

# FIZIOLOGIA NOCICEP I EI I MANAGEMENTUL DURERII PERIOPERATORII

Adrian BELÎI, dr. în med., conf. univ.

## I. Introducere

Rolul esențial al sistemelor aferente este de a informa scoarța cerebrală despre mediul extern și intern al organismului. Analizatorul durerii este cel care semnalizează despre existența unor condiții anormale, cu potențial lezional, sau despre prezența, deja, a leziunii. El este conectat cu toate structurile SNC, aferente și eferente și integrat, în final, în comportamentul uman, modelat de experiența cotidiană individuală.

Analizatorul durerii are o organizare principală identică celorlalți analizatori: constă din segmentul de recepție, canalele de conducere și segmentul central, cortical. Este compus din două sisteme antagoniste: nociceptiv și antinociceptiv. Separarea are mai mult rațiuni didactice, deoarece în sens biologic nu există o distincție netă a structurilor cu funcții pur nociceptive sau antinociceptive. Perceperea durerii este o funcție corticală, care nu întotdeauna depinde de evenimentele petrecute în segmentul de recepție sau conducere, adică de sistemul nociceptiv și antinociceptiv.

Analizatorul durerii poate fi activat prin mai multe forme de energie – mecanică, chimică, termică, electrică, electromagnetică. Stimulul, ce prezintă pericol de leziune este numit nociceptiv sau noxic. Dacă stimulul nociceptiv provoacă o percepție, calificată de către individ ca durere, atunci el este numit algogen. Dacă stimulul algogen nu provoacă leziune tisulară, el este numit nenociv. Un stimul va fi sau nu nociv în funcție de intensitatea și/sau durata aplicării.

Agresiunea, sub diverse forme, poate atinge gradul de intensitate, când funcțiile vitale sunt compromise sau chiar pierdute. Analizatorul durerii suferă de rând cu celelalte sisteme. Combaterea sindromului algic este, deci, indispensabilă în practică, toate condițiile clinice.

## II. Elemente de fiziologie a nocicepției și perceperea durerii

### I. Nivelul de recepție

Un receptor senzorial este o structură celulară specializată, parte componentă a primului neuron, ce servește ca interfață între energia stimulului și sistemul senzorial. La etapa periferică se efectuează transducția, când diferite forme de energie naturală sunt transformate într-o formă de energie unică – cea electrochimică. Datorită modificărilor de conductanță ionică a membranei, echilibrul potențialului de repaus se dereglează și se produce depolarizarea locală a terminației aferente, numită potențial de receptor. Dacă se atinge un anumit prag de intensitate și durează, potențialul de receptor se transformă în potențial de acțiune.

Nociceptorii sunt terminații nervoase libere, nemielinizate, ale fibrelor A și C. Se disting mecanonociceptori, chemonociceptori, termonociceptori, nociceptori polimodali și nociceptori silențioși. După localizare, se împart în superficiali (derm, hipoderm și fascia superficială), profunzi (mușchi, tendoane, fascii, periost, pericondru, capsule articulare) și viscerali (subseros, subepitelial, intra-advențial, corial și în tunica medie a vaselor). Nu au nociceptori esuturile hepatic, splenic, renal, osos și cortexul cerebral. Sensibilitatea nociceptivă a acestor organe este asigurată de către nociceptorii capsulelor sau meningelui.

Pe terminațiile nervoase libere există și sediul numeroșilor receptori biochimici elementari (**Figura 1**). Anume mozaicul de receptori biochimici elementari le determină proprietățile biofizice, biochimice și dinamice, în funcție de micromediu și necesitățile organismului.

Stimulii noxici au două tipuri de efecte asupra nociceptorilor: activare (când mediatorul generează în mod direct potențialul de receptor prin deschiderea canalului ionic propriu) și sensibilizare (amplifică efectele receptorilor activatori și induce răspunsuri celulare specifice – activare de gene, sinteză de canale ionice și neuropeptide).

Mediatorii nocici provin din 4 surse principale: celulele lezate, celulele implicate în inflama ie (leucocite, trombocite, endoteliocite, celule gliale), fibrele nervoase senzoriale i simpatic e i circuitul sistemic (substan e acumulate în timpul ischemiei-reperfuziei esuturilor). „Amestecul” de substan e biologice active din micromediul nociceptorilor poart denumirea de „sup periferic ” (Figura 1).

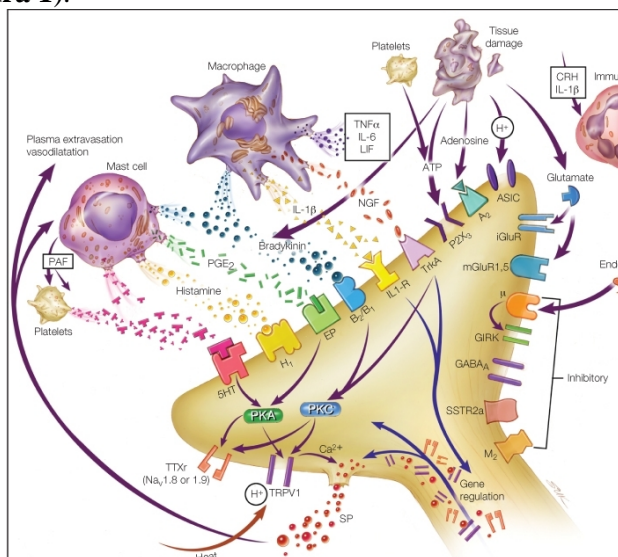


Figura 1. Structura elementar a nociceptorului.

Substan e, originare din aceste surse, pe lâng rolul de “mediator nocic”, sunt, în esen , i actorii majorit ii cascadelor biochimice, cu func ii diverse. Inflama ia, ini iat obligatoriu în cazul leziunii tisulare, este sursa principal de mediatori, care, în caz de persisten , poate forma un cerc vicios, cronicizat.

Mecanismele biochimice elementare, ce se deruleaz la etapa periferic , produc urm toarele fenomene fiziologice mai complexe:

- **sensitizarea periferic** se manifest prin sc derea pragului de sensibilitate a nociceptorilor dup interaciunea cu mediatorii;
- **hiperalgezia primar** este o sensibilitate exagerat în regiunea esuturilor lezate, fiind consecin a direct a fenomenului de sensitizare periferic . Hipersensibilizarea esuturilor lezate provoac starea de **alodinie**, când un stimul infrapragal, nenociv, provoac durere;
- **inflama ia neurogen** este ini iat de a a-numitul reflex de axon, care const în eliberarea tahikininelor (*sP*, *CGRP*, *NkA*). Ele cresc permeabilitatea capilarelor, provoac degranularea mastocitelor, ac ioneaz asupra fibrelor nervoase adiacente. Inflama ia neurogen este implicat , direct sau indirect, în majoritatea fenomenelor nociceptive.

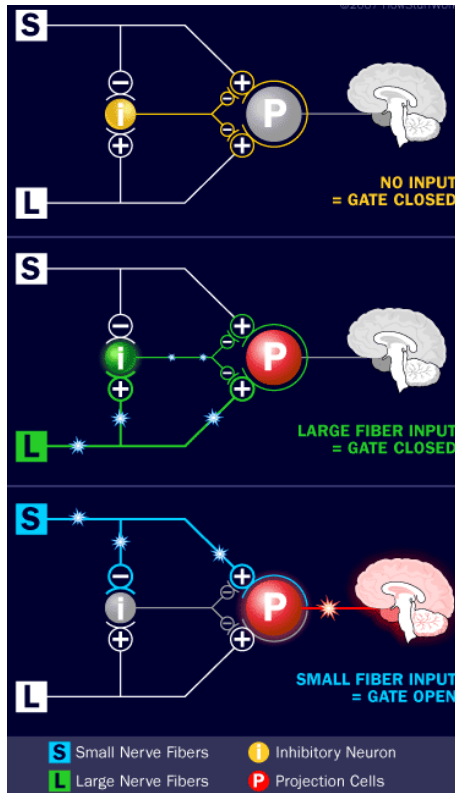
## 2. Nivelul de conducere

Acest nivel include toate structurile de conducere a traficului nociceptiv, începând cu nervii i terminând cu talamusul. Aceast sec iune nu descrie anatomia c ilor de conducere a nociceptorului, care este bine redat în manualele de anatomie, neurologie i fiziologie.

Biochimia cornului medular dorsal este foarte bogat . Cea mai mare densitate i varietate de mediatori i receptori o posed lamina II, numit substan a gelatinoas Rolando. Aici converg majoritatea absolut a neuronilor primari aferen i, care elibereaz o varietate enorm de mediatori, îns to i utilizeaz glutamatul ca principal neurotransmiter excitator. Interneuronii medulari reprezint popula ia principal de neuroni ai cornului medular dorsal; cei excitatori sunt glutamat-ergici, cei inhibitori – glicin- i GABA-ergici. Neuronii c ilor descendente, care provin de la toate nivelele supraiacente m duvei, au drept mediatori principali noradrenalina i serotonina. Conducerea sinaptic a traficului nociceptiv se produce conform principiului “dublei medieri” – concomitent prin aminoacizi (aspartat, glutamat, glicin ...) i peptide (sP, CGRP...). Somatostatina este unicul neuropeptid inhibitor la nivelul fibrelor aferente primare.

