientului	1 – masculin; 2- feminin, 9 – nu este specificat
8.	Numele medicului curant	
9.	Patologia	Durere cronică in cancer
INTERNAREA		
10.	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutor medical primar	AMP=1, AMU=2, secția consultativă=3, spital=4, instituția medicală privată=6, alte instituții =7, necunoscut=9
11.	Data adresării primare după ajutor	DD.MM.AAAA, necunoscut=9
12.	Data internării în spital/preluării în serviciu	DD.MM.AAAA sau 9 –necunoscută
13.	Ora internării la spital/preluării în serviciu	OO:MM sau 9 –necunoscută
14.	Secția de internare/Serviciul de ingrijiri paliative	DMU – 1; secția de ingrijiri paliative – 1; secția de profil terapeutic – 2; secția reanimare -3
15.	Timpul până la transfer în secția specializată	≤ 30 minut – 0; 30 minute-1 oră -1; ≥1 oră -2; nu se cunoaște -9
16.	Data și ora internării în reanimare, TI	DD.MM.AAAA, ora(00:00); nu a fost necesar=5; 9 –necunoscută
17.	Durata aflării în reanimare, TI (zile)	număr de ore/zile nu a fost necesar=5; necunoscut=9
18.	Durata internării în spital/ Serviciul de ingrijiri paliative (zile)	număr de zile; necunoscut=9
19.	Transfer în alte spitale/servicii	Nu=0; da=1(denumirea instituției); nu a fost necesar=5; necunoscut=9
20.	Aprecierea criteriilor de spitalizare	Aplicate: 0 – da; 1- nu, 9 – nu se cunoaște
DIAGNOSTICUL		
21.	Data debutului durerii	DD.MM.AAAA; 0- până la 2 săptămâni (3 luni în durerea necanceroasă); 1- mai mult de 2 săptămâni (3 luni în durerea necanceroasă) sau 9 – necunoscută
22.	Durerea evaluată conform recomandarilor OMS	0 – nu; 1- da, 9 – nu se cunoaște

23.	Rezultatele evaluării documentate	0 – nu; 1 – da; 9 – nu se cunoaște
24.	Durerea reevaluată	0 – nu; 1 – da; 9 – nu se cunoaște
<i>În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul</i>		
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENTULUI		
25.	Internat în mod programat	nu=0; da=1; necunoscut=9
26.	Internat în mod urgent	nu=0; da=1; necunoscut=9
27.	Starea pacientului la internare	Satisfăcătoare=2; grav-medie=3; gravă=4; foarte gravă=5; extrem de gravă=6
28.	Complicații înregistrate la internare	nu=0; da=1; necunoscut=9
29.	Maladii concomitente	nu=0; da=1; necunoscut=9
TRATAMENTUL		
30.	Tratamentul pentru durere instituit	După internare: 0 – nu; 1 – da, 9 – nu se cunoaște
31.	Controlul durerii realizat	După internare: 0 – nu; 1 – da, 9 – nu se cunoaște
32.	Efectele adverse a tratamentului durerii controlate	După internare: 0 – nu; 1 – da, 9 – nu se cunoaște
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA		
33.	Data externării sau transferului în alt spital Data decesului	DD.MM.AAAA DD.MM.AAAA
34.	Complicații înregistrate pe parcursul tratamentului	nu=0; da=1; necunoscut=9
35.	Implementarea criteriilor de externare	0 – nu; 1 – da; 9 – nu se cunoaște
36.	Extrasul conține: - Diagnosticul durerii - Tratamentul durerii efectuat - Recomandările explicite pentru pacient privind medicația - Recomandări pentru medicul de familie	0 – nu; 1 – da; 9 – nu se cunoaște 0 – nu; 1 – da; 9 – nu se cunoaște 0 – nu; 1 – da; 9 – nu se cunoaște 0 – nu; 1 – da; 9 – nu se cunoaște
DECESUL PACIENTULUI		
37.	Decesul în spital	0 – nu; 1 – cauzat de boală sau complicațiile bolii; 2 – alte cauze; 9 – nu se cunoaște

BIBLIOGRAFIE

1. Bennet D. “Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain” Part 1 assessment, Pharmacy and Therapeutics 2005;30:296-301.
2. Bruera E., Portenoy R. “Cancer Pain. Assesment and Management », Cambridge University Press, 2003
3. “Control of pain in adults with cancer”, A national clinical guideline, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2008.
4. Doyle D., Hanks G., MacDonald N. “Oxford Textbook of Palliative Medicine”, second edition.Oxford University Press, 1998.
5. Ghid « Ingrijiri Plaiative », Elaborat în cadrul Proiectului Dezvoltarea Îngrijirilor Paliative in Republica Moldova, Programul Sanatate Publica, Fundatia Soros – Moldova, 2002, editura EPIGRAF S.R.L.
6. “Guidelines for treating of cancer Pain”, the pocket edition of the Final Report of the Texas Cancer Council’s Workgroup on Pain Control. Texas Cancer Council, 2003
7. International Association for the Study of Pain (IASP): www.iasp-pain.org
8. Lefkowitz M. and Lebovits A. “A practical approach to pain management”, 1996
9. McCaffery M., Pasero C. “Pain”, clinical manual, second edition. Mosby 1999.
10. Mosoiu D. “Prescrierea si utilizarea opioidelor în managementul durerii”, ghid practic. Brasov, Lux Libris, 2007.
11. “The management of pain in patients with cancer”, Best Practice Statement, November 2009, NHS Quality Improvement Scotland.
12. Twycross R., Wilcock A. “Controlul simptomelor în cancerul avansat”, Brasov, Lux Libris, 2007, Copyright 2001. Traducere în română cu permisiunea autorilor de Corin Gazdoi și Daniela Mosoiu.
13. Twycross, R., Wilcock A., Thorp S. “Palliative care formulary”, Radcliffe Medical Press, 1998
14. UMHS Guidelines for Clinical Care May 2009 © Regents of the University of Michigan
15. Wall P., Melzack R. “Textbook of pain”, fourth edition. Churchill Livingstone, 1999.
16. Wallace M. S., Staats P. S. “Pain and medicine and management”, Just the facts. McGraw – Hill, Medical Publishing Division.
17. World Health Organization, “Cancer pain relief: with a guide to opioid availability”, second edition, Geneva, 1996
18. Woodroof R. « Cancer Pain », 1997. Traducere cu permisiunea autorului Daniela Mosoiu, Corin Gazdoi. Brasov, Editura PHOENIX, 2002.
19. Woodroof R., “Controlul simptomelor în forme avansate de cancer”, Asperula Pty Ltd, Melbourne 1997, ed. ULYSSE, Chisinau, 2002. Traducere de Alexandru și Pavel Jalba.
20. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. Department of Anaesthesiology and Operative Intensive Care, University of Cologne, Germany. Pain. 1995 Oct;63(1):65-76.