

Maria-Mirabela MIHĂILESCU-MARIN

**DUREREA NEUROPATĂ LA
PACIENTUL ONCOLOGIC
CU NEVOI DE
ÎNGRIJIRI PALIATIVE**



**Editura
Universității
Transilvania
din Brașov**

2025

EDITURA UNIVERSITĂȚII TRANSILVANIA DIN BRAȘOV

Adresa: Str. Iuliu Maniu nr. 41A
500091 Brașov

Tel.: 0268 476 050

Fax: 0268 476 051

E-mail: editura@unitbv.ro

Editură acreditată de CNCSIS, cod 81

ISBN 978-606-19-1802-7 (ebook)

Copyright © Autorul, 2025

Referenți științifici:

Prof dr. Lorena DIMA, Universitatea Transilvania din Brașov

Conf. univ. dr. Ruxandra-Mioara RÂJNOVEANU, Universitatea de Medicină și
Farmacie „Iuliu Hațieganu” din Cluj-Napoca

Prefață

Lucrarea de față are la bază informații teoretice bine documentate menite să îndrume pașii cititorului spre o cunoaștere mai aprofundată a elementelor care alcătuiesc abordarea holistică în cadrul disciplinei de îngrijiri paliative.

Acesta este un îndrumar practic care pleacă de la experiența trăită prin prisma frământărilor cauzate de prezența unor factori care îngreunează controlul durerii la pacienții oncologici cu nevoi de îngrijiri paliative. Este vorba de filtrarea informațiilor teoretice legate de durerea neuropată în patologia oncologică și sumarizarea dovezilor legate de abordarea terapeutică la pacientul cu nevoi de îngrijiri paliative.

Abordarea personalizată la pacientul oncologic cu nevoi de îngrijiri paliative ne obligă să identificăm cele mai bune metode prin care să realizăm o evaluare amănunțită, ușor de reprodus de către personalul implicat în îngrijire. Utilizarea unor instrumente standardizate de evaluare a durerii neuropate aduce un real beneficiu atât personalului medical implicat în îngrijirea acestor pacienți, care ajung să vorbească aceeași limbă, cât și pacienților care sunt evaluați după aceleași criterii.

Stabilirea mecanismului durerii și realizarea diagnosticului de durere stau la baza managementului terapeutic la pacientul cu nevoi de îngrijiri paliative. Tratamentul durerii neuropate la pacienții oncologici constituie o provocare pentru personalul medical. Majoritatea dovezilor legate de eficacitatea anumitor medicamente provin de la pacienții cu durere neuropată non-oncologică.

Fiind vorba despre o durere greu de tratat este nevoie de o cunoaștere mai amplă a medicamentelor care acționează prin mecanisme multiple pentru a asigura un control optim. De asemenea, este necesară monitorizarea continuă

a eficacității tratamentului dar și a posibilității de apariție a efectelor secundare care pot împiedica reușita tratamentului.

Abordarea durerii neuropate la pacienții oncologici care necesită îngrijiri paliative presupune implicarea unei echipe multidisciplinare, având ca obiectiv principal gestionarea eficientă a tuturor aspectelor fizice, psihologice și sociale asociate acestei condiții clinice.

Cartea se adresează participanților la procesul didactic din cadrul facultăților de medicină și nu numai. Această carte poate constitui un reper și pentru medici care doresc să îmbrățișeze disciplina de îngrijiri paliative în cadrul competențelor sau în cadrul continuării formei de învățământ superior. De asemenea, această carte poate fi de un real ajutor asistenților medicali și întregului personal implicat în îngrijirea pacienților oncologici cu nevoi de îngrijiri paliative.