Câmpurile receptoare periferice cutanate ale fibrelor A și C se suprapun celor A și A și vor fi activate concomitent. Un stimul non-nociceptiv, aplicat pe o suprafață cutanată, va activa numai neuronii din această suprafață. Un stimul nociceptiv, aplicat pe aceleași suprafață cutanată, va activa și neuronii din afara ei. În jurul unui câmp excitator, neuronii prezintă frecvent și un câmp inhibitor, deoarece se formează o zonă de stimulare infracritică, unde potențialul de receptor nu se traduce în potențial de acțiune – singurul mesaj transmis spre nivelele supraiacente.

Principiile interacțiunii aferente dintre fibrele groase (A, A) și subiri (A, C) au fost descifrate de R. Melzack și P. Wall și descrise în teoria porții de control (*gate theory*), pentru care au primit premiul Nobel în 1965 (articolul "*Pain Mechanisms: A New Theory*", revista *Science*, vol. 150, pag. 171-179, 1965) (Figura 2). În realitate, «poarta medulară» este deosebit de complex, mecanismele întiner mână a fi elucidate.



**Figura 2. Teoria porții medulare de control a nocicepției**

Sistemul porții de control are ca substrat anatomic neuronii de proiecție (P) ai laminei II și interneuronii (I) laminei IV.

Fiecare din acești neuroni primesc din periferie impulsuri prin fibrele groase (L) și cele subiri (S). Fibrele groase (L) stabilesc sinapse facilitante (+) atât cu neuronii P, cât și cu interneuronii (I), în timp ce fibrele subiri (S) stabilesc contacte sinaptice inhibitorii (-) cu interneuronii (I) și facilitante (+) cu neuronii de proiecție (P). Interneuronii (I) contactează presinaptic atât colateralele groase (L), cât și cele subiri (S), realizând influențe inhibitorii (-).

«Poarta» funcționează astfel:

În stare de repaos, când nu există niciun trafic neuronal, poarta este «închisă», neuronul de proiecție (P) este «inactiv».

Când e activată fibra groasă (L), de exemplu, prin atingere, impulsul activează interneuronul (I), care «închide poarta», astfel se oprește transmiterea impulsului spre neuronul de proiecție. Astfel se evită transmiterea informației non-nociceptive prin căile de nociceptive de conducere.

Când e activată fibra subire (S), de exemplu, prin înepare, impulsul inhibă interneuronul (I), care nu mai poate opri, astfel, propagarea impulsului spre neuronul de proiecție (P). Prin urmare, «poarta» e «deschisă», iar traficul nociceptiv își urmează calea mai departe, inclusiv până la percepția durerii.

Dacă în acest moment se activează fibra groasă (L), prin netezire, de exemplu, «poarta» se «închide» și apare starea de analgezie (astfel se explică de ce după ce în timp ce frecăm locul în epău nu simțim durere).

La etapa de conducere a traficului nociceptiv se produc următoarele fenomene, inițiate de primul neuron, însă derulate la nivel segmentar:

- **hiperalgezia secundară**, care se manifestă printr-o sensibilitate exagerată a esuturilor sensibile, adiacente leziunii primare. Mecanismul apariției ei are la bază inflamația neurogenă și efectele postsinaptice ale primului neuron (sensitizarea centrală).
- **fenomenul de întâiere și potențializarea de durată**. Potențialele postsinaptice, generate de activarea fibrelor C, sunt lente. Un nou impuls aferent își poate produce efectul înainte ca neuronul secundar să își fi revenit la potențialul său de repaos. Astfel, succesiunea de impulsuri aferente produce depolarizări din ce în ce mai importante ( $\times 20$  ori). Acest fenomen de sumare temporară a fost numit de către Mendell "*wind-up*", adică de amplificare, de întâiere. Un rol important în generarea acestui fenomen îl au receptorii pentru glutamat (NMDA) activați.
- **fenomenul de neuroplasticitate** este unul fenotipic. Constată în modificarea proprietăților funcționale și structurale ale neuronilor, cauzate de un influx nociceptiv prelungit sau de o leziune a esuturilor periferice și/sau a celui nervos. Cornul medular dorsal joacă un rol central. Sunt implicați neuronii care recepționează și cei care proiectează impulsul nociceptiv din regiunile stimulate. Activarea receptorilor NMDA și celor neuropeptidici activează genele de expresie imediată *c-fos* și *c-jun*. Se sintetizează suplimentar mediatori,

receptori, canale ionice, care sunt apoi transportate pe suprafața neurolemei sau sinaptolemei. Pot fi produse și molecule noi, neexprimate până atunci de neuron. Ansamblul de modificări provoacă o activitate neuronală anormală, care stă la baza durerii neuropate.

### C. Nivelul de integrare centrală

Structurile anatomice, ce realizează integrarea centrală a nocicepției (antinocicepției), sunt situate în trunchiul cerebral, talamus, hipotalamus și nucleii subcorticali. Nocicepția reprezintă procesarea semnalului aferent nociceptiv, independent de conștiință. Perceperea durerii este realizată exclusiv de către cortex (tot ce este „mai jos” de cortex înseamnă „nocicepție”). Abia în anii '90 ai sec. XX durerea a fost recunoscută ca modalitate senzorială independentă, perceperea corectă necesită un neocortex intact (**Figura 3**). Durerea nu poate exista fără conștiință. Persoana inconștientă nu percepe durerea! Nu există „centrul durerii”. Întregul cortex participă în percepere.



**Figura 3.** Durerea (A), dragostea (B), furia (C) în imaginea rezonanței magnetice nucleare funcționale

Pe lângă capacitatea de neuroplasticitate (descrie în „nivelul de conducere”), encefalul dispune de capacitatea de retopografiere (*remapping*). De exemplu, folosirea dominantă a unui deget poate extinde aria proiecției lui în homunculus din contul proiecțiilor celorlalte degete până la 1mm distanță corticală. Proiecțiile vecine pot lua locul celei „neutilizate” din cauza deaferenței unui membru pe o distanță de până la 1 (!) cm. Fenomenul retopografierii apare și în cazul „cronizării” durerii. Dacă genomul nu se modifică pe parcursul vieții, atunci funcționalitatea reprezentărilor corticale suferă schimbări în funcție de contextul informațional. Se distinge, astfel, noțiunile de *schemă corporală* și *imagine corporală*. Ultima implică 3 elemente: experiența perceptuală, în alegerea conceptuală și atitudinea emoțională ale persoanei asupra propriului ego (eng: *myself*) corporal.

### D. Modularea biochimică descendentă a traficului nociceptiv: sistemul antinociceptiv

Privite din punct de vedere biochimic, rețelele de neuroni, ce modulează nocicepția, au o distribuție extensivă în SNC, diferită de cea pur anatomică. Astfel, în funcție de mediatorul principal al rețelei, deosebim mai multe sisteme de modulare descendentă a traficului nociceptiv.

- **Sistemul opioid endogen. Endomorfinele.** În prezent sunt cunoscute peste 50 de opioizi endogeni, ce apar în 3 familii, în funcție de precursori: proopiomelanocortina (POMC), proenkefalina și prodynorfina. Proopiomelanocortina (POMC) este precursorul comun pentru ACTH – lipotropine,  $\alpha$ -MSH (melanotropina) și  $\beta$ -endorfine. Toate substanțele au structura extrem de comună la N-terminale: *Tyr-Gly-Gly-Phe-Met* sau *Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu*. Aceste secvențe pentapeptidice reprezintă ele însele cele mai „mici” endomorfine – *met-enkefalina* și, respectiv, *leu-enkefalina*. În pofida varietății receptorilor opioizi ( $\mu_1, \mu_2, \kappa_1, \kappa_2, \kappa_3, \delta_1, \delta_2$ ), endomorfinele se caracterizează mai curând printr-o selectivitate slabă față de ei. Sistemul opioizilor endogeni joacă un rol fiziologic foarte divers. Pe lângă modularea traficului nociceptiv, el este implicat în controlul funcțiilor respiratorii, cardiovasculare, gastro-intestinale, motorii, de secreție hormonală, comportament. Utilitate farmacologică: analgezicele opioide (morfină, fentanilul, sufentanilul, remifentanilul, alfentanilul ș.a.).
- **Sistemul adrenergic.** Modularea este realizată prin intermediul familiei receptorilor  $\alpha_2$  ( $\alpha_{2A}, \alpha_{2B}, \alpha_{2C}$ ) și a noradrenalinei la nivelul SNC (cornul medular dorsal, locus coeruleus, nucleii

noradrenergici A5 și A7 ai trunchiului cerebral). Mecanismul de acțiune constă în inhibiția presinaptic (blocarea eliberării mediatorilor excitatori) și postsinaptic (influx de  $K^+$ , cu hiperpolarizare de membrană). Utilitate farmacologică: adrenalina, clonidina, utilizate în rahianalgezie (rahiianestezie).

