



Corso di dottorato di ricerca in:

“Alimenti e Salute Umana”

Ciclo XXXII

Titolo della tesi

Valutazione e trattamento del dolore in Pronto Soccorso Pediatrico: efficacia di diverse strategie di miglioramento

Dottorando  
Dr Federico Marzona

Supervisore  
Prof Francesco Curcio

**Anno 2020**

## Sommario

Sommario.....	2
Abstract.....	4
Background.....	5
Introduzione.....	5
Fisiopatologia del dolore.....	7
Cos'è il dolore?.....	7
Fondamenti di neurofisiologia del dolore.....	9
Il dolore nel bambino.....	16
Effetti dell'oligoanalgesia.....	19
Valutazione del dolore.....	22
Perché valutare il dolore?.....	22
Scale di valutazione.....	23
Terapia del dolore.....	27
Approccio non farmacologico.....	29
Approccio farmacologico.....	32
Legislazione/ indicazioni alla valutazione e al trattamento del dolore.....	35
Il dolore in pronto soccorso pediatrico.....	37
Oligoanalgesia in PS.....	37
Barriere e facilitatori nella terapia del dolore.....	38
Barriere.....	38
Facilitatori.....	40
Protocollo di gestione infermieristica del dolore nel triage pediatrico.....	41
Obiettivo dello studio.....	42
Descrizione del setting.....	42
Fase 1.....	43
Obiettivo.....	43
Materiali e Metodi.....	43
Risultati.....	46
Fase 2.....	49
Obiettivo.....	49
Materiali e metodi.....	50
Risultati.....	52
Fase 3.....	55
Obiettivo.....	55
Il nostro protocollo.....	55
Materiali e metodi.....	57

Risultati.....	59
Discussione.....	61
Fase 1 .....	61
Fase 2 .....	64
Fase 3 .....	65
Limiti.....	67
Conclusioni.....	70
Bibliografia.....	71

## Abstract

Pain is reported in 70-86% of Emergency Department (ED) admissions<sup>1,2</sup>. Despite the proliferation of guidelines and the efforts to consider pain as a vital sign<sup>3</sup>, it remains under-evaluated and undertreated. Pain recording is inadequate among Emergency Medical Services (EMS) and in the ED, only being documented in 15-52% of cases<sup>4</sup>. In Italy, only 26% of children are assessed for pain during triage and, in 1/3 of cases, validated pain scales are not used. Moreover, almost 50% of hospitals do not have protocols for pain management<sup>5</sup>. Even when pain is the main reason for seeking emergency care, pain assessment at triage is low (40%) and analgesics are administered in the ED in only 1/3 of the children<sup>6</sup>. The physical and psychological consequences of untreated pain are well known, in both the short- and long-term<sup>7</sup>. The emotional and psychological aspects of pain affect the development and cognitive abilities of children, because they are unable to understand the purpose of a painful procedure. The most frequent barriers to an adequate pain management have been identified in the lack of education of the healthcare providers and in the absence of protocols guiding the evaluation and the treatment<sup>8-14</sup>. Different strategies of implementation have been studied, but there is not agreement about the different efficacy of the different strategies.

Aim of this study is to apply different approaches and different implementation strategies to the same population in order to identify the best approach and compare their efficacy in increasing the rate of pain evaluation, treatment and re-evaluation. In the first phase we adapted the ED software, making pain evaluation mandatory at triage. In second phase we increase the number of nurses per shift and we structured a peer education program addressed to all doctors and nurses. In the third phase we adopted a Nurse Initiated Analgesia protocol to enhance nurse autonomy in pain management.

Mandatory pain assessment resulted in a decreased percentage of pain treatment, while education and reduction of the workload (phase two) was highly useful in increasing the rate of children treated. In our particular setting, NIA protocol appear to be useless.

The main limit of this study is its retrospective nature which make the results susceptible to loss of data, in particular of the underreporting of evaluation and treatment in the ED chart.

Anyway, this study highlights the importance and efficacy of providers education and reorganization of workload, while protocols and mandatory assessments are of limited usefulness when not associated to education and knowledge.

# Background

## Introduzione

Il dolore è definito come una esperienza sensoriale e emozionale sgradevole associata a un danno tissutale attuale o potenziale<sup>15</sup> e rappresenta la più comune condizione sintomatologica che possa richiedere un consulto medico in tutte le fasce di età<sup>16</sup>. Negli ultimi anni si è assistito ad una crescente attenzione verso tale sintomo, al punto tale che la gestione del dolore è stata identificata come priorità in qualunque contesto specialistico ci si trovi ad operare e verso qualunque tipologia di paziente<sup>17</sup>. Anche in età pediatrica il dolore è un sintomo frequente ed è quello che lede maggiormente l'integrità fisica e psichica del bambino ed angoscia la famiglia, con un notevole impatto sulla qualità di vita.

Fino a pochi anni fa si riteneva che il bambino non provasse dolore al pari dell'adulto e di conseguenza non era previsto alcun tipo di analgesia per questi pazienti o solamente in maniera limitata. Oggi siamo coscienti che non esistono limiti di età alla percezione del dolore: già attorno alla 20<sup>a</sup> settimana di gestazione, infatti, il feto possiede le strutture anatomiche e neurochimiche che danno luogo alle vie nocicettive ascendenti deputate ad un'adeguata percezione del dolore, mentre le vie inibitorie discendenti sembrano maturare in seguito; questo fa sì che, a parità di stimolo doloroso, il neonato percepisca addirittura un dolore più intenso rispetto all'adulto<sup>16,18</sup>. Ottenere un'adeguata analgesia è un obiettivo importante poiché il dolore può avere ricadute negative sia a livello fisiologico che psicologico, come lo sviluppo di disordini da stress post traumatico, ancora più evidente nel bambino<sup>19</sup>. Inoltre sin dall'età neonatale esista una memoria del dolore, implicita ed esplicita, per cui stimoli dolorosi non adeguatamente trattati in età pediatrica possono alterare la struttura cerebrale, determinando importanti effetti sulla prognosi attuale e futura del paziente<sup>20</sup>.

Il dolore rappresenta una delle più comuni cause di accesso al Pronto Soccorso<sup>21</sup>. Le conoscenze sul riconoscimento e trattamento del dolore hanno portato a nuovi approcci verso la sua gestione anche nella medicina dell'emergenza-urgenza pediatrica. Dal momento che il dolore legato a traumi e patologie acute è una delle più comuni cause di accesso ai Pronto Soccorso Pediatrici, una precoce ed efficace gestione del dolore in questo ambito costituisce una parte essenziale della presa in carico globale del paziente<sup>10</sup>. Negli ultimi anni anche nella realtà pediatrica nazionale si è sviluppata una sempre più forte consapevolezza nel dover riconoscere, valutare, trattare e, se possibile, prevenire il dolore in modo adeguato, in particolare grazie al lavoro svolto dal gruppo di studio PIPER (*Pain*

*In Pediatric Emergency Room*) ed alla legge 38/2010 denominata “Disposizioni per garantire l’accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore”, nella quale viene espresso che la gestione del dolore, anche in ambito pediatrico, rientra nei doveri della professione medica e nei diritti di ogni paziente<sup>22</sup>. Sono disponibili strumenti adeguati per un corretto approccio antalgico nella quasi totalità dei casi: scale di misurazione del dolore validate per i bambini di tutte le età e terapie, farmacologiche e non, sicure ed efficaci<sup>23</sup>. Nella realtà clinica attuale, la situazione è però ancora lontana da una corretta applicazione degli strumenti che abbiamo a disposizione. Il dolore viene spesso trattato in modo non adeguato, soprattutto per carenza di informazione, per un retaggio culturale per cui il dolore rappresenta uno strumento educativo importante per il bambino e per la paura nei confronti dell’uso dei farmaci analgesici, in particolare degli oppioidi<sup>10</sup>. Permane, dunque, l’impressione che vi sia ancora una certa discrepanza tra quello che andrebbe fatto e quello che viene effettivamente eseguito in tale ambito, sia a livello ambulatoriale che ospedaliero.

# Fisiopatologia del dolore

## Cos'è il dolore?

Secondo l'*International Association for the Study of Pain* (IASP) il dolore è un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata ad un danno tissutale reale o potenziale o descritta in termini di tale danno. Da tale definizione, coniata nel 1979, emergono già due aspetti peculiari: il dolore può essere associato o meno ad un danno fisico effettivo e in esso sono incluse sia componenti fisiologiche periferiche che cognitive o emotive centrali<sup>24</sup>.

È importante fin da subito, infatti, operare una distinzione tra la percezione del dolore e i meccanismi nervosi della nocicezione che codificano gli stimoli lesivi periferici. Questi ultimi sono mediati da recettori sensitivi specializzati, i nocicettori, che vengono attivati da stimoli dannosi, senza tuttavia provocare necessariamente un'esperienza dolorosa<sup>25</sup>. La percezione è invece il risultato di un processo di elaborazione dei segnali afferenti sensitivi operato dal Sistema Nervoso Centrale (SNC). Vi è quindi una trasduzione di stimoli periferici, soprattutto chimici, in segnali elettrici che vengono trasmessi e sono soggetti a varie modulazioni per essere infine processati a livello talamico e corticale determinando la percezione cosciente e l'interpretazione del dolore come esperienza spiacevole. Il dolore rappresenta, dunque, un tipo di percezione complessa che viene influenzata dallo stato emozionale e dalle condizioni ambientali in misura molto maggiore rispetto a quanto accade per le altre modalità sensitive. Il cervello confronta così le informazioni esterne con quelle provenienti dall'interno del corpo, oltre che con le vicende personali e le predisposizioni genetiche di ogni individuo, tant'è che uno stesso stimolo applicato nelle medesime condizioni può essere avvertito in modo differente tra diversi soggetti o dallo stesso soggetto in occasioni diverse<sup>26-28</sup>.

La componente emotiva della percezione del dolore è contraddistinta da alcune caratteristiche peculiari, quali l'urgenza e la precocità con cui un soggetto viene esposto al dolore. Il carattere dell'urgenza risiede nell'importante funzione protettiva del dolore: esso rappresenta infatti un processo neurofisiologico necessario all'esistenza umana che mette in guardia dalle condizioni che possono arrecare danno ai tessuti e che quindi devono essere evitate o trattate tempestivamente<sup>27</sup>. Inoltre più precocemente un bambino viene esposto al dolore, maggiore sarà la probabilità che affronti negativamente le successive esperienze dolorose; si dice infatti che ogni individuo impara l'applicazione della parola dolore per il tramite di esperienze correlate ad avvenimenti traumatici vissuti nella prima infanzia. Questa articolata esperienza soggettiva del dolore costituisce uno dei fattori più critici per la sua definizione e trattamento.

Da un punto di vista clinico, il dolore può essere distinto in acuto, cronico, procedurale e terminale. Il dolore acuto si sviluppa generalmente in seguito a traumi, interventi chirurgici, procedure mediche e stati acuti di malattia; questo tipo di dolore ha una durata limitata e si accompagna ad una notevole reazione di stress (con risposta ormonale), con conseguenti riflessi di protezione e risposte neurovegetative che mettono in guardia contro la possibilità o l'estensione di un danno. Il dolore acuto è solitamente proporzionale al danno tissutale e viene meno con la sua risoluzione. Il dolore cronico deriva principalmente da patologie croniche e ha per definizione una durata maggiore di tre mesi. A volte può comparire senza alcuna causa apparente, mentre altre volte è scatenato da un danno iniziale poi perpetuato da fattori patogenetici e fisici non direttamente riconducibili ad esso. Diversamente dal dolore di tipo acuto, non è tendenzialmente accompagnato da un'iperattività neurovegetativa, bensì da un'importante componente emotiva e da un'alterazione del ritmo circadiano. Il dolore procedurale è causato da procedure mediche diagnostico-terapeutiche invasive. Si tratta di un dolore prevedibile che quindi può essere evitato; si accompagna, inoltre, ad un'importante componente emotiva<sup>15</sup>. Il dolore terminale, infine, come dice il nome stesso, si accompagna alla terminalità; si tratta di un dolore globale, solitamente associato ad un'importante componente di sofferenza. Sebbene in molti contesti vengano ritenuti pressoché sinonimi, dolore e sofferenza sono in realtà due concetti non del tutto sovrapponibili: il dolore non rappresenta, infatti, l'unica causa di sofferenza, ma quest'ultima può derivare da vari stati psicologici, quali ansia e stress. Non si può parlare di sofferenza senza considerare la componente emotiva che spesso accompagna l'esperienza dolorosa. La sofferenza può manifestarsi qualora l'integrità fisica o psichica della persona venga minacciata, quando il dolore provato risulta opprimente e/o la sua origine non è nota<sup>10,15,29</sup>.

Il dolore può essere classificato anche in base all'eziopatogenesi e distinto così in nocicettivo, neuropatico e psicogeno. Il dolore nocicettivo deriva all'attivazione dei nocicettori a livello di cute, mucose e organi interni e si suddivide a sua volta in somatico e viscerale, con caratteristiche di sede, localizzazione, qualità e sintomatologia associate differenti. Il dolore neuropatico trae origine da anomalie della trasmissione degli impulsi nervosi derivanti da lesioni o disfunzioni del sistema nervoso periferico o centrale. Tende frequentemente a cronicizzare e può determinare modificazioni della sensibilità dolorifica, quali iperalgesia o allodinia. Il dolore psicogeno, infine, deriva da un'alterata interpretazione dei messaggi percettivi normalmente avviati e condotti<sup>27</sup>.



## Fondamenti di neurofisiologia del dolore

La nocicezione può essere definita come la percezione e la trasmissione di stimoli nocivi al cervello. Questa complessa serie di eventi chimici ed elettrici, interposta tra lo stimolo dannoso a livello tissutale e l'esperienza soggettiva di dolore, può essere distinta in quattro fasi: trasduzione, trasmissione, modulazione e percezione.

La trasduzione rappresenta il processo attraverso cui i nocicettori percepiscono segnali termici, meccanici o chimici a livello periferico e li convertono in potenziali elettrici depolarizzanti da inviare verso le strutture centrali.

Il danno tissutale e l'infiammazione implicano il rilascio da parte delle cellule di varie molecole in prossimità dell'area lesionata: le cellule danneggiate rilasciano ATP e ioni potassio, i mastociti rilasciano istamina, serotonina, prostaglandine e altri metaboliti dell'acido arachidonico, mentre i leucociti rilasciano citochine ed enzimi proteolitici (Figura 1). I mediatori dell'infiammazione coinvolti sono in grado di modificare le proprietà di risposta dei neuroni afferenti primari a stimoli successivi, causando quella che viene definita "sensibilizzazione periferica".

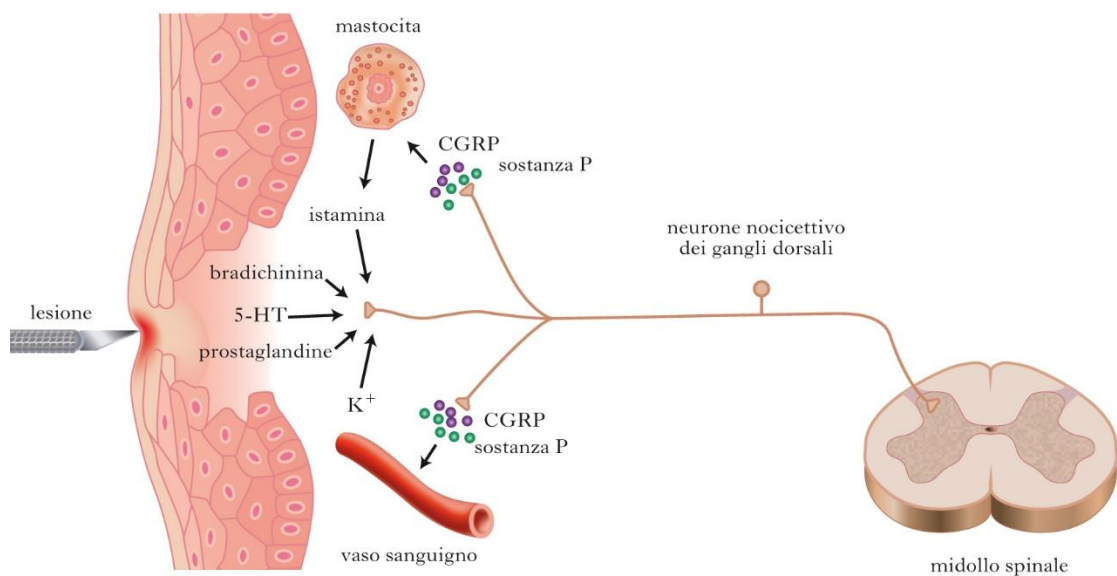


FIGURA 1: SENSIBILIZZAZIONE PERIFERICA

Gli stimoli lesivi applicati alla cute o ai tessuti sottocutanei attivano in questo modo diversi tipi di nocicettori che sono costituiti dalle terminazioni periferiche di neuroni sensitivi primari i cui corpi cellulari sono situati nei gangli delle radici dorsali e nel ganglio di Gasser annesso al nervo trigemino. Queste fibre afferenti di primo ordine sono classificate in termini di struttura, diametro e velocità di conduzione. Le fibre C sono amieliniche, di piccolo diametro e

conducono gli impulsi ad una velocità di conduzione inferiore a 1 m/s; le fibre A- $\delta$  sono dotate di una sottile guaina mielinica, di piccolo diametro e possiedono una velocità di conduzione di 5-30 m/s. Le fibre A- $\beta$  sono mieliniche, con diametri maggiori ed una velocità di conduzione di 30-100 m/s, normalmente non hanno funzioni nocicettive, ma sono comunque fondamentali nei meccanismi di modulazione locale del dolore. Gli assoni associati ai nocicettori hanno quindi una velocità di conduzione degli impulsi nervosi relativamente bassa, in quanto il loro rivestimento mielinico è molto limitato o, nella maggior parte dei casi, addirittura assente. Tali fibre nocicettive presentano inoltre differenti pattern di propagazione. Le fibre A- $\delta$  sono responsabili del “dolore primario” nella prima fase di dolore acuto, provocando i riflessi di difesa; trasmettono informazioni specifiche con intensità marcata e breve latenza. Le fibre C propagano invece l'informazione in modo più lento e i loro potenziali vanno incontro nel tempo a sommazione; sono responsabili del “dolore secondario” avvertito in un secondo momento, più sordo, diffuso e di lunga durata. Le fibre C presentano recettori termici, meccanici a bassa soglia e recettori specifici a sostanze algogene, quali gli ioni potassio, l'acetilcolina, gli enzimi proteolitici, la serotonina, le prostaglandine, la sostanza P e l'istamina; per tale ragione vengono detti polimodali. Inoltre i tessuti possiedono molti nocicettori silenti che si attivano durante l'infiammazione attraverso l'espressione nelle fibre A di neuropeptidi normalmente espressi dalle fibre C nel ganglio dorsale. Questo porta ad una attivazione delle fibre A da parte di stimoli nocicettivi che normalmente attivano le fibre C; per tale ragione una sensazione tattile può venire percepita come dolorosa.

L'informazione può venire trasmessa attraverso canali per il Na<sup>+</sup> particolarmente sensibili all'acidificazione dell'ambiente, condizione che si verifica per l'appunto durante l'infiammazione. La successiva trasduzione in potenziali d'azione comporta il rilascio dell'amminoacido eccitatore glutammato dal terminale dell'afferente primario nel midollo vertebrale che a sua volta, agendo principalmente sui recettori NMDA (N-metil-5 D-aspartato) e AMPA ( $\alpha$ -amino-3-idrossi-5-metilisossazolo), genera potenziali postsinaptici eccitatori. Come già accennato, il livello di soglia dei nocicettori può ridursi in seguito alla loro attivazione, portando al fenomeno della sensibilizzazione. Se lo stimolo nocivo risulta prolungato o intenso, il rilascio di neuropeptidi, quali la sostanza P, la neurokinina A, il calcitonin gene related protein (CGRP) e altri neuromodulatori, determina il reclutamento di recettori NMDA che conduce a sua volta all'attivazione di canali del calcio voltaggio dipendenti, determinando un'aumentata eccitabilità dei neuroni del corno dorsale. La sostanza P agisce sui mastociti che si trovano in prossimità delle terminazioni sensitive determinando la liberazione di istamina che eccita direttamente i nocicettori. La sostanza P provoca la fuoriuscita di plasma dai vasi sanguigni e il CGRP provoca vasodilatazione; l'edema che ne consegue determina un'ulteriore liberazione di bradichinina (*Figura 1*). Il danno tissutale ripetuto è così in grado, attraverso meccanismi di attivazione a cascata, di

amplificare notevolmente la stimolazione a livello recettoriale aumentando quindi la quota di nocicezione inviata verso le strutture nervose superiori. Il fenomeno della sensibilizzazione periferica è rilevante anche dal punto di vista clinico dato che stimoli dolorifici ripetuti non coperti da analgesia amplificano la stimolazione recettoriale e di conseguenza la sensazione dolorifica. Nella pratica clinica è quindi importante agire inibendo o limitando la sensibilizzazione periferica in modo da ridurre il dolore percepito. Per esempio il razionale dell'uso del ghiaccio in caso di trauma risiede nella prevenzione di tale fenomeno: la vasocostrizione determinata dal freddo riduce la flogosi e la liberazione dei mediatori. Inoltre l'acido acetilsalicilico ed altri analgesici antiinfiammatori non steroidei determinano il loro effetto tramite l'inibizione dell'enzima ciclo-ossigenasi e di conseguenza della sintesi delle prostaglandine.

La trasmissione rappresenta invece il processo attraverso cui l'informazione viene trasmessa alle strutture del Sistema Nervoso Centrale (SNC) deputate all'elaborazione della sensazione dolorosa. La prima tappa è rappresentata dalla conduzione degli impulsi attraverso gli afferenti primari al corno dorsale del midollo spinale. Quest'ultimo può essere suddiviso in diverse lamine che vengono distinte sulla base delle caratteristiche citologiche dei neuroni; vi è inoltre una corrispondenza tra l'organizzazione anatomica e funzionale dei neuroni nel corno dorsale. Si definisce "sensibilizzazione centrale" un aumento dell'eccitabilità dei neuroni nel corno dorsale del midollo spinale in seguito ad alti livelli di attività nelle afferenze nocicettive. Di conseguenza i livelli di attività nelle afferenze nocicettive che prima dell'evento di sensibilizzazione erano sotto-soglia diventano sufficienti a generare potenziali nei neuroni del corno dorsale, contribuendo ad aumentare la sensibilizzazione al dolore. L'induzione del dolore da parte di uno stimolo normalmente innocuo è detto allodinia e si presenta solitamente subito dopo l'evento dolorifico e può durare molto più a lungo del dolore provocato dallo stimolo originario. La depolarizzazione prolungata dei neuroni del corno dorsale è dovuta in parte all'attivazione dei canali del calcio tipo L voltaggio-dipendenti e in parte alla rimozione del blocco del  $Mg^{2+}$  da parte dei recettori NMDA del glutammato, che aumenta la sensibilizzazione del neurone del corno dorsale al glutammato. Queste modificazioni a lungo termine dell'eccitabilità dei neuroni del corno dorsale costituiscono una sorta di memoria dei segnali afferenti delle fibre C. In risposta a stimoli periferici nocivi, i neuroni del corno dorsale presentano un'induzione precoce di geni che codificano fattori di trascrizione come il *c-fos*. Si verifica anche un aumento dell'espressione di neuropeptidi, di neurotrasmettitori e dei loro recettori che probabilmente modifica le proprietà fisiologiche di questi neuroni. Appena il tessuto danneggiato guarisce, la sensibilizzazione indotta da meccanismi periferici e centrali solitamente cala e la soglia del dolore torna ai livelli antecedenti il danno. Tuttavia questi processi possono persistere dando luogo ad una condizione di dolore neuropatico.

Stimoli che arrivano dalla periferia non coperti da analgesia e ripetuti possono quindi causare un'ulteriore amplificazione dello stimolo. Questo è il razionale della terapia preventiva che, se usata prima che lo stimolo nocicettivo arrivi a livello midollare, riduce l'entità del dolore e la necessità di ricorrere a terapie farmacologiche.

Le informazioni relative alle alterazioni tissutali vengono trasmesse al cervello attraverso cinque vie principali: i tratti spino-talamico, spino-reticolare, spino-mesencefalico, cervico-talamico e spino-ipotalamico. Il tratto spinotalamico è la via nocicettiva ascendente più sviluppata del midollo spinale ed è responsabile del dolore acuto di breve durata, diversamente dal tratto spino-reticolare che conduce invece un tipo di dolore profondo, urente e scarsamente localizzato. Una lesione al tratto spinotalamico e alle sue connessioni comporta un dolore intenso definito "dolore centrale"<sup>27</sup>. Le informazioni nocicettive vengono poi elaborate da diversi nuclei talamici, tra cui rivestono particolare importanza i gruppi nucleari laterale e mediale. Alcune componenti del sistema inviano informazioni riguardo gli aspetti affettivo-motivazionali come la sensazione spiacevole, la paura, l'ansia e l'attivazione autonoma che accompagnano l'esposizione ad uno stimolo nocivo. I bersagli di tali proiezioni includono la formazione reticolare, il collicolo superiore, la sostanza grigia centrale, l'ipotalamo e l'amigdala (reazione "attacco o fuga"). Inoltre, un gruppo distinto di nuclei talamici sembra avere un ruolo importante nella trasmissione dei segnali nocicettivi alla corteccia anteriore cingolata e all'insula. Molti dei neuroni del talamo mediale hanno anche proiezioni diffuse ai nuclei della base e a numerose aree corticali<sup>25,27</sup>. Dal punto di vista clinico, l'uso di tecniche farmacologiche e non farmacologiche per cancellare un ricordo spiacevole o alleviare lo stress sono fondamentali nel limitare la percezione del dolore e alleviare considerevolmente la sofferenza emotiva che l'accompagna.

