



## Raccomandazioni della SIAARTI per il trattamento del dolore postoperatorio

È riconosciuto che un adeguato trattamento del dolore postoperatorio contribuisca significativamente al miglioramento della morbilità perioperatoria, valutata in termini di minore incidenza di complicanze postoperatorie, di giornate di degenza e di costi minori, specialmente nei pazienti ad alto rischio (ASA III-V), sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore<sup>1</sup> (Livello A). Parimenti vanno tenute in debito conto le relazioni rischi-benefici, visto che complicanze ascrivibili alle stesse tecniche di terapia antalgica non sono mai da escludere.

Per poter trattare in modo efficace il sintomo dolore nel maggior numero di pazienti ricoverati o sottoposti a chirurgia ambulatoriale è necessario predisporre un'organizzazione efficiente che coinvolga tutte le figure professionali che interagiscono sul paziente<sup>2</sup> (Livello D).

L'anestesista, per le sue peculiari conoscenze sulla fisiopatologia e terapia del dolore acuto, si trova in una posizione privilegiata per poter essere il coordinatore di un team responsabile del trattamento del dolore acuto. Questo ruolo leader della figura dell'anestesista è stato già riconosciuto anche nelle linee guida sul trattamento del dolore postoperatorio elaborate da Società Straniere<sup>3-6</sup> particolarmente per lo sviluppo e la direzione di programmi di trattamento antalgico che coinvolgano infermiere professionale ed altri specialisti (Livello D).

Gli anestesisti che vogliono fornire un adeguato trattamento antalgico postoperatorio dovrebbero elaborare un adeguato piano di formazione ed addestramento tale da rendere il personale ospedaliero preparato all'uso efficace e sicuro dei protocolli analgesici. La formazione dovrebbe includere argomenti che vanno dai corretti metodi di valutazione del dolore alla comprensione delle diverse tecniche analgesiche più sofisticate (PCA, analgesia epidurale, altre tecniche loco-regionali). La formazione deve essere continua per aggiornare il personale in servizio e preparare quello di più recente assunzione.

Gli anestesisti dovrebbero anche fornire adeguate informazioni ai pazienti per ottenere il massimo beneficio dai trattamenti eseguiti, anche cercando di fugare i preconcetti che riguardano, per esempio, i rischi di dipendenza da oppiacei o da altri farmaci e l'ineluttabilità del dolore postoperatorio ed enfatizzando i vantaggi legati al buon trattamento postoperatorio. Queste informazioni dovrebbero essere fornite durante la valutazione anestesiológica preoperatoria.

In tutti gli ospedali devono essere previsti protocolli di trattamento del dolore acuto postoperatorio per tutti i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico. Parallelamente dovrebbero essere utilizzati idonei strumenti di misurazione del dolore per una corretta valutazione dell'efficacia terapeutica. La misura del dolore dovrebbe diventare uno dei cosiddetti parametri vitali come la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, la temperatura e la diuresi, da monitorizzare regolarmente durante le 24 ore.

Si consiglia come target ottimale il mantenimento del dolore postoperatorio almeno entro il limite di un VAS 3-4.

Le raccomandazioni chiave per i Servizi del dolore acuto universalmente accettate sono:

- necessità di formazione continua per modificare abitudini di trattamenti ormai superati e inefficaci;

- rilevazione sistematica dell'entità del dolore, come qualsiasi altro parametro vitale;

- individuazione di un membro dello staff anestesiológico come responsabile della elaborazione di protocolli analgesici standard, che si occupi anche del controllo di qualità dei trattamenti e del loro continuo aggiornamento;

- tutti i maggiori ospedali dovrebbero istituire un servizio del dolore acuto che utilizzi un approccio multidisciplinare con la collaborazione di chirurghi, nurse ed eventualmente anche altri specialisti. In questo servizio l'anestesista deve svolgere un ruolo primario.

In tutti gli ospedali devono essere previsti protocolli di trattamento del dolore acuto postoperatorio per tutti i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico.