- **Sistemul GABA-ergic.** Acidul  $\gamma$ -aminobutiric interacționează cu receptorii  $GABA_A$  și  $GABA_B$  și este cel mai răspândit mediator inhibitor. Circuite GABA-ergice se proiectează prin fasciculele bulbospinale în laminele I, II, IV, V ale cornului medular dorsal. Receptorii GABA au ionofor pentru  $Cl^-$  sau  $K^+$ . Activarea lor produce hiperpolarizare de membrană. Utilitate farmacologică: oxibutiratul de sodiu, benzodiazepinele (midazolamul, diazepamul) utilizate pentru realizarea componentului hipnotic al anesteziei generale.
- **Sistemul serotoninergic.** Neuronii serotoninergici proiectează axonii prin funiculul dorsolateral, predominant în laminele I, II, IV, V ale cornului dorsal. La periferie serotonina are efect pro-nociceptiv, pe când la nivel central – antinociceptiv. Există 15 tipuri de receptori serotoninergici, în antinociceptiv sunt implicate tipurile 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>. Acționează prin creșterea conductanței pentru  $K^+$ , ce se traduce prin hiperpolarizare de membrană. Utilitate farmacologică: tramadolul și nefopamul, la care efectele analgezice sunt explicate prin mecanisme serotoninergice centrale.
- **Sistemul canabinoid.** În anii '90 ai sec. XX au fost descoperiți canabinoizii endogeni și receptorii lor. Larg răspândiți în SNC și periferic (fibrelor C, ganglionii spinali). Sinteza lor decurge "la solicitare" (nu există rezerve) din fosfolipidele membranei postsinaptice. Acționează prin intermediul receptorilor CB<sub>1</sub>, care sunt localizați presinaptic. Provoacă efecte analgetice și antihiperalgezice prin efecte presinaptice. Utilitate farmacologică: 9-tetrahidrocannabinolul (THC) este utilizat în tratamentul unor forme de durere canceroasă rebelă.

Cca 50% dintre persoanele traumatate în urma unui accident rutier, de exemplu, nu acuză durere, cu toate că traficul nociceptiv este deosebit de intens. Acest fenomen este numit «analgezie de stress» și se explică prin eliberarea de opioizi endogeni, activarea celorlalte circuite inhibitorii. Un rol important îl are și focalizarea atenției, care nu este îndreptată atunci asupra durerii.

### III. Definiții. Componentele durerii și sindromului algic

**Nociceptiv** este activitatea neuronală, secundară acțiunii supraliminale a unui stimul nociceptiv. Observați, această definiție nu limitează activitatea neuronală doar în cadrul circuitelor nociceptive. Activitatea nociceptivă poate fi sau poate să nu fie dureroasă.

**Durerea** este o experiență senzorială și emoțională dezagreabilă, secundară unei leziuni tisulare veritabile sau potențiale sau de o descriere cu termeni, ce se referă la o asemenea leziune (Asociația Internațională pentru Studiul Durerii, *International Association for the Study of Pain*).

Definiția durerii, după IASP este adoptată în toate statele de pe glob și este unica care recunoaște realitatea durerii fără prezența obligatorie a unei cauze lezionale și permite abordarea integrală, ca fiind bio-psiho-socială, a pacientului.

**Suferința** este un răspuns afectiv negativ, secundară durerii sau unei retrăiri neplăcute, care îngrijorează. Nu există nicio corelare între gradul de suferință și intensitatea durerii. Suferința poate fi anticipativă.

Durerea este pluridimensională. Componentul sensori-discriminativ al durerii corespunde mecanismelor neurofiziologice care decodifică mesajul de calitate (arsură, torsiune...), durată (scurt, intermitent...), intensitate și localizare a traficului nociceptiv.

Componentul afectiv-emoțional este determinat nu numai de cauza propriu-zisă a durerii, ci și de context. Semnificarea maladiei, incertitudinea evoluției ei sunt factori ce pot modula experiența dureroasă până la stări depresive sau anxioase.

Componentul cognitiv este desemnat de un ir de procese mentale, capabile să influențeze o percepție (în cazul de față – durerea) și reacțiile comportamentale pe care le determină: atragerea și sustragerea atenției, interpretarea și atribuirea de valoare durerii, anticipări, referințe la experiențe dureroase anterioare, personale sau observate, decizii asupra comportamentului adoptat etc.

Componentul comportamental constă din ansamblul de manifestări verbale și non-verbale, sesizabile la o persoană care suferă (acuze, mimică, postură...) și constituie un indiciu ce reflectă importanța problemei durerii; asigură, de asemenea, comunicarea cu anturajul. Mediul familial, etnocultural, standardele sociale îl pot modifica, întreține sau diminua.

Structurile anatomice, ce efectuează integrarea centrală a nocicepției-antinocicepției asigură perceperea durerii, împreună cu sistemele interesate, realizează cele cinci elemente:

1. percepția durerii;
2. răspunsurile afective de suferință și sentimentul de nefericire;
3. comportamentul algic, cu elemente de memorizare, învățare, adaptare;
4. răspunsurile de sistem (motor, respirator, cardiovascular, vegetativ...);
5. răspunsurile imun, inflamator, endocrin, metabolic.

#### IV. Morbiditatea perioperatorie și sindromul algic

Toate cele cinci elemente în perioada perioperatorie reprezintă, de fapt, un singur proces de mare complexitate, numit răspuns postoperatoriu, ce are ca scop restabilirea homeostaziei organismului. Responsabilitatea durerii propriu-zise în survenirea modificărilor neuroendocrine, respiratorii, cardiovasculare postoperatorii este dificil de demonstrat și, probabil, relația este indirectă. Cel mai frecvent, demonstrarea unei relații între durerea postoperatorie și perturbările patofiziologice se face prin evaluarea eficienței analgeziei asupra perturbărilor însele.

O alterare tranzitorie a funcțiilor nervoase superioare se întâlnește la ~50% din pacienții vârstnici, cu un maxim de intensitate la 48 ore postoperator și este asociată cu o mortalitate înaltă (5-10%). Factorii de risc sunt: vârsta >70 ani, abuzul de alcool, statutul cognitiv alterat preoperator, diselectrolitemia, medicația psihoactivă, hipoxemia și privarea de somn postoperatorie. Disfuncția cognitivă înfrână autonomia pacientului, poate provoca stări depresive, escare, accidente vasculare cerebrale, infecții, retenție urinară. Anxietatea și teama de durere sunt un factor declanșant al instabilității vegetative și comportamentelor satelitare.

Tiparul somnului este afectat sever în perioada postoperatorie prin descreșterea duratei lui totale, dispariția fazei **REM** (eng: *rapid eye movement*), reducerii duratei fazei **SWS** (eng: *slow wave sleep*) și poate provoca hipersimpaticotonie, instabilitate hemodinamică, disfuncție cardiacă și cognitivă. Prevenirea și tratamentul tulburărilor de somn nu sunt încă elaborate.

Chirurgia cavității, asociată cu repaosul la pat, afectează net funcția pulmonară. Durerea inhibă reflexul diafragmului, creșterea tonusului mușchilor intercostali și abdominali. Capacitatea reziduală funcțională (**CRF**) scade marcat (un maxim la 24-48 ore, pe o durată de 7-14 zile), ce duce la atelectazie, modificări **V/Q**, hipoxemie. Creșterea efortului respirator poate determina insuficiență respiratorie hipercapnică. Pericolul hipoxemiei postoperatorii se menține 2-5 zile, în special noaptea, în timpul somnului **REM**.

Complicațiile cardiace apar la 2-15% pacienți, între zilele 1-4 postoperator. Există o corelație temporară între episoadele hipoxemice, ischemia miocardică silențioasă, aritmiile cardiace, disfuncția cognitivă, delir, diminuarea rezistenței antibacteriene și infecția de plagă. Traficul nociceptiv determină eliberarea de catecolamine de la nivelul terminațiilor nervoase simplice și medulosuprarenale. Stimularea excesivă a β-adrenoreceptorilor în condițiile reducerii **PaO<sub>2</sub>** generează aritmii, ce pot evolua până la fibrilație ventriculară și stop cardiac, independent de prezența sau nu a unei tulburări hemodinamice.

Nivelul crescut al catecolaminelor (secundar hipersimpaticotoniei) provoacă hipoperfuzie hepatică, pancreatică, a mucoasei tractului digestiv și al colecistului. Astfel, consecințele se manifestă prin pareză intestinală, greuri, vomă, ulcere de stres, pancreatită acută, colecistită acută alitiatică, decompensare hepatică, translocare bacteriană și toxică, **SIRS**, sepsis.

La nivel renal, constricția arteriolei aferente induce scăderea ratei de filtrare glomerulară, ischemie și necroz tubulară acută. Spasmul sfincterian conduce la incapacitatea de a urina spontană și determină formarea globului vezical, ce favorizează infecția urogenitală.

Chirurgia este asociată unui statut de hipercoagulare în postoperator prin implicarea tuturor celulelor hemostazei: creșterea concentrației factorilor plasmatici, scăderea concentrației inhibitorilor

coagulării și activității factorilor fibrinolitici, hiperadezivitatea plachetară. Consecințele pot fi grave și multiple: tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară, tromboză arterială, în special pe vasele aterosclerotice, coronariene și by-pass-uri, ischemie de membre, infarctizări etc.

Ridarea articulară postoperatorie este cauzată de imobilizare și inflamație. Kinetoterapia postoperatorie imediată are efecte net benefice și rapide, în condițiile unei analgezii de calitate.

Intervenția chirurgicală inițiază un răspuns complex imediat după incizie, manifestat prin evenimente celulare și moleculare complexe. Liberarea *in situ* a eicosanoidelor, citokinelor, oxidului nitric, componentelor complementului, radicalilor liberi, factorilor de coagulare și anticoagulare, participă împreună cu sistemul nervos la activarea axei hipotalamo-hipofizare-suprarenale. Conform datelor actuale, o reacție postagresivă constă din echilibrul componentelor „pro-” și „anti-” ale cascadelor biochimice și interacțiunilor celulare. Integrate, componentele formează sindromul **SIRS** (eng: *systemic inflammatory response syndrome*) și **CARS** (eng: *counter-regulatory anti-inflammatory response*), în scopul restabilirii homeostaziei.