Cuprins

Abrevieri.....	7
Capitolul 1. Definiția durerii neuropate	10
Capitolul 2. Mecanisme fiziopatologice implicate în durerea neuropată. 13	
2.1. Modificări la nivelul canalelor ionice	14
2.2. Rolul sistemului endocannabinoid	17
2.3. Disfuncția mitocondrială	17
2.4. Implicarea mecanismelor non-neuronale	18
2.5. Modificări centrale	19
Capitolul 3. Etiologia durerii neuropate.....	26
Capitolul 4. Date epidemiologice privind durerea neuropată	29
Capitolul 5. Abordarea holistică a pacientului cu durere neuropată	32
5.1. Evaluarea clinică în durerea neuropată	32
5.1.1 Anamneza la pacientul cu durere neuropată.....	35
5.1.2 Examentul fizic la pacientul cu durere neuropată	40
5.1.3 Elaborarea planului de tratament la pacientul cu durere neuropată	42
5.1.4 Monitorizarea pacientului cu durere neuropată.....	43
5.2. Metode de evaluare standardizată a durerii neuropate	45
Capitolul 6. Scale utilizate în evaluarea durerii neuropate la pacienții oncologici	46
6.1. PainDETECT	46
6.2. Douleur Neuropathique en 4 (DN4).....	47
6.3. Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS).....	47
6.4. Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)	48
6.5. Brief Pain Inventory (BPI)	48
6.6. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy 20-item scale (EORTC QLQ CIPN-20)	48
6.7. FACT (Functional Assessment Cancer Therapy).....	49
Capitolul 7. Evaluarea paraclinică a pacientului cu durere neuropată	51

Capitolul 8. Conduita terapeutică la pacientul cu durere neuropată	54
8.1. Tratamentul farmacologic al durerii neuropate	54
8.1.1 Coanalgezice orale	56
8.1.2 Coanalgezice topice.....	59
8.1.3 Opioide	60
8.1.4 Recomandări în prescrierea tratamentului durerii neuropate ..	64
Capitolul 9. Profilul farmacologic și clinic al analgezicelor utilizare în durerea neuropată	75
9.1. Antidepresivele.....	75
9.1.1. Antidepresivele triciclice.....	75
9.1.2. Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei	77
9.1.3. Inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei	79
9.1.4. Inhibitorii de monoaminooxidază	81
9.2. Anticonvulsivantele.....	82
9.3. Rolul opioidelor în durerea neuropată.....	85
9.3.1. Opioidele slabe.....	85
9.3.2. Opioidele puternice	86
9.4. Rolul canabinoizilor în durerea neuropată	90
9.5. Utilitatea lidocainei la pacienții cu durere neuropată.....	91
9.6. Rolul Ketaminei în durerea neuropată	92
Capitolul 10. Tratamentul non-farmacologic al durerii neuropate.....	93
10.1. Abordări intervenționale în tratamentul durerii neuropate	93
10.1.1 Analgezia neuraxială	93
10.1.2. Neuromodularea	95
10.1.5. Cordotomia.....	102
10.2. Metode complementare în tratamentul durerii neuropate	103
Capitolul 10. Cazuri clinice.....	106
Bibliografie.....	131

ABREVIERI

AINS – Antiinflamatoare nesteroidiene

AMPA – α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionat

APP – Antecedentele personale patologice

ATC – Antidepresivele triciclice

ATP – Adenozin trifosfat

BDNF – Factorul neurotrofic derivat din creier

BDNF/TrkB - Factorul neurotrofic derivat din creier / Receptorul tirosin kinazic B

BPI – Brief Pain Inventory

BTX-A – Toxina botulinică de tip A

CB1 - Receptor canabinoid de tip 1

CB2 – Receptor canabinoid de tip 2

CBD – Canabidiol

CBT – Terapia cognitiv-comportamentală

CDL – Cervico-dorso-lombară

CGRP – Peptida legată de gena calcitoninei

CIPN – Neuropatia periferică indusă de chimioterapie

CTL – Cervico-toraco-lombară

CT – Computer tomograf

DN4 – Douleur Neuropathique en 4 Questions

EAPC – Societatea Europeană de Îngrijiri Paliative

ECOG – Status de performanță

EFNS – Federația Europeană a Societăților Neurologice

EORTC QLQ CIPN-20 – The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy 20-item scale