Vi è anche una fase di modulazione del dolore che si esplica tramite l'attività neurologica di controllo dei neuroni di trasmissione del dolore, fondamentale nel determinare una diversa sensazione dolorosa in soggetti diversi o nello stesso individuo in risposta ad uno stesso stimolo nocicettivo. Vi sono diversi sistemi adibiti a questa funzione, che comprendono sistemi inibitori discendenti del tronco encefalico, l'azione di oppioidi endogeni e la modulazione locale del dolore attraverso il meccanismo del controllo a cancello. Una delle principali regioni del tronco encefalico con azione modulatrice del dolore si trova nella sostanza grigia periacqueduttale del mesencefalo, la cui stimolazione provoca una profonda e selettiva analgesia inibendo i neuroni nocicettivi del midollo spinale. Solo pochi neuroni della sostanza grigia periacqueduttale proiettano però direttamente al midollo spinale; la maggior parte di essi stabilisce in realtà connessioni eccitatorie con neuroni della regione rostro-ventrale del bulbo e, in particolare, con i neuroni serotoninergici del nucleo rafe magno, le cui proiezioni a loro volta si portano a livello del corno dorsale del midollo

spinale. Altri sistemi inibitori discendenti che sopprimono l'attività dei neuroni nocicettivi del corno dorsale prendono origine dal locus coeruleus, che contiene neuroni noradrenergici e da altri nuclei del bulbo e del ponte. A livello del midollo spinale queste proiezioni inibiscono i neuroni nocicettivi sia direttamente sia per il tramite di interneuroni delle lamine superficiali del corno dorsale. I peptidi oppioidi sono gli agonisti naturali dei recettori per gli oppiacei. A livello del sistema nervoso centrale sono state caratterizzate tre famiglie di peptidi oppioidi, ciascuna delle quali deriva da un gene distinto che traduce per una proteina precursore da cui originano la  $\beta$ -endorfina, l'encefalina e la dinorfina. Ciascun peptide presenta affinità differenti per i principali recettori ( $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ ). Tutti e tre questi gruppi di peptidi oppioidi sono presenti nella sostanza grigia periacqueduttale; le encefaline e le dinorfine sono state trovate anche nel bulbo rostrale ventrale e nelle regioni del midollo spinale coinvolte nella modulazione del dolore. Le aree che producono analgesia quando vengono stimolate rispondono quindi anche agli oppiacei esogeni. Questi recettori sono stati identificati in quasi tutto il sistema nervoso centrale e la loro attivazione rende possibile il blocco parziale o totale dello stimolo doloroso prima che arrivi alla coscienza. I recettori per gli oppioidi si trovano però anche in regioni del sistema nervoso centrale diverse da quelle implicate nella mediazione del dolore, determinando molti degli effetti collaterali degli oppioidi stessi. Gli oppioidi provocano una diminuzione della durata del potenziale d'azione del nocicettore, probabilmente riducendo l'ingresso di  $Ca^{2+}$  e, di conseguenza, diminuiscono la liberazione di neurotrasmettitore dalle terminazioni delle fibre afferenti primarie. Inoltre, gli oppioidi iperpolarizzano la membrana dei neuroni del corno dorsale attivando una conduttanza  $K^+$ . La stimolazione del nocicettore di norma provoca l'insorgenza di un potenziale postsinaptico eccitatorio rapido a livello del neurone del corno dorsale; gli oppioidi diminuiscono anche l'ampiezza di tale potenziale postsinaptico. Il meccanismo attraverso il quale il canale del potassio viene attivato sembra essere mediato dall'attivazione, a seguito della stimolazione del recettore  $\mu$ -oppioidi, della fosfolipasi A2 con successiva produzione di acido arachidonico. L'acido arachidonico può venire metabolizzato secondo tre vie mediate dalla ciclo-ossigenasi, dalla 5-lipossigenasi e dalla 12-lipossigenasi. Quest'ultima risulta critica nel generare gli effetti inibitori degli oppiacei che vengono bloccati dagli inibitori della 12-lipossigenasi, mentre sono facilitati da inibitori degli enzimi ciclo-ossigenasi e 5-lipossigenasi. Questo spiega anche il sinergismo tra oppioidi e farmaci analgesici non steroidei nel produrre analgesia, poiché in presenza di FANS l'inibizione dell'enzima ciclo-ossigenasi porta ad uno spostamento del metabolismo dell'acido arachidonico verso vie alternative, determinando una maggior produzione di prodotti della 12-lipossigenasi che potenziano gli effetti  $\mu$ -oppioidi. Nel 1965 Pat Wall e Ron Melzack, pubblicarono sulla rivista "Science" un articolo intitolato "New theory of Pain". Tale teoria, conosciuta come "Gate-control theory", sosteneva che la trasmissione del dolore dalla periferia attraverso il midollo vertebrale

fosse soggetta a modulazione. Il dolore sembrerebbe anche regolato dall'attività di altre fibre afferenti mieliniche che non sono direttamente implicate nella trasmissione di informazioni nocicettive. Secondo tale teoria, le afferenze non nocicettive "chiudono" il cancello attraverso cui avviene la ritrasmissione centrale delle informazioni relative agli stimoli nocivi, mentre le afferenze nocicettive lo "aprono". Quest'ipotesi è incentrata sulle interazioni tra quattro classi di neuroni a livello del corno dorsale del midollo spinale: afferenze mieliniche nocicettive (fibre C), afferenze mieliniche non nocicettive (fibre A-β), neuroni di proiezione e interneuroni inibitori. I neuroni di proiezione vengono eccitati sia da neuroni non nocicettivi che da neuroni nocicettivi e l'intensità del dolore dipende dal rapporto tra i segnali convogliati da questi due tipi di neuroni. Gli interneuroni inibitori sono spontaneamente attivi e di norma inibiscono i neuroni di proiezione riducendo l'intensità del dolore. Essi vengono attivati dalle afferenze mieliniche non nocicettive mentre vengono inibiti, anche se non direttamente, dai nocicettori amielinici (Figura 2). La teoria del controllo a cancello spiega la parziale analgesia derivante dall'applicazione di stimoli meccanici nei pressi di una zona lesionata responsabile del dolore: le fibre afferenti che mandano la sensazione tattile eccitano degli interneuroni inibitori a livello delle corna dorsali provocando di conseguenza una riduzione di intensità del messaggio doloroso. A questo proposito, dal punto di vista pratico, l'utilizzo di tecniche non farmacologiche è in grado di aumentare a diversi livelli l'attività di modulazione inibitoria, quindi il loro uso permette un più efficace controllo del dolore.

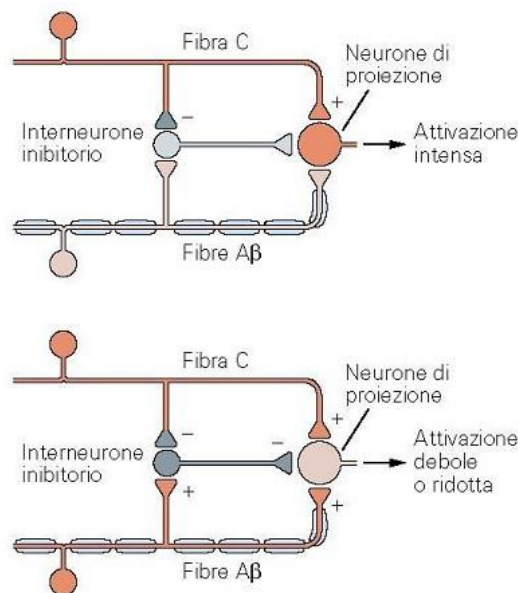


FIGURA 2: TEORIA DEL CONTROLLO A CANCELLO

La percezione, infine, è il processo attraverso cui l'attività dei neuroni nocicettivi produce un fenomeno soggettivo che si pensa abbia luogo principalmente nell'area somatosensoriale e nella corteccia frontale. Il dolore è

infatti un'esperienza complessa che viene influenzata dalle condizioni pregresse e dal contesto in cui gli stimoli nocivi subentrano. Neuroni di parecchie regioni della corteccia cerebrale, ognuna delle quali ha un ruolo differente all'interno di questo sistema, rispondono in modo selettivo ai segnali nocicettivi: la corteccia somatosensoriale primaria (SI) e secondaria (SII), la corteccia insulare, la corteccia del giro del cingolo e le regioni corticali frontali e parietali. Nella corteccia SI i neuroni codificano l'intensità degli stimoli tattile e nocicettivo, ovvero dell'aspetto discriminativo dello stimolo nocivo. I neuroni in SII mostrano complessi pattern di risposta che suggeriscono un suo ruolo nel codificare l'intensità del dolore. La corteccia insulare e il giro del cingolo anteriore, entrambi facenti parte del sistema limbico, sono implicati nell'elaborazione affettiva del dolore. I neuroni della corteccia dell'insula elaborano informazioni relative ai visceri e contribuiscono all'elaborazione della componente vegetativa della risposta complessiva agli stimoli dolorifici. Le aree corticali prefrontali, così come le aree di associazione parietali, possono essere correlate alla memoria e alla valutazione dello stimolo. La corteccia parietale sembra coinvolta nel dirigere l'attenzione verso lo stimolo nocivo. La corteccia prefrontale dorsolaterale, correlata alla memoria di lavoro a breve termine, è coinvolta nel mantenere disponibili le informazioni riguardanti gli stimoli nocicettivi per un'ulteriore elaborazione<sup>19,25-27,29-31</sup>.

## Il dolore nel bambino

Fino a poco tempo, il sistema nervoso del bambino non era ritenuto adeguato a tradurre, trasmettere, modulare e percepire la sensazione dolorosa. Fino agli anni '80 si credeva infatti che i bambini non provassero dolore per l'imaturità delle strutture deputate alla percezione dolorosa a questa età, per gli alti livelli di oppioidi endogeni e per la presunta incapacità di memorizzare l'esperienza dolorosa. Negli anni a seguire si è visto che lo sviluppo anatomico e funzionale delle vie nocicettive inizia già durante la vita embrionale per poi continuare a modificarsi nel periodo postnatale<sup>16,18</sup>. Tutti i presupposti anatomici, biochimici e fisiologici della percezione del dolore sono presenti già precocemente nella vita intrauterina; questo suggerisce come anche i bambini pretermine possano percepire il dolore non solo allo stesso modo di quelli più grandi o degli adulti, ma addirittura in maniera più intensa<sup>19</sup>. Nonostante le strutture anatomiche e biologiche per la trasmissione degli impulsi nocicettivi siano precocemente ben sviluppate, i sistemi di modulazione segmentaria e discendente del dolore mostrano al contrario un ritardo nell'organizzazione neuronale e biochimica. Questa ritardata espressione delle vie inibitorie discendenti può protrarsi anche fino ai 12-18 mesi, determinando una maggiore vulnerabilità verso gli stimoli dolorosi; per tale ragione, a parità di stimolo, quanto più piccolo è il bambino tanto maggiore è la percezione dolorosa<sup>16,19</sup>. La densità delle terminazioni sensitive a livello cutaneo nei neonati è, inoltre, simile o addirittura maggiore rispetto a quella dell'adulto. I recettori periferici si sviluppano a partire dalla 7<sup>a</sup> settimana di età gestazionale inizialmente a livello periorale, per poi estendersi al resto della faccia e a mani e piedi, diventando abbondanti su tutta la superficie corporea attorno alla 20<sup>a</sup> settimana di gestazione<sup>16,18</sup>. La presunta mancanza di mielinizzazione è stata per lungo tempo ritenuta una valida ragione per sostenere che i neonati non provassero dolore; l'incompleta mielinizzazione implica solamente una velocità di conduzione degli stimoli dolorifici più lenta rispetto a quella dell'adulto, che verrebbe peraltro compensata dal fatto che nei neonati questi impulsi devono percorrere distanze più brevi. Inoltre è importante ricordare che nelle terminazioni periferiche dei bambini, come in quelle degli adulti, gli stimoli nocicettivi sono trasmessi attraverso fibre amieliniche (fibre C) e fibre poco mielinizzate (fibre A-δ). In ogni caso la mielinizzazione delle vie nocicettive si completa sostanzialmente durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza<sup>16,18</sup>. Lo sviluppo della corteccia fetale inizia all'8<sup>a</sup> settimana. Da questo momento in poi i processi dendritici dei neuroni corticali sviluppano estese arborizzazioni e target sinaptici per le fibre talamocorticali in arrivo e per le connessioni intracorticali. Le connessioni verso il talamo si sviluppano attorno alla 14<sup>a</sup> settimana e sono complete a 20 settimane di gestazione. Attorno alla 24<sup>a</sup> settimana di gestazione anche le connessioni sinaptiche corticali sono complete e a 30 settimane di gestazione si ha il completamento delle connessioni sinaptiche tra fibre sensoriali e midollo spinale e della mielinizzazione della via



nocicettiva tra tronco cerebrale e talamo, mentre la mielinizzazione dei tratti nocicettivi discendenti che servono a sopprimere la trasmissione degli impulsi nocivi risulta ancora incompleta<sup>18</sup>. In uno studio di Goksan e collaboratori del 2015 è stata messa a confronto la risposta cerebrale al dolore che si verifica nell'adulto e nel bambino, grazie all'impiego della Risonanza Magnetica funzionale. L'attivazione cerebrale in seguito ad una stimolazione dolorosa, sia nel bambino che nell'adulto, è pressoché sovrapponibile: nel bambino è stata rilevata un'importante attivazione cerebrale in 18 aree, rispetto alle 20 riscontrate nell'adulto. Queste due aree mancanti corrispondono all'amigdala e alla corteccia orbito-frontale, due zone che generalmente aiutano ad interpretare gli stimoli, anche quelli dolorosi, mentre le aree cerebrali che codificano le componenti sensoriali ed affettive del dolore sono attive. Ciò conferma la teoria che nei bambini la percezione del dolore sia analoga agli adulti ma, probabilmente, sia assente o ridotta la capacità di elaborare ed interpretare lo stimolo doloroso<sup>32</sup>.

Nel neonato vi è inoltre una precoce e abbondante espressione di neurotrasmettitori che mediano la nocicezione e un'aumentata eccitabilità delle corna dorsali con conseguente minore controllo endogeno dello stimolo doloroso, determinando un dolore più persistente e associato ad allodinia. Ciò si traduce in reazioni analoghe alla risposta allo stress dell'adulto, ossia un atteggiamento di emergenza caratterizzato da una serie di modificazioni organiche, fisiologiche, ormonali, metaboliche e comportamentali, quali alterazioni della frequenza cardiaca e respiratoria, alterazioni della pressione arteriosa e venosa centrale, modificazioni del tono vagale, modificazioni della pressione parziale arteriosa di ossigeno e di anidride carbonica, modificazioni del pH, aumento degli ormoni dello stress, vocalizzazioni, pianto, espressività facciale, alterazioni del ritmo sonno-veglia e movimenti degli arti e del corpo<sup>16,18</sup>. La risposta allo stress, tramite questi cambiamenti metabolici, porta al catabolismo di proteine, grassi e carboidrati. Nei neonati, soprattutto prematuri o con patologie sottostanti, data l'instabilità fisiologico-metabolica di base il dolore non trattato espone ad un alto rischio di complicanze, quali acidosi metabolica, ipoglicemia, iperglicemia e squilibri elettrolitici, che determinano un aumento della morbilità e della mortalità<sup>16</sup>. È inoltre importante sottolineare come il sistema algico-antalgico continui a maturare durante il periodo neonatale e nell'infanzia con lo sviluppo ed il perfezionamento di recettori periferici, delle connessioni intramidollari e intracorticali con il sistema limbico e con le aree associative presenti nella corteccia frontale, parietale e nell'insula. Ciò dipende dall'elevata plasticità del sistema nervoso centrale e periferico presente in questa fascia di età. Ne deriva, quindi, che le stimolazioni dolorose ripetitive consolidano le connessioni in via di sviluppo e possono determinare modificazioni del sistema nervoso immaturo a livello periferico, spinale e centrale. Un ruolo chiave in tal senso è svolto dal recettore del glutammato di tipo NMDA: esso controlla un canale cationico di conduttanza elevata, permeabile agli ioni calcio che

agiscono come secondi messaggeri e attivano cascate di segnalazione intracellulari che conducono ad alterazioni nell'organizzazione sinaptica. Si accumulano così varie informazioni e si determina la cosiddetta "memoria sinaptica"; in questo modo, un'eccessiva attività nocicettiva in fase precoce è in grado di alterare lo sviluppo del neonato<sup>18,33</sup>. A livello centrale i circuiti neuronali che sono mantenuti attivi proliferano, mentre quelli inattivi degenerano, quindi la ripetitività della stimolazione dolorosa ha un impatto importante sulla sopravvivenza neuronale, soprattutto dei neuroni immaturi. Nelle aree corticali associate ai processi dolorosi si realizza così un'aumentata morte neuronale (eccitotossicità neuronale mediata dall'NMDA). Inoltre, le modificazioni endocrine conseguenti al dolore che coinvolgono l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene determinano un alterato sviluppo del sistema algico con un'alterata soglia al dolore e causano modificazioni nello sviluppo cerebrale con aumento della vulnerabilità ai disordini conseguenti allo stress. Un eccesso di fattori di crescita nervosi in un periodo critico per lo sviluppo dei sistemi nocicettivi potrebbe aumentare anche la densità dei nocicettori nelle regioni danneggiate, risultando in una prolungata iper-innervazione dell'area lesa e in un'espansione dei campi recettivi<sup>19,33</sup>. L'esperienza del dolore che si verifica durante il periodo neonatale e nell'infanzia può determinare dunque l'architettura definitiva del sistema algico dell'adulto. È quindi fondamentale intervenire precocemente in modo da evitare o limitare il più possibile le conseguenze derivanti da un'inadeguata gestione del dolore nel bambino, fin dai primi contatti con il mondo esterno.

## Effetti dell'oligoanalgesia

Il WHO (World Health Organization) indica il trattamento ottimale del dolore come un diritto fondamentale dell'uomo. Nonostante il dolore sia importante per mettere in guardia da potenziali danni tissutali, una gestione non adeguata del dolore può avere numerose conseguenze dannose sia nel breve che nel lungo termine<sup>19-21</sup>. Il fenomeno dello scarso trattamento del dolore cade sotto il nome di oligo-analgesia, la quale può risultare da una completa assenza di terapia analgesica (dolore non trattato) o da un dosaggio inadeguato di analgesici (dolore inadeguatamente trattato)<sup>34</sup>.

Nel breve termine ciò può determinare un prolungamento dei tempi di ricovero, una più lenta guarigione, traumi emotivi e sofferenza nel bambino<sup>21</sup>. Nel medio e lungo termine, la memoria di esperienze dolorose pregresse ha effetto sulla successiva percezione del dolore, sull'anticipazione e sulla risposta ad esso da parte del neonato e del bambino: ripetuti episodi di dolore acuto e di manipolazione sensibilizzano il neonato ad una maggiore reattività e risposta allo stress nelle successive procedure<sup>21</sup>. Anche il neonato pretermine ricorda il dolore: molti di questi ricordi sono inconsci, ma possono comunque determinare disordini comportamentali, cognitivi e problemi psicosociali negli anni a venire<sup>16</sup>. Gli effetti del dolore si evidenziano anche fino all'età prescolare ed oltre<sup>20</sup>, con una correlazione tra il dolore e la paura provati durante procedure eseguite nell'infanzia e l'evitamento e l'ansia nei confronti delle cure mediche nell'età adulta.

La sensibilizzazione al dolore non è, in realtà, l'unico meccanismo possibile, ma l'adattamento ad uno stimolo doloroso ripetuto nel tempo può avvenire in quattro modi:

1. abitudine: la reazione si riduce col tempo e solitamente avviene per stimoli più lievi in persone adulte;
2. sensibilizzazione: la reazione aumenta col tempo e/o la soglia per la reazione si riduce. La sensibilizzazione si verifica più spesso con stimoli dolorosi severi ed in soggetti di età inferiore; può verificarsi anche dopo un singolo evento doloroso intenso e può portare a scarsa tolleranza per il dolore, maggiore carico emozionale e tendenza ad evitare qualunque stimolo doloroso;
3. nessuna modifica: la reazione al dolore rimane la stessa nel tempo;
4. nessun pattern: nessuno degli schemi citati viene osservato in un individuo<sup>20</sup>.

A dimostrazione di ciò, l'assenza di sedazione e controllo del dolore durante l'intubazione ed altre procedure invasive in neonati è risultata in un incremento del tasso di emorragie periventricolari ed *outcome* neurologici peggiori

se confrontati con neonati sottoposti alle stesse procedure con adeguata analgesia<sup>29</sup>. In un gruppo di neonati di età post-concezionale di 32 settimane, i bambini sottoposti a più procedure dolorose hanno mostrato una frequenza cardiaca maggiore, una ridotta saturazione e diminuite risposte comportamentali in seguito a stimoli ripetuti<sup>35</sup>. Inoltre neonati pretermine, senza deficit sensoriali motori o cognitivi, esposti a stress secondario a dolore in epoca neonatale presentano, in età scolare, una riduzione dello sviluppo in spessore della corteccia corticale, indipendentemente da altri fattori di rischio neonatale<sup>36</sup>. La risposta al dolore misurata in occasione della vaccinazione effettuata a 4-6 mesi di vita, risulta amplificata nei neonati precedentemente circoncisi senza un'analgesia efficace mentre il trattamento preventivo con EMLA attenua la risposta dolorosa alla vaccinazione<sup>37,38</sup>. Anche neonati nati da madre diabetica, che sono esposti a ripetuti prelievi da tallone nelle prime 24-36 ore di vita per il monitoraggio della glicemia, apprendono il dolore anticipatamente e manifestano una risposta più intensa durante le procedure di venipuntura rispetto ai neonati sani con fenomeni di anticipazione del dolore caratterizzati da pianto e aumento di frequenza cardiaca e respiratoria già durante le manovre preparatorie alla procedura, come la disinfezione della cute<sup>39</sup>. Le procedure invasive dolorose sono ricordate dai bambini con estrema accuratezza anche a distanza di diversi anni; i bambini infatti spesso ricordano i dettagli dell'evento passato, talora enfatizzando gli aspetti negativi. Inoltre i bambini con dolore ricorrente tendono a valutare le proprie esperienze dolorose più intense al momento del ricordo che durante l'esperienza stessa<sup>20</sup>. Tali effetti non si evidenziano solamente a seguito di procedure maggiori, impegnative anche per l'adulto, ma anche durante procedure semplici come la venipuntura, durante la quale vengono riportati elevati livelli di distress nel 50% dei casi: i livelli più alti si hanno in età prescolare, rispetto a quanto si verifica nella preadolescenza e nell'adolescenza (83% vs 51% e 28%, rispettivamente)<sup>40</sup>.

Una non sufficiente attenzione in quest'ambito può suscitare diffidenza e paura tra i genitori dei piccoli pazienti, scatenate da precedenti fallimenti nella prevenzione e nel sollievo dal dolore; secondariamente, un'analgesia inadeguata nelle iniziali procedure a cui un bambino viene sottoposto, può diminuire l'effetto di un'analgesia opportuna nelle procedure future<sup>19,41</sup>. Per quanto riguarda gli effetti a medio e lungo termine, esperienze dolorose in epoca neonatale si associano a risposte accentuate a stimoli dolorosi nei bambini fino a 8-10 anni rispetto ai coetanei<sup>42,43</sup> assieme a ridotti livelli di cortisolo fino ai 7 anni di età<sup>44</sup>. Anche la presenza di complicanze perinatali dolorose (come il parto operativo o la distocia di spalla) appaiono correlate ad un maggior tasso di suicidi in età adulta. Il dolore cronico è largamente presente nei pazienti che subiscono traumi e può influenzare significativamente la salute fisica e mentale dei pazienti, ritardandone il recupero funzionale. Ad esempio una storia di dolore ricorrente all'età di 8 anni appare correlata ad un maggior uso di antidepressivi nell'età adulta<sup>45</sup>. Lo sviluppo di dolore cronico

appare indipendente dalle caratteristiche del dolore e dall'approccio chirurgico, ma l'uso di analgesici oppioidi nei primi tre mesi mostra un effetto protettivo nei confronti dello sviluppo di una sintomatologia dolorosa persistente<sup>46</sup>.