Interfața **SIRS/CARS** este extrem de complexă. Ambele procese sunt inițiate de orice intervenție chirurgicală, traumă, factori agresivi interni sau externi și au o magnitudine direct proporțională factorului nociv. Citokinele proinflamatorii (**TNF**, **IL-1**, **IL-6**...) induc sinteza altor citokine și a proteinelor de fază acută. Citokinele antiinflamatorii (**IL-4**, **IL-10**, **IL-13**...) au efecte inverse. Cadrul bimodal **SIRS/CARS** este relativ fragil; un dezechilibru al componentelor are efecte nocive. Veriga slabă este interacțiunea leucocit-citokine-endotelocit. Cauzele acestui dezechilibru încă nu sunt cunoscute. De asemenea, este imposibil de apreciat evoluția stării pacientului în cazul disfuncției răspunsului postagresiv: spre **SIRS** sever sau **CARS**.

Un **SIRS** echilibrat este presupus a fi benefic și asigură procesele de reparare pentru majoritatea pacienților. În cazul perpetuării sau exagerării **SIRS**, pacientul poate evolua spre disfuncție multiplă de organe și deces. La fel cum un **SIRS** sever poate juca un rol negativ pentru pacient, și un **CARS** sever poate fi defavorabil. O stare de imunosupresie postagresivă (**CARS** sever), poate, de asemenea, conduce la disfuncție multiplă de organe. Astfel, sindromul algic este un sindrom complex, integrat în mecanismele reacției postagresive (**Figura 4**).

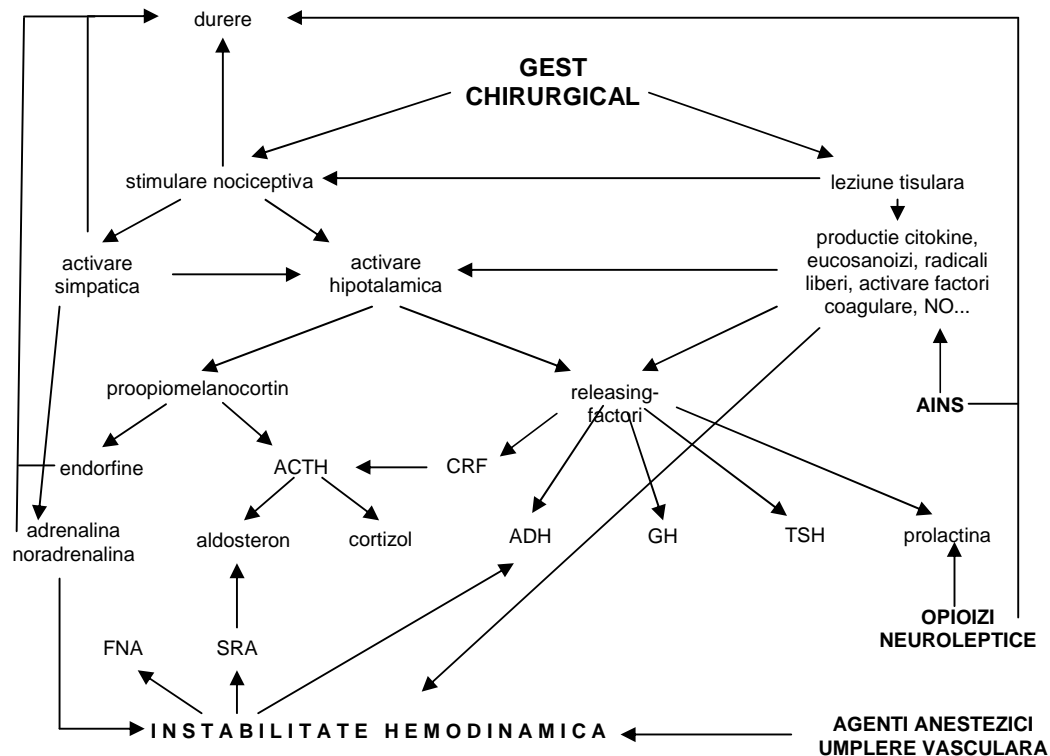


Figura 4. Relația dintre sindromul algic, răspunsul postagresiv chirurgical și intervențiile terapeutice.

## V. Evaluarea intensității durerii acute

Evaluarea durerii acute (de ex, postoperatorii) este obligatorie pentru un management corect al sindromului algic. Se aplică principiul de autoevaluare, adică pacientul își apreciază singur, în limita „absent-maximal”, închipuit de el. Heteroevaluarea intensității durerii de către personalul medical nu are nicio valoare, cu următoarele excepții: copil sub 3 ani (nu are capacitate de abstractizare), persoane incapabile să comunice (de ex, străini, bătrâni, boala Alzheimer...) sau care nu pot înțelege niciun principiu existent de utilizare a scorurilor (incapacitate de abstractizare, prezentă la cca 10% din populație).

În cazul durerii postoperatorii, evaluarea se limitează la scorurile unidimensionale (adică, se „măsoară” doar intensitatea). Sunt utilizate următoarele scoruri unidimensionale:

- **SVS** (scorul verbal simplu): fără durere, durere minimă, durere medie, durere puternică, durere insuportabilă (scor 1-5);
- **SNS** (scorul numeric simplu): pacientul este rugat să „acorde o notă” intensității durerii lui, de la 0 (fără durere) la 10 (durere maximală imaginară). Punctaj maximal: 11 puncte. Atenție: „durere maximală imaginară” este intensitatea maximală a durerii, care poate exista în natură în închipuirea pacientului, și nu cea resimțită sau creată de intervenție sau „optit” de personal.
- **SVN** (scorul vizual-numeric): pacientului i se dă o „riglă a durerii”, numerotată de la 0 la 10 și este rugat să poziționeze cursorul peste acea cifră, care corespunde cel mai bine cu intensitatea durerii, resimțite de dânsul, în limitele „durere absent = 0 – durere maximală imaginară = 10 puncte). Punctaj maxim: 11 (0-10).
- **SVA** (scorul vizual-analogic): principiu identic SVN. Deosebirea este că rigla are două fețe: una numerotată milimetric (0-100), care este destinată persoanei care măsoară și cealaltă față – liberă. Pacientul este rugat să poziționeze cursorul între „fără durere” și „durere maximală imaginară” pe fața liberă. Persoana care măsoară, „citește” rezultatul în milimetri pe partea opusă a riglei (**Figura 5**).
- **Scorul „fețele durerii”**, utilizat în special în pediatrie. Principiul de utilizare – identic SVN.

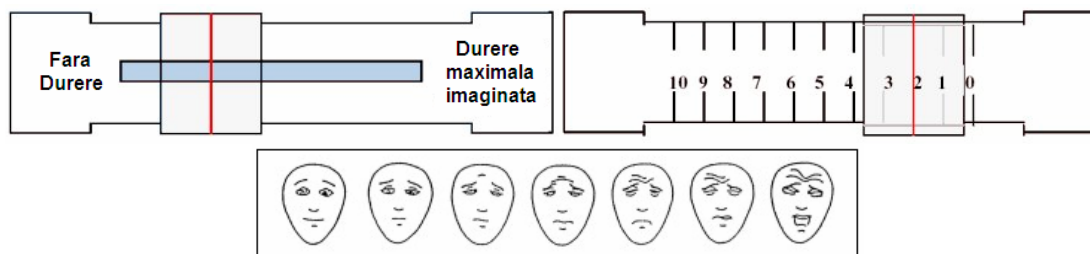


Figura 5. Scorurile vizual-analogic, vizual-numeric și cel al fețelor

## VI. Principii și posibilități de combatere a sindromului algic perioperator

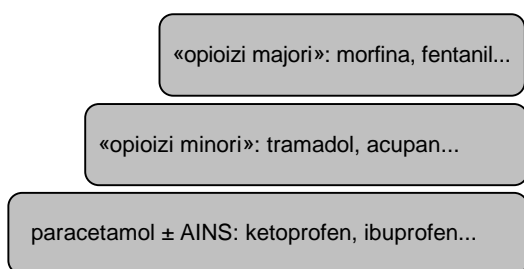
Abia la începutul sec. XXI durerea a fost recunoscută drept al cincilea semn vital. Calitatea analgeziei postoperatorii este unul din cei mai sensibili și specifici indicatori, care reflectă direct calitatea asistenței medicale în ansamblu. Există o corelare foarte strânsă, de exemplu, între consumul de analgezice opioide cu scop analgezic și nivelul de dezvoltare al țării ([www.incb.org](http://www.incb.org)). Pentru un management calitativ și eficient a durerii în instituțiile medicale, este indispensabilă respectarea, mai întâi, a următoarelor condiții de bază:

1. Angajamentul luat în scris de către conducerea spitalului pentru promovarea unei politici instituționale eficiente de management al durerii;
2. Crearea unei structuri speciale (de exemplu, echipa „durere acută” în țările anglo-saxone sau grupul CLUD – „medicii-referenți în durere”, Franța), ce are drept misiune realizarea prevederilor angajamentului luat de spital, elaborarea protocoalelor instituționale de analgezie, asigurarea continuă a calității managementului durerii, elaborării altor documente și recomandări în domeniu la nivel de spital.
3. Instituția medicală asigură instruirea personalului medical în domeniul managementului durerii.