Appare quanto mai opportuno fare una serie di raccomandazioni per un approccio razionale alla gestione del dolore postoperatorio, tenendo ben presente che i dosaggi suggeriti ed i farmaci consigliati vanno sempre adattati al singolo paziente, alle sue condizioni cliniche ed alla intensità del dolore in atto e che comunque l'elenco delle tecniche prese in esame non è esaustivo.

Si ricorda che la Letteratura internazionale raccomanda l'uso di 3 tecniche analgesiche particolarmente efficaci e sicure, se utilizzate da anestesisti: PCA con oppiacei sistemici, analgesia epidurale con oppioidi e/o anestetici locali, tecniche loco-regionali quali i blocchi intercostali, i blocchi regionali continui. La letteratura indica che queste 3 tecniche, usate dagli anestesisti non sono gravate da un'inci-

denza di effetti collaterali maggiore di altre tecniche meno efficaci 7-12 (Livello B).

### Programmazione

Una corretta programmazione delle modalità di trattamento del dolore postoperatorio deve tener conto di alcuni fattori (Tabella I)<sup>13</sup>:

- a) incidenza attesa dell'intensità e della durata del dolore postoperatorio;
- b) l'adozione di strumenti di «misura» e di «valutazione» del dolore a riposo e al movimento, di rapido utilizzo (quali le scale verbali, scale numeriche, gli analoghi lineari visivi);
- c) organizzazione delle risorse esistenti;
- d) individuazione e formazione del personale coinvolto.

### Prevenzione del dolore postoperatorio

Le metodiche di «pre-emptive analgesia» ritardano l'insorgenza del dolore postoperatorio e ne riducono l'intensità, prevenendo l'innescamento dei fenomeni connessi con la formazione della memoria spinale del dolore<sup>14-19</sup> (Livello B). Tali metodiche possono essere sistemiche (FANS e/o oppiacei) e/o locoregionali (somministrazione di anestetici locali sotto forma di creme cutanee, di infiltrazione dell'area di incisione chirurgica, di blocchi tronculari e centrali) praticate preoperatoriamente, intraoperatoriamente e prima del risveglio ma comunque assicurando un'adeguata profondità del piano di analgesia prima dell'inizio dell'input nocicettivo.

Il controllo del dolore postoperatorio va inserito in un piano di trattamento della «malattia perioperatoria» che preveda contemporaneamente analgesia multimodale, mobilitazione precoce, alimentazione enterale precoce e fisiokinesiterapia attiva<sup>20-23</sup> (Livello C).

### Principi generali di trattamento del dolore postoperatorio

Si raccomanda che:

- 1) la somministrazione dei farmaci avvenga in maniera adeguata e conforme alle leggi di farmacocinetica e farmacodinamica;
- 2) siano evitate le tecniche di infusione continua prive di dispositivi di controllo di flusso;
- 3) venga adottata una scheda di valutazione dell'efficacia dell'analgesia e degli effetti collaterali.

Le tecniche di terapia del dolore postoperatorio correntemente disponibili possono essere gra-

TABELLA I. — *I determinanti del dolore postoperatorio.*

#### Intervento

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

#### Paziente

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

#### Ambiente

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

Modificato da Nolli M. Minerva Anestesiologica 2000<sup>13</sup>.

due in 3 livelli che richiedono una diversa programmazione delle misure di sorveglianza. Tali tecniche devono essere adottate in relazione alla disponibilità di risorse, all'intensità del dolore, alle possibili complicanze ed all'efficacia della terapia.

#### I livello

— Somministrazione di paracetamolo o di FANS ad orari fissi, associata o meno a farmaci oppiacei per via orale o sottocutanea.

— Infusione continua di FANS e/o oppiacei deboli.

— Infusione continua e/o PCA perineurale con anestetici locali.

Si raccomanda:

— controllo dell'efficacia con programmazione di «rescue dose»\* e sorveglianza degli effetti collaterali.

(\*rescue dose = somministrazione supplementare di farmaco analgesico).