## Valutazione del dolore

### Perché valutare il dolore?

Il primo passo imprescindibile in questo contesto prevede la misurazione del dolore stesso: misurare il dolore significa renderlo quantificabile utilizzando strumenti adeguati e validati dalla letteratura per permettere di trattarlo in modo efficace. La disponibilità di uno strumento valido ed il più possibile oggettivo per la sua valutazione risulta estremamente importante per poter quantificare l'intensità percepita dal paziente, per poterne seguire le variazioni nel tempo, per scegliere e valutare l'efficacia delle eventuali terapie analgesiche e per utilizzare un linguaggio comune tra operatori sanitari<sup>47</sup>. Vi sono però alcuni limiti che rendono ancora oggi difficoltosa la valutazione del dolore e tra questi va considerata innanzitutto la natura soggettiva del dolore stesso<sup>47</sup>. La sensazione dolorosa, com'è stato sottolineato dalla definizione di dolore dell'IASP, è infatti legata alla capacità del paziente di esplicitarla e di esserne cosciente; si tratta perciò di un fenomeno soggettivo difficile da quantificare solo sulla base di parametri auto-valutativi<sup>48,49</sup>. Tale aspetto risulta evidente nei bambini, i quali, in particolare in età preverbale, faticano ad esprimersi e a farsi capire. Questa difficoltà delle scale disponibili di adattarsi pienamente all'ampia varietà di stadi evolutivi propri del bambino, contribuisce alla sottostima del dolore in questi pazienti da parte dei clinici e dei genitori stessi, anche se in misura minore da parte di questi ultimi rispetto agli operatori sanitari<sup>50</sup>. Inoltre, la percezione del dolore da parte dei bambini e la maniera in cui questi lo descrivono e lo quantificano è influenzata anche dal vissuto stesso del bambino, dall'ansia, dalle emozioni e dalla quantità e qualità di precedenti procedure dolorose a cui il bambino è stato esposto. Emerge, quindi, come la valutazione del dolore implichi in realtà molto più della sua semplice quantificazione<sup>49</sup>.

## Scale di valutazione

Vi sono molti strumenti a disposizione per misurare il dolore in età pediatrica, ma nessuno tra questi risulta valido in assoluto per tutta questa peculiare fascia di età. Nella scelta della scala più appropriata, bisogna infatti considerare numerosi fattori, quali l'età del paziente, la fase di sviluppo cognitivo, comportamentale e relazionale e la situazione clinica, culturale e sociale. In letteratura sono stati identificati tre approcci diversi per misurare il dolore: si può infatti tenere conto della dimensione soggettiva, di quella comportamentale o di quella fisiologica<sup>48</sup>.

Le scale del dolore possono essere così suddivise in due principali categorie: osservazionali-comportamentali e auto-referenziali; le prime richiedono un operatore che valuti il paziente, mentre nelle seconde è il paziente stesso che indica il livello del dolore percepito. Entrambe presentano lati positivi e negativi: le misurazioni osservazionali-comportamentali possono essere influenzate dai livelli di ansia e paura oltre che dal dolore ma anche le misurazioni auto-referenziali possono essere soggette a distorsione<sup>49,50</sup>. Le scale possono, inoltre, essere monodimensionali o multidimensionali: le prime misurano solamente l'intensità del dolore, senza tenere in considerazione tutti gli altri aspetti la cui combinazione determina la percezione individuale del dolore, mentre le seconde valutano più parametri contemporaneamente<sup>48</sup>.

Il dolore è un'esperienza soggettiva e per questo le scale di autovalutazione costituiscono il più affidabile indicatore del dolore<sup>6,28,51,52</sup> e sono considerate il gold standard per quantificarlo; tali scale si basano sulla descrizione che il bambino riesce a dare del proprio dolore. Le scale e le valutazioni comportamentali e fisiologiche si rivelano invece essenziali nelle situazioni in cui non si può ricorrere all'autovalutazione del dolore<sup>7</sup>. Le scale di autovalutazione si basano sulla descrizione che il bambino dà del proprio dolore; ve ne sono diverse in base all'età e alle capacità del bambino (facce, numeri, linee, ecc.). I limiti di queste scale sono determinati soprattutto dall'età del paziente (si usano solitamente sopra i 3-4 anni di età) e dalle sue capacità cognitive e comunicative. Infatti un bambino che non capisce una domanda spesso risponde comunque basandosi sulla sua comprensione della situazione senza chiedere ulteriori chiarimenti e bambini tendono a dare risposte alle due estremità di una scala. Un altro comportamento tipico del bambino consiste nel dare sempre la stessa risposta a tutte le domande o dare risposte in sequenza crescente o decrescente a domande successive. Questi pattern di risposta possono essere riscontrati in più di tre quarti dei bambini di tre anni in seguito a domande sull'intensità del dolore. L'autovalutazione dell'intensità del dolore del bambino, inoltre, può essere influenzato dalla sua percezione delle conseguenze della valutazione. Se il bambino teme che la sua valutazione possa avere conseguenze negative, come una puntura, allora probabilmente sottostimerà la sua

valutazione; al contrario se pensa che avrà conseguenze favorevoli, come restare a casa da scuola, potrebbe sovrastimarla. Anche il temperamento e le precedenti esperienze dolorose influenzeranno l'autovalutazione. Con il termine "anchor effect" ci si riferisce all'influenza delle condizioni circostanti e delle esperienze precedenti nello stimare una quantità. Per esempio un peso di 50 gr sembrerà più pesante dopo aver portato un peso di 10 gr piuttosto che dopo aver portato un peso di 100 gr<sup>49</sup>.

I metodi fisiologici valutano l'effetto del dolore su alcuni parametri quali l'aumento della frequenza cardiaca, della frequenza respiratoria e della pressione arteriosa. Non rappresentano però indicatori specifici perché possono essere alterati anche in risposta ad altri eventi, quali l'esercizio fisico o la febbre: essi misurano lo stress fisico ed emozionale che si accompagna al dolore e sono vagamente correlati con eventi prettamente dolorosi<sup>4</sup>. Infatti la stima del dolore sulla base della modifica di parametri oggettivabili si è dimostrata fallace; l'attuale letteratura non è concorde sulla correlazione fra modifiche dei suddetti parametri e sensazione dolorosa e tale correlazione, quando rilevata, appare di scarsa rilevanza clinica<sup>53,54</sup>. I metodi comportamentali valutano invece le reazioni del bambino al dolore, quali la postura, la mimica facciale, il movimento, il pianto e le modificazioni del ritmo circadiano<sup>51</sup>. Si è visto che una combinazione di metodi comportamentali e fisiologici può fornire una migliore stima del dolore nel bambino piccolo e nei casi in cui non si può ricorrere all'autovalutazione; tra le alterazioni comportamentali, inoltre, l'espressione facciale del bambino è considerata l'indicatore più affidabile<sup>8</sup>.

Come regola generale, quindi, si preferisce basare la valutazione del dolore su scale che prendono in considerazione parametri oggettivi nel neonato e nel bambino piccolo non ancora in grado di esprimersi verbalmente, e sull'autovalutazione nel bambino più grande<sup>9</sup>. Dato che la principale limitazione nella valutazione del dolore nel neonato, e nei bambini in età preverbale in genere, risiede per l'appunto nell'incapacità di comunicare verbalmente il proprio dolore, per questi piccoli pazienti si fa riferimento a variabili indipendenti che si modificano assieme al dolore: le scale algometriche neonatali prendono infatti in considerazione le modifiche fisiologiche e comportamentali<sup>16,55</sup>. Sono state così elaborate numerose scale sia di tipo unidimensionale, che ricorrono a parametri fisiologici o comportamentali, sia di tipo multidimensionale, che utilizzano sia parametri fisiologici che comportamentali. Tra le prime, le più utilizzate sono la scala CHEOPS (*Children Hospital Eastern Ontario Pain Scale*) e la FLACC (*Face, Legs, Activity, Cry, Consolability*); tra le seconde rientrano principalmente la COMFORT scale (*Alertness, Calmness/agitation, Respiratory response, Physical movement, Blood pressure, Heart rate, Muscle tone, Facial tension*), la CRIES (*Crying,*



Requires oxygen saturation, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness), la NIPS (Neonatal Infant Pain Scale) e la NPASS (Neonatal Pain Assessment and Sedation Scale)<sup>16,48,56</sup>.

Le scale maggiormente studiate e con una maggiore evidenza di efficacia che sono anche le scale adottate presso la nostra Clinica Pediatrica sono la FLACC, la Wong Baker faces e la Numerical Rating Scale (NRS)<sup>56</sup>.

La scala FLACC è quella maggiormente utilizzata nel neonato e nel bambino in età preverbale al di sotto dei 3 anni grazie alla sua accuratezza e alla facile esecuzione: essa valuta cinque parametri (volto, gambe, attività, pianto e consolabilità), ognuno dei quali viene conteggiato da 0 a 2, con un punteggio totale che va da 0 a 10 (Tabella 1)<sup>48</sup>. Per applicare tale scala bisogna osservare il bambino da un minimo di 1 minuto fino a un massimo di 5 minuti se è in stato di veglia, per 5 minuti o più se il bambino dorme.

TABELLA 1: SCALA FLACC

CATEGORIA	PUNTEGGIO		
	0	1	2
<b>Faces (volto)</b>	Espressione neutra o sorriso	Smorfie occasionali o sopracciglia corrugate, espressione distaccata, disinteresse	Da frequente a costante aggrottamento delle sopracciglia, bocca serrata, tremore del mento.
<b>Leg (gambe)</b>	Posizione normale o rilassata	Si agita, è irrequieto, teso	Scalcia o raddrizza le gambe
<b>Activity (attività)</b>	Posizione quieta, normale, si muove in modo naturale	Si contorce, si dondola avanti e indietro, teso	Inarcato, rigido o si muove a scatti
<b>Cry (pianto)</b>	Assenza di pianto (durante la veglia o durante il sonno)	Geme o piagnucola, lamenti occasionali	Piange in modo continuo, urla e singhiozza, lamenti frequenti
<b>Consolability (consolabilità)</b>	Soddisfatto, rilassato	È rassicurato dal contatto occasionale, dall'abbraccio o dal tono della voce, è distraibile	Difficile da consolare o confortare

La scala di Wong-Baker, indicata per bambini di età superiore ai 3 anni, è costituita da sei facce, da quella sorridente che corrisponde a “nessun male/dolore” a quella che piange che corrisponde a “il peggior male/dolore possibile”; va somministrata al bambino chiedendogli di indicare la faccia che corrisponde al male o dolore che prova in quel momento e che lo rappresenta maggiormente in quel momento; ogni faccia della scala si associa ad un numero

che va da 0 a 10 (0, 2, 4, 6, 8, 10). Solitamente, per i bambini di 3 ai 5 anni si preferisce il termine “male”, mentre per quelli dai 6 ai 7 anni si usa il termine “dolore” (Figura 3)<sup>56</sup>. Il limite principale se non correttamente somministrata è che il bambino potrebbe interpretare in modo inadeguato la richiesta indicando la faccia che più gli piace e non quella che rappresenta il dolore provato.

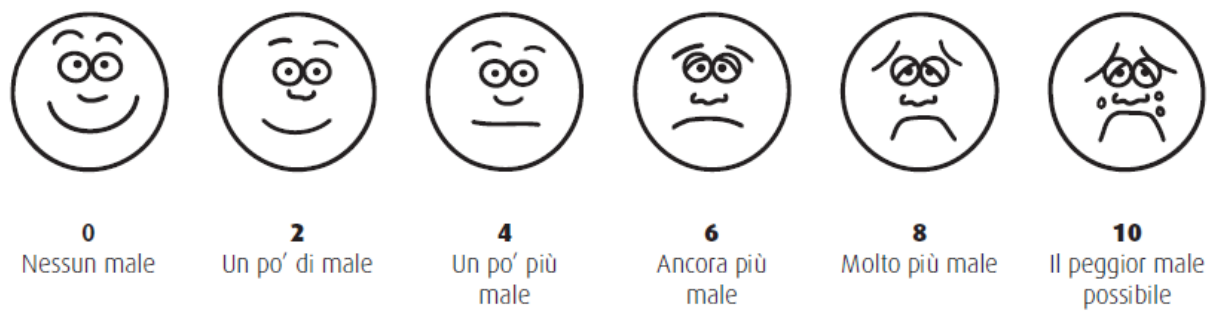


FIGURA 3: SCALA DI WONG BAKER

Con la scala NRS viene richiesto al paziente di stimare il proprio dolore usando dei numeri che rappresentano progressivamente l'intensità dolorosa percepita. Viene molto utilizzata in ambito pediatrico, in particolare nei bambini dagli 8 anni in poi, sia perché non richiede alcun tipo di preparazione, sia per l'ampia diffusione negli adulti. L'utilizzo di questa scala presuppone, però, che i bambini sappiano contare, che siano in grado di esprimersi e soprattutto che abbiano appreso il significato quantitativo dei numeri (Figura 4)<sup>49</sup>.

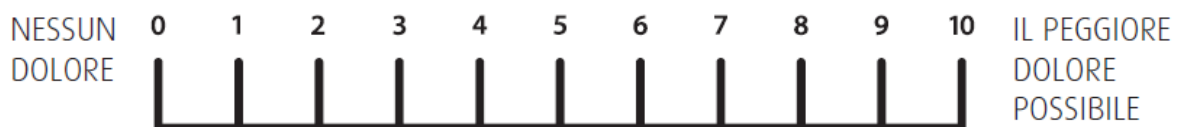


FIGURA 4: SCALA NRS (NUMERICAL RATING SCALE)

## Terapia del dolore

Il dolore in età pediatrica è stato a lungo trascurato, nonostante gli effetti che può determinare nel bambino. Ancora oggi, sebbene vi siano mezzi adeguati e linee guida a disposizione, spesso la gestione del dolore in questi pazienti risulta non soddisfacente. Come abbiamo già detto, l'esperienza del dolore nel bambino presuppone l'interazione tra fattori fisiologici, psicologici, comportamentali, di sviluppo e situazionali: il dolore è infatti un'esperienza multifattoriale soggettiva e andrebbe trattata come tale. Per fare ciò, è necessario un approccio terapeutico interdisciplinare che prenda in considerazione metodi sia farmacologici che non farmacologici per eliminare o attenuare il dolore e l'ansia e la preoccupazione associate nei bambini, presupponendo anche il coinvolgimento della famiglia<sup>10</sup>.

Lo scopo della gestione del dolore è il sollievo del paziente dal dolore. Il trattamento precoce e aggressivo del dolore è raccomandato perché stimoli dolorosi incontrollati o severi possono condurre a iperalgesia, un aumento della percezione del dolore in seguito a stimoli di pari intensità<sup>57</sup>. Inoltre una analgesia inadeguata può ridurre l'efficacia di successive terapie analgesiche, anche se teoricamente adeguate<sup>19</sup>. Quindi più precocemente si interviene più semplice ed efficace sarà la gestione globale del dolore. Il dolore viene definito come lieve da 1 a 3, moderato da 4 a 6 e grave da 7 a 10<sup>58</sup>. La World Health Organization (WHO) ha proposto un approccio per la selezione dei farmaci nel trattamento del dolore acuto e cronico in pazienti adulti noto come "analgesic ladder" (*Figura 5*). Enfatizzando il fatto che l'intensità del dolore è la prima cosa da considerare nella scelta dell'analgesico questa strategia propone tre scalini:

- Step 1: Pazienti con dolore da lieve a moderato dovrebbero essere trattati con un analgesico non-oppioide, che può essere combinato con un farmaco adiuvante se esiste una specifica indicazione
- Step 2: pazienti con dolore da moderato a severo o pazienti in cui non si è raggiunto il sollievo del dolore con un analgesico non-oppioide dovrebbero essere trattati con un oppioide per il dolore moderato (codeina, idrocodone) a cui si può associare un analgesico non-oppioide e un farmaco adiuvante
- Step 3: pazienti con dolore severo o pazienti in cui non si è raggiunto il sollievo del dolore con i farmaci del secondo scalino dovrebbero ricevere un oppioide forte a cui si può associare un analgesico non-oppioide e un farmaco adiuvante

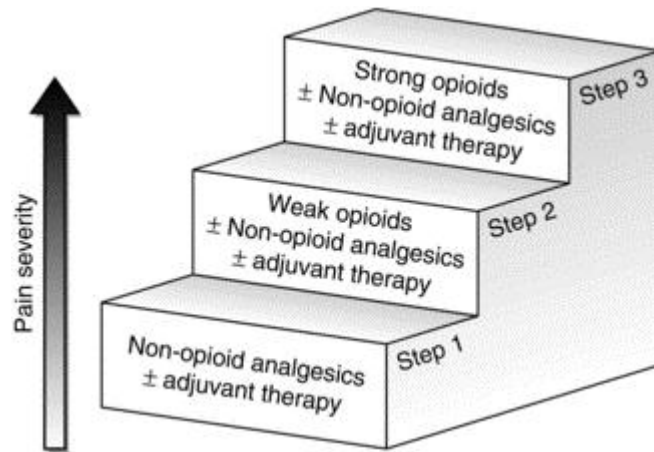


FIGURA 5: THE ANALGESIC LADDER

In età pediatrica il trattamento del dolore prevede l'applicazione sistematica in prima battuta di tecniche non farmacologiche, da utilizzare in ogni caso anche in associazione con eventuale terapia farmacologica, sia topica che sistemica. L'utilizzo della terapia non farmacologica nel bambino giustifica uno "spostamento" della scala dell'OMS per cui per dolore lieve il primo approccio è esclusivamente una terapia non farmacologica, per il dolore moderato si utilizzano i FANS mentre per il dolore grave va presa in considerazione una terapia più aggressiva.

## Approccio non farmacologico

Il trattamento del dolore acuto e dello stato di ansia ad esso correlato deve considerare la terapia farmacologica e non-farmacologica come parti integranti di uno stesso trattamento<sup>57</sup>. La terapia non farmacologica può essere suddivisa in tre categorie: cognitiva, comportamentale e fisica. I metodi cognitivi comprendono l'ascolto di musica, l'immaginazione guidata, la distrazione, il rinforzo positivo, la decentralizzazione e l'ipnosi. I metodi comportamentali comprendono tecniche di rilassamento, esercizi di biofeedback e esercizi di respirazione. La cooperazione dei pazienti e la formazione del personale sono necessari per il successo di questi interventi. I metodi fisici descritti in letteratura comprendono l'applicazione di caldo o freddo, massaggio, posizione e comfort, regolazione della temperatura, stimolazione nervosa transcutanea, agopuntura e l'immobilizzazione<sup>28,59</sup>. Si tratta di interventi che esacerbano l'attività dei sistemi inibitori discendenti, tramite la liberazione di encefaline ed endorfine, diminuendo così la percezione del dolore. Queste tecniche hanno sicuramente il vantaggio di essere semplici da attuare, non sono costose e non richiedono un monitoraggio intensivo. Il bambino è inoltre di certo più predisposto ad apprendere ed usare le tecniche non farmacologiche; in questi pazienti infatti l'efficacia è maggiore rispetto alle età successive per l'elevata plasticità del sistema nervoso. Non bisogna però dimenticare che l'approccio non farmacologico può non essere sufficiente ad alleviare completamente il dolore, ma va sempre usato come strategia complementare ai metodi farmacologici. Si è visto, infatti, che un approccio combinato, sia farmacologico che non, può rappresentare la strategia vincente in questi contesti<sup>19</sup>. L'approccio non farmacologico comprende molti tipi di intervento diversi tra loro; alcuni tra questi sono molto semplici e vengono messi in atto anche spontaneamente quando si vede un bambino che piange o che sta male, altri invece sono maggiormente complessi e richiedono competenze più specifiche. Innanzitutto, un ambiente confortevole, non minaccioso, amichevole coi bambini, che cerca di creare un clima il più confidenziale possibile, è di sicuro un buon punto di inizio per determinare un adeguato *comfort* per il bambino<sup>59</sup>.

In base ai diversi campi di applicazione che contraddistinguono queste tecniche, si possono poi distinguere:

- metodi di supporto e di relazione: sostengono il bambino e la famiglia, grazie ad un loro coinvolgimento attivo nei processi decisionali e nella gestione del dolore. Ogni tipo di intervento dovrebbe partire dalle esigenze del bambino e della famiglia, creando un ambiente consono all'età del paziente e alla situazione clinica e familiare; più aumenta l'età, maggiormente infatti i bambini manifestano la volontà di partecipare alla procedura<sup>59</sup>.

- metodi cognitivi-comportamentali: comprendono tecniche di rilassamento e di distrazione. Lo scopo è quello di deviare l'attenzione del bambino dal dolore, focalizzandola su stimoli diversi, in modo da rallentare o inibire l'elaborazione della componente affettiva del dolore.
- metodi fisici: hanno lo scopo di alterare il sistema sensoriale del dolore, bloccando la trasmissione degli input nocicettivi lungo le vie nervose periferiche e centrali. L'efficacia è basata sulla teoria del *gate control*, secondo cui la sensazione locale dolorosa può essere attenuata da una stimolazione contemporanea dei recettori tattili e termici adiacenti. Tra i metodi fisici rientrano il posizionamento ed il contatto corporeo, gli impacchi caldo-freddi e la stimolazione cutanea<sup>60</sup>.

Le strategie maggiormente consigliate e dimostrate efficaci in letteratura ricorrono essenzialmente alla distrazione del bambino, la cui applicazione è semplice ed immediata. Tale tecnica può essere realizzata con strumenti che facciano parte delle attività quotidiane del bambino, creati *ad hoc* o tramite materiale interattivo multimediale; lo scopo è quello di coinvolgere il bambino in attività distraenti, quali riconoscere una canzone, gonfiare un pallone, tossire, soffiare, ecc. Il bambino, infatti, concentrandosi su qualcosa di diverso dal dolore, è in grado di allontanare la paura e l'ansia. Questa tecnica può essere applicata dall'operatore, dal genitore o dal bambino stesso. È maggiormente efficace nei bambini più piccoli, anche se può essere impiegata a tutte le età con accortezze e metodi differenti. Nessuna tecnica non farmacologica risulta efficace per tutti i pazienti o superiore alle altre; tutte sono efficaci nel ridurre significativamente il dolore e l'ansia nel bambino; pertanto l'individualizzazione dell'utilizzo di queste metodiche rimane una delle maggiori sfide in tale ambito<sup>59-63</sup>. È infine importante chiarire il ruolo dei genitori e dove essi è più opportuno che stiano durante la procedura. La loro presenza porta beneficio ad un bambino particolarmente ansioso se il familiare ha un temperamento calmo; in ogni caso non si sono visti effetti negativi conseguenti alla presenza dei genitori durante la procedura, ma risulta opportuno che ad essi venga dato un ruolo specifico per supportare positivamente i loro bambini nell'affrontare tale evento. In generale, il coinvolgimento del genitore risulta utile nella gestione della procedura, sia per la riduzione dell'ansia e del dolore del bambino che del genitore stesso<sup>59,64</sup>. Lo studio di altre tecniche, come dispositivi vibranti e ghiaccio spray, ha prodotto finora risultati contrastanti in merito alla loro efficacia<sup>65-67</sup>. Anche nei neonati e nei lattanti l'utilizzo di tecniche non farmacologiche risulta d'aiuto per alleviare e talvolta eliminare le risposte dolorose. L'efficacia analgesica immediata del glucosio o del saccarosio 1 o 2 minuti prima della procedura dolorosa riduce la risposta al dolore da procedura ed ha effetto calmante nelle situazioni stressanti. Il meccanismo d'azione è legato al gusto dolce ed al rilascio di endorfine in seguito alla stimolazione sensoriale che determina. In questi piccoli pazienti l'utilizzo di soluzioni zuccherine per os associate

alla suzione (sia del ciuccio che l'allattamento) durante la procedura ha dimostrato efficacia nel ridurre rapidamente, anche se per un tempo limitato, la percezione del dolore<sup>68-70</sup>. Il saccarosio è raccomandato per il trattamento del dolore anche in neonati pretermine ed è stato dimostrato essere altamente efficace e sicuro per singole procedure.

## Approccio farmacologico

La terapia farmacologica del dolore acuto nei bambini viene applicata quando l'approccio non-farmacologico è insufficiente o quando è improbabile che ottenga il sollievo del dolore se usati da solo<sup>57</sup> e include i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), il paracetamolo, oppioidi, anestetici locali e farmaci adiuvanti, utilizzati in base all'età e alle caratteristiche generali del paziente, agli aspetti del dolore e alla sua eziologia<sup>26,71</sup>.

