

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E  
FARMACEUTICHE**

*Corso di laurea magistrale in Medicina e Chirurgia*



**Analisi del dolore cronico nel paziente  
ambulatoriale e differenze di genere nella  
percezione algica**

**Relatore**

*Prof. Andrea Stimamiglio*

**Candidato**

*Matteo Mordeglia*

**Correlatore**

*Dr.ssa Valeria Maria Messina*

**Anno accademico: 2019-2020**

<b>INTRODUZIONE</b> .....	3
<b>CAPITOLO 1: <u>Dolore cronico nel paziente ambulatoriale</u></b> .....	7
1.1 Approccio al paziente con dolore cronico.....	7
1.2 La Legge n°38/2010.....	10
1.3 Impatto del dolore sulla vita quotidiana.....	13
1.4 Progetto TESEO.....	15
<b>CAPITOLO 2: <u>Differenze di genere nella percezione algica</u></b> .....	17
2.1 Introduzione alle differenze di genere.....	17
2.2 Epidemiologia e caratteristiche del dolore nei due sessi.....	19
2.3 Differenze nella risposta alla terapia.....	23
<b>CAPITOLO 3: <u>Materiali e metodi</u></b> .....	25
3.1 Lo studio di riferimento.....	25
3.2 Il nostro studio.....	27
<b>CAPITOLO 4: <u>Risultati e discussione</u></b> .....	30
4.1 Analisi dei risultati.....	30
4.2 Discussione dei risultati.....	35
4.3 Conclusioni.....	41
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	44

## INTRODUZIONE

Il nostro studio si propone di verificare la prevalenza, il trattamento e l'impatto sulla vita quotidiana del dolore cronico in un gruppo di pazienti reclutati in studi di Medicina Generale sul territorio ligure. Come riferimento è stato utilizzato lo studio effettuato dall'università di Medicina di Oslo nel 2005 e pubblicato nel 2006 dal titolo "Survey of chronic Pain in Europe: Prevalence, impact on daily life and treatment".<sup>1</sup>

Lo scopo dello studio era non solo dimostrare la prevalenza del dolore cronico, ma anche verificare come ogni paziente percepisca il proprio dolore, l'impatto che ha sulle proprie vite, la loro percezione dell'atteggiamento delle varie figure sanitarie nei confronti del loro dolore, i trattamenti ricevuti e infine l'appropriatezza del trattamento. Lo studio è stato effettuato reclutando telefonicamente pazienti da 15 stati Europei e da Israele. Due criteri di scelta nel reclutamento di pazienti per il questionario telefonico sono stati l'età maggiore o uguale a 18 anni e la presenza di dolore che persiste da più di 6 mesi, in caso di mancanza di almeno una di queste due condizioni il sondaggio veniva interrotto.

Anche all'interno del questionario realizzato per il nostro studio abbiamo mantenuto tali condizioni, ossia l'età maggiore o uguale a 18 anni e la presenza di dolore che persiste da più di 6 mesi; abbiamo invece apportato delle modifiche al questionario, riducendo le domande da 44 a 8. Per quanto riguarda il campione di pazienti, nello studio di riferimento i pazienti italiani reclutati erano 300, quindi abbiamo deciso di mantenere tale numero.

Il nostro scopo è valutare se dal 2005 è cambiato qualcosa in termini di prevalenza, di impatto sulla vita quotidiana e di percezione che il paziente ha del proprio dolore. Inoltre, dai risultati del nostro studio apprezzeremo eventuali differenze di genere nella percezione algica. All'interno del nostro elaborato un capitolo intero è dedicato alle pubblicazioni che hanno trattato questo tema, sottolineando le differenze nell'epidemiologia dolorifica e nella terapia del dolore tra il sesso maschile e femminile.

Sia il nostro studio sia lo studio di riferimento pongono l'accento sul dolore cronico, è quindi necessaria una definizione.

Il dolore cronico è stato riconosciuto e definito come un dolore che persiste oltre il normale tempo di guarigione e quindi privo della funzione acuta di avvertimento della nocicezione fisiologica. Di solito il dolore è considerato cronico quando persiste o ricorre per più di 3-6 mesi. Il dolore cronico è una condizione frequente che colpisce circa il 20% delle persone in tutto il mondo.<sup>2</sup>

In Italia soffrono di dolore cronico circa 13 milioni di persone, cifra che corrisponde al 21,7% della popolazione.<sup>3</sup> Nonostante questi numeri siano così alti, il problema viene affrontato in maniera approssimativa dai sistemi sanitari dei vari Paesi; riferendoci sempre allo studio di Breivik effettuato nel 2005, il 41% dei pazienti con dolore cronico dichiara di non aver ricevuto un adeguato controllo del dolore.

Nel 2009 un progetto chiamato Macondo, svoltosi in Emilia-Romagna, ha evidenziato che il 49% dei malati con assistenza domiciliare e il 31% degli assistiti presso strutture con formula "Day Hospital" hanno dichiarato di aver provato dolore.<sup>4</sup>

Altre carenze a livello assistenziale sono state evidenziate da un ulteriore studio, in questo caso realizzato nella Regione Lazio nel 2007, nel quale sono state riportate problematiche in vari campi tra cui: il monitoraggio del sintomo nel tempo, il mancato o incompleto utilizzo di linee guida da parte degli operatori sanitari per quanto riguarda la terapia, nell'affrontare il dolore con un approccio monodisciplinare, nella mancanza dell'analisi dell'aspetto psicologico nella gestione, nella scarsa comunicazione tra ospedale e territorio.<sup>5</sup>

All'interno dell'ICD-11 (*International Classification of Diseases*) è stata realizzata una classificazione del dolore cronico da parte di una Task Force della IASP (*Association for the Study of Pain*) e si basa sulle attuali prove scientifiche e sul modello biopsicosociale. Una serie di 10 articoli pubblicati nel numero di gennaio 2019 di PAIN fornisce una panoramica generale della classificazione e spiega la distinzione fondamentale tra dolore cronico primario e dolore cronico secondario.<sup>6</sup>

Il dolore cronico primario rappresenta il dolore cronico come una malattia in sé, inoltre è caratterizzato da una disabilità o angoscia emotiva e non è meglio giustificato da un'altra diagnosi di dolore cronico. A questa categoria vengono quindi

associati il dolore cronico diffuso, il dolore muscoloscheletrico cronico (che era precedentemente definito “non specifico”), nonché i principali mal di testa e condizioni come il dolore pelvico cronico e la sindrome dell’intestino irritabile. Il dolore cronico secondario è un dolore cronico il cui dolore è un sintomo di una condizione di base. Il dolore cronico secondario è organizzato nelle seguenti 6 categorie:

1. Dolore cronico correlato al cancro: è un dolore cronico che è dovuto al cancro o al suo trattamento, come ad esempio la chemioterapia. È rappresentato per la prima volta nell’ICD.
2. Dolore post-chirurgico o post-traumatico: è un dolore cronico che si sviluppa o aumenta di intensità dopo un trauma tissutale (chirurgico o accidentale) e persiste oltre i 3 mesi. Anch’esso fa parte dell’ICD per la prima volta.
3. Dolore neuropatico cronico: è un dolore cronico causato da una lesione o una malattia del sistema nervoso somatosensoriale. Il dolore neuropatico periferico e centrale è classificato in questa categoria. Anche queste diagnosi sono rappresentate per la prima volta nell’ICD.
4. Mal di testa secondario cronico o dolore orofacciale: in questa categoria sono contenute le forme croniche di mal di testa sintomatico, mentre quelli definiti “mal di testa primari” nell’ICHD-3 (*International Classification of Headache Disorders*) fanno parte del dolore cronico primario. Il dolore cronico orofacciale secondario, come il dolore dentale cronico, completa questa sezione.
5. Dolore viscerale secondario cronico: è un dolore cronico dovuto ad una condizione sottostante originata da organi interni della regione di testa, collo, torace, addome o pelvi. Può essere causata da un’infezione persistente, da meccanismi vascolari o da fattori meccanici.
6. Dolore cronico muscoloscheletrico secondario: è un dolore cronico a livello osseo, articolare o tendineo derivante da una malattia sottostante. Può essere dovuto da un’infezione persistente, associata a cambiamenti strutturali o causati da un’alterata funzione biomeccanica dovuta a malattie del sistema nervoso.<sup>6</sup>

Per quanto invece concerne il trattamento del dolore cronico, l'obiettivo è fornire a ogni paziente, oltre ad una adeguata terapia, un supporto che possa considerare qualsiasi aspetto della sua vita (compreso il lato psicologico) in modo che possa recuperare la propria autonomia limitando l'intensità della sintomatologia algica. Un altro traguardo a livello gestionale da parte di un medico di Medicina Generale nei confronti di un paziente con dolore cronico è la riduzione dell'intensità dolorifica al sotto di valori tollerabili per il paziente stesso. L'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) definisce la disabilità, condizione presente nella maggior parte dei pazienti con sintomatologia algica che perdura da diversi mesi, come “una limitazione o una perdita (derivante da un'alterazione) della capacità di eseguire un'attività nella maniera o nel range considerato normale per un essere umano”, il termine “attività” è da intendersi sia in ambito lavorativo, sia in ambito sociale. Talvolta il trattamento della sintomatologia algica e la ripresa delle attività quotidiane non sono sufficienti a migliorare la qualità della vita del paziente, ma sono comunque da considerarsi i principali obiettivi da raggiungere nel percorso di cura di un paziente con dolore cronico.<sup>7</sup>

Esiste una linea guida elaborata dai CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) riguardo alla prescrizione di oppioidi per il dolore cronico e sono destinate ai medici che prescrivono oppioidi per il dolore cronico al di fuori del trattamento attivo del cancro, delle cure palliative e del trattamento di fine vita. La linea guida fornisce raccomandazioni su quando iniziare o continuare gli oppioidi per il dolore cronico specificando dosaggio, durata, follow-up e sospensione degli oppioidi, inoltre aiuta a valutare il rischio e ad affrontare i danni derivanti dall'uso di oppioidi.<sup>8</sup>

# CAPITOLO 1: DOLORE CRONICO NEL PAZIENTE AMBULATORIALE

## 1.1 APPROCCIO AL PAZIENTE CON DOLORE CRONICO

Uno dei quesiti diagnostici davanti al quale si trova più frequentemente il Medico di Medicina Generale è il paziente presentante sintomatologia dolorosa. Data l'alta variabilità di patologie che provocano tale sintomo e le differenti tipologie di dolore che possono presentarsi, è importante saper discriminare le varie algie tra loro e saper impostare una terapia ad hoc, oppure indirizzare il paziente verso uno specialista.

Al fine di semplificare questo processo, nel 2010 il Ministero della Salute ha pubblicato un documento chiamato "Il dolore cronico in Medicina Generale", dedicando un intero capitolo all'approccio al paziente con sintomatologia dolorosa.<sup>7</sup> Il primo passo da effettuare durante il trattamento di un paziente che presenta una sintomatologia algica è collegare tale dolore ad una malattia già nota all'interno della sua cartella clinica oppure considerarlo come una manifestazione di nuova insorgenza.

Nel primo caso, ossia in presenza di un sintomo scaturito da una malattia già nota, il medico di Medicina Generale può impostare in maniera autonoma, anche considerando l'eventuale esperienza sviluppata nel trattamento di una determinata patologia, la terapia adeguata.

Invece, nel caso di un paziente con sintomatologia dolorosa attribuibile ad una malattia di nuova insorgenza, l'MMG può richiedere una visita specialistica, in modo da effettuare gli opportuni esami diagnostici ed inquadrare al meglio la patologia sottostante.

Il primo elemento utile ad impostare un percorso terapeutico è la raccolta dei dati anamnestici, poiché grazie al racconto del paziente il medico riesce a collezionare tutti gli elementi utili al fine di poter inquadrare il corretto quadro clinico e poter

quindi impostare un'adeguata terapia; l'anamnesi ha quindi uno scopo sia diagnostico sia terapeutico.

I dati da collezionare durante l'anamnesi sono:

- La durata del dolore;
- La localizzazione del dolore;
- Se il dolore è di nuova insorgenza oppure se è attribuibile ad una malattia già nota al paziente;
- L'intensità del dolore, esprimibile tramite una scala numerica con valori da 1 a 10;
- La spontaneità del dolore oppure l'eventuale evocazione tramite attività quotidiane o movimenti mirati. È definito "spontaneo" un dolore percepito dal paziente già nei primi momenti successivi al risveglio, senza che egli abbia effettuato alcun movimento;
- La valutazione della componente psicologica.<sup>7</sup>

Il medico, una volta ottenuti i dati appena elencati, deve essere in grado di correlare l'intensità del dolore percepito con l'impatto sulla qualità della vita del paziente.

Tale valutazione è importante poiché, in caso di dolore ben tollerato, sarà richiesta una terapia meno aggressiva rispetto ad un dolore magari minore ma più inficiante la qualità della vita del paziente.

Completata l'anamnesi, si può procedere con l'esame obiettivo.