#### II livello

— Analgesia controllata dal paziente (PCA) e.v. senza infusione continua basale (bolo morfina  $\leq 1$  mg, intervallo tra boli 5-7 min). Tali dosi devono

TABELLA II. — *Procedure per lo sviluppo di un programma pratico di trattamento del dolore postoperatorio**Definizione di scopi, metodi di valutazione, monitoraggio della terapia, controllo degli effetti collaterali*

- Individuazione delle procedure chirurgiche e livello di dolore previsto.
- Cartelle cliniche per la gestione del dolore nel paziente operato.
- Valutazione del dolore, livelli di sedazione, mobilitazione, nutrizione, idratazione, ecc.
- Linee guida ospedaliere scritte e standard per il controllo del dolore postoperatorio.
- Diffusione delle raccomandazioni SIAARTI per la corretta conoscenza e l'uso dei vari farmaci utilizzati: oppioidi, FANS, anestetici locali, antagonisti oppioidi, adiuvanti e farmaci di supporto.
- Linee guida per l'implementazione di metodi di trattamento del dolore acuto.
- Analgesia epidurale con anestetici locali e/o oppioidi.
- Patient controlled analgesia venosa (PCA) o epidurale (PCEA).
- Oppioidi IM/EV/EIOA, ecc.
- Linee guida per la terapia degli eventuali effetti collaterali.
- Produzione del consenso informato per il paziente.

*Processo di sviluppo del team*

- Individuazione dei livelli di responsabilità nel team medico-infermieristico.
- Individuazione del personale disponibile all'intervento.
- Individuazione dei responsabili di reparto.

*Sviluppo di una "Continuous medical education" per il team medico-infermieristico*

- Programma di incontri rivolti a tutti i componenti del team.
- Individuazione del livello minimo di conoscenza.

*Individuazione delle misure di certificazione di qualità erogata*

- Professionisti del team.
- Amministratori, responsabili economico-finanziari.
- Pazienti e familiari.

*Individuazione degli indicatori di performance*

- Attività erogata (pazienti trattati, tipologie di trattamento, farmaci utilizzati e dosaggi relativi).
- Livello di efficienza (pain relief raggiunto).
- Profilo di sicurezza (frequenza di effetti collaterali e capacità interventuali del team).

Modificato da Noll M. *Minerva Anestesiol* 2000 <sup>13</sup>.

essere ridotte del 30% nei pazienti di età > di 70 anni. Questa tecnica è la modalità più sicura di somministrazione di oppiacei per via e.v.<sup>7, 24</sup> (Livello B).

TABELLA III. — *Tappe per la costituzione di un programma di gestione dell'analgesia postoperatoria.*

- 1) Analisi iniziale della gestione del dolore nell'unità (audit iniziale).
- 2) Formazione del personale:
  - strumenti di valutazione e sorveglianza.
- 3) Sviluppo dei protocolli: terapia, gestione, sorveglianza.
- 4) Avanzamento e aggiornamento:
  - qualità e performance (tempi, costi e risultati);
  - tecniche (PCA, epidurale, combinate) e metodiche di sorveglianza.
- 5) Informazione del paziente:
  - informare il paziente (cliente-utente). Studio del marketing.
- 6) Piano di valutazione della qualità raggiunta (revisione audit).

Modificato da Delbos A. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998 <sup>31</sup>.

— Analgesia epidurale continua, con boli intermittenti o in regime di infusione continua, o in regime di PCEA con anestetici locali e/o oppiacei e/o clonidina (§).

— Dose unica di morfina per via subaracnoidea <0,5 mg.

— Le dosi di oppiacei per via endovenosa o spinale devono essere adeguate all'età del paziente ed alla classe ASA  $\geq 3$ .

Si raccomanda:

- il controllo dell'efficacia;
- la prevenzione e la sorveglianza degli effetti collaterali;

- il controllo del livello di sedazione, della frequenza respiratoria e del blocco motorio, di norma ogni 3-4 ore;

- di ricordare che, nell'adulto, il fabbisogno di oppiacei parenterale è funzione più dell'età che del peso corporeo <sup>25</sup> (Livello C). Nei pazienti "naive" il fabbisogno di morfina per via parenterale, nelle prime 24 ore, viene calcolato approssimativamente dalla seguente formula <sup>2, 3, 5, 25</sup> (Livello B):