I farmaci anti-infiammatori non steroidei (ibuprofene, ketoprofene, naproxene e ketorolac), il paracetamolo e gli oppioidi deboli (es. codeina, ossicodone, idrocodone) sono gli agenti analgesici usati più frequentemente sia nei pazienti ricoverati che nei pazienti ambulatoriali o esterni. Indipendentemente dalla causa il trattamento del dolore acuto nel paziente pediatrico esterno è affidato agli agenti somministrati per via orale, come FANS o paracetamolo, da soli o in combinazione con oppioidi deboli in caso di dolore moderato-severo<sup>23,72</sup>. Il paracetamolo è il farmaco analgesico maggiormente utilizzato in età pediatrica per l'ottimo rapporto costi-benefici in termini di efficacia e sicurezza, rappresenta la prima scelta nel dolore lieve-moderato e può essere usato in associazione ad altri agenti nel dolore moderato-severo. Si tratta di un farmaco generalmente sicuro a dosi terapeutiche e può essere somministrato per via orale, rettale o endovenosa<sup>26,57,73</sup>. Quest'ultima via di somministrazione è particolarmente utilizzata nel post-operatorio, sia nei neonati che nei bambini più grandi; si è visto infatti che in questo contesto l'uso del paracetamolo endovena può ridurre il dosaggio di oppioidi fino al 50%<sup>9,74,75</sup>. Non è gastrolesivo, è considerato sicuro nei pazienti con disturbi della coagulazione ed è l'analgesico non oppiaceo di scelta nei pazienti con insufficienza renale cronica<sup>51</sup>. Il paracetamolo esercita la propria azione antipiretica a livello ipotalamico e l'effetto analgesico bloccando la sintesi centrale di prostaglandine, inibendo l'iperalgia indotta dalla sostanza P e modulando la produzione di ossido nitrico nel midollo spinale, molecola anch'essa determinante nell'iperalgia<sup>23</sup>. La dose analgesica del paracetamolo è maggiore di quella antipiretica: nei lattanti o bambini si somministrano 20 mg/kg ogni 4-6 ore; dato che nei neonati la *clearance* del farmaco è diminuita e il volume di distribuzione dello stesso è aumentato, la dose di paracetamolo deve essere ridotta in questi pazienti (15 mg/kg) e va somministrata ogni 6-8 ore<sup>74,75</sup>. Il paracetamolo ha un effetto sinergico se associato a FANS od oppioidi e può essere somministrato fino a 4 volte nelle 24 ore. Il dosaggio massimo giornaliero dipende dall'età del paziente: nei bambini si somministrano fino a 4 g o 100 mg/kg, nei lattanti fino 75 mg/kg, nei neonati con più di 32 settimane di età gestazionale fino a 60 mg/kg e 40 mg/kg in quelli tra le 28 e le 32 settimane di età gestazionale<sup>71</sup>. Si tratta di un farmaco ben tollerato, ma bisogna sempre considerare il rischio di sovradosaggio, che può portare ad un'importante tossicità epatica in lattanti, bambini ed adulti, sia per eccessive dosi singole, che per un dosaggio cumulativo superiore alla dose massima tollerata. I processi di biotrasformazione del



farmaco sono ancora immaturi nel neonato, molto attivi nel bambino piccolo e un po' meno nell'adulto; per questo motivo il bambino piccolo è più resistente all'epatotossicità da paracetamolo rispetto all'adulto, a causa di differenze nel metabolismo che portano ad una diminuita produzione di un metabolita epatotossico (N-acetil-*p*-benzochinone-imina, NAPQI)<sup>74,75</sup>. Il paracetamolo, oltre a possedere una scarsa azione antinfiammatoria, non è associato agli effetti gastrolesivi e antiplastrinici tipici dei FANS<sup>72</sup>.

L'alternativa al paracetamolo sono i farmaci antinfiammatori non steroidei. Questi farmaci inibiscono l'enzima ciclossigenasi (COX), riducendo così la produzione di prostaglandine nel tessuto danneggiato e la cascata infiammatoria. L'enzima COX-1 si trova nel cervello, nel tratto gastrointestinale e nelle piastrine e serve a preservare l'integrità e la funzione della mucosa gastrica, l'aggregazione piastrinica e la perfusione renale. Bloccando tale enzima si può avere quindi un danno a livello della mucosa gastrica, una disfunzione piastrinica e la riduzione della perfusione renale<sup>51,75</sup>. L'enzima COX-2 viene invece espresso a seguito ad un processo infiammatorio o un danno tissutale. I farmaci COX-2 inibitori selettivi riducono quindi l'infiammazione e, avendo meno effetti collaterali, vengono preferiti in età pediatrica<sup>23</sup>. Tutti i FANS sono caratterizzati da un effetto-tetto: oltre una determinata dose, cioè, non aumenta l'efficacia del farmaco, ma si assiste ad un aumento degli effetti collaterali. I FANS si possono suddividere in base alla potenza d'azione e tra quelli a minore potenza rientra l'ibuprofene, uno degli analgesici maggiormente utilizzati nei bambini, soprattutto per dolori lievi-moderati e in acuto. È uno degli analgesici maggiormente utilizzati nei bambini, soprattutto per dolori lievi-moderati acuti<sup>72</sup> ed è preferibile al paracetamolo per il dolore con una componente infiammatoria o di origine muscolo-scheletrica<sup>76</sup>. La sua efficacia in ambito pediatrico è ormai ben consolidata, sostanzialmente sovrapponibile a quella del paracetamolo, rappresentandone una valida alternativa, con inoltre un minore rischio di effetti collaterali rispetto agli altri FANS<sup>21,23,51</sup>. L'ibuprofene è disponibile in varie formulazioni, anche se viene somministrato prevalentemente per via orale, ad una dose di 10 mg/kg ogni 6-8 ore fino ad un massimo di 30 mg/kg al giorno divisa in tre dosi con o dopo i pasti<sup>57,77</sup>. Possibili effetti avversi, in particolare gastrointestinali e renali, sono rari, soprattutto se questo farmaco viene somministrato per un breve periodo (meno di 5 giorni)<sup>71</sup>.

Gli oppioidi sono i farmaci più efficaci per il dolore moderato-severo e si dividono, in base alla potenza d'azione, in oppioidi deboli ed oppioidi forti. Quelli più utilizzati in ambito pediatrico sono, fra quelli deboli, la codeina e il tramadolo, mentre tra quelli forti, morfina, ossicodone, fentanyl e metadone<sup>51</sup>. Gli oppioidi deboli sono indicati nella gestione del dolore moderato-severo da soli o in associazione<sup>51</sup>. Gli effetti desiderati e terapeuticamente utili degli oppioidi sono analgesia, euforia, ansiolisi e attenuazione di tutte le risposte integrate all'attivazione del sistema

nocicettivo. Gli effetti collaterali sono tolleranza, dipendenza fisica e psichica, depressione respiratoria (dose-correlata), effetti gastroenterici (nausea, vomito e costipazione), urinari (ritenzione urinaria), emodinamici (ipotensione, bradi- cardia) e neurologici (allucinazioni, convulsioni). Tali effetti collaterali hanno limitato per molto tempo l'intervento antalgico in età pediatrica<sup>51</sup>. La prescrizione deve essere eseguita alla dose corretta per l'età del paziente e la via di somministrazione scelta deve essere la più semplice, più efficace e meno traumatica<sup>51</sup>.

Qualora si renda necessaria l'esecuzione di una procedura dolorosa come la venipuntura, la rachicentesi o la sutura, è possibile somministrare una terapia locale in previsione della stessa, in modo da prevenire il dolore procedurale<sup>51</sup>. Gli anestetici locali, anche se molto diversi tra loro, presentano tutti lo stesso meccanismo d'azione: agiscono infatti bloccando reversibilmente i canali del sodio presenti nelle cellule nervose, determinando l'arresto della propagazione dei segnali nervosi verso il cervello, prevenendo in questo modo la trasmissione del dolore. Sono disponibili varie formulazioni che trovano indicazione soprattutto nel trattamento del dolore peri e postoperatorio, da procedura o non controllabile per via sistemica. Ad alcune formulazioni vengono aggiunti dei vasocostrittori, come l'epinefrina, per ridurre l'assorbimento sistemico degli anestetici locali e prolungare in questo modo il blocco neurale<sup>75</sup>. Gli anestetici locali vengono spesso usati in combinazione, dando luogo ad alcune preparazioni molto utilizzate in ambito pediatrico, quali il LAT gel e l'EMLA. L'EMLA (Eutectic Mixture of Local Anesthetics) è una crema topica a base di lidocaina 2,5% e prilocaina 2,5% utilizzata molto di frequente per anestetizzare la cute integra nella prevenzione del dolore da procedure con ago, in particolare durante venipuntura; è necessario aspettare 60 minuti perché svolga la sua azione anestetica<sup>19</sup>. Anestetico topico di scelta per cute non integra è il LAT-gel costituito da lidocaina 4%, epinefrina 0,1% e tetracaina 0,5%, a cui si ricorre in caso di ferite cutanee che necessitano di sutura. Si tratta di un gel da applicare sulla lesione e lasciare in sede per 20-30 minuti. L'applicazione del LAT gel al triage è efficace nel ridurre o prevenire il dolore procedurale della sutura, anche quello conseguente alla successiva infiltrazione dell'anestetico, nei casi in cui questa venga praticata. È dimostrato che la somministrazione precoce del LAT-gel al triage, riducendo la necessità di sedo-analgesia procedurale, riduce complessivamente il tempo di degenza del bambino in PS<sup>58</sup>. I più utilizzati farmaci adiuvanti in ambito pediatrico sono gli antidepressivi, gli anticonvulsivanti, i neurolettici, i sedativi ansiolitici (soprattutto benzodiazepine), gli antistaminici e i corticosteroidi<sup>51</sup>.

## Legislazione/ indicazioni alla valutazione e al trattamento del dolore

Considerata l'importanza del tema, numerose società scientifiche ed associazioni di specialisti di tutto il mondo hanno identificato l'adeguata gestione del dolore come uno *standard* di cura, in alcuni casi anche dando specifiche indicazioni per la ricerca in quest'ambito e lo sviluppo di linee guida dedicate agli operatori che si trovano ad affrontare qualunque tipologia di paziente con sintomatologia dolorosa in qualsiasi *setting*<sup>17</sup>. Vi è inoltre unanimità in merito alla responsabilità da attribuire agli operatori sanitari in tale contesto ed indicano come questi, con lo scopo di eliminare od attenuare il dolore, dovrebbero anticipare i possibili eventi dolorosi, valutare e monitorare tale sintomo usando tecniche appropriate in base all'età e alle capacità comunicative del bambino<sup>10</sup>.

L'attenzione al dolore ha trovato quindi espressione nell'emanazione di linee guida, indicazioni di buona pratica medica, criteri di accreditamento ed in alcuni casi anche nell'emanazione di leggi dedicate. Gli *standard* della *Joint Commission International* (JCI) richiedono che le istituzioni riconoscano il diritto del paziente ad una valutazione ed una gestione del dolore adeguate e che dispongano di appropriati percorsi di cura per coloro che sono affetti da sintomatologia dolorosa<sup>78</sup>. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato che il trattamento del dolore nei bambini è una problematica sanitaria pubblica di estrema importanza<sup>79</sup>, raccomandando un approccio a tre step nei confronti del dolore<sup>72</sup>. Il dolore è la prima causa di accesso ai Dipartimenti di Emergenza-Urgenza ed un'adeguata analgesia rappresenta uno dei cardini di un'efficace gestione dell'emergenza; per questo nel 2012 sono state pubblicate le raccomandazioni Inter-societarie Italiane (SIAARTI, SIMEU, SIS 118, AISD, SIARED, SICUT, IRC) sulla gestione del dolore in emergenza<sup>80</sup>. In questo contesto, ogni Pronto Soccorso dovrebbe includere scale per il dolore, appropriate per età, nei sistemi di triage considerando che un'adeguata terapia del dolore si traduce in una maggiore efficienza complessiva del Pronto Soccorso stesso<sup>81</sup>. Gli "International Standards of Care for Children in Emergency Departments" (Standard di Cura Internazionali per i Bambini nei Dipartimenti di Emergenza) pubblicati nel 2012 dalla Federazione Internazionale di Medicina d'Emergenza sottolineano l'importanza della valutazione del dolore, specificando che quest'ultimo dovrebbe essere valutato e trattato entro 30 minuti, in particolar modo nei bambini con dolore da moderato a severo<sup>81</sup>. Anche in Italia tale attenzione è stata adeguatamente recepita e, per mezzo della legge 38/2010 nominata "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore"<sup>22</sup> che introduce la terapia del dolore come un diritto del malato e un dovere degli operatori sanitari. La legge tutela all'art. 1 "il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore", ed individua tre reti di assistenza dedicate alle cure palliative, alla terapia del dolore e al paziente pediatrico. All'interno della cartella clinica, nelle sezioni medica ed infermieristica, devono essere riportati le caratteristiche del dolore rilevato e della sua evoluzione

nel corso del ricovero, nonché la tecnica antalgica e i farmaci utilizzati, i relativi dosaggi e il risultato antalgico conseguito e riconosce così il diritto del bambino di ricevere un adeguato sollievo dal dolore e i doveri della professione medica per quanto riguarda la valutazione, la misurazione ed il trattamento del sintomo in questione, in accordo all'età ed al tipo di dolore. Nel 2014 sul primo numero della rivista "Fightin' Pain" sono state pubblicate le raccomandazioni italiane per la gestione ed il trattamento del dolore in Pronto Soccorso pediatrico<sup>77</sup>. Fra le varie indicazioni, coerentemente con la letteratura contemporanea, sono riportati l'utilizzo delle scale algometriche indicate per le varie fasce di età, la tempistica per la rivalutazione, l'utilizzo dell'analgesia farmacologica (principi attivi, dosaggio degli analgesici indicati in base all'intensità del dolore) e la necessità di rivalutare il sintomo dolore al momento della dimissione. L'obiettivo finale è avvicinarsi il più possibile al modello di ospedale-territorio senza dolore<sup>28</sup>. Nella pratica clinica però emerge che il controllo del dolore nel bambino è spesso affrontato in modo non adeguato, in particolare nei setting di emergenza urgenza. Nonostante le linee guida nazionali, la gestione del dolore è ancora sub ottimale<sup>6</sup>.

## Il dolore in pronto soccorso pediatrico

### Oligoanalgesia in PS

Il dolore è presente nel 70-82% dei pazienti che accedono al PS<sup>1,2,47</sup>. Nonostante quanto già detto, il moltiplicarsi di linee guida e gli sforzi affinché il dolore sia considerato come il 5° segno vitale<sup>3,49</sup>, rimante tuttora sotto-valutato e sotto-trattato. La valutazione e la registrazione del dolore è inadeguata sia a livello dei servizi territoriali dell'emergenza che nei PS, attestandosi fra il 15 e il 52% dei casi; lo stesso si riscontra per il trattamento farmacologico del dolore: dall'1% nelle ambulanze, al 27% nei Pronto Soccorso<sup>4</sup>. Anche i bambini che accedono ai PS con trauma muscoloscheletrico e fratture delle ossa lunghe ricevono un trattamento analgesico soltanto in 1/3 dei casi, con un livello di analgesia adeguato nel solo 10-31% dei casi<sup>82-84</sup>. I bambini in particolare sono meno trattati rispetto agli adulti soprattutto nei PS misti, con un evidente ulteriore svantaggio nei confronti dei bambini più piccoli<sup>83,85,86</sup>. Fattori di rischio indipendenti per il mancato trattamento includono: età < 6 aa, basso score algometrico (<5), punteggio di Glasgow Coma Scale (GCS) elevato ed assenza di un accesso venoso già posizionato<sup>4,7,87-89</sup>. Le maggiori limitazioni alla valutazione del dolore sono legate proprio all'età, alle capacità cognitive e al grado di sviluppo psicologico, l'allontanamento anche temporaneo dai genitori, il setting ospedaliero e la difficoltà nel quantificare un'esperienza prettamente soggettiva<sup>10,28,47</sup>. La percentuale di trattamento varia anche secondo lo score algometrico riportato, con percentuali variabili dal 92% fra i pazienti con dolore severo fino al 39% fra i pazienti con dolore lieve<sup>90</sup>; inoltre, anche l'eziologia del dolore influenza la percentuale di trattamento, con percentuali di trattamento del 19-31% in presenza di trauma e fino al 100% in presenza di crisi vaso-occlusive associate all'anemia falciforme<sup>4,91</sup>. L'esperienza del personale infermieristico può influenzare positivamente ma solo limitatamente all'approccio non farmacologico, non per quanto riguarda la somministrazione di analgesici<sup>92,93</sup>. Anche quando i pazienti afferenti al PS ricevono una terapia analgesica, questa risulta spesso essere somministrata dopo un lungo periodo di attesa (oltre 90 minuti) e 3/4 dei pazienti al momento della dimissione lamentano ancora un dolore moderato<sup>94,95</sup>.

La situazione italiana appare in linea con i dati della letteratura internazionale; solo il 26% dei bambini riceve una valutazione del dolore al momento del triage e in 1/3 dei casi non vengono utilizzate scale validate. Inoltre circa il 50% dei centri italiani non ha dei protocolli dedicati alla gestione del dolore<sup>5</sup>. Anche quando il sintomo doloroso è il motivo di accesso in PS, come ad esempio la cefalea, la valutazione del dolore stesso è bassa al triage (40%) con solo 1/3 dei pazienti che risulta aver ricevuto una terapia antalgica di qualche tipo durante la permanenza in PS<sup>6</sup>.

## Barriere e facilitatori nella terapia del dolore

È importante sapere quali sono le barriere e i facilitatori nella terapia del dolore per effettuare degli interventi mirati e ridurre così l'oligo-analgesia nei bambini. Molti autori hanno cercato di identificare quali siano a parere degli operatori le barriere ed i facilitatori di una corretta valutazione e gestione del dolore.

### Barriere

I punti critici alla base di un'inadeguata analgesia d'emergenza pediatrica risultano essere una scarsa comunicazione tra pazienti, genitori ed operatori, un mancato riconoscimento e conseguente gestione del dolore, una limitata conoscenza dei farmaci analgesici in ambito pediatrico ed in generale delle tecniche disponibili per i bambini<sup>8,9</sup>. Hennes e colleghi in particolare hanno pubblicato una prima esauriente valutazione delle barriere percepite dagli operatori, evidenziando come la numerosità di queste barriere aumenta quando vengono considerati i pazienti pediatrici<sup>96</sup>. Lo stesso emerge dallo studio di Berben, condotto fra paramedici, tecnici, infermieri e medici d'urgenza<sup>14</sup>.

Analizzando più nel dettaglio le varie barriere nella gestione del dolore, bisogna innanzitutto considerare come per decenni si sia pensato che i bambini non provassero dolore come gli adulti e che questo non comportasse conseguenze negative. Questo ha determinato una scarsa attenzione nei confronti del dolore da parte degli stessi operatori, con il conseguente deficit di conoscenze riguardo la fisiopatologia, la valutazione e la gestione di tale sintomo<sup>14</sup> e l'ancora attuale diffusione di alcuni falsi miti in merito alla percezione del dolore da parte dei bambini, come la convinzione che "il dolore formi il carattere"<sup>10</sup>. Gli operatori tendono inoltre ad ignorare che i neonati, anche quelli pretermine, possano sperimentare la sensazione dolorosa con la stessa o perfino superiore intensità rispetto agli adulti, così come sono anche sconosciuti gli effetti a lungo termine della stimolazione dolorosa prolungata cui i bambini sono più suscettibili rispetto agli adulti. Gli operatori sanitari così come i genitori dei pazienti temono inoltre che l'utilizzo di analgesici possa mascherare segni clinici che possano poi rendere più difficoltosa la valutazione del paziente<sup>11-14</sup>: non esistono evidenze che il sollievo dal dolore possa risultare in mancate diagnosi di rilievo clinico. Un trial clinico, randomizzato, controllato, condotto in doppio cieco ha dimostrato come la somministrazione di morfina endovena in bambini con dolore addominale acuto non altera significativamente l'accuratezza diagnostica degli operatori, né prolunga il tempo all'accesso in sala operatoria<sup>97</sup>. In aggiunta, vi è una mancata conoscenza in merito al trattamento del dolore, ai farmaci più adeguati in base alla situazione clinica e all'utilità delle tecniche non farmacologiche da poter utilizzare. Tali lacune possono essere ricondotte agli anni di formazione universitaria: quando

questo argomento viene infatti affrontato nel corso di studi, i docenti tendono a focalizzarsi sulla gestione nel paziente adulto, con scarso approfondimento delle peculiarità, tecniche e capacità necessarie nell'approccio al bambino<sup>12,14</sup>. Infine un'importante barriera è la mancanza di protocolli che definiscano i ruoli e le responsabilità nel trattamento del dolore. In molte realtà non sono presenti protocolli nazionali o locali per la gestione del dolore dedicati e mirati all'ambito extra-ospedaliero o al PS<sup>14</sup>.

## Facilitatori

Per quanto riguarda i fattori facilitanti, non sono stati identificati in letteratura elementi univoci ed universali, per cui non viene consigliato nessun intervento specifico, ma un approccio personalizzato al paziente e alla realtà in cui si presenta rimane la scelta più adeguata<sup>98</sup>. Una formazione adeguata è vista generalmente come un facilitatore per il miglioramento della gestione del dolore. I professionisti della catena dell'emergenza vogliono essere formati sulla fisiopatologia del dolore, gli effetti dell'oligo-analgesia e la terapia<sup>14</sup>. Gli operatori sanitari riportano la soddisfazione e il sollievo del dolore del paziente come un facilitatore. La rivalutazione sistematica del dolore, oltre all'importanza clinica per il paziente, può avere un ruolo importante nel validare la corretta gestione del dolore sia dal punto di vista formale che personale<sup>14</sup>. La gestione collegiale medico-infermieristica del dolore e la presenza di linee guida rappresentano la chiave di successo per una corretta gestione del sintomo dolore<sup>99</sup>. La presenza di protocolli dedicati alla gestione del dolore in PS e di protocolli per la gestione autonoma da parte degli infermieri dell'analgesia è indicato come facilitatore nel trattamento precoce del dolore<sup>14</sup>, andando a ridurre il tempo medio di attesa per la terapia analgesica, a migliorare la percezione da parte del paziente di un maggior interesse verso il suo dolore, ad incrementare l'utilizzo delle scale di misurazione del dolore e, infine, a contribuire ad una gestione condivisa medico-infermieristica del sintomo. Anche il carico di lavoro influisce sulla percentuale di valutazione del dolore: un rapporto infermiere/numero di pazienti maggiore è associato a una miglior gestione del dolore in triage<sup>5</sup>. Nello specifico un rapporto numero di infermiere/10.000 accessi annui maggiore a 4,45 è associato a una miglior valutazione e gestione del dolore.

Infine va ricordato il ruolo dei genitori, spesso considerati dagli operatori come un impedimento nella gestione del paziente pediatrico, pur essendo in realtà una potenziale risorsa. I genitori preferiscono essere presenti quando i loro figli sono sottoposti a procedure mediche invasive, come la venipuntura. Anche i medici sono confortati dalla presenza dei genitori durante queste manovre, a meno che le procedure non siano maggiormente invasive, come nel caso di un prelievo arterioso. La presenza del genitore non ricade negativamente sulla performance della procedura e non determina maggior ansia nel clinico; l'aspetto più rilevante da non trascurare è che i genitori che sono presenti durante queste procedure sono meno ansiosi rispetto a quelli che non vi partecipano<sup>64</sup>. La cultura/conoscenza/competenza degli operatori condiziona in maniera importante la possibilità di avere un intervento analgesico adeguato<sup>99</sup>. Il trattamento del dolore nei bambini migliorerà con l'espansione della cultura della gestione del dolore tra gli operatori sanitari, i genitori e l'opinione pubblica.



## Protocollo di gestione infermieristica del dolore nel triage pediatrico

La presenza di protocolli di PS dedicati alla somministrazione autonoma da parte delle infermiere dell'analgesia (Nurse Initiated Analgesia, NIA) è stata indicata come un potenziale facilitatore nel miglioramento della gestione del dolore nei dipartimenti di emergenza<sup>14</sup>. Interventi di basso costo come direttive mediche che autorizzano e regolano il personale infermieristico alla somministrazione di analgesici, anche in assenza di esplicito ordine medico, oppure la presenza di poster informativi e di promemoria hanno mostrato un miglioramento della gestione del dolore e della soddisfazione del paziente oltre a promuovere l'autonomia delle infermiere. L'utilizzo di un protocollo NIA migliora la percentuale di pazienti trattati e riduce il tempo mediano necessario alla somministrazione dell'analgésico<sup>100-102</sup>. I protocolli NIA descritti in letteratura prevedono la presa in carico del sintomo dolore da parte dell'infermiere di triage con valutazione del dolore, uso di metodi antalgici non-farmacologici, autorizzazione alla somministrazione di paracetamolo, ibuprofene e anestetici topici prima della visita medica<sup>102</sup>. Alcuni protocolli autorizzano l'infermiere alla somministrazione anche di combinazioni di paracetamolo e codeina<sup>100,101,103</sup>. Per i pazienti con dolore severo i protocolli NIA incoraggiano gli infermieri di triage ad informare il personale medico per una più rapida presa in carico del paziente o a consultare il medico per velocizzare la somministrazione di oppioidi forti come fentanyl intranasale, ossicodone o morfina ev<sup>101</sup>. Solo il 47% degli ospedali pediatrici italiani è dotato di un protocollo per il trattamento del dolore in PS e il 42% di un protocollo per il trattamento del dolore in triage. Tutti i protocolli usati in triage riguardano il trattamento farmacologico del dolore, mentre solo 3 includono le procedure non farmacologiche. I farmaci menzionati nei protocolli sono i FANS, il paracetamolo e meno frequentemente oppioidi e adiuvanti<sup>5</sup>.