După care, în aspect practic, principiile general-acceptate de combatere a durerii perioperatorii sunt următoarele:

1. **Autoevaluarea intensității durerii și documentarea.** Doar pacientul este capabil și este în drept să-și aprecieze intensitatea durerii. Pentru aceasta, personalul medical va utiliza unul din scorurile unidimensionale, descrise mai sus: SVS, SNS, SVA, SVN sau scorul „fe elor”. Heteroevaluarea va fi aplicată doar în cazul unui pacient necomunicant sau incapabil să utilizeze vre-unul din scoruri. Răspunsul (scorul) dat de pacient va fi notat, obligatoriu, în fișa de observație. În baza scorului înregistrat (*scris*) în fișa de observație, se argumentează aplicarea unui protocol sau altui de calmare a durerii, se identifică potențialele complicații sau efecte adverse terapeutice. Frecvența înregistrării durerii în postoperator este: în sala de trezire – la fiecare 30 min, iar dacă pacientul are durere – și după fiecare administrare de analgezic. În secțiile chirurgicale, intensitatea durerii se va măsura o dată la 4 ore în ziua intervenției, în restul zilelor – de 2 ori pe zi, iar dacă pacientul are durere – și după fiecare administrare de analgezic.
2. **Formarea și informarea pacientului.** Majoritatea absolută a pacienților se tem de intervenție, anestezie sau durerea postoperatorie. Informarea pacientului cu privire la intervenție, anestezie, durerea și modalitățile ei de tratament, permite nu numai reducerea nivelului de anxietate, ci și cu 40% a consumului de analgezice opioide în postoperator. Pacientul trebuie instruit să comunice durerea chiar dacă are intensitate mică, cum să utilizeze „rigla durerii”, cum să se folosească de anumite dispozitive tehnice: pompele PCA, PCEA și cele elastomerice, de exemplu.
3. **Acționarea în baza unui protocol scris și validat.** Doar protocolul de analgezie poate garanta cea mai mare probabilitate de reușită și calitatea maximă a unei analgezii postoperatorii. În plus, doar protocoalele permit asigurarea egalității în drepturi a pacienților. De exemplu, utilizarea de diferite preparate pentru analgezia a 2 pacienți identici, care au beneficiat de aceeași intervenție, poate fi calificată drept discriminare. Utilizarea combinațiilor de analgezice nespecifice în protocoale deseori conduc la asocieri medicamentoase infraaditive sau chiar antagoniste, efectele cărora, foarte probabil, încă nu au fost studiate și recomandate spre utilizare. Și, în cele din urmă, doar în cadrul aplicării protocoalelor se poate cuantifica frecvența reacțiilor adverse și efectele de protocol.
4. **Asocierea tehnicilor și medicamentelor.** Utilitatea și eficiența cea mai mare a demonstrat-o aplicarea palierelelor OMS de analgezie (eng: *WHO analgesic ladder*), **Figura 6**. Conceput pentru managementul durerii în cancer, scara OMS este utilizată actualmente, pentru toate tipurile de durere acută.



**Figura 6. Palierele OMS de analgezie**

Debutul analgezic postoperatorii începe, de regulă, de la palierul III. Orientativ, o durere calificată de pacient SVN 7 = palierul III; SVN 5-6 = palierul II; SVN 4 = palierul I; SVN 3 nu necesită analgezie. Fiecare palier superior include, automat, și conținutul celor inferioare. Fiecare palier permite asocierea adjuvanților (ex: ketamin, gabapentin, xilocain sistemic). Se va utiliza principiul „deescaladării”. Un consum nocturnal de 7 mg de morfină permite trecerea la palierul II.

Pentru realizarea analgezic postoperatorii, administrarea medicamentelor se face pe două căi: intravenoasă sau perorală. Se trece la administrarea analgezicelor *per os* imediat ce s-a restabilit tranzitul intestinal. Administrarea intramusculară a medicamentelor pentru realizarea analgezic postoperatorii în ziua de azi este în contradicție cu buna practică medicală.

5. **Administrarea analgezicelor înainte de debutul durerii.** Componentul de sensibilitate centrală este obligatoriu prezent în durerea postoperatorie. Cca 10% din pacienți suferă în postoperatoriu de durere intensă, rezistentă la administrarea de analgezice opioide. Sensibilitatea centrală se manifestă prin hiperanalgezie, care, în urma unor intervenții

chirurgicale, pot conduce la cronicizarea durerii până la 50% din cazuri. Durerea cronică este invalidantă, costisitoare în tratament și, practic, incurabilă. Minimizarea acestui fenomen se face prin administrarea unor substanțe cu acțiune analgezică, dar și antihiperalgezică (ketamina, nefopamul, gabapentina, xilocaina, adenozina, dextrometorfanul), înainte de începerea durerii (așa-numita analgezie preemptivă). În practică, principiul se realizează foarte simplu: după inducerea anesteziei, pacientului i se perfuzează i.v., de exemplu, 1g de paracetamol, asociat cu 20 mg de nefopam sau 15-25 mg de ketamină.

Obstacolele unei analgezii postoperatorii eficiente sunt preponderent de ordin organizațional și logistic (adică, cauze administrative) și nu de ordin tehnic sau științific. Deși există de peste un deceniu recomandări clare pentru tratamentul durerii acute perioperatorii, iar numeroase studii au demonstrat eficiența și beneficiul acestor recomandări, durerea rămâne, și la ora actuală, insuficient tratată în toată lumea. Au fost, în consecință, identificate trei „nivele de rezistență” în combaterea durerii:

1. **Nivelul administrativ**, ce impune o legislație restrictivă în privința utilizării analgezicelor opioide; sprijinul insuficient al autorităților sanitare pentru programele de evaluare și combatere ale sindromului algic; nerecunoașterea beneficiului unei analgezii calitative de către autoritățile financiare (companiile de asigurare), reticența administrației spitaliere față de introducerea, respectarea și promovarea principiilor de management al durerii.
2. **Nivelul personalului medical**, pregătire insuficientă în domeniul evaluării și combaterii durerii, cât și conservatismul lui în acceptarea tehnicilor și protocoalelor noi de analgezie. În consecință, Societățile Naționale de Durere militează pentru implementarea sau realizarea programelor de formare și, implicit, de reactualizare a cunoștințelor din domeniu.
3. **Nivelul pacienților**, care nu declară prezența durerii din motive de educație, religie, convingere, necunoaștință de cauză sau motive obiective. Astfel, educarea pacientului în acest domeniu este un lucru esențial, care depinde, în cea mai mare măsură, de personalul medical.

## VII. Rolul analgezicelor non-opioide în tratamentul durerii postoperatorii

Utilizarea analgezicelor non-opioide este capitală pentru tratamentul durerii acute. Ele pot fi administrate fie în monoterapie, fie combinate între ele sau cu analgezicele opioide. În această secțiune vom aborda paracetamolul, antiinflamatoarele non-steroidice, nefopamul și tramadolul.

- **Paracetamolul.** Pozează acțiune centrală, mediată prin intermediul receptorilor serotoninici 5HT<sub>3</sub> și celor pentru PGE<sub>2</sub>. Acțiunea periferică este ne semnificativă. Debutul efectului: 1 oră, efect maximal – în 4 ore. Interacțiunea cu AINS și morfina este aditivă (adică, 1+1=2). Este utilizat la 70-100% de pacienți în postoperatoriu (Europa Occidentală). Paracetamolul reduce intensitatea durerii cu 50% la fiecare al patrulea pacient (NNT 4, „number need to treat”). Scopul principal al prescrierii paracetamolului în postoperatoriu este reducerea necesarului de analgezice opioide. Economia astfel realizată este de 38% în cazul durerii de intensitate medie și de 18% - în cazul durerii puternice. Paracetamolul nu are nicio influență asupra durerii dinamice (la mișcare). Doza toxică este de >10g la adult sau de >100mg/kg la copil. Doza terapeutică este de 1g × 4 ori în 24 ore la adult sau 15 mg/kg × 4 ori în 24 ore la copil și are un efect „on-off”, adică „totul sau nimic”.
- **AINS.** Toate AINS blochează ciclooxigenaza (COX1, COX2), însă prin mecanism diferit (de exemplu: aspirina – prin acetilare, ibuprofenul – competitiv cu PGE<sub>2</sub>, indometacina – prin carboxilare etc). Variabilitatea între diferite AINS în sensul potențialului analgezic în postoperatoriu este destul de mică, inclusiv și pentru preparatele de ultimă generație. Realizează o economie de morfină de 20-40% în postoperator. Fiecare 10mg de morfină economisită reduce incidența greurilor cu 10% și a văomei cu 5%. Niciodată nu trebuie de acceptat „economisirea” morfinei în scopul reducerii reacțiilor ei adverse în detrimentul calității analgezicului. Eficiența clinică este mai mare pentru durerea acută de origine somatică (ex: chirurgia ortopedică, herniile, chirurgia toracică). Pentru unele tipuri de intervenții

(ORL, neurochirurgie, oftalmologie), utilizarea AINS pentru analgezie este contraindicat din cauza creșterii riscului de sângerare, estimat la 1 caz suplimentar la fiecare 30 pacienți. Din cauza riscurilor unor reacții adverse frecvente și severe, durata utilizării AINS în postoperatoriu în administrare i.v. este limitată la maxim 2 zile, iar peroral – la 5 zile (sau 3 zile, dacă anterior a fost utilizat calea i.v.). Cel mai sigur AINS în sensul complicațiilor postoperatorii este ketoprofenul (100 mg × 2 în 24 ore).