È quindi opportuno valutare l'integrità del sistema somato-sensoriale, in particolare verificando che non vi siano errori nella trasmissione dell'impulso che viaggia a livello delle fibre; tale valutazione potrà essere effettuata in primo luogo presso uno studio di Medicina Generale e, in maniera più approfondita, presso uno specialista.<sup>7</sup>

Distinguiamo le varie tipologie di dolore secondo una classificazione che comprende:

1. Dolore somatogeno. Deriva dall'attivazione dei nocicettori periferici, causata da lesioni superficiali o profonde del corpo, e contempla sia il dolore immediato e rapido che si prova al momento del danno, sia il dolore tardivo, lento e cronico, che ad esso fa seguito. Questo tipo di dolore non è di specifico interesse neurologico.

2. Dolore nevralgico o neuropatico (da sofferenza delle fibre nervose). È un dolore parossistico folgorante, acutissimo e di brevissima durata, irradiato nel territorio di un nervo o di una radice, che compare all'improvviso e si sussegue in brevi raffiche, costituendo una crisi perdurante alcuni minuti. Le crisi sono usualmente seguite da modesta dolenzia diffusa che tende rapidamente a svanire, tendono a ripetersi più volte spontaneamente, e sono anche tipicamente scatenate da lievi stimolazioni cutanee tattili o termiche di particolari aree cutanee o "zone trigger" incluse nel territorio ove il dolore proietta. Sono assenti di regola deficit sensitivi e manifestazioni flogistiche periferiche primitive o secondarie. Questo tipo di dolore assomiglia alla violenta fitta dolorosa indotta da una stimolazione elettrica o meccanica soprasogliare di gruppi compatti di nocicettori (ad es. polpa dentaria), di un tronco nervoso sensitivo (ad es. nervo ulnare al gomito per urto accidentale), di una radice dorsale (ad es. per accidentale sfioramento durante una rachicentesi), ed anche dei suoi prolungamenti all'ingresso o dentro al midollo spinale.

Questa particolare tipologia di dolore è insensibile ad oppiacei ed antidolorifici non oppioidi, ma prevenibile ed attuabile solo da farmaci antiepilettici (fenitoina, carbamazepina, lamotrigina, topiramato, etc.). Le nevralgie intese come entità cliniche a sé stanti sembrano appannaggio pressoché esclusivo dei nervi cranici sensitivi, essendo di fatto scomparsa la possibilità di osservare le violente crisi nevralgiche (dolori folgoranti) a distribuzione radicolare e gli equivalenti ascessuali viscerali (crisi vegetative) descritti in passato nella tabe dorsale.<sup>9</sup>

Ponendo l'accento sul dolore neuropatico, esso deriva da un'ampia varietà di cause che possono essere organizzate in due categorie: ad eziologia periferica e ad eziologia centrale, tuttavia la presentazione può essere variabile anche all'interno di individui che presentano la stessa eziologia.

La presentazione clinica del dolore neuropatico comprende comunemente descrizioni di bruciore, spilli e aghi (parestesie), formicolio, intorpidimento, scosse elettriche, prurito. In casi più gravi, i pazienti possono descrivere il dolore derivante da stimoli

che di solito non sono dolorosi (ossia allodinia) o un dolore da stimoli normalmente dolorosi che è sproporzionato rispetto a quanto ci si aspetterebbe (ossia iperalgesia).<sup>9</sup>

## 1.2 LA LEGGE n°38/2010

Il 15 marzo del 2010 è stata emanata la Legge n°38 “Disposizioni per garantire l’accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore”.

Si tratta di una legge fortemente innovativa poiché per la prima volta garantisce al malato l’accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore, nell’ambito dei livelli essenziali di assistenza, al fine di assicurare il rispetto della dignità e dell’autonomia della persona umana, il bisogno di salute, l’equità nell’accesso all’assistenza, la qualità delle cure e la loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze.

Nell’introduzione del già citato documento “Dolore Cronico in Medicina Generale”, il Dr. Guido Fanelli afferma che: “La nuova Legge sulle cure palliative e terapia del dolore approvata il 9 Marzo 2010 rappresenta un grande risultato per il nostro sistema sanitario e posiziona il nostro Paese tra quelli più aggiornati in questo ambito assistenziale.”<sup>7</sup>

Riportiamo l’articolo 1 (Finalità):

1. La presente legge tutela il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore.
2. È tutelato e garantito, in particolare, l’accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore da parte del malato, come definito nell’articolo 2, comma 1, lettera c), nell’ambito dei livelli essenziali di assistenza di cui al decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 29 novembre 2001, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n.33 dell’8 febbraio 2002, al fine di assicurare il rispetto della dignità e dell’autonomia della persona umana, il bisogno di salute, l’equità nell’accesso all’assistenza, la qualità delle cure e la loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze, ai sensi dell’articolo 1, comma 1, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni

3. Per i fini di cui ai commi 1 e 2, le strutture sanitarie che erogano cure palliative e terapie del dolore assicurano un programma di cura individuale per il malato e per la sua famiglia, nel rispetto dei seguenti principi fondamentali:
  - a) Tutela della dignità e dell'autonomia del malato, senza alcuna discriminazione;
  - b) Tutela e promozione della qualità della vita fino al suo termine;
  - c) Adeguato sostegno sanitario e socio-assistenziale della persona malata e della famiglia.<sup>10</sup>

Nonostante sia stata redatta 10 anni fa, alcuni sondaggi effettuati all'interno del territorio italiano, sottoposti sia al personale sanitario sia ai pazienti, hanno evidenziato lacune in merito alla conoscenza di tale legge, ignorandone in alcuni casi addirittura l'esistenza.

Il Centro studi della FIMMG ha sottoposto un questionario su tale tematica ad un campione di 400 Medici di Medicina Generale; per la quasi totalità degli MMG il problema del dolore rappresenta un aspetto rilevante nella pratica professionale: per il 60,1% molto rilevante, per il 18,6% estremamente rilevante. Viene riferito un uso abbastanza frequente delle scale di valutazione per la misura dell'intensità del dolore: il 45,7% del campione riferisce di usarle "sempre/quasi sempre/spesso".<sup>11</sup> Il campione conferma, nella sostanziale totalità, di sapere dell'esistenza della Legge 38/2010. In particolare è conosciuta in maniera corretta da circa 1/3 dei medici. La maggioranza tuttavia riferisce di conoscerla in modo approssimativo.<sup>11</sup>

Uno studio condotto in Italia pubblicato nel gennaio 2019 chiamato "Monitoring the Italian Home Palliative Care Services", ha dimostrato che solo l'80% delle strutture analizzate ha soddisfatto i requisiti previsti dalla legge 38/2010. Inoltre, l'estensione dei servizi di cure palliative forniti ai pazienti non cancerosi e pediatrici fragili, colpiti da condizioni croniche complesse e avanzate, è ancora inadeguata in Italia. Per quanto riguarda il punto di vista del paziente, nel 2017 la Fondazione Nazionale Gigi Ghirotti Onlus, in collaborazione con Fondazione ISAL, ha attuato un Osservatorio Volontario, che si è affiancato al monitoraggio ministeriale (previsto dall'art. 9 della legge 38/2010), interrogando direttamente i cittadini, in particolare i

pazienti affetti da dolore acuto o cronico o che accedono alle cure palliative, al fine di poter offrire un'analisi dettagliata sul tema. In particolare, la loro indagine aveva i seguenti obiettivi:<sup>12</sup>

1. Studio e analisi sulla condizione delle persone con dolore acuto o cronico o che necessitano di Terapia del dolore e/o di Cure Palliative;
2. Studio e analisi della soddisfazione dei cittadini che si rivolgono a servizi/strutture per il trattamento del dolore e che erogano Cure Palliative;
3. Formulazione di pareri e proposte agli organi istituzionali in ambito sanitario in merito all'applicazione di quanto sancito dalla Legge 38/2010;
4. Diffusione della conoscenza dei diritti delle persone affette da dolore o in fase terminale di malattia, anche attraverso forme di collaborazione con il mondo della scuola e del lavoro e di azioni/iniziative di sensibilizzazione della società civile.<sup>12</sup>

Le schede di valutazione sono state consegnate presso strutture sanitarie, hospice o presso il domicilio del paziente.

Dai risultati si evince che i pazienti affetti da una patologia con sensazione algica erano il 58%, il 36% con dolore classificabile maggiore o uguale a 5 sulla scala del dolore. Viene evidenziato che il 45% dei pazienti non conosceva i farmaci oppiacei. Il 64% ha parlato del proprio dolore con il medico di famiglia, il quale nel 35% dei casi non ha prescritto farmaci o trattamenti e nel 65% non ha prescritto una visita specialistica in un centro di terapia del dolore.

Riguardo alla Legge 38/2010, il 63% non ne conosceva l'esistenza.<sup>12</sup>

In considerazione dei suddetti risultati che attestano un'insufficiente conoscenza dei protocolli terapeutici stabiliti dalla Legge 38/2010 per il trattamento del dolore, sarebbe auspicabile aumentare la sensibilizzazione su tale tema e l'applicazione già a partire dagli ambulatori di Medicina Generale, tenendo corsi di aggiornamento per i medici e campagne di sensibilizzazione per i pazienti.

## 1.3 IMPATTO DEL DOLORE SULLA VITA QUOTIDIANA

Il dolore cronico è riconosciuto come uno dei maggiori problemi di salute pubblica, considerato un importante fardello sia a livello economico che sociale. Questa condizione non affligge solamente il paziente (a livello sensoriale ed emotivo) ma anche la sua famiglia e la sua cerchia sociale.

L'esperienza legata al dolore infatti interferisce con differenti aspetti della vita dei pazienti, influenzando negativamente le attività quotidiane, la salute fisica e mentale, relazioni sociali e famigliari, infine le interazioni sul luogo di lavoro.

È necessario, a questo punto, introdurre il concetto di “Health-Related Quality of Life”, spesso abbreviato come HRQoL; ossia la qualità della vita associata alla salute. Esso è un parametro utilizzato per valutare come la salute influisce a livello psichico, fisico ed emotivo.

Per eseguire le valutazioni HRQoL, viene generalmente sottoposto al paziente un questionario, le cui risposte guidano il medico ad individuare quali sintomi impediscono al soggetto di continuare il proprio stile di vita abituale e ad individuare la terapia o il trattamento più efficace per poterlo ripristinare.

Alcuni collegamenti tra il dolore cronico e HRQoL hanno evidenziato che, più è alta l'intensità del dolore, minore è il HRQoL.<sup>13</sup> Inoltre, pazienti con dolore severo e frequente hanno una qualità di vita minore rispetto a pazienti con dolore moderato e meno frequente, con un impatto maggiore sull'aspetto fisico piuttosto che su quello mentale.<sup>13</sup>

Uno dei disturbi maggiormente percepito nei pazienti con dolore cronico è il disturbo del sonno, il quale è strettamente correlato alla qualità della vita. Disordini del sonno possono aumentare i livelli di stress e, unendo questi due sintomi, il paziente avrà difficoltà nell'eseguire azioni semplici, alterando la propria abilità cognitiva, con un'influenza negativa sulle attività quotidiane sul posto di lavoro e a casa.<sup>14</sup>

In uno studio prospettico che coinvolgeva un gruppo di donne affette da dolore cronico, è stata dimostrata un'associazione bidirezionale tra sonno e dolore, per la quale una notte di sonno disturbato era seguita da una giornata caratterizzata da una maggiore intensità dolorifica. Allo stesso modo, un giorno con un'intensità di dolore percepita maggiormente era seguito da una notte di scarsa qualità del sonno.<sup>15</sup>

Inoltre, nell'analizzare la connessione tra sonno e dolore, l'aumento di problemi causati dall'insonnia in un determinato mese aumentava la media giornaliera dell'esperienza dolorifica dei mesi successivi.<sup>16</sup>

Questi risultati portano alla conclusione che una corretta diagnosi di disordini legati al sonno e il loro adeguato trattamento sono fondamentali nella gestione degli individui che soffrono di dolore cronico, inoltre può anche essere un mezzo per migliorare il loro HRQoL.

Il dolore cronico può anche influenzare le interazioni sociali del paziente, restringendo le attività svolte nel tempo libero e i contatti con le persone a loro vicine. Infatti, è stato riportato che circa la metà dei pazienti con dolore cronico, a causa della loro condizione, sono impossibilitati al partecipare ad eventi sociali e famigliari;<sup>17</sup> allo stesso modo, circa la metà degli individui affetti da dolore cronico hanno meno contatti con la propria famiglia.<sup>1</sup> Studi su pazienti con dolore neuropatico hanno dimostrato un declino delle capacità fisiche e del benessere mentale, i quali hanno contribuito fortemente alla loro alterata integrazione sociale. In aggiunta, le emozioni negative e l'irritabilità che spesso affliggono questi pazienti hanno un impatto negativo sulle relazioni interpersonali e sul livello di stress in famiglia.<sup>18</sup>

In uno studio qualitativo effettuato su pazienti con dolore neuropatico, l'impossibilità ad organizzare eventi in anticipo a causa della natura imprevedibile del dolore è stata individuata come principale causa della loro limitazione sociale.<sup>19</sup>

La disabilità prodotta dal dolore può avere anche conseguenze sulla famiglia e sugli amici. Per essere più specifici, i membri della famiglia sono chiamati a prendere decisioni legate al trattamento, devono supervisionare il proprio caro, devono essere attivi nel processo di cura;<sup>20</sup> spesso per i parenti questi nuovi obblighi risultano deterioranti e riportano effetti negativi quali senso di tristezza, frustrazione e impotenza riguardo alla gestione del dolore.<sup>21</sup>

Anche la loro vita quotidiana, professionale e sociale risulta influenzata negativamente.