## Obiettivo dello studio

Obiettivo del presente studio è valutare e confrontare l'efficacia di diversi interventi finalizzati all'implementazione della gestione del dolore in PS pediatrico, con lo scopo di quantificare l'efficacia di ogni singolo intervento in un'unica popolazione e di identificare quali siano le strategie più efficaci nel miglioramento della performance della gestione del dolore. L'esigenza di questo studio nasce in particolare dall'estrema eterogeneità della letteratura, che ha individuato numerosi interventi potenzialmente utili ma spesso applicati su popolazioni diverse, con background e formazioni diverse, rendendo difficile confrontare l'efficacia dei diversi interventi. Riteniamo quindi che applicare diversi interventi dedicati al miglioramento della valutazione e del trattamento del dolore su una stessa popolazione in modo da poterne confrontare l'efficacia possa essere di aiuto per capire, per lo meno nelle realtà simile alla nostra, in quale direzione investire per ottenere l'obiettivo desiderato, ottimizzando così anche l'impatto economico dell'intervento in termini di ricaduta positiva.

I tre interventi che saranno analizzati sono l'implementazione del sistema informatico di triage con l'obbligatorietà della valutazione del dolore al momento dell'accettazione del paziente, l'aumento del personale e un intervento formativo di "peer education", l'implementazione di un protocollo di autonomia infermieristica.

## Descrizione del setting

Il presente studio si è svolto completamente presso il Pronto Soccorso Pediatrico della Clinica Pediatrica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine. Il Pronto Soccorso Pediatrico eroga annualmente circa 20.000 visite, valutando bambini di età compresa fra i 0 e i 16 anni (non compiuti). Soltanto i traumi maggiori o i casi di maggior gravità condotti in ospedale da parte dei servizi territoriali vengono condotti presso il Pronto Soccorso Generale.

La valutazione del dolore al momento del triage è regolata da un protocollo interno: la presenza di dolore va valutata in ogni paziente e va misurata secondo le scale validate per l'età del paziente. In particolare si utilizza la Scala FLACC per i bambini al di sotto dei 3 anni o con disabilità cognitive, la Wong-Baker faces per i bambini dai 3 ai 7 anni e la NRS per i bambini di età pari o superiore agli 8 anni.

# Fase 1

## Obiettivo

Scopo della prima fase del presente progetto, è valutare la ricaduta dell'introduzione di un sistema di valutazione obbligatoria del dolore in termini di maggior rivalutazione o trattamento del dolore stesso.

Nel 2016, per aderire in maniera più efficiente alle indicazioni e linee Guida internazionali nonché ai criteri di accreditamento Joint Commission International, il software aziendale per la gestione delle Emergenze Urgenze è stato aggiornato rendendo obbligatorio l'inserimento del parametro dolore per completare la procedura di accettazione del paziente. La nostra ipotesi è che la valutazione obbligatoria del dolore, mantenendo focalizzata l'attenzione dell'operatore su questo parametro, porti ad una maggior rivalutazione e trattamento del dolore, sia al momento del triage che durante tutta la permanenza del paziente nel Dipartimento di Emergenza.

## Materiali e Metodi

Per valutare la nostra ipotesi abbiamo disegnato uno studio retrospettivo, caso-controllo. Al momento di questa fase dello studio il personale impiegato nel PS pediatrico nell'arco delle 24 ore era costituito da un'unica infermiera dedicata al triage, alla cura dei pazienti in osservazione e al supporto al medico nel caso di piccole procedure, da un medico pediatra strutturato e da uno o due medici in formazione.

Fino al mese di Aprile 2016, la valutazione del dolore al momento del triage veniva riportata dall'infermiera che inseriva il valore riferito dal paziente in un campo di testo nella scheda di accettazione del paziente. Tale inserimento non era richiesto obbligatoriamente dal programma, che quindi dava la possibilità di accettare un paziente anche senza la valutazione del dolore. Nel corso del mese di aprile 2016, il software è stato aggiornato come sopra descritto; pertanto da quel momento la valutazione del dolore diventa parametro necessario per la presa in carico del paziente. L'eventuale trattamento farmacologico del dolore al momento del triage poteva essere messo in atto dall'infermiera soltanto dopo ordine medico, non essendo formalmente possibile per un infermiere somministrare autonomamente una terapia senza un diretto ordine medico.

Per valutare l'impatto della valutazione obbligatoria del dolore, abbiamo retrospettivamente valutato i referti dei pazienti visitati dal primo gennaio 2016 per il gruppo di controllo (gestiti con il vecchio sistema informatico) e quelli valutati dal primo gennaio 2017 per il gruppo dei casi (gestiti con il nuovo sistema informatico). La scelta delle

finestre temporali è stata fatta per garantire una maggior omogeneità dei due gruppi, riducendo la variabilità della casistica dovuta al periodo dell'anno, e per assicurare una adeguata conoscenza del nuovo sistema informatico da parte degli operatori.

Sono stati inclusi tutti i bambini di età inferiore ai 16 anni accedenti al PS pediatrico.

Sono stati esclusi i pazienti che hanno richiesto un'osservazione superiore alle 12 ore, quelli condotti presso il PS da parte dei servizi territoriali dell'emergenza e quelli che non hanno fornito il consenso all'utilizzo dei dati per scopi di ricerca. I bambini condotti dai servizi dell'emergenza sono stati esclusi per evitare il possibile BIAS legato alla valutazione ed al trattamento del dolore già effettuato durante il trasporto in ospedale; i bambini trattenuti in osservazione per lunghi periodi di tempo sono stati esclusi in quanto durante l'osservazione in PS è prevista la compilazione di documentazione aggiuntiva che prevede anche la valutazione del dolore, influenzando quindi l'atteggiamento dell'operatore; il consenso al trattamento dei dati è stato desunto valutando il modulo di consenso alla Privacy che ogni paziente è tenuto a compilare al primo accesso presso il nostro ospedale. Tale modulo prevede l'esplicita autorizzazione all'utilizzo dei dati e delle immagini raccolte per successivi scopi di ricerca; in caso di rifiuto del consenso o di mancata esplicito consenso, il paziente veniva escluso dallo studio.

Abbiamo raccolto i dati relativi all'età, valutazione e rivalutazione del dolore al momento del triage, durante l'attesa e durante l'intera permanenza in Pronto Soccorso, all'assunzione di farmaci analgesici a domicilio nelle ore precedenti all'accesso, alla somministrazione di analgesici (principio attivo e dosaggio). Per ogni paziente abbiamo inoltre registrato data e ora di accettazione, di valutazione del dolore e di trattamento. La presenza di dolore superiore a 3 è stata considerata come indicazione al trattamento farmacologico. L'assenza di valutazione o di trattamento riportati nella documentazione, sono stati considerati come valutazione o trattamento non eseguito.

Uno studio pilota eseguito su un piccolo campione di popolazione, ha riportato una percentuale di trattamento farmacologico dei pazienti con dolore del 16% nei controlli e del 23% nei casi. Sulla base di questi dati abbiamo calcolato una numerosità campionaria di 699 casi e 699 controlli per ottenere una differenza statisticamente significativa fra le due popolazioni con un errore di tipo I  $< 0,05$  e un errore di tipo II dello 0,9. Dal momento che i pazienti con dolore rappresentano circa il 60% dei pazienti totali (sulla base dello studio pilota), abbiamo stimato di dover raccogliere circa 1200 pazienti per gruppo per il campione richiesto. Considerando un numero annuale di visite di circa 20.000 pazienti, abbiamo stimato che la revisione delle visite eseguite nell'arco di un mese per ogni gruppo

avrebbe fornito il numero dei pazienti richiesti. Pertanto sono stati valutati tutti i pazienti afferenti al PS pediatrico dal 01 gennaio al 31 gennaio 2016 per i controlli e dal 01 gennaio al 31 gennaio 2017 per i casi.

La numerosità campionaria è stata calcolata utilizzando il programma "Power and Sample Size", sviluppato dai professori William Dupont e Dale Plummer, disponibile sul sito web del Dipartimento di Biostatistica della Vanderbilt University di Nashville, Tennessee. I dati sono stati analizzati utilizzando il programma "R" ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) con l'utilizzo del pacchetto "R-commander" e del plug-in "EZR"<sup>104-107</sup>. Le differenze fra variabili continue indipendenti sono state analizzate utilizzando il test T di Student, le variabili ordinate categoriche con una distribuzione non normale sono state analizzate usando il test di Mann-Whitney U e le variabili nominali con il test esatto di Fisher's exact o il test Chi quadro. Il punteggio del dolore è stato analizzato come una variabile categorica sia considerando la distribuzione da 0 a 10, sia categorizzandolo in dolore lieve, moderato e grave<sup>77</sup>, considerando un punteggio di 0 come assenza di dolore, da 1 a 3 come dolore lieve, da 4 a 6 come moderato e da 7 a 10 come grave.

## Risultati

I pazienti inclusi nello studio sono stati 2536, 1262 (49,8%) casi e 1274 (50,2%) controlli. L'età media della popolazione complessiva è di 5 anni (0-15 anni) con una deviazione standard (DS) di 4,5 anni e un range interquartile (IQR 25-75) di 1-8 anni. L'età media del gruppo di controllo è di 5 anni (DS 4,6) mentre nel gruppo post intervento è di 5,1 anni (DS 4,5), risultando quindi omogenei fra loro.

Il dolore è stato valutato più frequentemente nel gruppo post intervento sia al triage che durante la visita medica che al momento della dimissione. In particolare al momento del triage la percentuale di pazienti con almeno una valutazione del dolore è salita dal 32,5% al 99,7%; un incremento della percentuale di valutazione si è rilevato anche durante la valutazione medica (dal 20% al 24%) e al momento della dimissione del paziente (dal 3% al 7%) (figura 6).

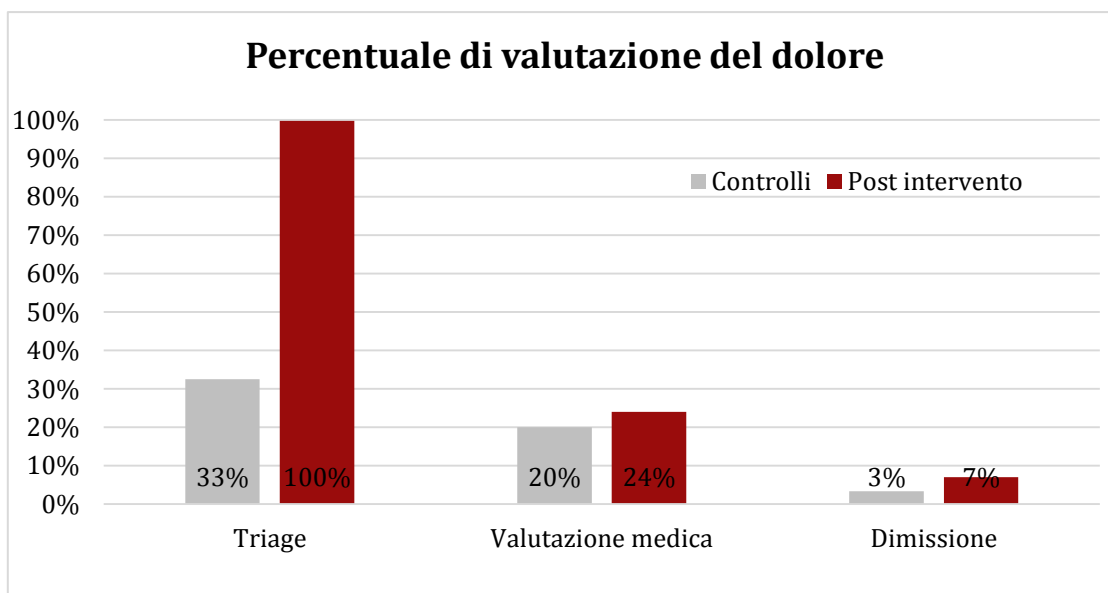


FIGURA 6: PERCENTUALE DI PAZIENTI VALUTATI PER DOLORE AL TRIAGE, DURANTE LA VISITA MEDICA ED ALLA DIMISSIONE

Al momento del triage il dolore è stato registrato per 416 (32,5%) bambini nel gruppo di controllo, mentre è stato registrato per 1258 (99,7%) bambini nel gruppo post intervento. Considerando questi due gruppi di pazienti, i bambini che riferivano nessun dolore (ovvero un punteggio di 0) sono il 33,4% dei controlli e il 39,5% nel gruppo post intervento. La differenza nella stratificazione del dolore è statisticamente significativa ( $p < 0,01$ ), sia considerando la distribuzione 0-10 che la distribuzione in lieve-moderato-grave (figura 7).

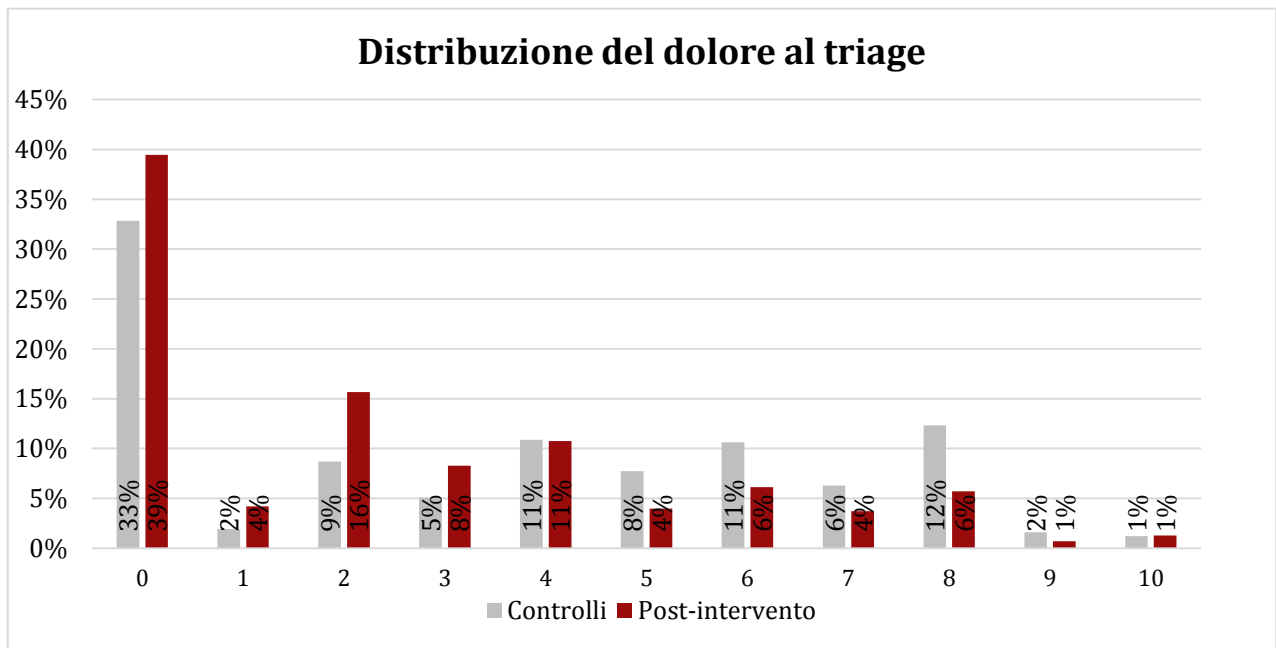


FIGURA 7: DISTRIBUZIONE DEL DOLORE AL TRIAGE

In particolare nel gruppo di controllo 211 (50,7%) bambini riferivano un dolore >3; fra questi 69 (32,7%) hanno ricevuto un farmaco analgesico immediatamente al momento del triage, 7 (3,3%) rifiutavano la terapia proposta, 22 (10,4%) avevano già assunto analgesici a domicilio; 113 (53,6%) pazienti quindi non hanno ricevuto alcun farmaco analgesico. Nel gruppo post intervento, 406 (32,3%) bambini riferivano un dolore >3; di questi 104 (25,6%) hanno ricevuto un trattamento farmacologico, 4 (1%) rifiutavano la terapia proposta, 50 (12,3%) avevano già assunto un analgesico a domicilio; pertanto 248 (61,1%) pazienti non sono stati trattati. Considerando l'intera permanenza del paziente in Pronto Soccorso, nel gruppo di controllo 103 pazienti su 211 (48,8%) sono stati trattati, mentre nel gruppo post intervento questo accadeva per 162 pazienti su 406 (39,9%).

La percentuale dei pazienti trattati in triage risulta inferiore nel gruppo post intervento, anche se tale differenza non risulta essere statisticamente significativa ( $p=0,078$ ). Anche considerando la somministrazione di analgesici durante l'intera permanenza in PS, la percentuale di trattamento risulta inferiore nel gruppo post intervento rispetto al controllo, raggiungendo la significatività ( $p=0,048$ ) (figura ).

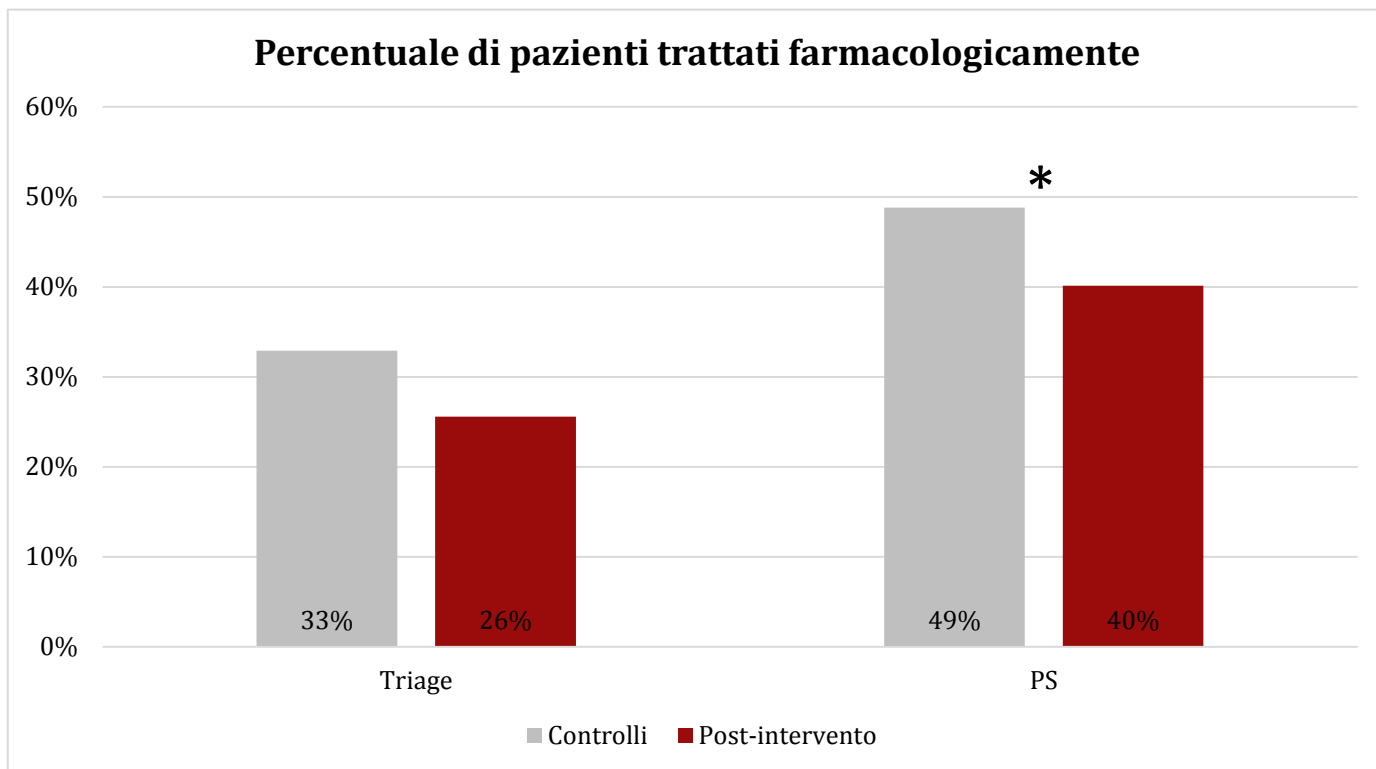


FIGURA 8: PERCENTUALE DI PAZIENTI CON DOLORE MODERATO E GRAVE TRATTATI FARMACOLOGICAMENTE

Fra i bambini con almeno una valutazione del dolore, 486/1674 (29%) sono stati successivamente rivalutati: 160/416 (38,5%) nel gruppo di controllo e 326/1258 (25,9%) nel gruppo post intervento. La differenza fra i due gruppi risulta statisticamente significativa ( $p < 0,01$ ).



## Fase 2

### Obiettivo

Scopo della seconda fase del progetto, è valutare la ricaduta dell'aumento del personale con conseguente riduzione del carico di lavoro per operatore e migliore organizzazione e divisione del lavoro; inoltre vogliamo valutare l'effetto della formazione del personale stesso in termini di percentuale di somministrazione di analgesici al momento del triage e di rivalutazione del dolore stesso durante la permanenza in PS.

Nel corso dei mesi di maggio e giugno 2017 è stato possibile presso la Nostra Clinica aumentare il numero del personale infermieristico impiegato nel servizio di PS; in particolare nei turni diurni è stato possibile impiegare due infermiere, anziché una come in precedenza (due infermiere nel turno mattutino, due nel turno pomeridiano ed una nel turno notturno), consentendo così di poter dedicare un operatore esclusivamente al triage mentre il secondo si occupa della gestione dei pazienti in osservazione e del supporto al medico in caso di necessità di procedure; ciò ha permesso quindi di ridurre il carico di lavoro per ogni operatore e di razionalizzare l'attività lavorativa all'interno del PS stesso. In concomitanza con questo incremento del personale, la nostra Clinica Pediatrica ha partecipato ad un progetto di formazione del Gruppo di Studio PIPER denominato "formazione PIPER". Tale programma di formazione consiste in una peer-education basata su una serie di presentazioni standardizzate inerenti la valutazione e la gestione del dolore sia al momento del triage, che durante l'esecuzione di alcune procedure dolorose con particolare attenzione ad alcune categorie di pazienti, in particolare i pazienti affetti da drepanocitosi e i pazienti con ritardo cognitivo e difficoltà comunicative. La formazione è stata tenuta da tre istruttori (un pediatra, un medico in formazione ed un'infermiera) ed ha riguardato tutto il personale sia medico che infermieristico. La formazione si è svolta in piccoli gruppi in modo da facilitare la discussione e la partecipazione di tutto il personale compatibilmente con la turnistica. Ogni incontro aveva la durata di circa 3 ore ed i contenuti erano gli stessi ad ogni incontro; era inoltre prevista una verifica dell'apprendimento al termine di ogni singolo incontro, in modo da evidenziare immediatamente alcuni punti non chiari e ridiscuterne immediatamente.

La nostra ipotesi è che la formazione dedicata del personale, in particolare svolta fra pari, e la riduzione del carico di lavoro sul singolo operatore possano permettere una miglior gestione del sintomo dolore con una maggior percentuale di trattamento nei pazienti con dolore >3.

## Materiali e metodi

Per valutare la nostra ipotesi abbiamo disegnato uno studio retrospettivo, caso-controllo. Abbiamo utilizzato i dati raccolti nella prima fase del progetto durante il mese di gennaio 2017, considerandoli come il nuovo gruppo di controllo. Per valutare l'efficacia dell'intervento abbiamo quindi raccolto retrospettivamente i dati relativi agli accessi in PS nel mese di settembre 2017.

Sono stati inclusi tutti i bambini di età inferiore ai 16 anni accedenti al PS pediatrico.

Sono stati esclusi i pazienti che hanno richiesto un'osservazione superiore alle 12 ore, quelli condotti presso il PS da parte dei servizi territoriali dell'emergenza e quelli che non hanno fornito il consenso all'utilizzo dei dati per scopi di ricerca. I bambini condotti dai servizi dell'emergenza sono stati esclusi per evitare il possibile BIAS legato alla valutazione ed al trattamento del dolore già effettuato durante il trasporto in ospedale; i bambini trattenuti in osservazione per lunghi periodi di tempo sono stati esclusi in quanto durante l'osservazione in PS è prevista la compilazione di documentazione aggiuntiva che prevede anche la valutazione del dolore, influenzando quindi l'atteggiamento dell'operatore; il consenso al trattamento dei dati è stato desunto valutando il modulo di consenso alla Privacy che ogni paziente è tenuto a compilare al primo accesso presso il nostro ospedale. Tale modulo prevede l'esplicita autorizzazione all'utilizzo dei dati e delle immagini raccolte per successivi scopi di ricerca; in caso di rifiuto del consenso o di mancata esplicito consenso, il paziente veniva escluso dallo studio.