- **Nefopamul.** Acționează la nivel medular și cerebral prin inhibiția recaptării noradrenalinei și serotoninei. Nu interacționează cu sistemul opioidergic. Are un efect antihiperalgezie (foarte util, de altfel), mediat prin intermediul receptorului NMDA. Combate eficient frisonul (majoritatea absolută a pacienților sunt hipotermici tre sfârșitul operației, iar normalizarea temperaturii, fiziologic, se face prin frison – foarte nedorit în postoperatoriu). Asocierea cu AINS este sinergică (adică,  $1+1=3$ ), iar cu morfina – infraaditiv ( $1+1=1,5$ ). Însă efectul antihiperalgezie permite o reducere a necesarului de morfină în postoperatoriu cu 35-50%. Nu are acțiune asupra sistemului respirator și hemostazei, este lipsit de fenomene de sevraj sau adicție. Doza terapeutică: 20 mg bolus, urmat de o perfuzie i.v. continuă cu seringă electrică de 2 mg/oră. Doze echianalgezice: 20 mg nefopam = 7 mg morfină = 50 mg petidin = 75 mg diclofenac. Doza de nefopam maxim admisibilă în 24 ore și apariția efectului-plafon este de cca 60 mg.
- **Tramadolul.** Este un analgezic central, cu acțiune preponderent monoaminergică. Are un efect opioidergic, care este, însă, de 6000 (ase mii) ori mai mic decât cel al morfinei. Metabolitul lui, O-demetil-tramadolul (M1) are acțiune analgezică majoră. „Ecul” analgeziei cu tramadol este datorat lipsei enzimei CYP2D6 din citocromul P450 (nu se produce metabolitul M1), care are o prevalență de 7% la caucazieni. În insuficiența renală sau hepatică, dozele uzuale de tramadol se înjumătățesc. Doza perorală de tramadol este identică cu cea i.v., deoarece biodisponibilitatea după primele prize este de cca 100%. Are acțiune sinergică cu paracetamolul și AINS. Nu are acțiune asupra centrului respirator, în schimb frecvența și amplitudinea respirațiilor poate atinge 40%, ceea ce îl limitează utilizarea. Ondansetronul (antiemetic) nu este eficient în tratamentul greurilor provocate de tramadol. Doza „clasică” este de 50-100 mg tramadol per os la fiecare 4-6 ore. Este contraindicat la pacienții epileptici și la cei care se află sub tratament cu antidepressive triciclice sau IMAO (scade pragul de convulsii).

### VIII. Rolul analgezicelor opioide în tratamentul durerii postoperatorii

Pentru combaterea durerii postoperatorii sunt utilizate 2 clase de analgezice opioide: agoniști puri (morfina) și agoniști-antagoniști. Farmacologia analgezicelor opioide este bine redată în manualul de farmacologie; prezenta secțiune se va referi doar la aspectele ce se referă la analgezia postoperatorie.

- **Agoniști opioizi.** Morfina este considerată „standard de aur” în tratamentul durerii. Morfina este metabolizată preponderent prin glucuron-conjugare (M3G, M6G, M3,6G), sulfo-conjugare și N-demetilare. Metabolitul M3D nu are acțiune analgezică, dar stimulează receptorii NMDA, ce provoacă fenomenul de hiperalgezie. Metabolitul M6G este de 13 ori mai puternic decât morfina. Eficiența analgezică după administrarea subcutanată sau intramusculară de morfină are o variabilitate interindividuală foarte mare, deci, utilizarea acestora și nu este recomandată; este recomandată administrarea ei i.v. sau perorală.

Combinarea paracetamol + AINS sau nefopam + morfină titrată i.v., urmată în PCA și respectarea principiilor descrise mai sus, asigură o analgezie calitativă pentru 95% din pacienți. Principiul titrării i.v. a morfinei este următorul (exemplu):

- a. Pacientului X, internat postoperator în sala de trezire și s-a administrat deja intraoperator 1g de paracetamol (reduce necesarul de morfină), 20mg nefopam (analgezie preemptivă) și 20mg ketamin (în scopul profilaxiei fenomenului de hiperalgezie);
- b. Se apreciază intensitatea durerii cu unul din scorurile și nivelul de sedare. Dacă SVA 4, atunci se începe titrarea nemijlocit a morfinei: 2mg i.v., după care se așteaptă 5 min. Se

reevaluează intensitatea durerii. Dacă SVA > 4, se mai administrează încă 2 mg de morfină i.v. Procedura se repetă, până când SVA < 3. De obicei, o doză de 4-8 mg este suficientă pentru majoritatea pacienților. Dacă este necesar, depășește 12 mg pentru procedura de titrare, atunci se va căuta o complicație, cel mai probabil de origine chirurgicală.

Apoi, după procedura de titrare, se instalează pompa PCA (vezi secțiunea 9). Astfel, analgezia pacientului se află „în mâinile lui”. Pompa PCA se menține până în momentul când: consumul nocturnal de morfină > 7 mg (atunci opioizii se exclud din schema de analgezie), fie până când calea enterală devine disponibilă (adică, după ce pacientul bea apă sau mâncă ceva și nu are greață sau vărsături). Din acest moment, analgezia i.v. se trece în totalitate pe calea perorală, inclusiv morfina. La momentul editării manualului, forma orală de morfină în Republica Moldova este indisponibilă.

- **Agoniții-antagoniții opioizi** se caracterizează prin efecte agoniste față de receptorii ( $\kappa$ ) și antagoniste față de  $\mu$  (miu). Au o doză-plafon, depășirea crește numai probabilitatea și severitatea reacțiilor adverse. Antagonizează analgezia produsă de agonii opioizi. Pe durata acțiunii lor, face ineficientă, deci, inutilizabilă acțiunea agoniților. Potențialul de sedare este mai puternic comparativ cu cel al agoniților. Toți agoniții-antagoniții opioizi au un potențial de depresie respiratorie identic morfinei. ***Depresia respiratorie produsă de agoniții-antagoniții opioizi (cu excepția nalbufinei) nu este antagonizată de către naloxon!***

Pentazocina (Fortalul) a fost scoasă din arsenalul de medicamente din cauza efectelor psihoafective, hemodinamice și coronare rău tolerate de pacienți.

Buprenorfina (agonist parțial) conferă o stare de analgezie în doze de 4-6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Efectul se manifestă în 30-60 minute și durează până la 6-8 ore.

Nalbufina un preparat ce se administrează exclusiv parenteral (biodisponibilitatea extrem de mică o face inutilizabilă per os). Analgezia apare în 2-3 minute după administrarea i.v., durează circa 4 ore. Dozarea: 0,20–max. 0,40 mg/kg la fiecare 4-6 ore.

- **Formele medicamentoase noi** nu sunt decât molecule „vechi”, condiționate în matrice medicamentoase ultramoderne:

Actiq<sup>®</sup> este fentanilul formulat în comprimate bucale, care se plasează între obraz și gingie (fără a le suga sau a le sfîrâma, pentru a evita pasajul hepatic al medicamentului). Astfel, o doză de 200-1600  $\mu\text{g}$  este eliberată și absorbită în 15 minute (800  $\mu\text{g}$  Actiq<sup>®</sup> = 10 mg morfină i.v.). Debutul analgeziei – 5 minute, durata efectului – 3 ore.

Sophidona<sup>®</sup> LP este hidromorfona condiționată în forma de gelul cu liberare prelungită. Este de două ori mai puternică decât morfina. Debutul acțiunii – 1 oră, maximumul – 6 ore, durata efectului – 12 ore.

Durogesic<sup>®</sup> este o formă de administrare transcutanată continuă a fentanilului în doze de 25-100  $\mu\text{g}/\text{or}$ . Un patch asigură o analgezie de bună calitate timp de 72 ore.

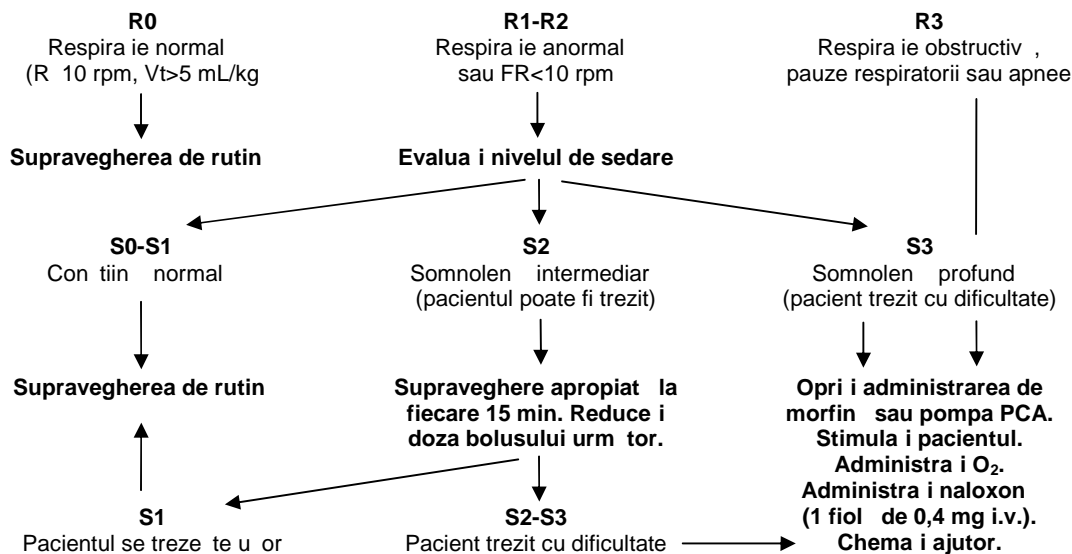
Ionsis<sup>®</sup> este o formă medicamentoasă originală, scoasă pe piață în 2008. Molecula activă (fentanilul) este administrată transcutanată prin mecanism iontoforetic la cererea pacientului (apăsarea pe buton). Dispozitivul este minuscul (15×35 mm), se lipește pe deltoid sau antebra și asigură analgezia timp de 72 ore.