In conclusione, il dolore cronico ha conseguenze significative sia per i pazienti sia per le loro famiglie, andando ad influenzare in maniera negativa anche l'ambiente

sociale e lavorativo, comportando un deterioramento della qualità della vita in ogni suo aspetto.

Pertanto, è importante sottolineare la necessità del medico curante di adottare un approccio globale e multidisciplinare per migliorare le condizioni e le circostanze del paziente, considerando sia i trattamenti farmacologici che le misure non farmacologiche. Per raggiungere questo obiettivo, sarà necessario promuovere iniziative di ricerca che analizzino i fattori sociali che influenzano i pazienti affetti da dolore e ottenere informazioni che completino le scoperte cliniche, aspetti che finora hanno ricevuto scarsa attenzione.

## 1.4 IL PROGETTO TESEO

Nel 2014 sulla Rivista Società Italiana di Medicina Generale è stato pubblicato un articolo chiamato “Progetto TESEO (Territorio Supporto E Organizzazione), Sperimentazione di un modello formativo centrato sull’attività di un medico di medicina generale con particolare interesse in cure palliative e terapia del dolore a supporto di aggregazioni territoriali di medici di medicina generale”,<sup>84</sup> uno studio svolto, come si evince dall’abstract, con l’obiettivo di sensibilizzare i medici di medicina generale verso le cure palliative e la terapia del dolore migliorando la gestione dei pazienti affetti da dolore cronico, con un potenziamento della capacità diagnostica utilizzando una metodica condivisa, garantire un efficiente sviluppo delle reti di cure palliative/terapia del dolore e migliorare la qualità di vita dei pazienti. È stato creato un team di medici di medicina generale “con particolare interesse in cure palliative e terapia del dolore”, ossia dei medici particolarmente motivati che, tramite una formazione specifica, sono stati istruiti al fine di svolgere attività di consulenza ai colleghi e di promuovere attività di formazione e di facilitazione dei percorsi all’interno delle reti assistenziali, con l’ulteriore obiettivo di integrare le diverse parti partecipanti allo studio composte da MMG, équipe specialistiche di cure palliative e centri di terapia del dolore.

Lo studio ha coinvolto 15 Regioni e 20 città, raccogliendo 413 MMG (tra cui 21 MMG “con particolare interesse”), e ha avuto una durata di 9 mesi, da settembre 2012 a maggio 2013.

Tutti i partecipanti erano utenti della cartella clinica Millewin, al cui interno è presente la Scheda PAIN, un particolare software che può essere utilizzato come aiuto anamnestico procedurale dato che permette di collezionare diversi dati dei pazienti quali:

- Sede del dolore,
- Incidenza,
- Diagnosi
- Durata
- Intensità
- Frequenza,
- Irradiazione,
- Tipologia di dolore
- Impatto sulla vita dei pazienti
- Tollerabilità soggettiva
- Limitazioni nelle attività quotidiane,
- Gestione diagnostica e terapeutica,
- Visite specialistiche effettuate,
- Terapie,
- Efficacia ed esiti del trattamento

Sono stati collocati nel tempo 3 intervalli, rispettivamente il tempo 0 (T0) a settembre 2012, il tempo 1 (T1) a dicembre 2012 ed infine il tempo 2 (T2) a maggio 2013, durante i quali i vari MMG che hanno aderito al progetto dovevano inviare i dati collezionati durante le visite ai pazienti.

Questa tipologia di sistema organizzativo ha permesso di sensibilizzare gli MMG alla corretta gestione del paziente affetto da dolore cronico, grazie anche alla condivisione dei dati nei 3 tempi qui sopra indicati, ha inoltre migliorato la capacità diagnostica grazie anche alla metodica condivisa, ha evidenziato gli errori gestionali ed ha promosso l'utilizzo di oppiacei nel trattamento del dolore del dolore.

# CAPITOLO 2: DIFFERENZE DI GENERE

## NELLA PERCEZIONE ALGICA

### 2.1 INTRODUZIONE ALLA DIFFERENZA DI GENERE

Negli ultimi due decenni sono stati pubblicati numerosi studi relativi alle differenze di genere nella percezione del dolore, evidenziate in particolare nei meccanismi, nel controllo e nel trattamento del dolore.<sup>22</sup> Sono state descritte differenze sia legate al sesso (biologicamente inteso) sia al gender (collegate quindi ad effetti psico-socio-culturali) nella sensibilità al dolore, nella tolleranza agli stimoli dolorosi e nella prevalenza di alcune condizioni di dolore cronico.<sup>23,24</sup>

Le donne riportano livelli di dolore più intensi, più frequenti e localizzati in più aree del corpo rispetto agli uomini; tali condizioni coinvolgono in particolare la testa e il collo, come per esempio l'emicrania, la cefalea muscolo-tensiva e i disturbi all'articolazione temporo-mandibolare, ma comprendono anche la fibromialgia, la sindrome dell'intestino irritabile e la cistite interstiziale.<sup>25</sup> Le donne inoltre sembrano essere maggiormente a rischio di sviluppare un forte dolore postoperatorio rispetto agli uomini.<sup>26</sup> È stata descritta anche una differenza nel trattamento da parte dei medici a seconda del sesso del paziente che si trovano davanti; in particolare, alcuni studi hanno dimostrato che una patologia, a parità di sintomi, viene curata con maggiore approfondimento quando ne è afflitto un paziente di sesso maschile.<sup>27</sup> È opportuno, prima di continuare, fare una distinzione etimologica tra “sesso” e “gender”, poiché, anche all'interno di molti articoli di ricerca, i termini sesso e gender sono utilizzati in maniera intercambiabile. Mentre il termine “sesso” si riferisce spesso al sesso biologico o cromosomico, il termine “gender” è un sesso identificato che può essere basato su valori sociali o culturali. In molte situazioni, sesso e genere possono essere gli stessi, ma non condividono la stessa definizione. Fatta questa premessa, è opportuno ricordare che vi sono influenze sociali e culturali sull'esperienza del dolore provata da un individuo.

Fin dalla tenera età, i ragazzi e le ragazze sono istruiti secondo le norme sociali di genere su come rispondere al dolore: in uno studio, Myers et al. ha evidenziato come ai ragazzi venga insegnato ad essere tenace, tollerare il dolore e sopportare esperienze dolorose, mentre le ragazze sono istruite affinché siano sensibili, attente e esprimano chiaramente il proprio disagio.<sup>28</sup>

Le aspettative legate al sesso riguardo alla percezione del dolore influenzano le risposte al dolore.<sup>22</sup>

Durante alcune sperimentazioni, i partecipanti che hanno ottenuto un punteggio elevato nella mascolinità hanno mostrato una maggiore tolleranza al dolore; viceversa coloro che hanno ottenuto un punteggio elevato nella femminilità hanno mostrato una maggiore sensibilità al dolore.<sup>29</sup>

Nel complesso, gli studi effettuati suggeriscono che sia gli uomini che le donne provano dolore in modo conforme alle loro aspettative di genere, pertanto il gender e la percezione di esso hanno un impatto importante sul dolore. Come avevamo accennato prima, è socialmente accettato che le donne tendano a riferire più dolore rispetto agli uomini<sup>30</sup> e che generalmente abbiano una minore tolleranza ad esso,<sup>31</sup> ma non è chiaro se il dolore sperimentato sia effettivamente diverso o se vi sia solo un pregiudizio al momento della segnalazione di quella particolare sensazione. Va anche sottolineato che sono state analizzate le diverse strutture cerebrali associate all'esperienza algica, in cui erano chiare le differenze sessuali<sup>32</sup> e in particolare è stato dimostrato che diverse aree cerebrali sono attivate o inibite nei due sessi, suggerendo quindi che la rappresentazione neurale collegata al dolore presenta evidenti differenze.<sup>33</sup>

C'è un'altra tematica importante quando si parla di differenze di genere nella percezione algica, ossia lo scarso reclutamento di soggetti femminili per gli studi sperimentali. Nel 2014 un articolo di Clayton e Collins ha sconvolto l'ambiente di ricerca preclinica e clinica: sebbene l'articolo non presentasse nuove scoperte esperienziali, suggeriva invece che il National Institutes of Health avrebbe chiesto ai ricercatori di includere il sesso come variabile nei loro esperimenti.<sup>34</sup>

Un articolo fondamentale di Beery e Zucker del 2011 ha esaminato gli articoli pubblicati nel 2009 sulla base di esseri umani o animali in diversi campi e hanno controllato se tali studi includessero solamente un sesso (maschile o femminile),

entrambi i sessi o un sesso non specificato. Gli studi sugli animali sono stati condotti in modo schiacciante con animali maschi (o non specificati), mentre gli studi sull'uomo tendevano ad esaminare entrambi i sessi. Forse la scoperta più avvincente è stata che, nella maggior parte delle discipline, il sesso non è stato analizzato nei risultati e l'aspetto più sorprendente è stato che meno del 10% degli articoli di immunologia includeva un'analisi del sesso.<sup>35</sup>

## 2.2 CARATTERISTICHE ED EPIDEMIOLOGIA NELLA DIFFERENZA DEL DOLORE CRONICO

Dallo studio pioneristico di Berkley del 1997, studi epidemiologici su larga scala hanno costantemente rivelato una maggiore prevalenza femminile nella presentazione di diverse malattie con sintomatologia dolorosa.

Come abbiamo già accennato nel capitolo introduttivo, vi sono alcune patologie che si presentano più frequentemente nei soggetti di sesso femminile, tuttavia, esistono delle condizioni più comuni negli uomini, come ad esempio la cefalea a grappolo, una tipica patologia maschile.

Alcune delle differenze osservate possono derivare da problemi ricorrenti che si verificano durante la vita della donna, come ad esempio le sindromi ginecologiche, oppure possono avere una maggiore espressione nel sesso femminile poiché, avendo esse una maggiore longevità, hanno di conseguenza anche una maggiore probabilità di svilupparle.

Inoltre, la prevalenza di diversi tipi di dolore, in entrambi i sessi, può cambiare nel corso della vita, cambiando a seconda della fascia d'età analizzata anche all'interno dello stesso sesso.<sup>36</sup>

La menopausa, ad esempio, svolge un ruolo importante nel cambiamento della sensibilità verso il dolore. Sebbene la perdita di estrogeni possa portare ad una diminuzione delle condizioni dolorose come il mal di testa, può anche essere accompagnata dall'insorgenza di nuove condizioni dolorose come per esempio l'osteoporosi e l'infiammazione articolare.<sup>37</sup>

Non sono state riportate differenze sessuali per alcune condizioni patologiche croniche come il cancro,<sup>38</sup> sebbene le differenze tra uomo e donna nel tipo di tumore, nel suo stadio e nell'efficacia dei trattamenti del dolore possano anche influenzare la presenza e l'entità del dolore da cancro nei due sessi.<sup>39</sup>

Si presume che gli ormoni sessuali possano partecipare nella differente percezione algica tra i due sessi, poiché sono uno dei campi in cui uomini e donne differiscono maggiormente. In una revisione degli studi sul dolore sperimentale nei bambini, è stato notato che la maggior parte dei casi non ha riportato differenze tra i due sessi. Tuttavia, quando sono state osservate differenze, le ragazze risultavano più sensibili e meno tolleranti alla stimolazione dolorosa rispetto ai ragazzi, e questa differenza era più marcata con i bambini di età maggiore ai 12 anni,<sup>40</sup> ciò suggerisce quindi che gli ormoni svolgano un ruolo importante nelle differenze osservate.