*fabbisogno di morfina (espresso in mg) in pazienti di età compresa tra 20 e 70 anni nelle prime 24 ore dall'intervento chirurgico di chirurgia maggiore = 100 meno l'età.*

Appare evidente che normalmente si tende a sottodosare i giovani e a fornire dosaggi più elevati agli anziani;

- di ricordare che nei bambini il fabbisogno è calcolato in funzione del peso corporeo;

- di ricordare che gli oppiacei utilizzati per via epidurale sono più efficaci se utilizzati in associazione con anestetici locali con i quali sviluppano un effetto sinergico che permette di ridurre le dosi e

TABELLA IV. — *Livelli di evidenza clinica.*

Livello	Descrizione
A	Evidenza ottenuta da importanti trial randomizzati e controllati con eventuale meta-analisi dove possibile
B	Evidenza ottenuta da uno o più trial ben disegnati randomizzati e controllati
C	Evidenza ottenuta da trial ben disegnati non randomizzati o da studi analitici di gruppo o case-control, preferibilmente multicentrici o condotti in tempi diversi
D	Opinioni di autorità riconosciute basate su esperienza clinica, studi descrittivi o report di comitati di esperti

conseguentemente i rischi di comparsa di effetti collaterali <sup>26</sup> (Livello A)

— di ricordare che per ciò che riguarda la clonidina, anche se non specificatamente autorizzata per l'uso epidurale, la cospicua letteratura internazionale ne giustifica l'uso come adiuvante <sup>27, 28</sup>.

### III livello

— Infusione continua endovenosa di oppiacei ad alte dosi e/o in pazienti a rischio (pazienti di età >70 anni, ASA ≥III).

— PCA con infusione continua basale.

— Infusione spinale continua (peridurale o subaracnoidea) di oppiacei ad alte dosi.

Si raccomanda:

— ricovero in ambiente protetto ove vi sia la possibilità di monitoraggio orario.

Nelle Appendici A-D sono elencati i farmaci più utilizzati per il trattamento del dolore acuto postoperatorio ed i loro dosaggi consigliati.

Va adottato un programma di informazione ed educazione permanente del personale (medico e non medico) che deve essere in grado di riconoscere prontamente e trattare con tempestività ed efficacia l'insorgere di effetti collaterali e/o di gravi, anche se rarissime, complicanze come le sindromi compartimentali, la migrazione intratecale del catetere peridurale, l'ematoma peridurale e l'ischemia midollare.

Lo sviluppo di un Servizio di trattamento del Dolore Acuto Postoperatorio dovrebbe seguire un processo di programmazione e di controllo della qualità, definendo procedure operative e linee guida intraospedaliere come è esemplificato nelle Tabelle II e III <sup>13, 29</sup>.

### Livelli di evidenza clinica

Queste raccomandazioni contengono delle affermazioni, accompagnate da citazioni bibliografiche, alle quali è stato assegnato un punteggio in relazione al livello di evidenza clinica da esse raggiunto. Il sistema di valutazione è stato modificato ed adattato da quello sviluppato ed utilizzato da United States Preventive Services Task Force (Tabella IV).

Il livello A rappresenta lo standard sul quale dovrebbero essere basate le raccomandazioni terapeutiche.

I trattamenti basati sugli altri livelli di evidenza clinica possono essere utilizzati in alcune circostanze (Figure 1, 2).

## Appendice A

### Raccomandazioni per l'uso dei FANS nel dolore acuto postoperatorio

Le seguenti affermazioni sono basate sui livelli più elevati di evidenza (Livelli A e B) e sono derivate da meta-analisi e studi con trial controllati e randomizzati <sup>30</sup>:

— nella maggior parte dei pazienti i FANS da soli non sono in grado di controllare efficacemente il dolore nella chirurgia maggiore.

— I FANS sono efficaci da soli nel trattamento del dolore medio e moderato.

— I FANS spesso riducono il fabbisogno di oppiacei. Una significativa riduzione è stata dimostrata solo in alcuni studi.

— La qualità dell'analgesia con oppiacei è significativamente migliorata dalla contemporanea somministrazione di FANS.