Pentru combaterea reacțiilor adverse la nivelul tractului gastro-intestinal (constipația și spasmul oddian), curând va fi pus pe piață preparatul Adolor<sup>®</sup> (almivopanul, antagonist  $\mu$  opioid, ce nu trece bariera hemato-encefalică) și metilnaltrexona.

- **Reacțiile adverse.** Amintim doar cele mai frecvente reacții adverse, cauzate de analgezicele opioide, întâlnite în cadrul analgeziei postoperatorii: greață (până la 40%), vărsături, constipație, prurit, mioz, disforie, retenție urinară. Reacții rare întâlnite: colica hepatică (spasm al sfincterului Oddi, <3% cazuri), depresie respiratorie (0,1-0,5%).

Reacțiile adverse sunt indisolubile de efectele farmacologice. Hipercapnia (un  $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ) este un efect farmacologic comun pentru opioizi, ce apare la doze infraclinice. Un  $\text{PaCO}_2$  până la 50 mmHg este ceva normal pentru un pacient care primește

morfinoimitice. Hipercapnia nu înseamn depresie respiratorie. De fapt, riscul de depresie respiratorie este minim (<0,5%) în cadrul utilizării corecte a analgezicelor opioide. Cu toate acestea, luarea măsurilor de precauție este obligatorie: administrarea de O<sub>2</sub> pe mască sau ochelari nazali pe toată durata administrării i.v. a morfinei (sau altui opioid), monitorizarea respirației și gradului de sedare a pacientului (**Figura 7**), disponibilitatea imediată a naloxonei în scop de antagonizare a efectelor (depresie respiratorie, glob vezical, colic hepatic).



**Figura 7. Algoritm de monitorizare a analgeziei cu analgezice opioide în postoperatoriu.**

De asemenea, în cazul rahianalgeziei cu analgezice opioide (fentanil sau morfin), din cauza riscului de depresie respiratorie tardiv (<0,2%), pacientul va fi monitorizat în secția de reanimare timp de 24 ore postoperator, indiferent dacă funcțiile vitale sunt stabile. Rahianalgezia cu analgezice opioide este indicată, în special, în chirurgia toracică sau cardiacă, care sunt foarte dureroase postoperator. Cu toate reacțiile adverse menționate mai sus, beneficiul utilizării analgezicelor opioide pentru asigurarea analgeziei este indiscutabil mai mare decât inconveniențele.

### **IX. Utilizarea analgezicelor opioide în tratamentul durerii: o problemă globală**

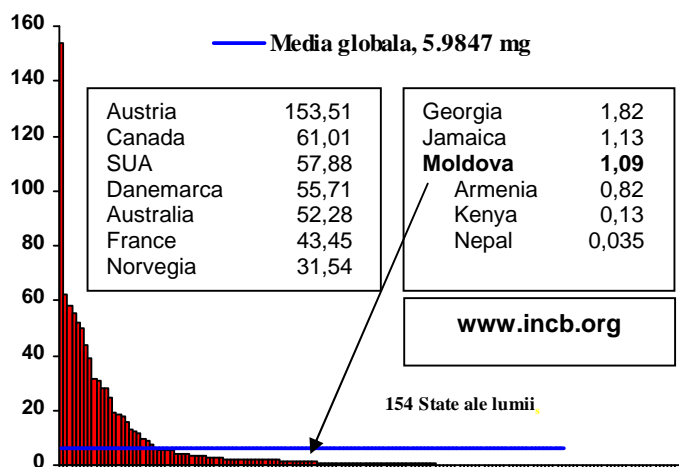
Analgezicele opioide reprezintă una din clasele de medicamente ce necesită un regim special de securitate, evidențiere și asigurare a trasabilității. Aceste aspecte sunt reglementate prin convenții internaționale (de ex, Convenția unică cu privire la medicamentele stupefiante din 1961 cu Amendamentul din 1977, [www.incb.org](http://www.incb.org)) și cadrele legale naționale.

În Republica Moldova, acest regim este reglementat de: **Legea Nr. 382-XIV din 06.10.1999** „Cu privire la circulația substanțelor narcotice, psihotrope și a precursorilor”, Hotărârile de Guvern **HG nr. 1088 din 05.10.2004** „Cu privire la aprobarea tabelelor și listelor substanțelor narcotice, psihotrope și precursorilor acestora, supuse controlului”, **HG nr. 79 din 23.01.2006** „Privind aprobarea Listei substanțelor narcotice, psihotrope și a plantelor care conțin astfel de substanțe depistate în trafic ilicit, precum și cantitățile acestora”, **HG nr. 128 din 06.02.2006** „Cu privire la aprobarea Cerințelor tehnice fa de încaperile și obiectivele în care se prelucrează substanțe narcotice, psihotrope și/sau precursori”, **HG nr. 216 din 27.02.2006**: „Privind tranzitul pe teritoriul Republicii Moldova al substanțelor narcotice, psihotrope și precursorilor”, ordinea Ministerului Sănătății (nr. 71 din 03.03.1999, “Cu privire la prestarea, evidențierea și eliberarea produselor și substanțelor stupefiante, toxice și psihotrope” + anexe; nr. 434 din 28.11.2007, “Cu privire la modul de prescriere și livrare a medicamentelor” +anexe) ș.a.

Problema utilizării insuficiente a analgezicelor opioide pentru tratamentul durerii este una globală. Conform raportului din 2007 al Comitetului Internațional pentru Controlul Drogurilor, în 2006 consumul de analgezice opioide a statelor vest-europene, împreună cu Canada și SUA a

constituit 89% din cel global; 80% din populația Terrei consumă mai puțin de 6% de analgezicele opioide, iar în 50 de state ale lumii cetățenii nu au niciun acces la aceste preparate.

În Republica Moldova, consumul de analgezice opioide a fost de 3234g dintr-un necesar minim estimat de 9500g (de 20 ori mai puțin decât media europeană), cu predilecție pentru asigurarea anesteziei (**Figura 8**).



**Figura 8. Consumul mondial de analgezice opioide în scopul tratamentului durerii (mg/locuitor/an).**

Cauzele unui consum atât de deficitar sunt (studiu OMS din 1995, efectuat în 65 state):

- teama exprimată de guverne în provocarea adiciei și favorizarea a narcomaniei (72% state);
- lipsa instruirii personalului medical și administrativ;
- legi excesiv de severe și restrictive (59% de state);
- teama medicilor de sancțiuni, dacă fac prescripții de analgezice opioide;
- indisponibilitatea opioizilor (adică, nu se importă în țară fie cantitatea necesară, fie formele medicamentoase necesare, în special morfina orală – soluție sau comprimate);
- Costul opioizilor și lipsa de resurse a sistemelor de sănătate;
- Lipsa de politici și recomandări naționale în domeniu.

În realitate, fenomenul de adicție față de analgezicele opioide, care sunt utilizate în scopul combaterii durerii sunt cu totul și cu totul excepționale (1 caz la câteva mii pacienți, în cazul prezenței unor factori de risc preexistenți). Niciun caz de deces nu a fost înregistrat în cadrul utilizării corecte a analgezicelor opioide în scopul combaterii durerii. Pentru comparație, numai AINS au provocat 16000 de decese în 2004 în Statele Unite.

Este foarte important de a face distincție dintre definițiile utilizate în acest sens. Termenul „adicție față de droguri” a fost supus la numeroase modificări de-a lungul anilor și nu-și are locul în cadrul utilizării în scopuri medicale a analgezicelor opioide. Ultima modificare (OMS, 1996) utilizează termenul de „sindrom de dependență”, care este un cluster de fenomene fiziologice, comportamentale și cognitive de intensitate variabilă, în care utilizarea unui sau unor medicamente psihoactive ocupă o prioritate înaltă. Este foarte important de specificat caracterul preocupant, dorit, de a obține și a utiliza drogurile și prezența unui comportament de căutare.

Pentru stabilirea diagnosticului de „sindrom de dependență”, este necesară apariția a 3 criterii din lista de mai jos în anul precedent:

- 1) Dorin puternic de a lua medicamentul (substanța);
- 2) Dificultăți în controlul utilizării;
- 3) Caracterul nociv, dăunător al utilizării substanței;
- 4) Ignorarea plăcerii acordarea din ce în ce mai mult timp pentru obținerea substanței;
- 5) Instalarea fenomenului de toleranță;
- 6) Instalarea fenomenului de sevraj fizic;
- 7) Utilizarea substanței nu conduce la ameliorarea calității vieții;
- 8) Utilizatorul neagă utilizarea substanței.