In effetti, i livelli plasmatici di testosterone sono stati associati alla prevalenza di cefalea a grappolo<sup>41</sup> e fibromialgia<sup>42</sup>, mentre i livelli plasmatici di estrogeni sono stati collegati alla sindrome dell'intestino irritabile<sup>43</sup>, dolore all'articolazione temporomandibolare e artrite reumatoide.<sup>44</sup> Nel caso dell'artrite reumatoide, la gravità dei sintomi era in funzione dei livelli ciclici ormonali, con una rapida riduzione degli estrogeni in concomitanza di una maggiore gravità dei sintomi. Per quanto riguarda il dolore all'articolazione temporomandibolare, è stato evidenziato un aumento dell'incidenza in particolare nelle donne post-menopausali con in atto una terapia sostitutiva estrogenica.<sup>45</sup>

I sintomi collegabili alla fibromialgia sono invece associati alla fase luteale, condizione nella quale troviamo alti livelli plasmatici sia di estrogeni che di progesterone.<sup>46</sup>

La percezione del dolore varia anche in base alla fase del ciclo mestruale, con pazienti che valutano il dolore significativamente più alto in alcune fasi rispetto ad altre.<sup>47</sup>

Soffermandoci invece sugli effetti degli androgeni nella sensazione algica, è stata trovata una relazione inversamente proporzionale tra i livelli plasmatici di testosterone e il dolore al collo e alle spalle per cause lavorative in soggetti femminili.<sup>48</sup>

Un'altra prova dell'effetto analgesico degli androgeni è la constatazione clinica che i livelli plasmatici di androgeni gonadici e renali come il testosterone e il DHT sono più bassi nei pazienti con artrite reumatoide sia femminile che maschile rispetto al gruppo di controllo. È interessante notare che la somministrazione di androgeni induca un significativo miglioramento dei sintomi clinici, probabilmente attraverso l'inibizione del sistema immunitario.<sup>49,50</sup>

La pillola anticoncezionale orale combinata (COCP) è stata implicata nello sviluppo di un considerevole numero di condizioni collegate al dolore cronico; le moderne formulazioni inducono un ambiente con bassi livelli di estradiolo endogeno e bassi livelli di progesterone, situazione simili alla fase follicolare precoce del ciclo mestruale naturale, con un effetto variabile sui livelli sierici di androgeni.

In uno studio del 2012, sono state utilizzate misure comportamentali e esami di imaging tramite una risonanza magnetica funzionale per studiare la risposta a stimoli termici sperimentali in donne sane, in condizioni di basso estradiolo endogeno sia per cause naturali, sia indotto da COCP.

Sebbene le utilizzatrici di COCP non avessero generalmente bisogno di temperature più basse per ottenere una determinata intensità di dolore, sono state osservate alterazioni a livello di risposta cerebrale a questi stimoli. Tuttavia, in un sottogruppo di utenti COCP con testosterone significativamente ridotto, per raggiungere una determinata intensità di dolore, sono state richieste temperature più basse. L'analisi della regione di interesse ha rivelato che, nelle zone chiave del sistema inibitorio del dolore discendente, l'attività in risposta alla stimolazione nociva variava con i livelli sierici di testosterone in entrambi i gruppi di donne. Di particolare interesse, per gli utenti COCP, è l'attività a livello del midollo ventromediale, che aumenta con l'aumentare del testosterone, mentre con bassi livelli di testosterone è significativamente ridotta rispetto al gruppo di controllo. Questi risultati suggeriscono che, in una condizione di basso estradiolo endogeno, il testosterone può essere un fattore chiave nella modulazione della sensibilità al dolore attraverso vie discendenti. In particolare, la mancata attivazione dell'inibizione discendente a livello del midollo ventromediale rostrale può essere responsabile della riduzione della temperatura richiesta dagli utenti COCP con bassi livelli sierici di testosterone.<sup>51</sup>

Vi sono differenze anche nei meccanismi di difesa, in particolare le donne riportano un atteggiamento catastrofico e riflessivo durante sperimentazioni in cui veniva indotto il dolore<sup>52</sup> e reagiscono in modo diverso alle strategie attenzionali per mediare il loro dolore.<sup>53</sup>

Queste diverse strategie nei meccanismi di difesa sono evidenti anche nei bambini, in cui l'attesa sociale del ruolo di genere e l'atteggiamento catastrofico svolgono un ruolo nella loro esperienza di dolore.<sup>54</sup>

In una revisione sistematica delle prove sperimentali esistenti sul dolore, Racine e colleghi nel 2012 hanno sostenuto che, se esistono davvero le differenze sessuali nell'espressione del dolore, dovrebbero essere presentate attraverso una varietà di procedure sperimentali che inducono dolore.<sup>55</sup> Il messaggio della loro recensione era il seguente: sebbene esistano differenze in alcune modalità (es. dolore termico e dolore indotto con la pressione), la mancanza di consenso tra tutte le modalità suggerisce che le differenze potrebbero essere troppo piccole misure oppure potrebbero essere considerate semplicemente degli artefatti.

In risposta a questa recensione, Mogil nel 2012 ha esaminato gli stessi studi sperimentali condotti sull'uomo e ha riferito che, sebbene non sia sempre stato indicato un significato statistico, in quasi tutti i casi le femmine erano più sensibili dei maschi in tutte le modalità di induzione del dolore; quindi, anche cambiando la tipologia di induzione del dolore, se era presente una tendenza verso uno dei due sessi, era sempre verso il lato femminile.<sup>56</sup>

Pertanto, la mancanza di differenze sessuali in alcuni studi può essere dovuta a caratteristiche demografiche della popolazione, variabili sociali o altre variabili non identificate. Si ritiene quindi che esistano differenze sessuali e che abbiano una base biologica correlata agli ormoni sessuali e alla loro interazione con il sistema immunitario.<sup>57</sup>

Per quanto riguarda il sistema immunitario, lo studio di Robert E. Sorge e Stacie K. Totsch del 2016 conclude dicendo che vi sono ampie prove riguardo al ruolo delle cellule del sistema immunitario nel modulare la transizione e il mantenimento del dolore cronico;<sup>57</sup> inoltre, vi sono evidenze anche per quanto riguarda il ruolo degli ormoni sessuali nel modulare l'attività delle cellule del sistema immunitario.

## 2.3 DIFFERENZE DI GENERE NELLA TERAPIA

La risposta alla terapia del dolore sembrerebbe essere collegata al sesso: diversi studi basati sul consumo di farmaci analgesici e adiuvanti riportano che alle donne vengono prescritti più farmaci rispetto che agli uomini (di cui solamente una piccola parte indirizzata ad alleviare dolore di origine ginecologica), con un conseguente consumo maggiore rispetto alla controparte maschile.<sup>58</sup>

Vi sono numerosi studi relativi all'uso degli oppioidi e alla differenza di prescrizione/effetto nei due sessi; in particolare, mentre le donne ricevono prescrizioni di oppiacei due volte più frequentemente rispetto agli uomini,<sup>59</sup> non è chiaro se le donne abbiano bisogno di meno oppioidi per ottenere sollievo dal dolore. Vi sono studi contraddittori: alcuni affermano che le donne abbiano bisogno di dosi maggiori di oppioidi rispetto agli uomini, altri invece dichiarano che sono sufficienti dosi più basse, altri ancora non hanno trovato differenze sessuali nella dose di oppioidi per ottenere sollievo dal dolore.<sup>60</sup> Numerosi fattori possono aver influenzato questi risultati contrastanti, tra cui le differenze nella percezione del dolore basale, il tipo di oppioide somministrato, la dose e la via di somministrazione, lo stato ormonale correlato all'età e disturbi psichiatrici concomitanti.<sup>56,61</sup> Una differenza importante tra uomini e donne si riscontra, per esempio, nel metabolismo degli oppioidi;<sup>62</sup> gli effetti degli oppioidi metabolizzati principalmente dal citocromo CYP3A4 (ad esempio il Fentanyl) possono avere una concentrazione minore nelle donne rispetto agli uomini, dato che l'espressione epatica del CYP3A4 è maggiore nelle donne rispetto agli uomini. D'altra parte, gli effetti degli oppioidi come la codeina, metabolizzati principalmente dal citocromo CYP2D6, la cui espressione è maggiore nel sesso maschile, possono avere una minore concentrazione negli uomini rispetto alle donne. Inoltre, il metabolismo degli oppioidi è ulteriormente influenzato dagli ormoni sessuali endogeni ed esogeni, substrati dei citocromi CYP3A4 e CYP2D6.<sup>63</sup> Poiché gli oppioidi sono lipofili e i due sessi differiscono per peso e composizione corporea (le donne hanno in media più grasso corporeo rispetto agli uomini), una somministrazione di dosi fisse di oppioidi non calibrate in base al peso corporeo può provocare concentrazioni ematiche più elevate nelle donne.<sup>62,64,65</sup> In aggiunta a tutto ciò, bisogna anche considerare le varie fasi del ciclo mestruale, che

influenzano le soglie del dolore,<sup>62</sup> la farmacocinetica,<sup>64</sup> l'effetto analgesico<sup>56,66,67</sup> e la suscettibilità agli effetti collaterali degli oppioidi.<sup>67</sup>

I risultati della meta-analisi effettuata da Claudia Pisanu et al. nel 2019<sup>68</sup> suggeriscono l'urgente necessità di condurre ampi studi clinici e osservazionali in cui siano riportate adeguatamente le informazioni su tutti i possibili fattori influenzanti sia per la donna che per l'uomo. Un'adeguata ricerca clinica contribuirebbe a ridurre i decessi causati da sovradosaggio da oppioidi (solamente negli Stati Uniti oltre 33.000 decessi nel 2015),<sup>69</sup> soprattutto perché l'assunzione di farmaci antidolorifici oppioidi precedentemente prescritti rappresenta circa la metà dei decessi per overdose da oppioidi.<sup>70</sup>

Nonostante queste limitazioni e la necessità di ulteriori e più rigorose ricerche, questa meta-analisi suggerisce che le donne possono richiedere dosi più basse rispetto agli uomini nell'assunzione degli oppioidi, sia nel trattamento del dolore acuto, sia in quello cronico. Questi risultati suggeriscono che i medici dovrebbero iniziare il trattamento analgesico con dosi inferiori di oppioidi nelle donne rispetto agli uomini, valutando poi eventuali aumenti delle dosi in base all'intensità del dolore e alla comparsa di effetti collaterali.<sup>68</sup>

Numerose pubblicazioni sottolineano inoltre che le donne hanno un tasso più alto e a severità maggiore rispetto agli uomini di reazioni avverse da farmaci,<sup>71,72,73</sup> nello specifico, fattori di rischio come la politerapia, l'età avanzata e la depressione sono più frequenti nelle donne che negli uomini.<sup>71,72,73,74,75</sup> Il sesso femminile sembrerebbe essere un potenziale fattore di rischio per reazioni avverse da farmaci come la sindrome QT lungo per cause iatrogene,<sup>76</sup> la frattura ossea indotta da tiazolidindioni<sup>77</sup> e il lupus eritematoso sistemico iatrogeno.<sup>78,79</sup> Numerosi farmaci possono prolungare l'intervallo QT, come gli antiaritmici, farmaci antisettici, antipsicotici, stimolanti gastro-cinetici, antistaminici e analgesici oppioidi, in particolare, gli effetti collaterali che influenzano il tratto QT dipendono principalmente dall'età e dagli ormoni.<sup>80</sup> La suscettibilità alle aritmie indotte da farmaci è maggiore quando il livello di estrogeni è più alto<sup>81</sup> e inferiore quando la concentrazione di progesterone è alta.<sup>82,83</sup>

## CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI

### 3.1 LO STUDIO DI RIFERIMENTO

Come già accennato nell'introduzione, il nostro studio ha come punto di partenza la pubblicazione effettuata da Breivik et al. nel 2006 dal titolo "*Survey of chronic Pain in Europe: Prevalence, impact on daily life and treatment*".

Lo scopo di questa analisi era, come riportato nella stessa introduzione dell'articolo, dimostrare la prevalenza del dolore cronico, ma anche comprendere come gli individui percepiscano il loro dolore, l'impatto che ha sulle loro vite, la percezione degli atteggiamenti delle varie figure sia sanitarie che non nei confronti del loro dolore, i trattamenti ricevuti e l'adeguatezza della terapia.

Al fine di ottenere questi dati, sono state intervistate 46394 persone provenienti da tutta l'Europa (circa 300 pazienti per Stato) e dallo Stato di Israele, il 46% dei quali ha rifiutato di partecipare.

Come metodo, sono stati realizzati due questionari sviluppati col supporto del NFO WorldGroup, un'agenzia di ricerche di mercato, e somministrati col metodo CATI (*Computer Assisted Telephone Interview*).

Il primo questionario (*Screening questionnaire*) consisteva in un'intervista di screening della durata approssimativa di 5 minuti e consistente in 12 domande per valutare:

- la prevalenza del dolore cronico in ciascuno stato,
- l'età e il sesso dei partecipanti,
- la durata del dolore,
- la frequenza del dolore durante l'ultima settimana,
- l'intensità del dolore durante l'ultimo episodio algico,
- la localizzazione del dolore e le cause del dolore.

Il primo questionario è servito fondamentalmente per selezionare coloro che erano affetti da dolore cronico. Per valutare ciò, sono stati selezionati i pazienti che:

1. Hanno avuto una sintomatologia dolorifica perdurante per almeno 6 mesi;
2. Tale sintomatologia si è manifestata durante l'ultimo mese precedente l'intervista;

3. Provano dolore almeno due volte a settimana;
4. Hanno valutato l'intensità del dolore con il punteggio almeno di 5 su una scala di valutazione numerica, considerando il valore 1 come "Nessun dolore" e il valore 10 come "Il peggior dolore immaginabile", ricordando sempre che si tratta di una scala di valutazione soggettiva.

Quindi, i pazienti rientranti nelle quattro categorie appena elencate, sono stati sottoposti ad un secondo questionario, il cosiddetto *Structured in-depth-interview questionnaire* composto da 44 domande e della durata approssimativa di 23 minuti.