ESMO – Societatea Europeană de Oncologie Medicală

FACT – Functional Assessment of Cancer Therapy
FDA – Food and Drug Administration
GABA – Acid gamma-aminobutiric
HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale
HTA – Hipertensiune arterială
HbA1c – Hemoglobina glicozilată
IASP – Asociația Internațională pentru Studiul Durerii
IDDS – Sistemelor de administrare intratecală a medicamentelor
IL – Interleukina
ÎP – Îngrijiri paliative
LANSS – Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
LCR – Lichid cefalorahidian
LEPs – Laser Evoked Potentials
MAO-B – Inhibitorii monoaminooxidazei de tip B
MAO-I – Inhibitori de monoaminooxidază
MCS – Stimularea cortexului motor
MMP – Metaloproteinaze matriceale
MMSE – Mini-Mental State Examination
NCP – Durerea neuropată din cancer
NICE – Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire
NMDA – N-metil-D-aspartat
NNT – Numărul necesar pentru a trata
NPQ – Neuropathic Pain Questionnaire
NPSI – Neuropathic Pain Symptom Inventory
NeuPSIG – Grupul de Interes Special pentru Durerea Neuropată
PET CT – Tomografia cu emisie de pozitroni
PHQ 9 – Patient Health Questionnaire-9
QST – Testarea senzorială cantitativă
RFA – Ablația cu radiofrecvență

RMN – Rezonanță magnetică nucleară
SCS – Stimularea măduvei spinării
SNRI – Inhibitori ai recaptării norepinefrinei și serotonininei
SSRI – Inhibitori selectivi ai recaptării serotonininei
TENS – Electrostimularea nervoasă transcutanată
THC – Tetrahidrocanabinol
TMS – Stimularea magnetică transcraniană
TRP – Potențial receptor tranzitoriu
TRPM8 – Receptorul potențial tranzitoriu melastatină 8
TRPV1 – Receptorul potențial tranzitoriu vaniloid 1
VGCC – Canalele de calciu dependente de tensiune
rTMS – Stimularea magnetică transcraniană repetitivă

CAPITOLUL 1

Definiția durerii neuropate

Asociația Internațională pentru Studiul Durerii (IASP) definește încă din 2011 durerea neuropată astfel: „durere cauzată de o leziune sau boală a sistemului nervos somatosenzorial”. Durerea neuropată poate avea o cauză centrală sau periferică. Astfel, durerea neuropată centrală este acea „durere cauzată de o leziune sau boală a sistemului nervos somatosenzorial central”, în timp ce durerea neuropată periferică poate fi definită ca „durere cauzată de o leziune sau boală a sistemului nervos somatosenzorial periferic”. Dificultatea în gestionarea durerii neuropate derivă din heterogenitatea considerabilă a etiologiilor, a prezentărilor clinice și a mecanismelor fiziopatologice implicate (GMMMNG Neuropathic Pain Guidance, 2022).

Durerea este un simptom complex și tulburător pentru pacienții cu cancer și îngrijitorii acestora. A fost definită ca „o experiență senzorială și emoțională neplăcută asociată cu leziuni tisulare reale sau potențiale, sau descrisă în termenii unei astfel de leziuni” (Martin&Hagen, 1997).

Deoarece există opțiuni specifice de tratament disponibile pentru durerea neuropată din cancer (NCP), este important să se stabilească un diagnostic corect. Diagnosticul NCP poate fi provocator și necesită o evaluare cuprinzătoare, inclusiv o evaluare detaliată, istoricul medical, examenul fizic și, eventual, teste de diagnostic. În lipsa unui standard de aur pentru diagnosticul durerii neuropate, sistemul de clasificare revizuit pentru durerea neuropată rămâne cel mai utilizat set de criterii de evaluare (Mestdagh, Steyaert, & Lavand’homme, 2023).