Abbiamo raccolto i dati relativi all'età, valutazione e rivalutazione del dolore al momento del triage e durante l'attesa, all'assunzione di farmaci analgesici a domicilio nelle ore precedenti all'accesso, alla somministrazione di analgesici. Per ogni paziente abbiamo inoltre registrato data e ora di accettazione, di valutazione del dolore, di trattamento e di presa in carico da parte del medico. La presenza di dolore superiore a 3 è stata considerata come indicazione al trattamento farmacologico. L'assenza di valutazione o di trattamento riportati nella documentazione, sono stati considerati come valutazione o trattamento non eseguito.

Abbiamo stimato la numerosità campionaria sulla base dei dati disponibili in letteratura (Corwin et al)<sup>108</sup>. Tale lavoro ha dimostrato un miglioramento della percentuale dei pazienti trattati in seguito a formazione dal 34% al 50%. Secondo questi dati abbiamo calcolato che saranno necessari 198 casi e 198 controlli per essere in grado di rifiutare l'ipotesi nulla che la percentuale di trattamento sia uguale tra casi e controlli con potere 0,9. L'errore di tipo I ammesso è 0,05. La numerosità campionaria si riferisce ai pazienti con dolore superiore a 3, ovvero quella categoria di

pazienti per cui vi è indicazione a somministrare una terapia analgesica farmacologica. Poiché i dati già raccolti per la fase uno soddisfano ampiamente la numerosità campionaria, abbiamo provveduto a raccogliere i dati per il gruppo post intervento procedendo ad esaminare consecutivamente tutti i referti dei pazienti a partire dal primo settembre 2017 fino ad ottenere una numerosità per il gruppo post intervento di circa 250 casi.

La numerosità campionaria è stata calcolata utilizzando il programma "Power and Sample Size", sviluppato dai professori William Dupont e Dale Plummer, disponibile sul sito web del Dipartimento di Biostatistica della Vanderbilt University di Nashville, Tennessee. I dati sono stati analizzati utilizzando il programma "R" ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) con l'utilizzo del pacchetto "R-commander" e del plug-in "EZR"<sup>104-107</sup>. Le differenze fra variabili continue indipendenti sono state analizzate utilizzando il test T di Student, le variabili ordinate categoriche con una distribuzione non normale sono state analizzate usando il test di Mann-Whitney U e le variabili nominali con il test esatto di Fisher's exact o il test Chi quadro.

## Risultati

Sono stati valutati i referti di 2212 pazienti, 1262 (57%) nel gruppo dei controlli e 950 (43%) nel gruppo post intervento.

Prendendo in considerazione la valutazione delle percentuali di trattamento, considerando esclusivamente i pazienti con dolore >3, i pazienti con dolore di tale intensità risultavano essere 406 (32,2%) nel gruppo di controllo e 251 (26,4%) nel gruppo post intervento.

Fra i 406 pazienti del gruppo di controllo, 50 (12,3%) avevano già ricevuto un analgesico a domicilio e 4 (1%) rifiutava la terapia proposta; 104 (25,6%) ricevevano una terapia analgesica al momento del triage mentre 248 (61,1%) non ricevevano alcun trattamento farmacologico. Nel gruppo post intervento, sui 251 pazienti con dolore superiore a 3, 24 (9,6%) avevano ricevuto un trattamento a domicilio e 17 (6,7%) rifiutava la terapia proposta; 94 (37,5%) riceveva un trattamento farmacologico al triage, mentre 116 (46,2%) risultavano non trattati. L'aumento della percentuale di trattamento durante il triage risulta essere statisticamente significativo ( $p < 0,01$ ) (figura 9).

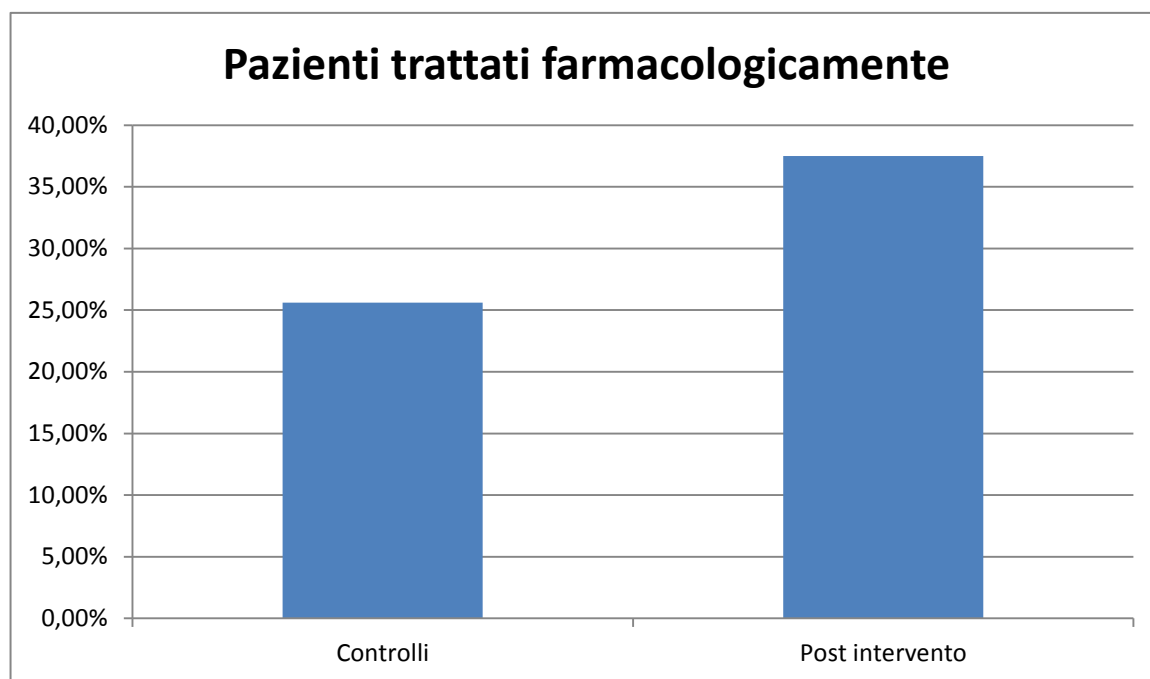


FIGURA 9: PERCENTUALE DI PAZIENTI CON DOLORE >3 TRATTATI FARMACOLOGICAMENTE IN TRIAGE

Per quanto riguarda le percentuali di rivalutazione del sintomo dolore, nel gruppo di controllo 760 pazienti (60,2%) riferivano presenza di dolore di qualunque intensità; fra questi 274 (36,1%) venivano rivalutati in un secondo

momento durante la permanenza in PS. Nel gruppo post intervento, il dolore era presente in 489 (51,5%) pazienti e 345 (70,5%) venivano successivamente rivalutati per verificare l'andamento del sintomo ( $p < 0,01$ ).

Considerando il sottogruppo dei pazienti con dolore  $> 3$ , ovvero con dolore moderato o grave, la percentuale di pazienti rivalutati per il sintomo durante la permanenza in PS passava dal 48,3% del gruppo di controllo all'81,2% del gruppo post intervento ( $p < 0,01$ ). L'incremento della percentuale di pazienti rivalutati si conferma anche nell'ulteriore sottogruppo dei pazienti che hanno ricevuto una terapia farmacologica, passando dal 39,4% del gruppo di controllo all'84% del gruppo post intervento (figura 10).

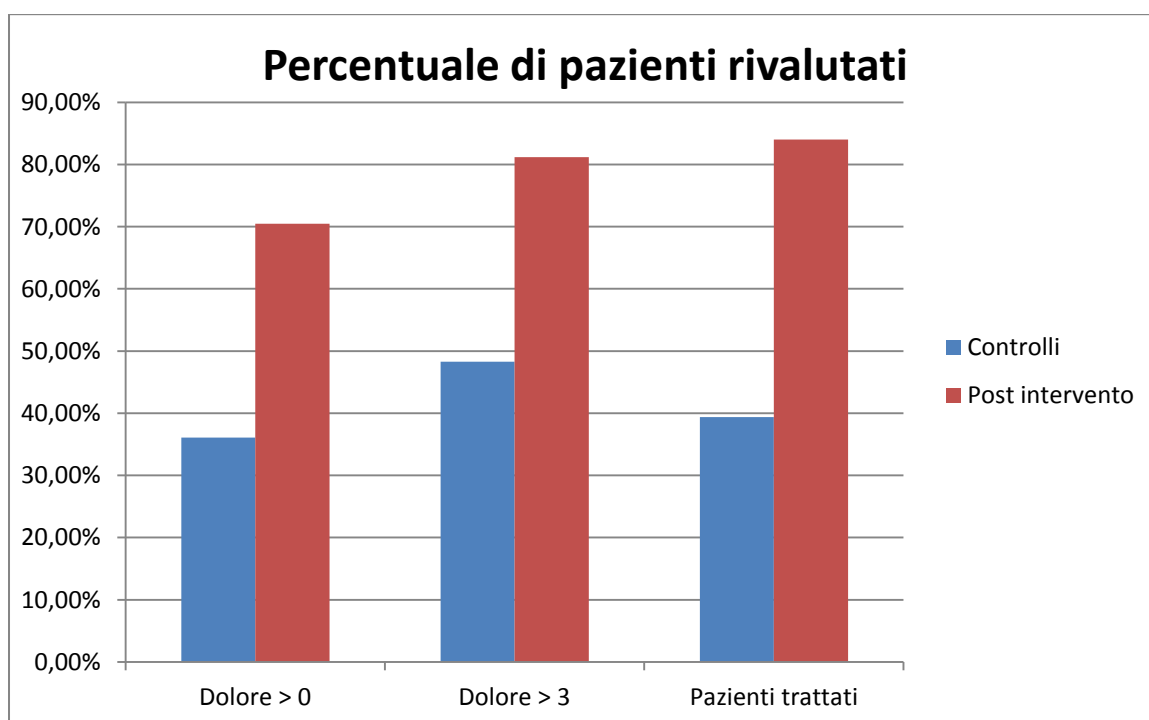


FIGURA 10: PERCENTUALE DI PAZIENTI CON RIVALUTAZIONE DEL DOLORE

Per quanto riguarda i pazienti che non hanno ricevuto alcun trattamento farmacologico pur essendo indicato, l'analisi dei tempi di attesa (ovvero il tempo intercorrente tra l'accettazione al triage e l'inizio della visita medica) ha mostrato che nel gruppo di controllo, dei 248 pazienti con dolore non trattato, 56 (22,6%) hanno atteso un massimo di 10 minuti prima della presa in carico da parte del medico, 117 (47,2%) ha atteso 20 minuti o meno, 150 (60,5%) hanno atteso massimo 30 minuti. Nel gruppo post intervento le percentuali sono analoghe con 44 pazienti (37,9%) con attese pari o inferiori ai 10 minuti, 75 (64,7%) ai 20 minuti e 90 (77,6%) ai 30 minuti (figura 11).

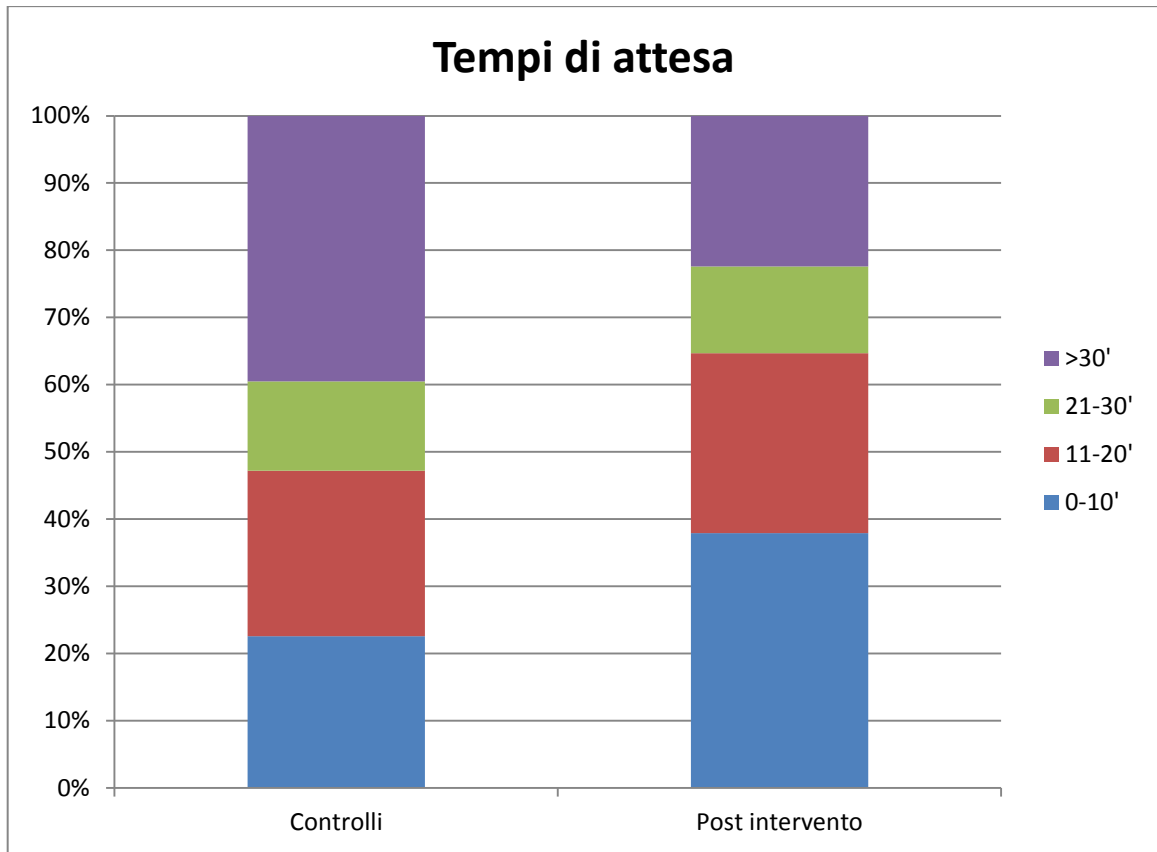


FIGURA 11: TEMPI DI ATTESA DEI PAZIENTI CON DOLORE >3 NON TRATTATI IN TRIAGE

## Fase 3

### Obiettivo

Scopo della terza fase del progetto è valutare la ricaduta della creazione e dell'implementazione di un protocollo di autonomia infermieristica sulla percentuale di somministrazione di analgesici al momento del triage e sulla riduzione dell'intervallo di tempo intercorrente fra l'accesso in PS ed il trattamento del dolore quando presente.

La nostra ipotesi è che la presenza di un protocollo di Nurse Initiated Analgesia, rendendo autonomo e tutelato il personale infermieristico nella somministrazione di analgesici di prima linea, possa migliorare la percentuale e la precocità del trattamento farmacologico ove indicato, riducendo l'attesa del paziente nell'ottenere un farmaco analgesico.

### Il nostro protocollo

Nell'autunno del 2017 è stato elaborato un protocollo di gestione infermieristica del dolore in triage pediatrico che definisce le modalità e le responsabilità nella valutazione e gestione del dolore nei bambini afferenti al Pronto Soccorso della Clinica Pediatrica. Il protocollo è stato elaborato secondo le linee guida internazionali e secondo le raccomandazioni italiane; alla sua stesura ha collaborato sia il personale medico che infermieristico. Obiettivo del protocollo è rendere indipendente l'infermiere di triage nella somministrazione di analgesici di prima linea (paracetamolo ed ibuprofene). Secondo il protocollo l'infermiere di triage, in assenza di criticità dei parametri vitali, in presenza di dolore valuterà lo stesso secondo la scala più idonea per età e collaborazione del paziente e lo classificherà come dolore lieve, moderato o grave. In caso di dolore lieve ( $\leq 3$ ) attuerà un intervento non farmacologico e rivaluterà il paziente entro 60 minuti, per monitorizzare il sintomo. In caso di dolore moderato ( $>3$  e  $<7$ ) avvierà trattamento analgesico. In caso di dolore grave ( $\geq 7$ ) informerà il personale medico per una più rapida presa in carico del paziente o per valutare una eventuale diversa terapia antalgica.

Nel caso il paziente riferisca dolore moderato, l'infermiere valuterà la presenza di controindicazioni alla somministrazione dei farmaci in oggetto. Tali criteri comprendono: paziente in codice rosso o giallo al termine del triage, paziente con età  $<3$  mesi, paziente con anamnesi positiva per assunzione di farmaci (terapie sia croniche che acute), paziente affetto da anemia falciforme. Nel caso in cui il paziente presenti uno dei precedenti criteri di esclusione il caso andrà discusso con il medico.

Nel caso il paziente non presenti nessuno dei precedenti criteri di esclusione, l'infermiere proporrà al tutore del bambino ed al bambino stesso una terapia analgesica, raccoglierà l'autorizzazione orale da parte del genitore (o tutore del paziente) alla somministrazione e procederà ad ulteriore approfondimento anamnestico, valutando la presenza di allergie al paracetamolo, l'assunzione dello stesso nelle precedenti 4 ore o l'anamnesi positiva per patologia epatica. In caso di risposta negativa l'infermiere provvederà a somministrare al paziente paracetamolo secondo il dosaggio riportato nelle schede tecniche dei farmaci allegate al protocollo. Nel caso il paziente sia allergico o abbia assunto da meno di 4 ore del paracetamolo, verrà considerata la possibilità di somministrare ibuprofene. Tale terapia non potrà essere effettuata autonomamente dall'infermiere di triage qualora il bambino abbia assunto ibuprofene da meno di 6 ore, sia allergico all'ibuprofene o ad altri FANS, presenti storia di disturbi della coagulazione o storia di sanguinamenti, abbia effettuato interventi chirurgici nei precedenti 14 giorni, abbia un'anamnesi positiva per patologie gastriche o renale, presenti segni o sintomi di varicella, presenti un refill >2 o abbia segni di disidratazione. In caso di assenza di tutte le precedenti controindicazioni, l'infermiere provvederà a somministrare al paziente ibuprofene secondo il dosaggio riportato nelle schede tecniche dei farmaci allegate al protocollo. Dopo la somministrazione di qualunque terapia analgesica è prevista la rivalutazione del paziente entro 60 minuti, qualora il paziente non abbia già avuto accesso alla visita medica. In caso di mancato miglioramento del sintomo dolore, l'infermiere riferirà il caso al medico per eventuali ulteriori terapie o per una più rapida presa in carico. Qualunque valutazione/rivalutazione effettuata e terapia somministrata andrà registrata da parte dell'infermiere sulla scheda di triage nell'apposito campo, specificando l'orario in cui sono state effettuate.

Il protocollo è espresso in forma semplificata grazie a un algoritmo di gestione del dolore ed è completato dalle schede tecniche e posologiche dei farmaci. È inoltre specificato quali azioni intraprendere in caso di reazione avversa.

Il protocollo è stato valutato ed approvato dalla Direzione Sanitaria dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine ed è diventato operativo a decorrere dal 1 gennaio 2018. Il personale è stato informato sull'applicazione del protocollo mediante comunicazione diretta tramite e-mail aziendale e attraverso la presenza di materiale informativo (algoritmo decisionale, schede posologiche dei farmaci) nell'ambulatorio di triage.



## Materiali e metodi

Per valutare la nostra ipotesi abbiamo disegnato uno studio retrospettivo, caso-controllo. Abbiamo utilizzato i dati raccolti nella seconda fase del progetto durante il mese di settembre 2017, considerandoli come il nuovo gruppo di controllo. Per valutare l'efficacia dell'intervento abbiamo quindi raccolto retrospettivamente i dati relativi agli accessi in PS nel mese di febbraio 2018, in modo che tutto il personale fosse venuto a conoscenza dell'approvazione del protocollo.

Sono stati inclusi tutti i bambini di età inferiore ai 16 anni accedenti al PS pediatrico.

Sono stati esclusi i pazienti che hanno richiesto un'osservazione superiore alle 12 ore, quelli condotti presso il PS da parte dei servizi territoriali dell'emergenza, quelli cui era stato attribuito codice colore rosso o giallo e quelli che non hanno fornito il consenso all'utilizzo dei dati per scopi di ricerca. I bambini condotti dai servizi dell'emergenza sono stati esclusi per evitare il possibile BIAS legato alla valutazione ed al trattamento del dolore già effettuato durante il trasporto in ospedale; i bambini trattenuti in osservazione per lunghi periodi di tempo sono stati esclusi in quanto durante l'osservazione in PS è prevista la compilazione di documentazione aggiuntiva che prevede anche la valutazione del dolore, influenzando quindi l'atteggiamento dell'operatore; il consenso al trattamento dei dati è stato desunto valutando il modulo di consenso alla Privacy che ogni paziente è tenuto a compilare al primo accesso presso il nostro ospedale. Tale modulo prevede l'esplicita autorizzazione all'utilizzo dei dati e delle immagini raccolte per successivi scopi di ricerca; in caso di rifiuto del consenso o di mancata esplicito consenso, il paziente veniva escluso dallo studio.

Abbiamo raccolto i dati relativi all'età, valutazione e rivalutazione del dolore al momento del triage e durante l'attesa, all'assunzione di farmaci analgesici a domicilio nelle ore precedenti all'accesso, alla somministrazione di analgesici (principio attivo e dosaggio). Per ogni paziente abbiamo inoltre registrato data e ora di accettazione, di valutazione del dolore, di trattamento e di presa in carico da parte del medico. La presenza di dolore superiore a 3 è stata considerata come indicazione al trattamento farmacologico. L'assenza di valutazione o di trattamento riportati nella documentazione, sono stati considerati come valutazione o trattamento non eseguito.

Abbiamo stimato la numerosità campionaria sulla base dei dati disponibili in letteratura (Boyd et al)<sup>100</sup>. Tale lavoro ha dimostrato un miglioramento della percentuale dei pazienti trattati in seguito all'istituzione di un protocollo di autonomia infermieristica dal 20.5% al 34%. Secondo questi dati abbiamo calcolato che saranno necessari 242 casi e

242 controlli per essere in grado di rifiutare l'ipotesi nulla che la percentuale di trattamento sia uguale tra casi e controlli con potere 0,9. L'errore di tipo I ammesso è 0,05. Poiché i dati già raccolti per la seconda fase soddisfano la numerosità campionaria, abbiamo provveduto a raccogliere i dati per il gruppo post intervento procedendo ad esaminare consecutivamente tutti i referti dei pazienti a partire dal primo febbraio 2018 fino ad ottenere una numerosità per il gruppo post intervento di circa 250 casi.

La numerosità campionaria è stata calcolata utilizzando il programma "Power and Sample Size", sviluppato dai professori William Dupont e Dale Plummer, disponibile sul sito web del Dipartimento di Biostatistica della Vanderbilt University di Nashville, Tennessee. I dati sono stati analizzati utilizzando il programma "R" ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) con l'utilizzo del pacchetto "R-commander" e del plug-in "EZR"<sup>104-107</sup>. Le differenze fra variabili continue indipendenti sono state analizzate utilizzando il test T di Student, le variabili ordinate categoriche con una distribuzione non normale sono state analizzate usando il test di Mann-Whitney U e le variabili nominali con il test esatto di Fisher's exact o il test Chi quadro.

## Risultati

Sono stati valutati 2035 pazienti, 950 nella fase pre-protocollo e 1085 nella fase post-protocollo. Di questi sono stati inclusi 506 pazienti con dolore >3, 251 prima del protocollo (controlli, 49,6%), 255 dopo il protocollo (casi, 50,4%).

Su 506 pazienti totali 192 hanno ricevuto un trattamento analgesico farmacologico in triage (37,9%). Nel gruppo pre-protocollo su 251 pazienti, 94 (37,5%) hanno ricevuto una terapia farmacologica, 17 (6,8%) hanno rifiutato la terapia, 24 (9,6%) avevano ricevuto un farmaco a domicilio nelle precedenti 6 ore, mentre 116 (46,2%) non hanno ricevuto alcuna terapia farmacologica. Nel gruppo post-protocollo su 255 pazienti, 98 (38,4%) hanno ricevuto una terapia farmacologica, 6 (2,4%) hanno rifiutato la terapia, 31 (12,2%) avevano ricevuto un farmaco a domicilio nelle precedenti 6 ore, 120 (47%) non hanno ricevuto terapia farmacologica (*figura 12*).