Queste domande sono servite a valutare i seguenti dati:

1. Informazioni demografiche sulla prevalenza del dolore cronico;
2. La frequenza, la durata e l'intensità del dolore;
3. L'impatto del dolore sul lavoro e sulla qualità della vita degli intervistati;
4. L'atteggiamento dei pazienti nei confronti del dolore e del suo trattamento;
5. La percezione degli intervistati sugli atteggiamenti della famiglia, degli amici, dei colleghi e dei medici nei confronti del loro dolore e del suo trattamento;
6. L'interazione degli intervistati con i Professionisti della Salute, incluso il numero di medici che i rispondenti hanno visto, quanto spesso si sono recati presso di loro e da quanto tempo.
7. Il trattamento da loro seguito, comprendendo sia farmaci prescritti sia farmaci non prescritti e includendo anche strategia non mediche.

Il totale di coloro che hanno risposto ai criteri del primo questionario e che quindi è stato sottoposto anche al secondo questionario è stato di 4839 partecipanti, circa 300 per nazione.

Concentrandoci sui dati relativi all'Italia, il 42% di coloro che sono stati chiamati per partecipare al primo questionario ha rifiutato di partecipare, mentre il 3% ha rifiutato di andare avanti col secondo questionario, nonostante ne avesse i requisiti.

## 3.2 IL NOSTRO STUDIO

Il nostro scopo è verificare l'incidenza e l'impatto del dolore cronico coinvolgendo 300 pazienti reclutati all'interno di studi di Medici di Famiglia distribuiti in Liguria. Il nostro metodo di reclutamento è stato il seguente: considerando i primi dieci contatti avuti con i pazienti dai vari MMG coinvolti durante la loro giornata lavorativa, al termine della visita o telefonata è stato domandato al paziente se fosse disposto a partecipare ad un breve questionario di 8 domande della durata di 5 minuti.

In caso di risposta positiva, il medico ha preso nota del numero del paziente, il quale sarebbe stato ricontattato da noi nei giorni seguenti per potergli somministrare il questionario.

In caso di risposta negativa, il medico ha preso nota solamente del rifiuto.

Al momento dell'invio dei dati da parte del medico, sono stati riportati i numeri di telefono dei pazienti che hanno risposto in maniera positiva, mentre è stato indicato il numero di pazienti che si sono rifiutati di partecipare, senza indicare né sesso né età. Per quanto riguarda la telefonata, prima di sottoporre il questionario, è stato rivelato il tema dello studio, ossia l'impatto del dolore cronico nelle vite dei pazienti. Non è stato svelato nella fase di reclutamento poiché, in caso di assenza di dolore, il paziente avrebbe potuto rifiutare di partecipare. Dopodiché, sono stati chiesti gli unici dati personali relativi al paziente, ossia il sesso e l'età, al fine di poter creare un database diviso per tali caratteristiche, infine è stato garantito l'anonimato per quanto riguardava qualsiasi altro dato personale.

La prima domanda è la domanda di reclutamento, ossia *“Ha qualche dolore che sussiste da più di 6 mesi? (In caso negativo, terminare qua il questionario)”*.

Per aiutare i pazienti a capire se un determinato dolore era reclutabile, è stata usata la seguente frase: *“Consideriamo un dolore cronico valido ai fini del questionario un dolore presente da almeno 6 mesi, con una frequenza di almeno due episodi a settimana, con un'intensità valutabile almeno 5 su una scala da 1 a 10”*. Sono stati utilizzati tali criteri poiché erano gli stessi utilizzati nella fase di reclutamento, durante il primo questionario (*Screening questionnaire*) nello studio di Breivik.

La seconda domanda è: “*Su una scala da 1 a 10, che intensità attribuirebbe al dolore che prova?*”. Per aiutarli nella comprensione di tale scala, è stata utilizzata la seguente frase: “È una scala di valutazione soggettiva, quindi consideri 1 come nessun dolore e 10 come il dolore più intenso che possa immaginare”.

La terza domanda è: “*In che parte del corpo è localizzato il suo dolore?*”. In caso di più di una localizzazione, è stato chiesto al paziente di concentrarsi sulla localizzazione del dolore relativa all’episodio algico cronologicamente più vicino.

La quarta domanda è: “*A quale figura sanitaria si è rivolto per trattare il suo dolore? (Sono consentite anche più risposte)*”. Tale quesito è strettamente collegato all’ottava domanda (“*Da quali di queste figure sanitarie si è sentito compreso nell’affrontare questo problema del dolore?*”), poiché le risposte collezionate in questo quesito, venivano poi riproposte in tale domanda.

Nel caso delle risposte relative al medico di famiglia e al fisiatra/ortopedico/reumatologo, è stato chiesto al paziente se avesse parlato del dolore preso in esame per il questionario durante una visita medica con tali figure sanitarie.

Per quanto riguarda le altre possibili risposte, le scelte sono state poste come segue: per l’opzione “farmacista”, è stato chiesto se il paziente abbia consultato un farmacista per chiedere consigli riguardo alla terapia antalgica.

Per l’opzione “Internet”, è stato chiesto se il paziente abbia mai cercato su internet informazioni relative alla propria patologia, compreso una possibile scelta terapeutica, decidendo di applicare tale strategia terapeutica senza consultare un medico.

Per l’opzione “Ambulatorio cure palliative/terapia antalgica”, è stato semplicemente chiesto se il paziente vi si fosse recato relativamente al proprio dolore.

La quinta domanda del questionario è “*Il dolore le ha provocato alcuni di questi sintomi?*”. Abbiamo raccolto 5 dei più frequenti sintomi in caso di dolore cronico, ossia insonnia, limitazioni nelle relazioni con famigliari e amici, umore depresso, perdita di appetito, limitazioni nelle attività lavorative e quotidiane. In caso di assenza di questi sintomi, è stata marcata la casella “nessun sintomo”.

La sesta domanda è relativa alla terapia, ossia “*Ha usato dei farmaci per trattare il suo dolore?*”. In caso positivo, è stato chiesto al paziente di ricordare l’ultimo

farmaco in ordine cronologico utilizzato per trattare il proprio dolore. Durante la domanda il paziente spesso utilizzava il nome commerciale del farmaco, è stato riportato poi all'interno del nostro database direttamente il nome del principio attivo. Sempre relativamente a questa domanda, viene chiesto al paziente se sia mai stato sottoposto a terapia fisica o fisiatrica.

La settima domanda è “*Conosce l’A.F.A.?*”. L’A.F.A. (acronimo di Attività Fisica Adattata) consiste in programmi di esercizio fisico di educazione al corretto movimento, non sanitari, svolti in gruppo e appositamente disegnati per una serie di condizioni croniche. Sono rivolti sia alle persone con sindromi dolorose croniche sia alle persone con esiti stabilizzati di disturbi neuromotori. Il paziente viene indirizzato all’ASL dal proprio medico di famiglia o dallo specialista, viene quindi valutato e, a seconda della problematica, è indirizzato verso la palestra che meglio risponde alle sue esigenze. Le palestre interessate rispondono ad un bando, successivamente viene valutata dall’ASL l’adeguatezza della palestra e viene quindi formato un allenatore al tipo di riabilitazione adeguata.

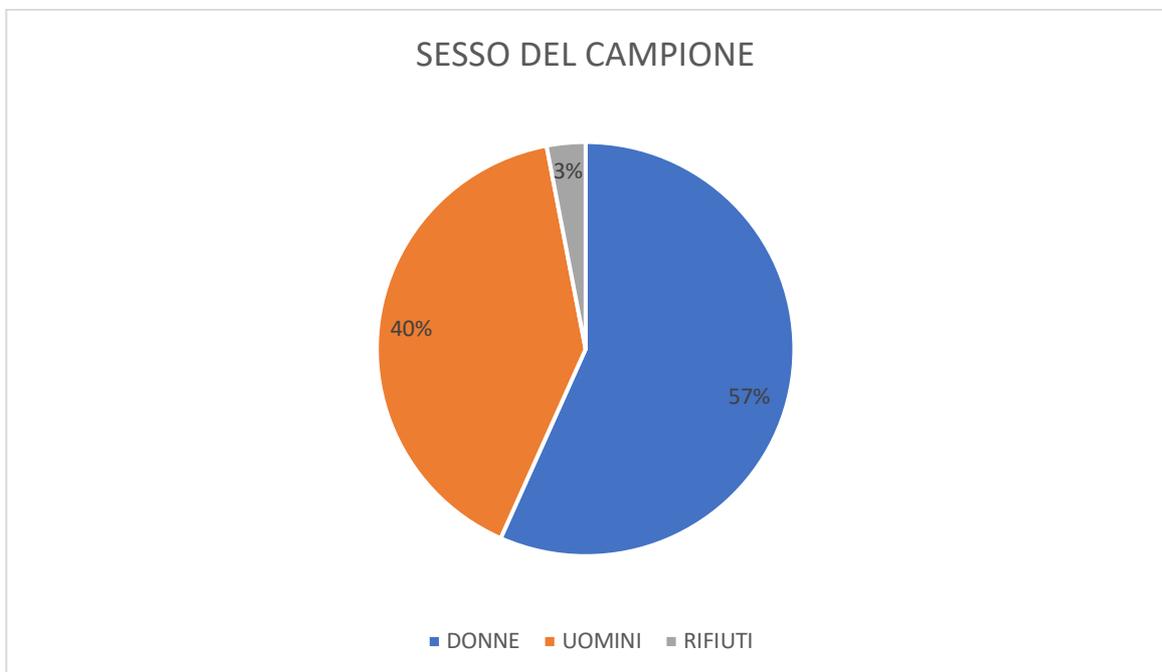
Il vantaggio da parte del paziente è che, pagando una cifra minima legata all’assicurazione, può regolarmente mantenere un buon controllo del dolore attraverso il movimento.

Nell’ottava e ultima domanda (“*Da quali di queste figure sanitarie si è sentito compreso nell’affrontare questo problema del dolore?*”), viene posto l’accento sul rapporto medico-paziente, chiedendo a quest’ultimo se, durante le visite in cui si è parlato del dolore preso in esame per il questionario, si sia avuta una buona comunicazione con l’operatore sanitario, vi sia stata comprensione da parte del medico e il dolore riportato non sia stato sottovalutato.

# CAPITOLO 4: RISULTATI E DISCUSSIONE

## 4.1 ANALISI DEI RISULTATI

Il campione reclutato per lo studio è composto per il 57% (170 pazienti) da soggetti di sesso femminile e per il 40% (121 pazienti) da soggetti di sesso maschile, con un'età media totale di 60,5 anni, mentre l'età media divisa per sesso è di 59,1 anni per le donne e 62,3 anni per gli uomini. 9 pazienti (3%) hanno invece rifiutato di partecipare allo studio.



Il 58% (169 pazienti) lamenta dolore cronico, mentre il 42% dichiara di non avere alcun dolore che perduri da almeno 6 mesi.

Analizzando tali dati dividendoli per sesso, otteniamo i seguenti risultati: il 65% delle donne (111 pazienti) presenta dolore cronico, mentre il 35% (59 pazienti) dichiara di non avere alcun dolore di lunga durata.

Per quanto riguarda il sesso maschile, il 48% (58 pazienti) presenta dolore cronico, mentre il 52% (63 pazienti) dichiara di non avere alcun dolore di lunga durata.

Qui di seguito abbiamo riportato 2 grafici che esprimono tali dati, affiancati per apprezzare maggiormente la differenza nei due sessi.



L'intensità media del dolore su una scala da 1 a 10 dichiarata dai pazienti risulta essere 6,73, mentre dividendo tale dato per sesso otteniamo un voto di 6,83 per le donne e di 6,53 per gli uomini.

La regione corporea nella quale il paziente prova dolore più frequentemente è la schiena, indicata nel 21% dei casi (36 pazienti).

Qui di seguito si trova l'elenco completo delle aree corporee indicate dai pazienti.

<u>LOCALIZZAZIONE</u>	<u>N° PAZIENTI</u>
SCHIENA	36
GINOCCHIO	18
GAMBA	17
SPALLA	17
SCHIENA (LOMBARE)	16
TESTA	12
PIEDE	10
SCHIENA (CERVICALE)	9
BRACCIO	8
MANO	7
CAVIGLIA	6

FIANCO	3
PETTO	3
COLLO	2
POLSO	2
GOMITO	1
MANDIBOLA	1
TORACE	1

Per quanto riguarda la terapia, l'82% (138 pazienti) ha dichiarato di aver utilizzato almeno un farmaco analgesico per trattare il proprio dolore; suddividendo tale dato per sesso, si ottengono 94 soggetti di sesso femminile (85% del totale delle donne con dolore) e 44 di sesso maschile (76% del totale degli uomini con dolore). Il farmaco più utilizzato è risultato essere il paracetamolo, indicato da 33 pazienti come ultimo farmaco analgesico utilizzato. Il 48% (81 pazienti) ha dichiarato di aver intrapreso una terapia fisica o fisiatrica per trattare il proprio dolore.