— La loro efficacia come componenti dell'analgesia multimodale è stata confermata da trial controllati <sup>31</sup>.

— I FANS allungano i tempi di coagulazione ed in alcuni studi hanno dimostrato un incremento delle perdite ematiche.

Classe	Farmaco	T1/2	Posologia media (mg/os)	Dosi/die mg/os	Dose max mg/die
<i>Ac. carbossilici</i>					
Ac. salicilici	Ac. acetilsalicilico	0,25	1500-4000	4-6	6000
	Acetilsalicilato di Lisina	0,25	1000-2000	3-4	2700
	Diflunisal	7-13	Dose carico 1 g Mant. 0,25-0,5/12 ore	2	1500
Ac. acetici	Indometacina	4-10	100-200	2-3	200
	Ketorolac	4-8	Dose carico 30-60 Mant. 15-30	4	
Ac. propionici	Diclofenac	1-2	100-200	4-8	200
	Naprossene	12-15	Dose carico 200-1250 Mant. 250*3 i.m. 550-110	2	1250
	Fenoprofene	2-3	1200-2400	3-4	3000
	Ibuprofene	2-2,5	1200-2400 i.m. 800	3-6 2	3300
	Ketoprofene	1,5-2	100-300 i.m./e.v. 200-300	3-6 1-2	300
Ac. antracilici	Meclofenamato	4-6	200-400	4	400
	Ac. mefenamico	4-6	Dose carico 500 Mant. 250	4	1000
<i>Pirazolonici</i>					
	Fenilbutazone	48-72	300-400	1-3	800
	Metamizolo	7	2000-4000 i.m./e.v. 1500-2500	3-4	3000
Oxicamici	Piroxicam	30-48	20	1	40
	Tenoxicam	72	20	1	40
<i>Para-amino fenolici</i>					
	Paracetamolo (acetaminofene)	1-4	2000 i.m./e.v. 1000*4	4-6	6000
	Altri	Glafenina	1-2	800-1000	4
Nefopam		4-8	90-270 im/ev 60-80	3-4	270
Viminolo		2,8	100-400	4-6	400
	Nimesulide	2-3	50-200	6-8	400

## Appendice B

### Oppiacei

Dose iniziale consigliata per via i.m./s.c. <sup>25</sup>.

Oppiacei	Le dosi variano in funzione dell'età (mg)				
	20-39 anni	40-59 anni	60-69 anni	70-85 anni	>85 anni
Morfina	7,5-12,5	5-10	2,5-7,5	2,5-5	2-3
Meperidina	75-125	50-100	25-75	25-50	20-30

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

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

3) La morfina può essere somministrata per via sottocutanea, la meperidina è sconsigliata perché irritante.

4) Le dosi devono essere ridotte in presenza di insufficienza epatica e/o renale.

Oppiacei	Dosi equianalgesiche approssimative <sup>§</sup> (mg)	
	Parenterale	Orale
Morfina	10	30
Meperidina*	100	300
Ossicodone	15	20-30
Fentanyl	0,1	—
Metadone	10	20
Idromorfone	1,5	7,5
Codeina	130	200
Tramadolo	100	
Buprenorfina	0,4	0,4-0,8 g subling

<sup>§</sup> Le dosi equianalgesiche possono variare. È importante eseguire una titolazione per valutare la risposta individuale del paziente. Quando si convertono i farmaci è bene partire da dosi inferiori. \*) Alte dosi di meperidina o il suo uso prolungato possono condurre ad accumulo del suo metabolita tossico normeperidina. L'uso per via orale non è indicato.