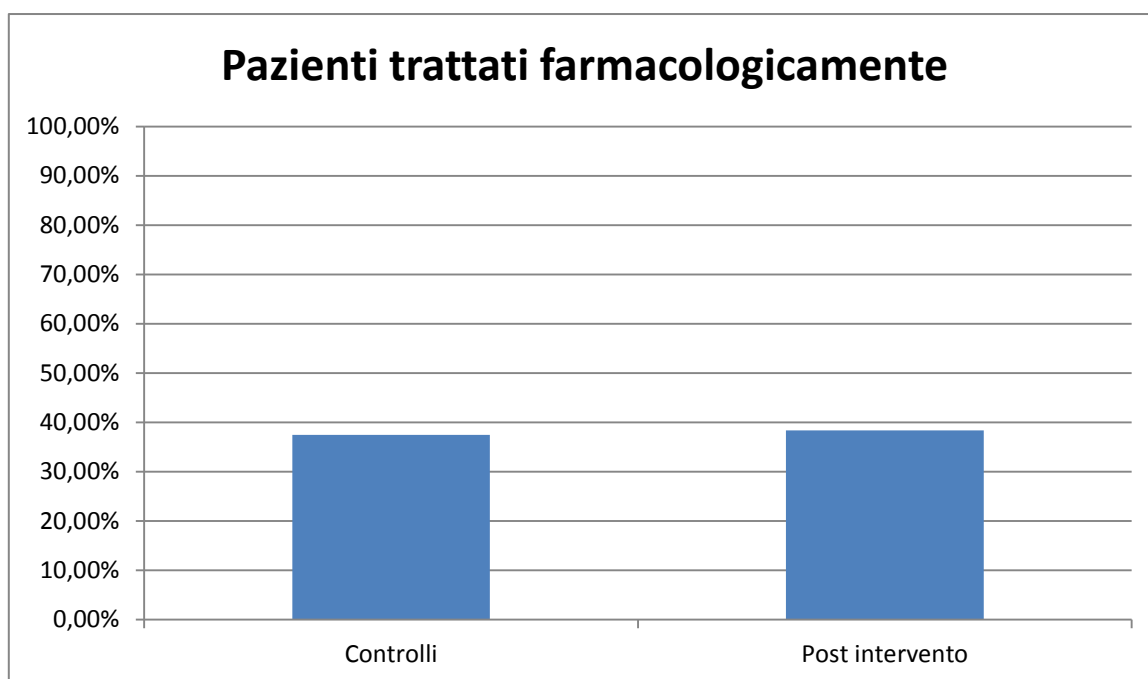


FIGURA 12: PERCENTUALE DI PAZIENTI CON DOLORE >3 TRATTATI FARMACOLOGICAMENTE IN TRIAGE

Nel gruppo di controllo, fra i 116 che non hanno ricevuto una terapia in triage, 44 (37,9% dei non trattati) sono stati presi in carico dal medico entro 10 minuti di attesa, 75 (64,6% dei non trattati) entro 20 minuti, 90 (77,6% dei non trattati) entro 30 minuti di attesa. Nel gruppo post intervento, fra i 120 che non hanno ricevuto una terapia in triage, 43 (35,8% dei non trattati) sono stati presi in carico dal medico entro 10 minuti di attesa, 74 (61,7% dei non trattati) entro 20 minuti, 86 (71,6% dei non trattati) entro 30 minuti di attesa.

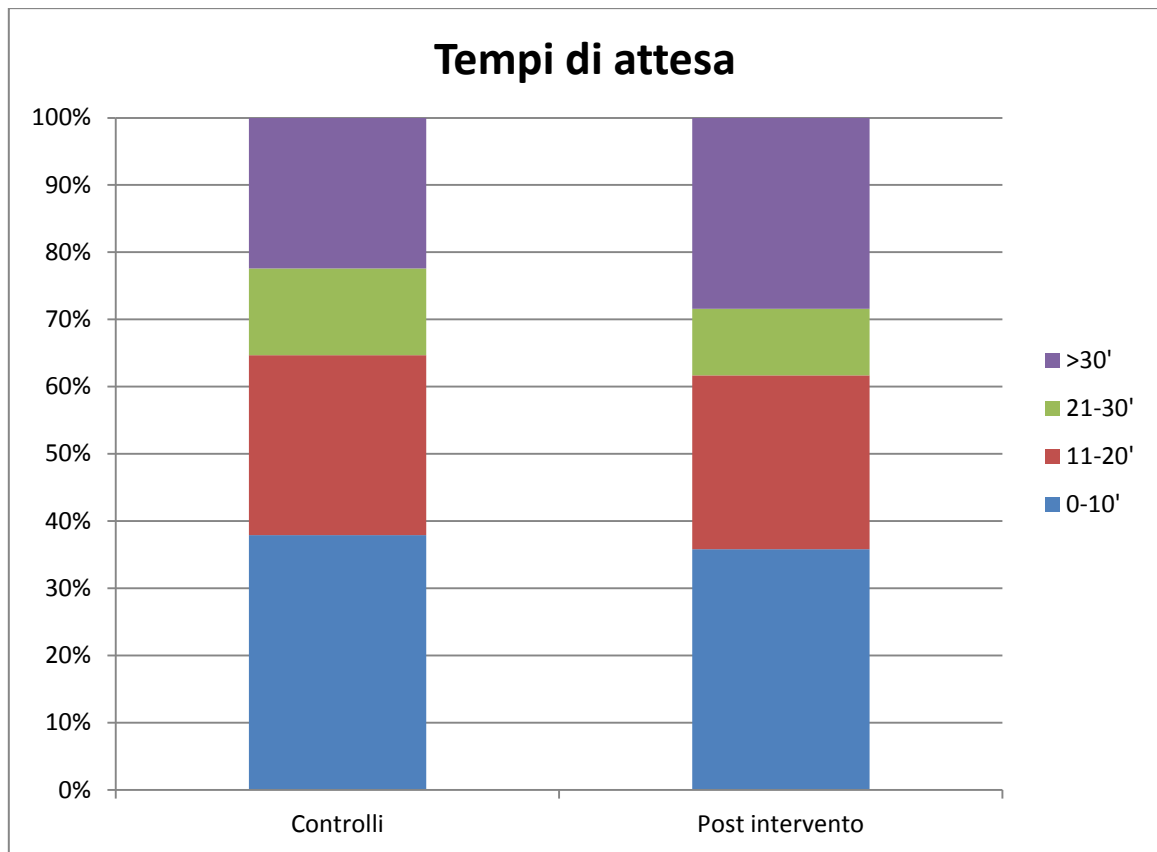


FIGURA 13: TEMPI DI ATTESA DEI PAZIENTI CON DOLORE >3 NON TRATTATI IN TRIAGE

Il tempo necessario per la somministrazione di un analgesico (inteso come l'intervallo di tempo tra l'arrivo in triage e la somministrazione dell'analgesico) prima dell'avvio del protocollo di trattamento aveva una mediana di 5 minuti (IQR 2-9 min); l'intervallo di tempo dopo l'avvio del protocollo risultava ugualmente di 5 minuti (IQR 1.5-7 min) (p=0.336).

## Discussione

### Fase 1

Nella prima fase abbiamo valutato l'effetto della valutazione obbligatoria del dolore al momento dell'accettazione del paziente. Nel gruppo post intervento si riscontrava, come prevedibile, la presenza di una prima valutazione del dolore nella totalità dei pazienti, indiscutibilmente legata all'inserimento obbligatorio richiesto dal software per terminare la procedura di accettazione del paziente. Abbiamo però riscontrato un aumento delle percentuali di valutazione più elevate anche durante la valutazione medica ed al momento della dimissione. Questo incremento non è imputabile ad alcuna valutazione obbligatoria da parte del software, ma ipotizziamo che lo score algometrico raccolto al triage e riportato sulla scheda elettronica di ogni paziente, possa aver richiamato l'attenzione degli operatori verso la presenza del sintomo anche durante la restante permanenza del paziente in PS. La percentuale di valutazione rimane comunque subottimale, anche se in miglioramento rispetto ai dati italiani precedentemente riportati in letteratura da Benini et al<sup>6</sup>; nel nostro studio il miglioramento risulta particolarmente evidente durante la valutazione medica (20% vs 12%).

La valutazione obbligatoria del dolore ci ha permesso di identificare un maggior numero di pazienti senza dolore o con dolore lieve. Questa differenza può essere attribuibile all'espressione del bambino che potrebbe aver influenzato la valutazione del dolore nel gruppo di controllo: un bambino visibilmente sofferente richiama più facilmente l'attenzione dell'operatore nei confronti del sintomo, mentre di fronte a un bambino con un aspetto tranquillo e non sofferente l'operatore è più portato a non indagare la presenza e l'entità del dolore.

La valutazione obbligatoria del dolore ha permesso di individuare, in un solo mese 494 pazienti con dolore in più rispetto alla valutazione operatore-dipendente: 293 con dolore lieve, 144 con dolore moderato e 57 con dolore gravi. Estendendo questo dati su un intero anno di attività, significa quasi 6000 pazienti sofferenti non valutati in un anno, ovvero quasi 1/3 di tutti i pazienti afferenti. Considerando solo i pazienti con dolore moderato o grave (ovvero coloro per cui è indicato un trattamento farmacologico), i pazienti persi sarebbero oltre 2400, più del 10% di tutti i pazienti. Risulta quindi evidente come la valutazione obbligatoria del dolore possa essere uno strumento efficace nell'identificare i pazienti sofferenti che necessitano di una presa in carico anche per questa sintomatologia.

Nonostante il netto miglioramento nella valutazione del dolore, abbiamo riscontrato percentuali di trattamento sovrapponibili al triage e addirittura inferiori durante la restante permanenza in PS. Nonostante sia stato

individuato un maggior numero di pazienti sofferenti, questo non si è tradotto in una maggior percentuale di trattamento. Analogo risultato emerge anche nello studio condotto da Boyd<sup>100</sup> dove venivano confrontate le percentuali di trattamento fra tre gruppi: uno senza valutazione obbligatoria del dolore e terapia prescritta esclusivamente da parte del medico, uno con valutazione obbligatoria e prescrizione medica ed uno con valutazione obbligatoria ed autonomia infermieristica. Anche in questo caso la valutazione obbligatoria del dolore non si traduceva in un aumento della percentuale di pazienti trattati. I lavori pubblicati da Sturesson e colleghi<sup>109,110</sup> hanno valutato la ricaduta di una valutazione obbligatoria del dolore al momento del triage, sebbene su una coorte di pazienti adulti e limitatamente a pazienti con traumi muscoloscheletrici. In questi lavori emergeva come la valutazione obbligatoria consentiva una maggior percentuale di pazienti valutati, ovviamente, ma anche una maggior percentuale di pazienti trattati per dolore; per quanto riguarda la rivalutazione dei pazienti trattati, non si assisteva a modifiche. Va detto però che in questo caso i pazienti erano adulti ed in particolare accedevano in PS per traumatologia muscoloscheletrica, quindi per problematiche che più facilmente richiamano l'attenzione alla presenza e alla gestione del dolore. I risultati emergenti dallo studio di Jadav del 2009<sup>111</sup>, seppur condotto in un PS misto e non esclusivamente pediatrico, sono sostanzialmente sovrapponibili al nostro, con una valutazione obbligatoria del dolore che non si traduceva in aumento della terapia del dolore, ma al contrario ne mostrava una riduzione.

Per cercare delle possibili ragioni della riduzione della percentuale di trattamento, risultato inaspettato ma rilevante, abbiamo somministrato ad un campione di infermiere un questionario anonimo per approfondire le possibili ragioni relative sia alle basse percentuali di valutazione con il "vecchio" software, sia relative alle basse percentuali di trattamento. In merito al primo punto venivano riportate come possibili motivazioni di un mancata valutazione del dolore, l'aspetto non sofferente del bambino, l'assenza di dolore (score "0", indagato ma non registrato), un motivo di accesso non solitamente correlato a sintomatologia dolorosa (es: eruzione cutanea, febbre) o l'eccessivo affollamento del pronto soccorso che portava l'operatore a soprassedere su un sintomo giudicato differibile. In merito al secondo punto veniva riportata sia la possibile dimenticanza di una registrazione scritta della terapia somministrata, sia la non registrazione di eventuale rifiuto da parte del paziente o della somministrazione recente a domicilio di analgesici. Inoltre veniva riportata la frequente disomogeneità di comportamento da parte del team medico-infermieristico, sottolineando come a volte la possibilità della somministrazione autonoma di analgesici da parte dell'infermiere di triage fosse anche dipendente dalle preferenze del medico o dal diverso grado di autonomia dell'infermiere stesso.

Infine, la valutazione obbligatoria e routinaria del dolore può risultare paradossalmente controproducente, volendo semplificare in un mero valore numerico quello che in realtà è un sintomo complesso, spesso sfumato, qualitativamente variabile e con forti connotazioni emotive. Considerare il dolore come un parametro da registrare e non come un sintomo di cui farsi carico, lo sminuisce nell'attenzione degli operatori che potrebbero continuare ad operare sulla base della loro valutazione soggettiva della sofferenza del paziente, piuttosto che sul valore riferito<sup>112</sup>.

## Fase 2

Nella seconda fase abbiamo valutato l'effetto di una formazione capillare del personale assieme ad una riduzione del carico di lavoro per operatore e ad una razionalizzazione del lavoro stesso. Questi due interventi hanno portato ad un significativo incremento della percentuale di pazienti trattati passando dal 30% al 45%, così come per la percentuale di pazienti rivalutati che raggiungeva oltre l'80% dei pazienti con dolore moderato-grave.

Queste percentuali sono in linea con quanto dimostrato da Corwin<sup>108</sup>. I nostri risultati sono congrui anche con quanto dimostrato da Le May<sup>113</sup>; dal lavoro del gruppo canadese, infatti, emerge come una formazione anche breve (60-90 minuti) è risultata sufficiente per aumentare il tasso di documentazione del dolore del 30% e la percentuale di trattamento farmacologico dei pazienti di circa il 10%. Formazione multidisciplinare, elaborazione di linee guida e protocolli condivisi vengono frequentemente riconosciuti come efficaci dalla letteratura nel migliorare il tasso di trattamento analgesico: 13% nello studio di Decosterd<sup>114</sup>, 65% in quello di Yanuka<sup>115</sup>.

Per quanto riguarda l'influenza sull'adeguata gestione del dolore che ha il carico di lavoro, quest'ultimo è già stato ampiamente indicato dalla letteratura come una barriera significativa nella presa in carico del dolore dei pazienti, sia nella letteratura internazionale<sup>116-121</sup> che italiana<sup>5,6</sup>. In particolare lo studio di Benini et al<sup>6</sup> ha identificato come un rapporto fra n° di infermiere e n° di accessi annui (/10.000) maggiore di 4,45 risultati correlato positivamente con la percentuale di pazienti trattati per il dolore. Nella nostra realtà in seguito all'aumento del personale infermieristico, tale rapporto è passato da 2,5 a 3,5 grazie all'introduzione della seconda infermiera nei turni diurni a supporto dell'unica infermiera presente in precedenza, permettendo inoltre una migliore razionalizzazione del carico lavorativo (un'infermiera esclusivamente dedicata al triage ed ai pazienti in attesa, l'altra esclusivamente dedicata ai pazienti già presi in carico).

In questa fase dello studio ci siamo concentrati esclusivamente sul trattamento analgesico effettuato in triage e durante l'attesa, senza analizzare l'eventuale analgesia somministrata in un secondo tempo, dopo la presa in carico da parte del medico. Va notato come tra i pazienti non trattati in triage, in entrambi i gruppi del nostro studio, oltre il 60% nel gruppo di controllo e il 77% nel gruppo post-intervento sono stati valutati dal medico entro 30 minuti che è il limite temporale entro il quale il dolore deve essere valutato e trattato secondo le linee guida<sup>81</sup>.



### Fase 3

In questa terza fase abbiamo valutato l'impatto dell'adozione di un protocollo di autonomia infermieristica sulla percentuale di trattamento dei pazienti con dolore moderato e grave. Diversamente da quanto ci aspettavamo e da quanto descritto in letteratura<sup>14,100,101,122-124</sup>, i dati da noi raccolti non mostrano una differenza statisticamente significativa nella percentuale di pazienti trattati in triage.

Lo studio di Taylor<sup>101</sup>, il più simile al nostro, riportava un aumento delle percentuali di trattamento di oltre il 14%, con un aumento della quota di analgesici somministrata in prima battuta dall'infermiere di triage del 40% (3% vs 43,9%). La popolazione in oggetto sembra essere molto simile a quella del nostro studio, coinvolgendo bambini di età dai 5 ai 17 anni, con dolore >3 e con indicazione alla somministrazione di paracetamolo e ibuprofene, sebbene il setting sia leggermente diverso trattandosi di un PS misto (adulti + bambini) con personale condiviso e non dedicato esclusivamente alla pediatria. Nella nostra casistica non si è osservato un aumento analogo delle percentuali di trattamento.

Anche lo studio condotto da Boyd<sup>100</sup> sull'efficacia di un protocollo strutturato di valutazione del dolore e un protocollo di nurse initiated analgesia nel trattamento di bambini con dolore tra 4 e 6 mostrava sia un incremento delle percentuali di trattamento (dal 20,5% al 34%) che una riduzione del tempo necessario alla prima somministrazione del farmaco (da 138 a 47 minuti). Entrambi i risultati non hanno trovato analogo miglioramento della nostra casistica. Va comunque considerato che lo studio di Boyd si focalizzava sui pazienti con trauma agli arti ed adottava scale algometriche e criteri di trattamento diversi rispetto al nostro lavoro. Per quanto riguarda il tempo di analgesia nei pazienti trattati in triage nel gruppo pre e post protocollo è di 5 minuti, senza variazioni fra i due gruppi. Tra i pazienti non trattati in triage, in entrambi i gruppi del nostro studio, più del 70% sono stati valutati dal medico entro 30 minuti che è il limite temporale entro il quale il dolore deve essere valutato e trattato secondo le linee guida<sup>81</sup>.

Il mancato miglioramento atteso dall'intervento è verosimilmente da attribuire alle dinamiche ed all'organizzazione dell'attività del nostro PS pediatrico. In prima battuta è verosimile che nel nostro contesto, l'assenza di un protocollo di autonomia infermieristica non fosse una effettiva barriera alla somministrazione dei farmaci, nonostante avesse potuto rappresentare un impedimento dal punto di vista legale. Questo può essere attribuito sia alla presenza di un protocollo aziendale sulla valutazione del dolore, sia alle pratiche e alla formazione legata all'accreditamento JCI, sia alla formazione interna da noi eseguita nella seconda fase di questo studio; tutti questi

fattori possono aver contribuito alla diffusione della cultura del dolore ed all'attenzione al sintomo in oggetto, rendendo superflua da un punto di vista pratico l'implementazione di un protocollo di autonomia infermieristica. Anche la causa del mancato miglioramento dei tempi di somministrazione va ricercata all'interno dell'organizzazione e del flusso di lavoro del nostro PS. Quando somministrata, la terapia antalgica viene di norma fornita al paziente al momento del triage. Vista la consistente percentuale di pazienti valutati entro 30 minuti, va considerata la possibilità che la terapia analgesica, nei casi non trattati in triage, sia stata somministrata dopo la presa in carico da parte del medico, e quindi non presa in considerazione dal presente studio.

## Limiti

Il principale limite comune a tutte le fasi di questo studio deriva dalla sua natura retrospettiva e dalla metodologia di revisione della documentazione clinica. Nonostante la consapevolezza dei limiti degli studi retrospettivi, si è scelto comunque di percorrere questa metodologia, per due motivi principali: il primo è evitare l'effetto Hawthorne, ovvero evitare che la presenza fisica di un osservatore in triage ed in PS, inevitabile in uno studio dal disegno prospettico, potesse essa stessa influenzare l'operato dei sanitari; il secondo è valutare effettivamente la qualità dei dati riportati sulla documentazione, considerando come tutte le valutazioni e le terapie debbano essere obbligatoriamente (anche da un punto di vista legale) riportate dato che, semplificando il concetto, "ciò che non è stato scritto, non è stato fatto".

Comune a tutte le fasi dello studio è quindi la possibilità di un bias legato alla mancata registrazione sia della valutazione del dolore che del suo trattamento. Questo riguarda anche l'utilizzo di interventi analgesici di tipo non farmacologico come l'immobilizzazione di un arto o l'applicazione di ghiaccio locale nei traumi che spesso non sono riportati nella documentazione, oppure l'uso di anestetici locali come il LAT-gel (gel anestetico base di Lidocaina-Adrenalina-Tetracaina) sulle ferite, che a volte vengono applicati dopo una rapida valutazione della ferita da parte del medico, che pone l'indicazione all'applicazione. Inoltre non sono stati raccolti dati relativi alla patologia o al motivo di accesso in PS. Secondo le linee guida il dolore deve essere sempre valutato e trattato a prescindere dalla patologia, ma va considerato come in alcuni casi la terapia della patologia sottostante possa portare a risoluzione anche del sintomo doloroso. Per cui il non poter valutare l'uso di approcci non farmacologici o di terapie eziologiche può portare a sottostimare il trattamento del dolore. Infine la paura e l'ansia impattano frequentemente sullo scoring del dolore nei bambini. Per cui di fronte a un bambino visibilmente spaventato oppure con uno score soggettivo elevato a fronte di un aspetto non sofferente (per es WB = 8 ma FLACC = 3), l'infermiera di triage può aver optato per un iniziale trattamento non farmacologico, posticipando l'eventuale approccio farmacologico dopo una seconda valutazione.

Non sono stati raccolti dati identificativi degli operatori sanitari in servizio nel periodo dello studio e questo potrebbe rappresentare un potenziale bias dal momento che il personale impiegato in PS potrebbe essere diverso a causa della turnistica e dell'alternanza degli operatori con altre attività assistenziali (Day Hospital, Reparto, Ambulatori).

Per quanto riguarda i limiti specifici di ogni singola fase, mentre per il primo intervento è stato possibile raccogliere i dati di pazienti dello stesso periodo dell'anno (gennaio 2016 e gennaio 2017) in modo da minimizzare le

differenze della popolazione legate alla stagionalità della patologia pediatrica, tale selezione non è stata possibile per il secondo e terzo intervento. La diversa composizione della popolazione, della stagionalità della patologia e quindi dei motivi di accesso al PS potrebbe aver influenzato l'avvio di una terapia analgesica al momento del triage. Per esempio nel periodo estivo si assiste ad un picco di accessi per trauma che presentandosi spesso con una sofferenza visibile potrebbe aver attratto maggiormente l'attenzione degli operatori verso il dolore.

Per quanto riguarda i risultati della seconda fase non è inoltre possibile valutare in maniera disgiunta qual è il peso della formazione e qual è il peso della riduzione del carico lavorativo sulla percentuale di miglioramento. La formazione è stata effettuata in contemporanea con l'acquisizione di nuovo personale e di riorganizzazione del personale infermieristico, pertanto non è possibile capire quale frazione del miglioramento sia attribuibile all'aumento del personale e alla riduzione del rapporto n° infermiere/n° di accessi e quale alla formazione.

Infine nella seconda fase sono stati raccolti soltanto i dati relativi al triage. Poiché comunque oltre il 70% dei pazienti ha avuto accesso alla visita medica entro 30 minuti, ed oltre il 35% già entro i primi 10 minuti, non aver raccolto i dati relativi al trattamento effettuato dopo la visita medica potrebbe portare comunque a una sottostima delle percentuali di trattamento qualora questo fosse instaurato dopo l'accettazione da parte del medico.

La mancanza di dati relativi alla fase successiva alla presa in carico non appare essere un limite per quanto riguarda la terza parte dello studio, dal momento che questa riguardava in particolare l'efficacia di un protocollo dedicato esclusivamente al triage.

Tutti i limiti descritti possono aver portato ad una sottostima delle percentuali di trattamento del dolore nel nostro PS. Nonostante questo, è verosimile che le criticità elencate siano egualmente presenti in entrambi i gruppi, essendo per gran parte associate alla pratica clinica degli operatori. Pertanto, riteniamo che il risultato ottenuto mantenga comunque la sua rilevanza per la pratica clinica quotidiana.

Uno studio prospettico appositamente disegnato potrebbe risultare più efficace per l'individuazione delle specifiche cause della bassa percentuale di trattamento, in maniera da poter sviluppare programmi di implementazione specifici.

Va comunque nel disegno di uno studio prospettico la necessità di limitare al massimo l'influenza che la presenza di un osservatore potrebbe esercitare sulla performance del personale coinvolto. Inoltre sarebbe utile

valutare l'efficacia degli interventi nel tempo per valutare la caduta della performance a distanza e per stabilire la necessità di effettuare una formazione periodica di "ripasso" e di aggiornamento riguardo alla gestione del dolore.

## Conclusioni

Il presente lavoro ha evidenziato come gli interventi più efficaci per migliorare la gestione del dolore in PS ed in particolare in triage siano quelli legati alla riduzione ed ottimizzazione del carico di lavoro ed alla formazione del personale stesso. L'utilizzo di tecnologie informatiche che aiutino a guidare gli operatori nella raccolta dei dati e dei parametri appaiono utili per quanto riguarda la raccolta degli stessi dati, ma non implicano "tout court" un migliore e più clinicamente efficace utilizzo dei dati stessi. Cosa che invece avviene dopo un'adeguata formazione che mette gli operatori nelle condizioni di utilizzare, contestualizzandoli, i dati ed i parametri stessi.

Infine l'adozione di protocolli, anche se descritti come efficaci in letteratura, non può prescindere da un'indagine ed un'analisi del contesto in cui andiamo ad operare. È infatti importante identificare a priori quali siano le barriere percepite da parte degli operatori, per poter agire e disegnare protocolli e percorsi assistenziali più idonei ed efficaci.

Concludendo, interventi arbitrari imposti dall'alto, per quanto evidence based, potrebbero non essere efficaci quanto sperato. Il miglioramento delle pratiche assistenziali non può prescindere dalla formazione e valorizzazione del personale stesso.