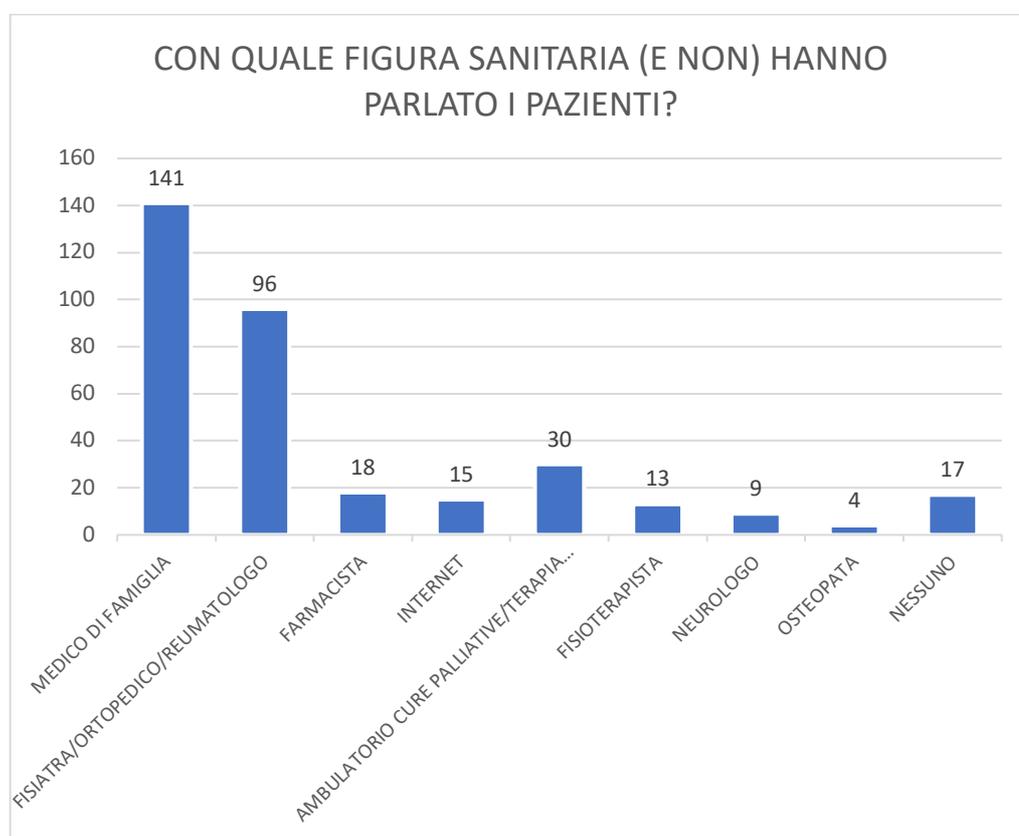
Qui di seguito l'elenco completo dei farmaci dichiarati dai pazienti:

<u>FARMACO (principio attivo)</u>	<u>N° PAZIENTI</u>
PARACETAMOLO	33
DICLOFENAC	20
IBUPROFENE	11
OSSICODONE	11
NIMESULIDE	10
KETOPROFENE	9
PARACETAMOLO + CODEINA	8
PREDNISONE	6
BUPRENORFINA	5
ETORICOXIB	5
KETOROLAC	4
SUMATRIPTAN	3

PALMITOILETANOLAMIDE	2
TRAMADOLO	2
ACIDO ACETILSALICICO	1
BETAMETASONE	1
CANNABIS	1
GLUCOSAMINA	1
INDOMETACINA	1
METILPREDNISOLONE	1
SCOPOLAMINA BUTILBROMURO	1
TRIAMCINOLONE	1
ZOLMITRIPTAN	1

La figura sanitaria con la quale i pazienti con dolore cronico hanno parlato maggiormente è stata il medico di famiglia, consultato nell'83% dei casi (141 pazienti).

Il grafico successivo riassume la frequenza con cui le varie figure sanitarie (e non) sono state interpellate dai pazienti con dolore cronico:



I pazienti intervistati hanno dichiarato di sentirsi compresi dai propri famigliari nell'82% dei casi.

Per quanto riguarda la comprensione da parte delle varie figure sanitarie, il 71% del totale degli intervistati (120 pazienti) si è sentita compresa dal proprio medico di famiglia, percentuale che diventa ancora più alta se si considera come campione di riferimento solamente coloro i quali hanno effettivamente parlato del proprio dolore col medico di famiglia, ossia 85% (basato su 141 pazienti).

Si può fare la stessa analisi anche sul dato riguardante la comprensione da parte dei vari specialisti (fisiatra/ortopedico/reumatologo) e del fisioterapista; in questo caso il 43% del totale (73 pazienti) si è sentita compresa, mentre andando a considerare come campione solo coloro che effettivamente hanno avuto almeno una visita con uno specialista od un fisioterapista, ossia 107 pazienti, la percentuale sale a 68%.

Il neurologo, consultato da 9 dei 169 pazienti, è risultato comprensivo 9 volte, quindi, considerando il campione di 169 pazienti, la percentuale corrisponde al 5%, mentre considerando solamente il campione di 9 pazienti, si ottiene un 100%.

Il sintomo maggiormente dichiarato durante lo studio è stato la limitazione delle attività lavorative e quotidiane, indicato dal 67% (114 pazienti); al secondo posto si trova l'umore depresso indicato dal 60% (101 pazienti); al terzo posto l'insonnia presente nel 47% (79 pazienti), al quarto posto le limitazioni nelle relazioni con famigliari e amici, presente nel 30% (50 pazienti) ed infine al quinto posto si trova la perdita di appetito, presente nel 14% (23 pazienti).

Il 12% del campione (20 pazienti) ha invece dichiarato di non avere nessuno di questi sintomi.

Il 7% (12 paziente) ha sentito parlare almeno una volta dell'A.F.A. (Attività Fisica Adattata).

## 4.2 DISCUSSIONE DEI RISULTATI

Un'analisi descrittiva dei dati ottenuti dal nostro studio evidenzia una differenza di genere nella percezione della sintomatologia algica: in particolare, come abbiamo scritto nel capitolo precedente, la percentuale tra uomini e donne per quanto riguarda la prevalenza di dolore cronico nella popolazione generale è di 65% per il sesso femminile e 48% per il sesso maschile.

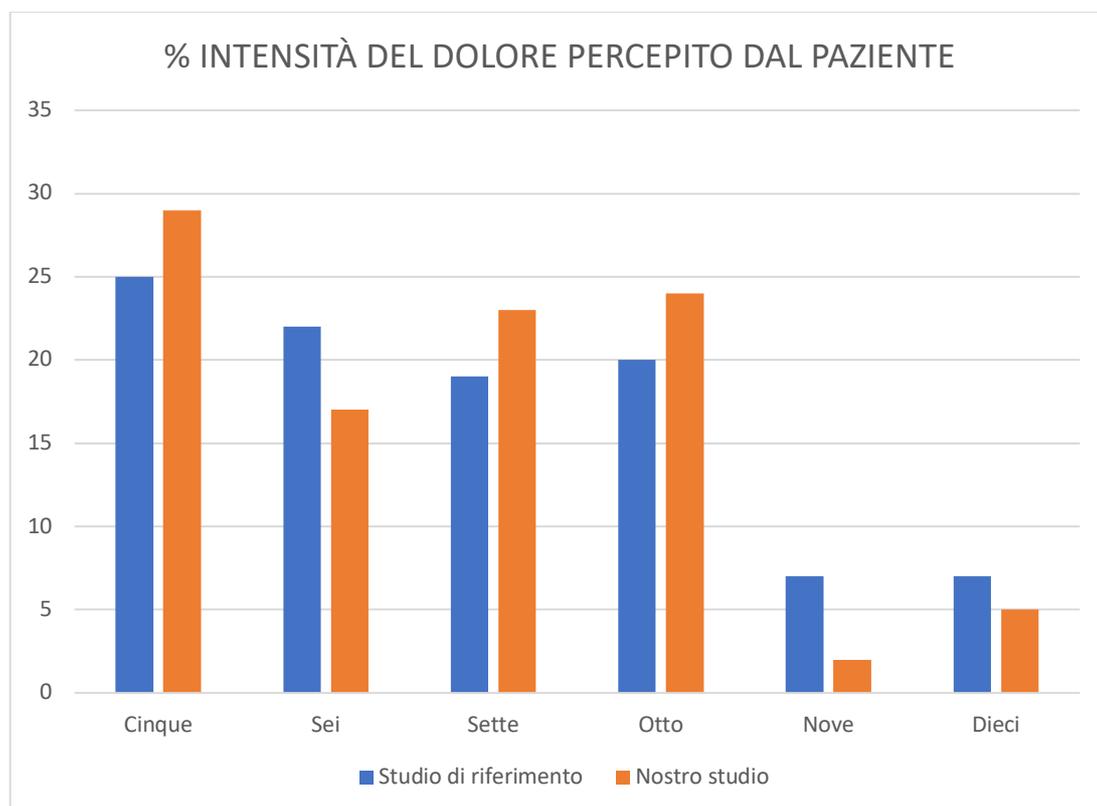
Tale differenza è confermata anche dal valore medio dell'intensità del dolore percepito dal paziente, poiché i dati indicano un valore di 6,83 per le donne e di 6,53 per gli uomini.

Nel commentare i dati, ove possibile, confronteremo i nostri risultati con lo studio di riferimento, ricordando che talvolta sono indicate le differenze tra i singoli paesi, permettendo quindi un confronto diretto con il campione italiano, mentre altre volte i risultati di tutti i paesi coinvolti nel questionario sono accumulati; in tal senso, ove presente la differenziazione, andremo a sottolineare che il campione di riferimento è italiano.

Facendo un confronto tra lo studio di Breivik e il nostro studio, secondo il primo l'età media di coloro che in Italia soffrono di dolore cronico è di 47,8 anni, mentre il nostro studio ha ottenuto un'età media di 63,5 anni.

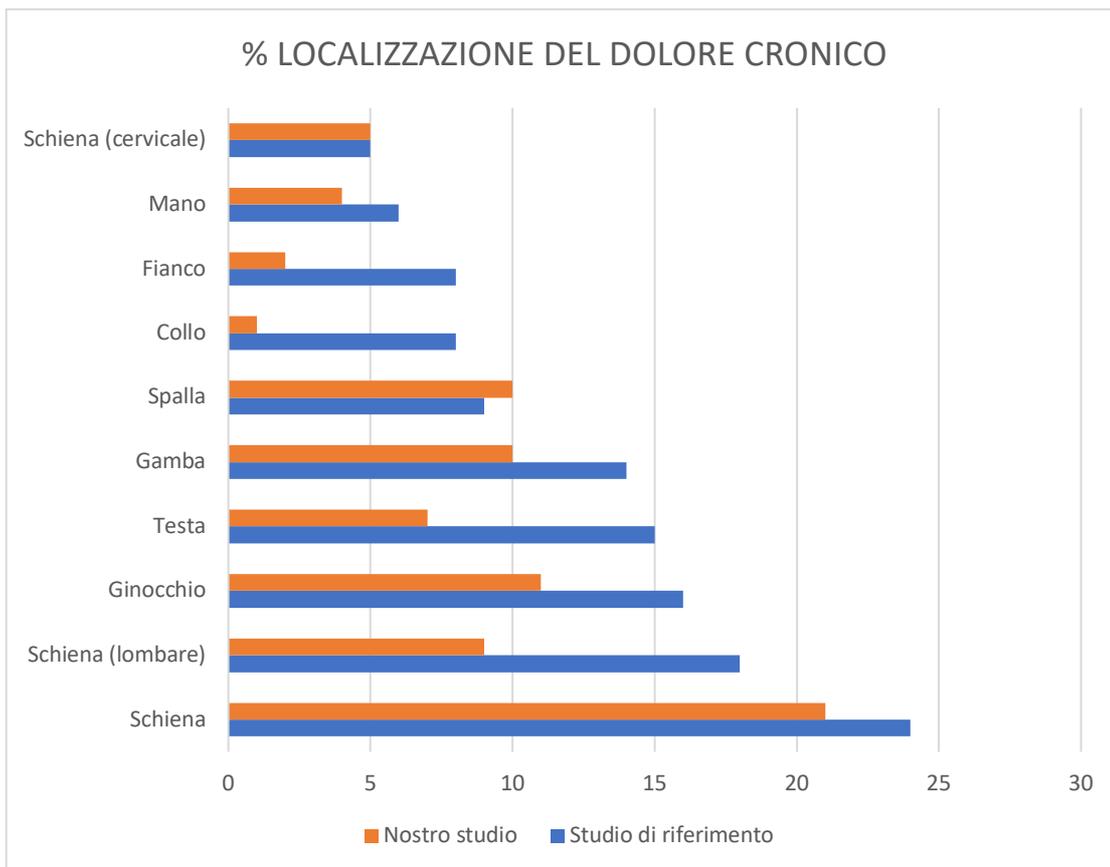
Per quanto riguarda il sesso del campione reclutato, la differenza tra lo studio di riferimento e il nostro studio è minima, poiché nello studio del 2005 le donne reclutate in Italia erano il 56% del campione, mentre nel nostro studio sono il 57%. Analizzando i valori assegnati all'intensità del dolore percepito, nell'analisi di Breivik vengono suddivisi secondo le seguenti categorie: valori da 5 a 7 vengono considerati "dolore moderato", mentre valori da 8 a 10 sono valutati come "dolore severo". Nello studio di riferimento il 66% dei pazienti con dolore cronico aveva attribuito un valore compreso tra 5 e 7, nel nostro studio sono stati indicati tali valori dal 68% dei pazienti con dolore cronico. Nell'analisi di Breivik il 34% aveva indicato valori compresi tra 8 e 10, nel nostro studio tali opzioni sono state scelte dal 32% dei pazienti.