Pacientul care utilizează analgezice opioide în scopul combaterii durerii nu cade sub incidența acestor criterii. Toleranța și dependența fizică sunt consecințe **normale** a tratamentului prelungit cu analgezice opioide și nu este echivalent cu „adicția” sau „sindromul de dependență”.

Ca urmare a acestor schimbări de mentalitate și politici, atât la nivel internațional, cât și la cel național, un număr de țări și-au ajustat cadrul reglementar, care asigură 2 condiții fundamentale: a) accesibilitatea și disponibilitatea analgezicelor opioide pentru tratamentul durerii și b) prevenirea abuzului și traficului de substanțe (**Tabelul 1**).

**Tabelul 1.**

**Exemple de modificări legislative, care au condus la ameliorarea accesibilității și disponibilității analgezicelor opioide pentru tratamentul durerii**

<b>Statul</b>	<b>Legea veche</b> (durată și doză maximă în prescripție)	<b>Legea nouă</b> (durată și doză maximă în prescripție)
Fransa	7 zile	28 zile
Columbia	10 zile	30 zile
Germania	1 zi	Durată nelimitată
Israel	10 zile	30 zile
Italia	8 zile	30 zile
Polonia	100 mg pe o rețetă	4000 mg pe o rețetă
România	3 zile, 3 diagnoze, 60mg/zi, 1 medicament sau formă medicamentoasă pe rețetă.	30 zile, la discreția medicului, fără doză limitată și până la 3 opioizi (s. forme) pe rețetă.
Republica Moldova	7 zile (pentru pacienții cu cancer – 14 zile), doar forma injectabilă, doză maximă – 10 fiole/14 zile, procedură laborioasă.	?

Conform OMS (2006), cheia succesului în managementul durerii este respectarea celor 2 principii („triumful” OMS): politici naționale pentru un management adecvat al durerii, disponibilitatea și accesibilitatea formelor medicamentoase orale de analgezice opioide, instruirea pacienților, medicilor și administratorilor.

## **X. Tehnici analgezice particulare, utilizate în combaterea durerii postoperatorii**

### **1. Infiltrația plăgii operatorii cu anestezic local**

În acest scop se utilizează ropivacaina, 0,75%, doză maximal admisibilă 3 mg/kg. Lidoicaina are utilizare limitată din cauza duratei scurte de acțiune și efectelor neurotoxice, iar bupivacaina – din cauza potențialului cardiotoxic. Pentru articulații, pot fi asociate: morfina 1mg, AINS sau corticoizii. La închiderea plăgii, chirurgul infiltrează plaga cu ropivacaină, ce asigură o analgezie timp de 6-8 ore. Necesită, totuși, combinare cu analgezia sistemică. Metoda reduce necesarul postoperator de morfină cu 40-60%. Lista nonexhaustivă a siturilor de infiltrație a anestezicelor locale în scop de analgezie postoperatorie este prezentată în **Tabelul 2**.

**Tabelul 2.**

**Lista nonexhaustivă a siturilor de infiltrație a anestezicelor locale**

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ infiltrația după cura herniei inghinale</li> <li>▪ infiltrație intra-articulară după chirurgia umărului și a genunchiului</li> <li>▪ infiltrația zonei de chirurgie plastică</li> <li>▪ infiltrație pentru chirurgia proctologică</li> <li>▪ infiltrația peretelui plăgii după laparotomie, chirurgie ortopedică sau pe tiroid</li> <li>▪ infiltrație intraperitoneală după intervenții celioscopice</li> <li>▪ infiltrația trompelor uterine și mezosalpinxului</li> <li>▪ infiltrația scalpului în neurochirurgie</li> <li>▪ infiltrația intrapleurală în unele indicații în chirurgie toracică și abdominală</li> </ul>
---

### **2. Analgezia controlată de pacient (PCA și PCEA)**

Analgezia autocontrolată de pacient (PCA, *patient controlled analgesia*) este standardul de aur în managementul durerii. Pompa PCA (**Figura 9**) permite administrarea automată a dozei prescrise de analgezic prin apăsarea unui buton în momentul dorit de pacient, în limitele de siguranță, stabilite de medic. Accesul direct la seringă cu morfină este imposibil pentru pacient,

la fel și pentru seturile aparatului (e necesar fie o cheie electronică, fie un pin-cod). Exemplu de prescripție PCA: Morfină bolus 2 mg, perioada refractară – 7 min, doza maximală pe 4 ore – 20 mg. Aparatul afișează următorii parametri: doza totală consumată, ultima administrare, raportul doze cerute/doze administrate. O variantă a PCA este PCEA, care, prin același principiu, administrează anestezic local în spațiul peridural.



Figura 9. Pompa PCA și pompa elastomerică.

### 3. Rahianalgezia

Rahianalgezia este o metodă foarte eficientă de control al durerii postoperatorii, în special după cezariană și chirurgia cardiacă. Nu și-a demonstrat utilitatea în intervențiile pe abdomen. În chirurgia ortopedică a membrului inferior necesită combinarea cu analgezia perineurală. Drept analgezic este utilizat, practic în exclusivitate, morfina. Tehnica este identică unei puncții lombare, cu administrarea unei doze unice de 0,1 mg de morfină (1 fioală = 10 mg – 1 mL). Fioala se dizolvă în 9 mL ser fiziologic = 1 mg/mL; de aici se ia 1 mL de soluție, care se dizolvă până la 10 mL. Din soluția obținută (0,1 mg/mL) se administrează rahidian 1 mL. Se poate asocia cu 300 μg clonidină. Difuzia morfinei se face odată cu mișcarea LCR, ce explică *onset*-ul tardiv al analgeziei. Din acest motiv, metoda dată de analgezie realizează înainte de inducerea în anestezie, în sala de operații. Durata efectului – 24 ore (de aici și necesitatea monitorizării pacientului timp de 24 ore în secția de reanimare din cauza riscului de depresie respiratorie tardivă, care este o complicație rară).

### 4. Analgezia peridurală

Analgezia peridurală este o tehnică remarcabilă, înșelătoare, din punct de vedere al costurilor, încă puțin utilizată. Este, practic, indispensabilă în analgezia nașterii, în postoperatoriu după intervenții majore intraabdominale, pe membrele inferioare, în pancreatita acută. Motivul subutilizării acestei metode este specificul cultural (al personalului medical, în special). Este singura tehnică analgezică care desigur reduce complicațiile tromboembolice postoperatorii, accelerează reprișa tranzitului intestinal și scurtează durata de spitalizare.

Ropivacaina 2% a substituit, practic, definitiv, celelalte anestezice locale atât în realizarea anesteziei, cât și analgeziei peridurale. Adăugarea la ropivacaină a morfinei, sufentanilului sau fentanilului crește calitatea analgeziei. Utilizarea numai a analgezicelor opioide pe cale peridurală nu are niciun interes. Drept adjuvanți, mai pot fi utilizate: clonidina (risc de hipotensiune), adrenalina (reduce de 2 ori necesarul de anestezic local pentru aceeași calitate a analgeziei).

De exemplu, amestecul de ropivacaină 0,1%, fentanil 2 μg/mL și adrenalină 2 μg/mL, administrat în perfuzie continuă cu o viteză de 5-8 mL/oră realizează o analgezie remarcabilă. Reacțiile adverse sunt rare și se manifestă în primele 24 ore: prurit (14%), greuri (11%), hipotensiune (3%).

### 5. Analgezia perineurală

Utilizată fie în continuarea anesteziei perineurale, fie independent de ea. Situație de puncție, tehnica realizării este identică anesteziei perineurale. Deosebirea o face doar concentrația utilizată de anestezic local (ropivacaină). Metoda permite deambularea a 90% din pacienții operați peste 24 ore (contra unui maxim de 50% pentru anestezia sistemică cu opioizi).



Administrarea continuă de anestezic local, inclusiv în condiții de domiciliu este asigurată fie de un perfuzor electric, fie, mai nou, de câte trei pompe elastomerice (**Figura 9**). Pompa elastomerică constă dintr-un rezervor elastic, cu un volum de 200mL. O diafragmă specială asigură o curgere stabilă de anestezic local cu viteze cuprinse între 5, 7 sau 10 mL/oră. Pacientul poate opri/porni desinestitor pompa elastomerică, în funcție de necesități, prin simpla clampare a tubului.

#### **6. Electroanalgezia (tehnica TENS)**

Electroanalgezia (stimulare electrică nervoasă transcutanată, **TENS**) utilizează principiul „bruierii” impulsului nervos nociceptiv prin emiterea unor impulsuri cu o intensitate, formă și frecvență prestabilite (**Figura 10**).



**Figura 10. Model de aparat de stimulare electrică nervoasă transcutanată**

Se presupune că interferează cu mecanismele porții de control medular și segmentele suprasegmentare de control a traficului nociceptiv. Creează eliberarea opioizilor endogeni. Electrozii se plasează în jurul plăcii operatorii sau deasupra, respectând dermatoamele. Se include curentul electric, iar intensitatea lui se creează de către pacient până la apariția senzației de furnicături. Efectul apare în cca 30 min. Eficient la cca 40% de pacienți. Necesită asocierea analgeziei perorale. Tehnica are o răspândire limitată, se află încă în fază de evaluare.