## Bibliografia

1. McManus JG, Sallee DR. Pain Management in the Prehospital Environment. *Emerg Med Clin North Am.* 2005;23(2):415-431. doi:10.1016/j.emc.2004.12.009
2. Alonso-Serra HM, Wesley K. Prehospital Pain Management. *Prehospital Emerg Care.* 2003;7(4):482-488.
3. Galinski M, Picco N, Hennequin B, et al. Out-of-hospital emergency medicine in pediatric patients: prevalence and management of pain. *Am J Emerg Med.* 2011;29(9):1062-1066. doi:10.1016/j.ajem.2010.06.031
4. Scholten AC, Berben SAA, Westmaas AH, et al. Pain management in trauma patients in (pre)hospital based emergency care: Current practice versus new guideline. *Injury.* 2014;46(5):798-806. doi:10.1016/j.injury.2014.10.045
5. Ferrante P, Cuttini M, Zangardi T, et al. Pain management policies and practices in pediatric emergency care: a nationwide survey of Italian hospitals. *BMC Pediatr.* 2013;13(1):139. doi:10.1186/1471-2431-13-139
6. Benini F, Piga S, Zangardi T, et al. Nationwide study of headache pain in Italy shows that pain assessment is still inadequate in paediatric emergency care. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2016;105(5):e200-e208. doi:10.1111/apa.13335
7. Johnson TJ, Schultz BR, Guyette FX. Characterizing Analgesic Use during Air Medical Transport of Injured Children. *Prehospital Emerg Care.* 2014;18:531-538.
8. Maurice SC, Donnell JJO, Beattie TF. Emergency analgesia in the paediatric population . Part I Current practice and perspectives. *Emerg Med J.* 2002:4-8.
9. Lundeberg S. Pain in children - Are we accomplishing the optimal pain treatment? *Paediatr Anaesth.* 2015;25(1):83-92. doi:10.1111/pan.12539
10. Society AP, Pediatrics AA of. The Assessment and Management of Acute Pain in Infants, Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2001;108(3):793-797.
11. Maimon MS, Marques L, Goldman RD. Parental Administration of Analgesic Medication in Children After a Limb Injury. *Pediatr Emerg Care.* 2007;23(4):223-226.
12. Murphy A, Barrett M, Cronin J, et al. A qualitative study of the barriers to prehospital management of acute pain in children. *Emerg Med J.* 2014;31(6):493-498. doi:10.1136/emermed-2012-202166
13. Ricard-Hibon A, Chollet C, Saada S, Loridant B, Marty J. A quality control program for acute pain management in out-of-hospital critical care medicine. *Ann Emerg Med.* 1999;34(6):738-744. doi:10.1016/S0196-0644(99)70099-5

14. Berben S a a, Meijs THJM, van Grunsven PM, Schoonhoven L, van Achterberg T. Facilitators and barriers in pain management for trauma patients in the chain of emergency care. *Injury*. 2012;43(9):1397-1402. doi:10.1016/j.injury.2011.01.029
15. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *The Lancet (London, England)*. 1999;353:1607-1609. doi:10.1016/S0140-6736(99)01311-2
16. Maitra S, Baidya DK, Khanna P, Ray BR, Panda SS, Bajpai M. Acute perioperative pain in neonates: An evidence-based review of neurophysiology and management. *Acta Anaesthesiol Taiwanica*. 2014;52(1):30-37. doi:10.1016/j.aat.2014.02.004
17. Thomas SH, Shewakramani S. Prehospital Trauma Analgesia. *J Emerg Med*. 2008;35(1):47-57. doi:10.1016/j.jemermed.2007.05.041
18. Anand KJSKJ, Phil D, Hickey PRPR. Pain and its Effects in the Human Neonate and Fetus. *N Engl J Med*. 1987;317(21):1321-1329. doi:DOI: 10.1056/NEJM198711193172105
19. Mathew P, Mathew J. Assessment and management of pain in infants. *Postgr Med J*. 2003;79:438-443. doi:10.2746/095777309X390290
20. Von Baeyer CL, Marche TA, Rocha EM, Salmon K. Children's memory for pain: Overview and implications for practice. *J Pain*. 2004;5(5):241-245. doi:10.1016/j.jpain.2004.05.001
21. Ali S, Drendel AL, Kircher J, Beno S. Pain management of musculoskeletal injuries in children: current state and future directions. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(7):518-524; quiz 525-528. doi:10.1097/PEC.0b013e3181e5c02b
22. Ministero Della S. Legge 15 marzo 2010 , n. 38 Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore. 2010.
23. Verghese ST, Hannallah RS. Acute pain management in children. *J Pain Res*. 2010;3:105-123. doi:10.1016/B978-0-323-04184-3.50030-3
24. H M, DG A-F, JJ B. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979;6(3):249-252.
25. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia A-S, White LE. *Neuroscienze.*; 2013.
26. Golianu B, Krane EJ, Galloway KS, Yaster M. Pediatric Acute Pain Management. *Pediatr Clin North Am*. 2000;47(3):559-587. doi:10.1016/S0031-3955(05)70226-1
27. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principi Di Neuroscienze.*; 2003.
28. Bauman BH, McManus JG. Pediatric pain management in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North*



*Am.* 2005;23(2):393-414. doi:10.1016/j.emc.2004.12.008

29. Ducharme J. Acute pain and pain control: state of the art. *Ann Emerg Med.* 2000;35(6):592-603. doi:10.1067/mem.2000.106990
30. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory. *Science (80- ).* 1965;150.
31. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011;152:S2-S15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030
32. Goksan S, Hartley C, Emery F, et al. fMRI reveals neural activity overlap between adult and infant pain. *Elife.* 2015;2015(4):1-13. doi:10.7554/eLife.06356.001
33. Bhutta AT, Anand KJS. Vulnerability of the developing brain. Neuronal mechanisms. *Clin Perinatol.* 2002;29:357-372.
34. Albrecht E, Taffe P, Yersin B, Schoettker P, Decosterd I, Hugli O. Undertreatment of acute pain (oligoanalgesia) and medical practice variation in prehospital analgesia of adult trauma patients: A 10 yr retrospective study. *Br J Anaesth.* 2013;110(1):96-106. doi:10.1093/bja/aes355
35. Johnston CC, Stevens BJ. Experience in a neonatal intensive care unit affects pain response. *Pediatrics.* 1996;98(5):925-930. <http://pediatrics.aappublications.org/content/98/5/925.short>.
36. Ranger M, Chau CMY, Garg A, et al. Neonatal Pain-Related Stress Predicts Cortical Thickness at Age 7 Years in Children Born Very Preterm. *PLoS One.* 2013;8(10):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0076702
37. Taddio A, Goldbach M. Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccinations in boys. *Lancet.* 1995;345(8945):291-292.
38. Taddio A, Katz J. Effect of neonatal circumcision on pain responses during subsequent routine vaccination. *Lancet.* 1997;349:599-603.
39. Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA.* 2002;288(7):857-861. doi:10.1001/jama.288.7.857
40. Humphrey GB, Boon CM, van Linden van den Heuvell GC, van de Wiel HB. The occurrence of high levels of acute behavioral distress in children and adolescents undergoing routine venipunctures. *Pediatrics.* 1992;90(1 Pt 1):87-91.
41. Weisman SJ, Bernstein B, Schechter NL. Consequences of inadequate analgesia during painful procedures in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152:147-149. doi:10.1001/archpedi.152.2.147
42. Grunau RE, Whitfield MF, Petrie J. Children's judgements about pain at age 8-10 years: Do extremely low

- birthweight (< 1000 g) children differ from full birthweight peers? *J Child Psychol Psychiatry*. 1998;39(4):587-594. doi:10.1017/S0021963098002406
43. Hohmeister J, Kroll A, Wollgarten-hadamek I, et al. Cerebral processing of pain in school-aged children with neonatal nociceptive input : An exploratory fMRI study. *Pain*. 2010;150(2):257-267. doi:10.1016/j.pain.2010.04.004
  44. Grunau RE, Cepeda IL, Chau CMY, et al. Neonatal Pain-Related Stress and NFKBIA Genotype Are Associated with Altered Cortisol Levels in Preterm Boys at School Age. 2013;8(9):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0073926
  45. Luntamo T, Sourander A, Sillanmäki L, et al. Pain at age eight as a predictor of antidepressant medication use by age 24 : Findings from the Finnish nationwide 1981 birth cohort study. *J Affect Disord*. 2012;138:153-159. doi:10.1016/j.jad.2012.01.003
  46. Castillo RC, MacKenzie EJ, Wegener ST, Bosse MJ. Prevalence of chronic pain seven years following limb threatening lower extremity trauma. *Pain*. 2006;124(3):321-329. doi:10.1016/j.pain.2006.04.020
  47. Jennings P, Cameron P, Bernard S. Measuring acute pain in the prehospital setting. *Emerg Med J*. 2009;26(8):552-555. doi:10.1136/emj.2008.062539
  48. von Baeyer CL, Spagrud LJ. Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. *Pain*. 2007;127:140-150. doi:10.1016/j.pain.2006.08.014
  49. von Baeyer CL. Children' s self-reports of pain intensity : Scale selection , limitations and interpretation. *Pain Res Manag*. 2006;11(3):157-162.
  50. Singer AJ, Gulla J, Thode HC. Parents and practitioners are poor judges of young children' s pain severity. *Acad Emerg Med*. 2002;9(6):609-612. doi:10.1197/aemj.9.6.609
  51. Valutazione del dolore in età pediatrica. *dolore nel bambino - Strum Prat di valutazione e Ter*. 2010.
  52. Breivik H, Borchgrevink P. Assessment of pain. ... *Anaesth*. 2008.
  53. Bendall JC, Simpson PM, Middleton PM. Prehospital vital signs can predict pain severity. *Eur J Emerg Med*. 2011;18(6):334-339. doi:10.1097/MEJ.0b013e328344fdf2
  54. Lord B, Woollard M. The reliability of vital signs in estimating pain severity among adult patients treated by paramedics. *Emerg Med J*. 2011;28(2):147-150. doi:10.1136/emj.2009.079384
  55. Gausche-Hill M, Brown KM, Oliver ZJ, et al. An Evidence-based Guideline for Prehospital Analgesia in Trauma. *Prehospital Emerg Care*. 2014;18(supp 1):25-34.
  56. Stinson JN, Kavanagh T, Yamada J, Gill N, Stevens B. Systematic review of the psychometric properties,

interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents. *Pain*. 2006;125(1-2):143-157. doi:10.1016/j.pain.2006.05.006

57. Krauss BS, Calligaris L, Green SM, Barbi E. Current concepts in management of pain in children in the emergency department. *Lancet*. 2015;387(10013):83-92. doi:10.1016/S0140-6736(14)61686-X
58. Soccorso P, Soccorso P. fighting pain. 2014;1.
59. Leroy PL, Costa LR, Emmanouil D, van Beukering A, Franck LS. Beyond the drugs: non-pharmacological strategies to optimize procedural care in children. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(suppl 1):S1-S13. doi:10.1097/ACO.0000000000000312
60. Aydin D, Şahiner NC, Çiftçi EK. Comparison of the effectiveness of three different methods in decreasing pain during venipuncture in children: ball squeezing, balloon inflating and distraction cards. *J Clin Nurs*. 2016;25(15-16):2328-2335. doi:10.1111/jocn.13321
61. Sahiner NC, Bal MD. The effects of three different distraction methods on pain and anxiety in children. *J Child Heal Care*. 2016;20(3):277-285. doi:10.1177/1367493515587062
62. Crevatin F, Cozzi G, Braido E, et al. Hand-held computers can help to distract children undergoing painful venipuncture procedures. *Acta Paediatr*. 2016;105(8):930-934. doi:10.1111/apa.13454
63. Karakaya A, Gözen D. The Effect of Distraction on Pain Level Felt by School-age Children During Venipuncture Procedure-Randomized Controlled Trial. *Pain Manag Nurs*. 2016;17(1):47-53. doi:10.1016/j.pmn.2015.08.005
64. Bauchner H, Vinci R, Bak S, Pearson C, Corwin MJ. Parents and Procedures: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 1996;98(5):861-867.
65. Farion KJ, Splinter KL, Newhook K, Gaboury I, Splinter WM. The effect of vapocoolant spray on pain due to intravenous cannulation in children: A randomized controlled trial. *Cmaj*. 2008;179(1):31-36. doi:10.1503/cmaj.070874
66. Hogan ME, Smart S, Shah V, Taddio A. A systematic review of vapocoolants for reducing pain from venipuncture and venous cannulation in children and adults. *J Emerg Med*. 2014;47(6):736-749. doi:10.1016/j.jemermed.2014.06.028
67. Baxter AL, Cohen LL, McElvery HL, Lawson ML, von Baeyer CL. An Integration of Vibration and Cold Relieves Venipuncture Pain in a Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. 2011;27(12):1151-1156. doi:10.1097/PEC.0b013e318237ace4
68. Wilson S, Bremner AP, Mathews J, Pearson D. The use of oral sucrose for procedural pain relief in infants up to

- six months of age: A randomized controlled trial. *Pain Manag Nurs.* 2013;14(4):e95-e105.  
doi:10.1016/j.pmn.2011.08.002
69. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, Haliburton S, Shorkey A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(7).  
doi:10.1002/14651858.CD001069.pub5.www.cochranelibrary.com
70. Curtis SJ, Jou H, Ali S, Vandermeer B, Klassen T. A randomized controlled trial of sucrose and/or pacifier as analgesia for infants receiving venipuncture in a pediatric emergency department. *BMC Pediatr.* 2007;7:27.  
doi:10.1186/1471-2431-7-27
71. Kraemer FW, Rose JB. Pharmacologic Management of Acute Pediatric Pain. *Anesthesiol Clin.* 2009;27(2):241-268. doi:10.1016/j.anclin.2009.07.002
72. Tobias JD. Weak Analgesics and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents in the Management of Children With Acute Pain. *Pediatr Clin North Am.* 2000;47(3):527-543. doi:10.1016/S0031-3955(05)70224-8
73. Chiaretti A, Pierri F, Valentini P, Russo I, Gargiullo L, Riccardi R. Current practice and recent advances in pediatric pain management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17 Suppl 1(Suppl 1):112-126.
74. Anand, Hall MD. *Pain Management in Newborns.* Vol 41.; 2014. doi:10.1016/j.clp.2014.08.010.Pain
75. A. Davidson. Pediatric Anesthesia. In: *Pediatric Anesthesia.* Vol 22. ; 2012:1-79.
76. Clark E, Plint AC, Correll R, Gaboury I, Passi B. A Randomized , Controlled Trial of Acetaminophen , Ibuprofen , and Codeine for Acute Pain Relief in Children With Musculoskeletal Trauma. *Pediatrics.* 2007;119(3):460-467.  
doi:10.1542/peds.2006-1347
77. Messeri A, Messi G, Podestà A, et al. Raccomandazioni italiane sulla gestione e trattamento del dolore in pronto soccorso pediatrico. *Fight pain.* 2014;1(special issue 1):1-72.
78. International JC. Pain management requirements.  
[http://www.jointcommission.org/topics/pain\\_management.aspx](http://www.jointcommission.org/topics/pain_management.aspx). Accessed April 5, 2016.
79. Bott R. WHO Guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. *WHO.* 2014:1-166. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2
80. Cossio MLT, Giesen LF, Araya G, et al. Raccomandazioni Intersocietarie Italiane (SIAARTI, SIMEU, SIS 118, AISD, SIARED, SICUT, IRC) sulla gestione del dolore in emergenza. *Uma ética para quantos?.* 2012;XXXIII(2):81-87.  
doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2
81. International Federation for Emergency Medicine. *2012 International Standards of Care for Children in*

*Emergency Departments.*; 2012. doi:ISBN:978-0-9873901-0-3

82. Kircher J, Drendel AL, Newton AS, Dulai S, Vandermeer B, Ali S. Pediatric musculoskeletal pain in the emergency department: a medical record review of practice variation. *CJEM Can J Emerg Med Care*. 2014;16(6):449-457. doi:10.2310/8000.2013.131211
83. Dong L, Donaldson A, Metzger R, Keenan H. Analgesic Administration in the Emergency Department for Children Requiring Hospitalization fo Long-Bone Fracture. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28(2):109-114.
84. Friedland LR, Pancioli AM, Duncan KM. Pediatric emergency department analgesic practice. *Pediatr Emerg Care*. 1997;13(2):103-106.
85. Petrack EM, Christopher NC, Kriwinsky J. Pain management in the emergency department: patterns of analgesic utilization. *Pediatrics*. 1997;99(5):711-714. doi:10.1542/peds.99.5.711
86. Samuel N, Steiner IP, Shavit I. Prehospital pain management of injured children: a systematic review of current evidence. *Am J Emerg Med*. 2015;33(3):451-454. doi:10.1016/j.ajem.2014.12.012
87. Rogovik AL, Goldman RD. Prehospital use of analgesics at home or en route to the hospital in children with extremity injuries. *Am J Emerg Med*. 2007;25(4):400-405. doi:10.1016/j.ajem.2006.11.021
88. Rutkowska A, Skotnicka-Klonowicz G. Prehospital Pain Management in Children With Traumatic Injuries. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31(5):317-320. doi:10.1097/PEC.0000000000000313
89. Alexander J, Manno M. Underuse of analgesia in very young pediatric patients with isolated painful injuries. *Ann Emerg Med*. 2003;41(5):617-622. doi:10.1067/mem.2003.138
90. Jennings PA, Lord B, Smith K. Clinically meaningful reduction in pain severity in children treated by paramedics: a retrospective cohort study. *Am J Emerg Med*. 2015;33(11):1587-1590. doi:10.1016/j.ajem.2015.06.026
91. Rupp T, Delaney KA. Inadequate analgesia in emergency medicine. *Ann Emerg Med*. 2004;43(4):494-503. doi:10.1016/j.annemergmed.2003.11.019
92. Thomas D, Kircher J, Plint AC, et al. Pediatric Pain Management in the Emergency Department: The Triage Nurses' Perspective. *J Emerg Nurs*. 2015;41(5):407-413. doi:10.1016/j.jen.2015.02.012
93. Moceri JT, Drevdahl DJ. Nurses' Knowledge and Attitudes Toward Pain in the Emergency Department. *J Emerg Nurs*. 2014;40(1):6-12. doi:10.1016/j.jen.2012.04.014
94. Todd KH, Ducharme J, Choiniere M, et al. Pain in the Emergency Department: Results of the Pain and Emergency Medicine Initiative (PEMI) Multicenter Study. *J Pain*. 2007;8(6):460-466.

doi:10.1016/j.jpain.2006.12.005

95. Weingarten L, Kircher J, Drendel AL, Newton AS, Ali S. A Survey of Children's Perspectives on Pain Management in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2014;47(3):268-276. doi:10.1016/j.jemermed.2014.01.038
96. Hennes H, Kim MK, Pirralo RG. Prehospital Pain Management: A Comparison of Providers' Perceptions and Practices. *Prehospital Emerg Care.* 2005;9:32-39.
97. Kim MK, Strait RT, Sato TT, Hennes HM. A randomized clinical trial of analgesia in children with acute abdominal pain. *Acad Emerg med.* 2002;9(4):281-287. doi:10.1197/aemj.9.4.281
98. Sampson FC, Goodacre SW, O'Cathain A. Interventions to improve the management of pain in emergency departments: systematic review and narrative synthesis. *Emerg Med J.* 2014;31:e9-e18. doi:10.1136/emered-2013-203079
99. Benini F, Congedi S, Minicucci A, et al. Il trattamento del dolore nei Pronto Soccorso italiani Soddisfazione e percezione della qualità di accompagnatori e bambini PIPER ( Pain In Pediatric Emergency Room ) Weekend study. 2017:163-168.
100. Boyd RJ, Stuart P. The efficacy of structured assessment and analgesia provision in the paediatric emergency department. *Emerg Med J.* 2005;22(1):30-32. doi:10.1136/emj.2002.003574
101. Taylor SE, Taylor DM, Jao K, Goh S, Ward M. Nurse-initiated analgesia pathway for paediatric patients in the emergency department: a clinical intervention trial. *Emerg Med Australas.* 2013;25(4):316-323. doi:10.1111/1742-6723.12103
102. Porter RN, Chafe RE, Newhook LA, Murnaghan KD. Multiple interventions improve analgesic treatment of supracondylar fractures in a pediatric emergency department. *Pain Res Manag.* 2015;20(4):173-178.
103. Campbell P, Dennie M, Dougherty K, Iwaskiw O, Rollo K. Implementation of an ED protocol for pain management at triage at a busy level I trauma center. *J Emerg Nurs.* 2004;30(5):431-438. doi:10.1016/j.jen.2004.06.013
104. Fox J. The R Commander: A Basic Statistics Graphical User Interface to R. *J Stat Softw.* 2005;14(9):1-42.
105. Fox J. *Using the R Commander: A Point-and-Click Interface of R.* Boca Raton.; 2017.
106. Fox J, Bouchet-Valat M. Rcmdr: R Commander. R package version 2.3-2.
107. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2016. <https://www.r-project.org/>.

108. Corwin DJ, Kessler DO, Auerbach M, Liang A, Kristinsson G. An intervention to improve pain management in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28(6):524-528. doi:10.1097/PEC.0b013e3182587d27
109. Sturesson L, Lindström V, Castrén M, Niemi-Murola L, Falk AC. Actions to improve documented pain assessment in adult patients with injury to the upper extremities at the Emergency Department - A cross-sectional study. *Int Emerg Nurs.* 2016;25:3-6. doi:10.1016/j.ienj.2015.06.006
110. Sturesson L, Falk AC, Castrén M, Niemi-Murola L, Lindström V. Mandatory documentation of pain in the emergency department increases analgesic administration but does not improve patients' satisfaction of pain management. *Scand J Pain.* 2016;13:32-35. doi:10.1016/j.sjpain.2016.06.006
111. Jadav MAR, Lloyd G, McLauchlan C, Hayes C. Routine pain scoring does not improve analgesia provision for children in the emergency department. *Emerg Med J.* 2009;26(10):695-697. doi:10.1136/emj.2008.065193
112. Green SM, Krauss BS. The Numeric Scoring of Pain : This Practice Rates a Zero Out of Ten. *Ann Emerg Med.* 2015;67(5):573-575. doi:10.1016/j.annemergmed.2015.06.002
113. Le May S, Johnston CC, Choinière M, et al. Pain management practices in a pediatric emergency room (PAMPER) study: Interventions with nurses. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25(8):498-503. doi:10.1097/PEC.0b013e3181b0a0af
114. Decosterd I, Hugli O, Tamchès E, et al. Oligoanalgesia in the Emergency Department: Short-Term Beneficial Effects of an Education Program on Acute Pain. *Ann Emerg Med.* 2007;50(4):462-471. doi:10.1016/j.annemergmed.2007.01.019
115. Yanuka M, Soffer D, Halpern P. An interventional study to improve the quality of analgesia in the emergency department. *Can J Emerg Med.* 2008;10(5):435-439. doi:10.1017/S1481803500010526
116. Pretorius A, Searle J, Marshall B. Barriers and Enablers to Emergency Department Nurses' Management of Patients' Pain. *Pain Manag Nurs.* 2015;16(3):372-379. doi:10.1016/j.pmn.2014.08.015
117. Bergman CL. Emergency Nurses' Perceived Barriers to Demonstrating Caring When Managing Adult Patients' Pain. *J Emerg Nurs.* 2012;38(3):218-225. doi:10.1016/j.jen.2010.09.017
118. Hwang U, Richardson LD, Sonuyi TO, Morrison RS. The effect of emergency department crowding on the management of pain in older adults with hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(2):270-275. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.00587.x
119. Pines JM, Hollander JE. Emergency Department Crowding Is Associated With Poor Care for Patients With

Severe Pain. *Ann Emerg Med*. 2008;51(1):1-5. doi:10.1016/j.annemergmed.2007.07.008

120. Shenoi R, Ma L, Syblik D, Yusuf S. Emergency department crowding and analgesic delay in pediatric sickle cell pain crises. *Pediatr Emerg Care*. 2011;27(10):911-917. doi:10.1097/PEC.0b013e3182302871
121. Mills AM, Shofer FS, Chen EH, Hollander JE, Pines JM. The association between emergency department crowding and analgesia administration in acute abdominal pain patients. *Acad Emerg Med*. 2009;16(7):603-608. doi:10.1111/j.1553-2712.2009.00441.x
122. Schoolman-Anderson K, Lane RD, Schunk JE, Mecham N, Thomas R, Adalgais K. Pediatric emergency department triage-based pain guideline utilizing intranasal fentanyl: Effect of implementation. *Am J Emerg Med*. 2018;36(9):1603-1607. doi:10.1016/j.ajem.2018.01.042
123. Finn JC, Rae A, Gibson N, Swift R, Watters T, Jacobs IG. Reducing time to analgesia in the emergency department using a nurse-initiated pain protocol: A before-and-after study. *Contemp Nurse*. 2012;43(1):29-37. doi:10.5172/conu.2012.43.1.29
124. Cabilan CJ, Boyde M. A systematic review of the impact of nurse-initiated medications in the emergency department. *Australas Emerg Nurs J*. 2017;20(2):53-62. doi:10.1016/j.aenj.2017.04.001