Di seguito riportiamo le percentuali relative ad ogni opzione riguardante la domanda sull'intensità del dolore percepita dal paziente, affiancando i risultati dello studio di riferimento e del nostro studio:



La localizzazione più frequente nel nostro studio è la schiena, presente nel 21% dei casi. Tale dato è in linea con lo studio di riferimento, poiché anche in quel caso la regione corporea più indicata dai pazienti come sede di dolore cronico era la schiena, con una percentuale del 24%.

Di seguito è rappresentato un grafico con le percentuali delle sedi più frequenti di localizzazione del dolore cronico indicate dai pazienti, con un confronto tra il nostro studio e lo studio di riferimento.



Confrontando i dati relativi alle figure sanitarie consultate per trattare il proprio dolore, nello studio di riferimento il medico di famiglia è stato visto dal 70%, mentre nel nostro studio il risultato è dell'83%. Tale risultato è viziato dal fatto che il nostro metodo di reclutamento si è basato su coloro che entravano in contatto con il proprio medico di famiglia, quindi era prevista una percentuale così alta.

Per quanto riguarda invece l'aver consultato specialisti come ortopedici, reumatologici e fisiatra, nel nostro questionario erano riuniti sotto un'unica scelta, mentre nello studio di riferimento vi era un'opzione per ognuno di loro. In particolare, nell'analisi del 2005 l'ortopedico è stato visto dal 27%, il reumatologo dal 9% e il fisiatra, pur essendo tra le opzioni, non avendo raggiunto un numero degno di nota non è stato citato all'interno della tabella di riferimento. Nella nostra analisi, invece, l'opzione multipla "Fisiatra/Ortopedico/Reumatologo" è stata indicata dal 57% dei pazienti.

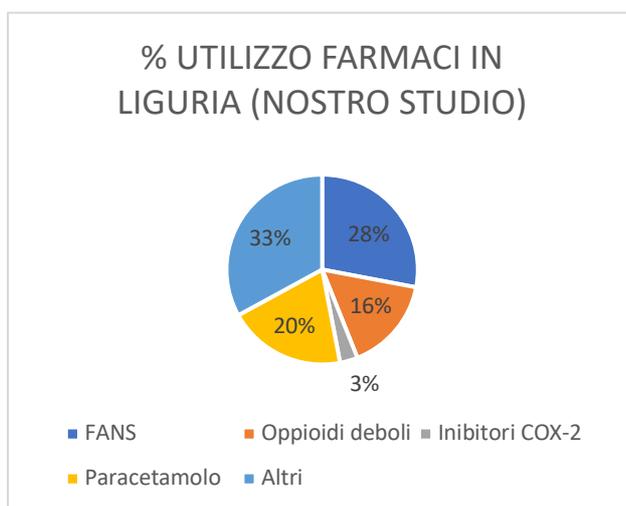
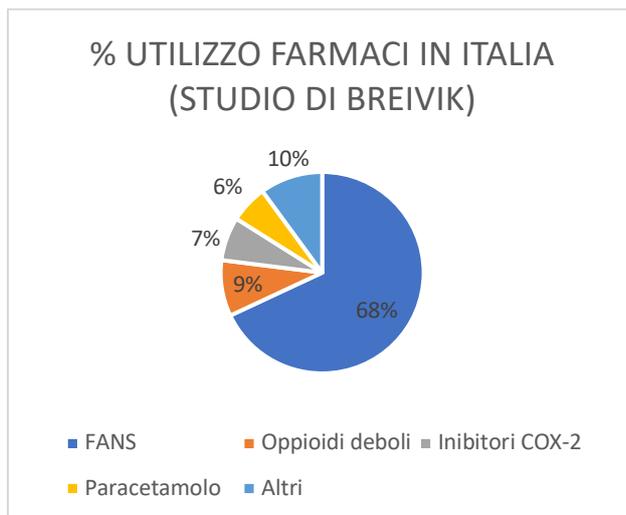
Interessante è il dato relativo alla terapia del dolore, all'interno della pubblicazione di Breivik, vi è una frase che dice: "Quando è stato chiesto in particolare se fossero

mai stati da uno specialista della terapia del dolore, ben il 23% ha dichiarato di sì. Le differenze tra i 16 paesi sono grandi, dall'8% in Norvegia al 40-43% in Francia, Israele ed Italia; chiaramente ciò che i pazienti intendono per specialista della terapia del dolore varia da paese a paese". Sempre guardando i risultati di tale studio, l'Italia è al primo posto con il 43% dei pazienti che si è rivolta ad uno specialista del dolore. Nel nostro questionario, invece, l'opzione "Ambulatorio di cure palliative/Terapia antalgica" è stato scelto solamente dal 18% dei pazienti.

Un dato confortante riguarda la terapia fisica: nell'analisi di riferimento il 15% del campione italiano ha dichiarato di aver provato tale tipo di trattamento per il proprio dolore, mentre nel nostro studio la percentuale sale al 48%, anche se lascia perplessi la risposta relativa alla conoscenza dell'A.F.A., attività che opera proprio in tal senso, poiché solamente il 12% del nostro campione ne ha sentito parlare almeno una volta.

I dati riguardanti i farmaci nello studio di riferimento vedono i NSAIDs (NonSteroidal Anti-Inflammatory Drugs) termine corrispondente al nostro FANS (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei) al primo posto, con una percentuale del 44% riferito al campione totale; nella nostra analisi, se consideriamo i singoli farmaci, al primo posto c'è il paracetamolo, utilizzati dal 20% (33 pazienti). Se invece riuniamo tutti i FANS, come nello studio di riferimento, sono utilizzati dal 28% (47 pazienti), risultato comunque inferiore all'analisi di Breivik. Sono presenti anche i dati divisi per nazione: in Italia la classifica posizionava al primo posto i FANS con una percentuale del 68%, al secondo nel 9% dei pazienti gli oppioidi deboli, al 7% gli inibitori della COX-2 e al 6% il paracetamolo. Una differenza sostanziale nella somministrazione del questionario e di conseguenza nelle risposte è relativa al fatto che nel nostro studio al paziente è stato chiesto di citare solamente l'ultimo farmaco utilizzato per combattere il dolore, mentre nello studio di riferimento erano accettate risposte multiple.

Il 21% dei pazienti dello studio del 2005 dichiara di non aver mai preso alcun farmaco per trattare il proprio dolore, mentre nella nostra analisi la percentuale scende al 18% (31 pazienti).



È difficile invece fare un confronto per la sezione riguardante i sintomi, poiché nella pubblicazione del 2005 non vi era una domanda che possa in qualche modo essere confrontata con il nostro studio. Facendo un'analisi dei nostri risultati, in Liguria il 67% dei pazienti con dolore cronico dichiara di sentirsi limitato nelle attività lavorative e quotidiane. Anche la percentuale relativa alla depressione non è confortante, poiché il 60% dei pazienti con dolore cronico afferma di essersi sentita di umore depresso a causa della propria patologia.

Solamente nel 12% dei casi il paziente dichiara di essere privo di sintomi, quindi con un buon controllo del dolore.

Un aspetto importante per il paziente nel percorso di cura del suo dolore cronico è la comprensione, sia da parte dei famigliari, sia da parte delle varie figure sanitarie con cui entra in contatto.

In tal senso, abbiamo domandato, come ultima domanda del nostro questionario, da quali figure il paziente si fosse sentito compreso.

L'82% dei pazienti ha dichiarato di sentirsi compreso dai propri famigliari.

Il 71% del totale degli intervistati ha affermato di essersi sentito capito dal proprio medico di famiglia, ma tale percentuale si alza nel caso in cui andassimo a considerare come campione solamente coloro che effettivamente hanno parlato con il proprio MMG: infatti, in tal caso, la percentuale si alza a 85%.

Nel 43% dei casi, i pazienti si sono sentiti compresi dallo specialista (ortopedico, reumatologo o fisiatra) o dal fisioterapista. Anche in questo caso, se restringiamo il campione a solamente coloro che hanno effettivamente parlato con una di queste figure, la percentuale si alza a 68%.

Il neurologo, consultato prevalentemente dai pazienti con cefalea o emicrania, è stato consultato da 9 persone partecipanti al questionario e, nella totalità dei casi, il soggetto in visita si è sentito compreso da tale figura. Quindi, se consideriamo il campione in toto, per la figura del neurologo si può attribuire comprensione nel 5% dei casi, ma se restringiamo il campione a solamente coloro che lo hanno effettivamente consultato, la cifra sale al 100%.

Il 5% dei pazienti afferma invece di non essersi sentita compresa da nessuno.

## 4.3 CONCLUSIONI

L'analisi condotta permette di stabilire che la grande maggioranza dei pazienti vive il proprio dolore come una limitazione della vita sia lavorativa sia relazionale, con importanti influenze anche a livello dell'umore. Quasi la metà dei pazienti (47%) ha inoltre dichiarato di soffrire di insonnia a causa del proprio dolore, condizione che va a influire ulteriormente sul peggioramento della qualità della vita.

Un terzo dei pazienti dichiara di avere un dolore severo, indicando sulla scala da 1 a 10 un valore dell'intensità maggiore o uguale a 8; ciò rappresenta un evidente problema nel trattamento, tali valori sono difficilmente compatibili con il corretto svolgimento delle attività quotidiane.

Talvolta il paziente non parla del proprio dolore con nessuno, neanche con il proprio medico di famiglia, ciò è accaduto nel 5% dei casi. Anche i dati relativi alla consultazione dell'ambulatorio di cure palliative/terapia antalgica sono bassi (indicato solamente nel 18% dei casi), ciò può indicare che nel territorio ligure non vi siano sufficienti strutture per garantire un'adeguata copertura regionale, essendo tale dato in difetto rispetto alla situazione italiana di 15 anni fa.

È positivo il dato relativo alla terapia fisica/fisiatrice, selezionato dal 48% dei pazienti (nello studio di riferimento il campione italiano aveva dichiarato tale risposta solamente nel 15% dei casi), questo potrebbe indicare che a livello ligure sono ben distribuite le strutture che permettono una buona riabilitazione dal punto di vista fisico.

Riteniamo la comprensione nei confronti del paziente un elemento importante nel processo di cura, per questo motivo abbiamo aggiunto una domanda che andasse ad esplorare tale aspetto, analizzando sia il rapporto con le figure sanitarie sia con i propri famigliari.

Il 5% dei pazienti non si è sentito capito da nessuno, né dalle varie figure sanitarie, né dai famigliari.

È confermata la differenza di genere, sia nelle percentuali dei pazienti con dolore cronico divise per sesso (65% vs 48%), sia nel valore medio dell'intensità del dolore dichiarato (6,83 vs 6,53) suggerendo che sarebbe opportuno modulare i percorsi terapeutici a seconda del sesso del paziente che abbiamo in cura. Dal nostro studio è

risultato inoltre che le donne con dolore cronico assumono più frequentemente farmaci rispetto agli uomini (85% vs 76%).

## BIBLIOGRAFIA

1. Breivik H, Collet B, Ventafridda V, et al. *Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment*. 2006. 10(4):287-333.
2. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. *A classification of chronic pain for ICD-11*. 2015. . 156(6):1003–1007.
3. Guido Fanelli, Gianfranco Gensini, Pier Luigi Canonico, Gianfranco Delle Fave, Pierangelo Lora Aprile, Andrea Mandelli, Gioacchino Nicolosi. *Dolore in Italia. Analisi della situazione. Proposte operative*. *Recenti Prog Med*, 2012. 103:133-141.
4. Progetto Macondo. <http://biblioteca.asmn.re.it>.
5. *IMS-MIDAS marzo 2011*.
6. Treede, Rolf-Detlef. *Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11)*. *Pain*, 2019. 160, 19-27.
7. Guido Fanelli, Giuseppe Ventriglia. *Il dolore cronico in Medicina Generale*. Ministero della Salute, 2010.
8. Essie Samuel et al.; *Managing Chronic Pain: A Review of the CDC Guidelines*; *US Pharm*, 2017; 42(10):HS-31-HS-34.
9. C. Loeb, E. Favale. *Neurologia di Fazio Loeb*. s.l. : Società Editrice Universo, 2003. p. 105-109.
10. *Legge 15 Marzo 2010, n. 38, "Disposizioni per garantire l'accesso alla cure palliative e alla terapia del dolore"*.
11. <http://www.fimmg.org/index.php?action=pages&m=view&p=43&lang=it&d=100&art=2733>.
12. Fondazione Nazionale Gigi Ghirotti ONLUS in collaborazione con fondazione ISAL, "Osservatorio per il monitoraggio della Terapia del dolore e Cure palliative", 15 marzo 2017.
13. Langley P, Perez Hernandez C, Margarit Ferri C, Ruiz Hidalgo D, Lubian Lopez M. *Pain, health related quality of life and healthcare resource utilization in Spain*. *J Med Econ*. 2011.