### Principali oppiacei utilizzabili nel trattamento del dolore acuto

Vie di somministrazione e dosaggi medi consigliati <sup>3, 7, 13</sup>

Farmaco	Via di somministrazione	Dose iniziale (mg/kg)	Titration (mg/kg)	Dosi successive (mg/kg)	Frequenza di somministrazione (h)
Codeina sf.to	Os	1,5	0,3 ogni 15'	0,75	3-4
Codeina cl.to	Sc-im	1			3-4
	Ev	0,5-1		0,5	3-4
Metadone	Os	0,2-0,4		0,2-0,4	6-8
	Sc-im	0,15		0,1-0,4	6-8
	Ev	80-120 $\gamma$ /kg	3 $\gamma$ /kg ogni 15'	Non consigliato	
Fentanyl	Ev	0,8-0,15 $\gamma$ /kg			
Buprenorfina	Sl	6 $\gamma$ /kg		4 $\gamma$ /kg	6-8
	Sc-im	4 $\gamma$ /kg		2 $\gamma$ /kg	6
	Ev	4 $\gamma$ /kg	1 $\gamma$ /kg ogni 15'	2 $\gamma$ /kg	6
Sufentanil	Ev	0,1-0,5 $\gamma$ /kg			0,1-0,5/kg
Alfentanil	Ev	5-10 $\gamma$ /kg		15-85 $\gamma$ /kg/ore	1; inf. continua
Butorfanolo	Im	0,02-0,04		0,02-0,04	3
	Ev	0,02-0,04	0,01	0,02-0,04	3
Nalbufina	Im	0,05-0,15		0,05-0,1	3-4
	Ev	0,08-0,15	0,03	0,05-0,1	3-4
Tramadolo	Os	0,1			6-8
	Im	0,2			6-8
	Ev	0,1-0,2		0,1-0,2	6-8; inf. continua

### Oppioidi utilizzati per il trattamento del dolore acuto

Somministrazione per via epidurale <sup>3, 7, 13</sup>

Farmaco	Bolo EP/IT (mg)	Dose giornaliera (mg) EP/IT	Latenza (min) Durata (ore) EP	Latenza (min) Durata (ore) IT	Diluizione consigliata (mg/ml) EP
Morfina	2-4/0,2-0,4	4-6/0,4-0,6	30-90/12-24	12-24/15-30	0,02-0,04
Fentanyl	0,05-0,1	0,5-0,6	10/2-4	5/4	0,005-0,006
Sufentanil	0,007-0,010	0,50-0,120	10-20/4-6	5-10/2-4	0,0005-0,001
Buprenorfina	0,3-0,5	0,6-1	15/6-8	—	Non consigliata

Gli oppiacei epidurali, quando sono utilizzati in associazione con gli anestetici locali, sono più efficaci in quanto manifestano un effetto sinergico che permette di ridurre le dosi di ciascuno, ottenendo una minore incidenza di effetti collaterali <sup>32</sup> (Livello B).

## Appendice C

### Anestetici locali

Concentrazioni utilizzate per l'anestesia epidurale (EP) e per i blocchi continui dei nervi periferici (BCNP)

Farmaco	Concentrazione EP %	Concentrazione BCNP %	Dose max/die (mg)	
Lidocaina	0,5-1	1	500	Non consigliato
Bupivacaina	0,0625-0,1-0,125-0,25	0,25	175-250	
ropivacaina	0,1-0,2	0,2	500-700	

## Appendice D

Raccomandazioni per l'impostazione di un trattamento con PCA endovenosa <sup>33</sup>.

Variabile	Valore	Commenti
Dose carico	0	Meglio eseguire una titration individuale a fine intervento, prima di iniziare il trattamento con PCA
Bolo	Morfina 1 mg Meperidina 10 mg Fentanyl 0,02 mg Tramadol 20 mg	Si consiglia di ridurre queste dosi nei pazienti di età >70 anni
Concentrazione	Variabile	Si consiglia di utilizzare concentrazioni standard per ridurre i rischi di errore nelle preparazione delle miscele di farmaci
Durata della dose	Non in tutte le pompe infusionali è possibile impostare questa variabile. Quando possibile conviene utilizzare la dose più rapida	
Lockout	5-8 min	
Infusione continua basale	0	Eccezione pazienti: — tolleranti agli oppiacei (abuso o trattamento cronico) — con intenso dolore notturno — necessità di trattamento molto prolungato
Dose limite	Morfina 30 mg (o dosi equivalenti di altri farmaci) ogni 4 ore	Può essere necessario variare queste dosi in funzione dell'età o di precedenti precedenti trattamenti prolungati con oppiacei