14. Tuzun EH. Quality of life in chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007.
15. O'Brien EM, Waxenberg LB, Atchison JW, et al. Intraindividual variability in daily sleep and pain ratings among chronic pain patients: bidirectional association and the role of negative mood. *Clin J Pain.* 2011.
16. Quartana PJ, Wickwire EM, Klick B, Grace E, Smith MT. Naturalistic changes in insomnia symptoms and pain in temporomandibular joint disorder: a cross-lagged panel analysis. *Pain.* 2010.
17. Moulin DE, Clark AJ, Speechley M, Morley-Forster PK. Chronic pain in Canada – prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia. *Pain Res Manag.* 2002.
18. Henwood P, Ellis JA. Chronic neuropathic pain in spinal cord injury: the patient's perspective. *Pain Res Manag.*, 2004.
19. Closs SJ, Staples V, Reid I, Bennett MI, Briggs M. The impact of neuropathic pain on relationships. *J Adv Nurs*, 2009.
20. Cruz DA, Pimenta CA, Kurita GP, de Oliveira AC. Caregivers of patients with chronic pain: responses to care. *Int J Nurs Terminol Classif.* , 2004.
21. Bigatti SM, Cronan TA. An examination of the physical health, health care use, and psychological well-being of spouses of people with fibromyalgia syndrome. *Health Psychol*, 2002.
22. Bartley, E.J. and Fillingim, R.B. *Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings.* *British Journal of Anaesthesia*, 2013. 111:52-58.
23. J. Bradbury, Why do men and women feel and react to pain differently? Research suggests men and women may not process pain signals the same way, *Lancet* 361 (2003) 2052–2053.
24. J.S. Mogil, Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon, *Nat. Rev. Neurosci.* 13 (2012) 859–866
25. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim- Williams B, Riley JL III. Sex, gender, and pain: a re- view of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 2009;10:447-85.
26. M. Racine, Y. Tousignant-Laflamme, L.A. Kloda, D. Dion, G. Dupuis, M. Choiniere, A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and

experimental pain perception - part 1: are there really differences between women and men? *Pain*. 153 (.).

27. Teutsch C. Patient-doctor communication. *Med Clin North Am*. 2003 Sep;87(5):1115-45.

28. C.D.Myers, J.L.Riley III, M.E.Robinson. Psychosocial contributions to sex-correlated differences in pain. *Clinical Journal of Pain*, 2003, 19:225–232.

29. O. A. Alabas, O. A. Tashani, G. Tabasam, and M. I. Johnson. Gender role affects experimental pain responses: a systematic review with meta-analysis. *European Journal of Pain*, 2012, 16:1211–1223.

30. Miller C, Newton SE. *Pain perception and expression: the influence of gender, personal self-efficacy, and lifespan socialization*. *Pain Manag Nurs*, 2006, 7:148–152.

31. Riley JL 3rd, Gilbert GH, Heft MW. *Orofacial pain symptom prevalence: selective sex differences in the elderly?* *Pain*, 1998, 76:97–104.

32. Hong JY, Kilpatrick LA, Labus JS, Gupta A, Katibian D, Ashe-McNalley C, Stains J, Heendeniya N, Smith SR, Tillisch K, Naliboff B, Mayer EA. Sex and disease-related alterations of anterior insula functional connectivity in chronic abdominal pain. *J Neurosci*, 2014, 34:14252–14259.

33. Girard-Tremblay L, Auclair V, Daigle K, Leonard G, Whittingstall K, Goffaux P. Sex differences in the neural representation of pain unpleasantness. *J Pain*, 2014, 15:867–877.

34. Clayton JA, Collins FS. *Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies*. *Nature*, 2014, 509:282-283.

35. Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35:565–572.

36. Stefano Pieretti, Amalia Di Giannuario, Rita Di Giovannandrea, Francesca Marzoli, Giovanni Piccaro, Paola Minosi and Anna Maria Aloisi. Gender differences in pain and its relief. *Ann Ist Super Sanità*, 2016, 52:184-189.

37. Meriggiola MC, Nanni M, Bachiocco V, Vodo S, Aloisi AM. Menopause affects pain depending on pain type and characteristics. *Menopause, Menopause*, 19:517-523.

38. Turk DC, Okifuji A. Does sex make a difference in the prescription of treatments and the adaptation to chronic pain by cancer and non-cancer patients? *Pain*, 1999, 82:139-148.
39. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL III. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*, 2009, 10:447-485.
40. Boerner KE, Birnie KA, Caes L, Schinkel M, Chambers CT. Sex differences in experimental pain among healthy children: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 2014, 155:983–993.
41. MJ, Stillman. Testosterone replacement therapy for treatment of refractory cluster headache. *Headache*, 2006, 46:925–933.
42. IJ, Russell. Fibromyalgia syndrome: approaches to management. *Bull Rheum Dis*, 1996, 45:1–4.
43. Mulak A, Tache Y, Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, 2014, 20:2433–2448.
44. Cairns BE, Gazerani P. Sex-related differences in pain. *Maturitas*, 2009, 63:292–296.
45. DA, Marcus. Interrelationships of neurochemicals, estrogen, and recurring headache. *Pain*, 1995, 62:129-139.
46. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, Masterson L, Dawson EC, Spindler K, McClure LA, Brown MB, Crofford LJ. Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol*, 2000, 27:1526-1530.
47. Hellström B, Anderberg UM. Pain perception across the menstrual cycle phases in women with chronic pain. *Percept Mot Skills*, 2003, 96(1):201-211.
48. Kaergaard A, Hansen AM, Rasmussen K, Andersen JH. Association between plasma testosterone and work-related neck and shoulder disorders among female workers. *Scand J Work Environ & Health*, 2000, 26:292-298.
49. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78:1360-1367.

50. English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*, 2000, 102:1906-11.
51. Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ, Moore J, Kennedy S, Tracey I. Brain imaging reveals that engagement of descending inhibitory pain pathways in healthy women in a low endogenous estradiol state varies with testosterone. *Pain*, 2013, 154(4):515-24.
52. Edwards RR, Haythornthwaite JA, Sullivan MJ, Fillingim RB. Catastrophizing as a mediator of sex differences in pain: differential effects for daily pain versus laboratory-induced pain. *Pain*, 2004, 111:335–341.
53. Keogh E, Hatton K, Ellery D. Avoidance versus focused attention and the perception of pain: differential effects for men and women. *Pain*, 2000, 85:225–230.
54. Vierhaus M, Lohaus A, Schmitz AK. Sex, gender, coping, and self- efficacy: mediation of sex differences in pain perception in children and adolescents. *Eur J Pain*, 2011, 15.
55. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choiniere M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception: part 1: are there really differences between women and men? *Pain*, 2012, 153:602–618.
56. JS, Mogil. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13:859–866.
57. Robert Sorge, Stacie Totsch. Sex Differences in Pain, 2012, *Journal of Neuroscience Research*.
58. Holdcroft A, Berkley KJ. Sex and gender differences in pain and its relief. s.l. : McMahon SB, Koltzenburg M (Ed). *Wall and Melzack’s textbook of pain*, 2006, Elsevier.
59. M. Serdarevic, C.W. Striley, L.B. Cottler. Sex differences in prescription opioid use. *Curr. Opin. Psychiatry*, 2017, 30:238–246.
60. E.F. Fullerton, H.H. Doyle, A.Z. Murphy. Impact of sex on pain and opioid analgesia: a review. *Curr. Opin. Behav. Sci*, 2018, 23:183–190.

61. M. Niesters, A. Dahan, B. Kest, J. Zacny, T. Stijnen, L. Aarts, E. Sarton. Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies. *Pain*, 2010, 151:61–68.
62. F. Franconi, I. Campesi. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *Br. J. Pharmacol*, 2014, 171:580–594.
63. K. Klein, U.M. Zanger. Pharmacogenomics of Cytochrome P450 3A4: recent progress toward the "missing heritability" problem. *Front. Genet.*, 2013, 4 :12.
64. F. Franconi, I. Campesi. Sex impact on biomarkers, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Curr. Med. Chem.*, 2017, 24:2561-2575.
65. I. Campesi, M. Fois, F. Franconi. Sex and gender aspects in anesthetics and pain medication. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2012, 214:265–278.
66. S.H. Li, B.M. Graham. Why are women so vulnerable to anxiety, trauma-related and stress-related disorders? The potential role of sex hormones. *Lancet Psychiatry*, 2017, 4:73–82.
67. M.C. Ribeiro-Dasilva, R.M. Shinal, T. Glover, R.S. Williams, R. Staud, J.L. Riley 3rd., R.B. Fillingim. Evaluation of menstrual cycle effects on morphine and pentazocine analgesia. *Pain*, 2011, 152:614–622.
68. Claudia Pisanu, Flavia Franconi, Gian Luigi Gessa, Sergio Mameli, Giovanni Maria Pisanu, Ilaria Campesi, Lorenzo Leggio, Roberta Agabio. Sex differences in the response to opioids for pain relief: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research*, 2019, 148
69. M.L. Barnett, J. Gray, A. Zink, A.B. Jena. Coupling policymaking with evaluation - the case of the opioid crisis. *N. Engl. J. Med.*, 2017, 377:2306–2309.
70. L. Rutkow, J.S. Vernick. Emergency legal authority and the opioid crisis. *N. Engl. J. Med.*, 2017, 377:2512–2514.
71. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004, 329:15-19.
72. Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J et al. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998–2005. *BMC Clin Pharmacol*, 2007, 7:9.

73. Franconi F, Carru C, Spoletini I, Malorni W, Vella S, Mercurio G et al. A GENS-based approach to cardiovascular pharmacology: impact on metabolism, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Ther Deliv*, 2011, 2:1437–1453.
74. Zender R, Olshansky E. Women’s mental health: depression and anxiety. *Nurs Clin North Am*, 2009, 44:355–364.
75. Sikdar KC, Alaghebandan R, MacDonald D, Barrett B, Collins KD, Donnan J et al. Adverse drug events in adult patients leading to emergency department visits. *Ann Pharmacother*, 2010, 44:641–649.
76. Rivero A, Curtis AB. Sex differences in arrhythmias. *Curr Opin Cardiol*, 2010, 25:8–15.
77. Jones SG, Momin SR, Good MW, Shea TK, Patric K. Distal upper and lower limb fractures associated with thiazolidinedione use. *Am J Manag Care*, 2009, 15:491–496.
78. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1108:166–182.
79. Franconi F, Carru C, Spoletini I, Malorni W, Vella S, Mercurio G et al. *A GENS-based approach to cardiovascular pharmacology: impact on metabolism, pharmacokinetics and pharmacodynamics*. *Ther Deliv*, 2011, 2:1437–1453.
80. Kurokawa J, Furukawa T. Non-genomic action of sex steroid hormones and cardiac repolarization. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36:8-12.
81. James AF, Choisy SC, Hancox JC. Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization. *Prog Biophys Mol Biol*, 2007, 94:265–319.
82. Janse de Jonge XA, Boot CR, Thom JM, Ruell PA, Thompson MW. The influence of menstrual cycle phase on skeletal muscle contractile characteristics in humans. *J Physiol*, 2001, 530:161–166.
83. Nakagawa M, Ooie T, Takahashi N, Taniguchi Y, Anan F, Yonemochi H et al. Influence of menstrual cycle on QT interval dynamics. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006, 29:607–613.
84. Alberto Magni, Giuseppe Ventriglia, Pierangelo Lora Aprile. Progetto TESEO: Sperimentazione di un modello formativo centrato sull’attività di un medico di medicina generale con “particolare interesse in cure palliative e terapia del dolore” a supporto di aggregazioni territoriali di medici di medicina generale. *Rivista Società Italiana di Medicina Generale*. 2014

## *Ringraziamenti*

Vorrei ringraziare il Prof. Stimamiglio e la Dr.ssa Messina per l'aiuto fornitomi nei mesi antecedenti la pubblicazione della tesi, il loro aiuto e il loro supporto sono stati fondamentali.

Vorrei inoltre ringraziare tutti i medici di Medicina Generale che hanno partecipato allo studio, aiutandomi nella realizzazione della mia tesi.

Un ringraziamento speciale ai miei genitori, che in questi lunghi anni di studio non mi hanno mai fatto mancare il loro supporto, spronandomi sempre a dare il meglio.

Un ringraziamento particolare alla mia fidanzata Annalisa e ai miei compagni di corso, ma soprattutto amici, Roberto e Meme, con i quali ho condiviso questo cammino, arrivando insieme al traguardo.

Una dedica particolare ai miei amici e parenti, che mi hanno accompagnato e sono sempre stati presenti.