Sistemul revizuit de clasificare al durerii neuropate propus de Federația Europeană a Societăților Neurologice (EFNS) și Grupul de Interes Special pentru Durerea Neuropată (NeuPSIG) al IASP împarte durerea neuropată în probabilă, posibilă sau definită (Cruccu et al., 2010; Haanpää et al., 2011).

Criteriile de definire a durerii neuropate din cadrul sistemului de clasificare sunt:

- (1) antecedente de leziuni sau boli ale sistemului nervos somatosenzorial,
- (2) durere cu o distribuție neuroanatomică plauzibilă,
- (3) durere asociată cu semne senzoriale în aceeași distribuția neuroanatomică,
- (4) teste de diagnostic de confirmare care indică prezența unei leziuni sau boli a sistemului nervos somatosenzorial (Mestdagh, Steyaert, & Lavand'homme, 2023; Smith, 2012).

Pentru a exista suspiciunea de durere neuropată „posibilă” trebuie să existe criteriile 1 și 2. În plus, criteriul 3 sau criteriul 4 trebuie să fie îndeplinite pentru a ajunge la stadiul de durere neuropată „probabilă”. Dacă ambele criterii 3 și 4 sunt îndeplinite, se ajunge la stadiul de durere neuropată „definită” (Cruccu et al., 2010; Haanpää et al., 2011). O altă abordare este cea de clasificare a durerii neuropate în funcție de prezența celor 4 criterii în durere neuropată probabilă sau definită. Astfel, prezența criteriilor 1, 2 și 3 respectiv 1, 2 și 4 definește o durere neuropată probabilă, în vreme ce prezența celor 4 criterii stabilește diagnosticul de durere neuropată definită (Shkodra & Caraceni, 2022).

În 2014 aceste criterii au fost revizuite și adaptate pentru pacienții oncologici cu durere neuropată realizându-se algoritmul Societății Europene de Îngrijiri Paliative (EAPC)/IASP pentru criteriile de diagnostic ale NCP.

Acest proces diagnostic în 3 pași (simptome – examinare – confirmare) adaptează criteriile NeuPSIG la realitatea clinică a pacienților oncologici, punând accent pe combinarea informațiilor raportate de pacient cu datele obiective disponibile până în momentul examinării.

Etaplele propuse pentru stabilirea diagnosticului durerii neuropate la pacienții oncologici sunt:

1. Evaluarea simptomelor pentru a identifica caracteristicile durerii neuropate, respectiv distribuția neuroanatomică a acesteia.

2. Analiza istoricului medical, respectiv oncologic cu ajutorul documentelor medicale care atestă prezența unei leziuni neurologice asociată cancerului sau tratamentului acestuia. Acest pas poate îndeplini criteriile 2 și 4 din NeuPSIG.
3. Examinarea obiectivă senzorială se realizează cu ajutorul unor teste simple, precum stimularea cu o perie moale sau cu un ac, pentru a identifica modificări senzoriale pozitive sau negative, conform criteriului 3.
4. Coroborarea datelor clinic și paraclinice pentru stabilirea diagnosticului:
 - Criteriile 1–3 prezente = diagnostic de durere neuropată probabilă,
 - Confirmarea leziunea neurologică = diagnostic de durere neuropată certă,
 - Lipsă date = teste suplimentare.
5. Adaptarea algoritmului la pacienții cu durere neuropată oncologică presupune stabilirea cauzei durerii (oncologică sau non-oncologică) fără efectuarea de teste suplimentare, cunoscut fiind faptul că pacienții sunt deja investigați. Astfel, criteriul 4 poate fi îndeplinit fără investigații suplimentare (Brunelli et al., 2014).

Instrumentele de screening pentru durerea neuropată nu sunt cuprinse în sistemul de clasificare. Cu toate acestea, ghidurile de evaluare EFNS și NeuPSIG recunosc faptul că utilizarea instrumentelor de screening este utilă în identificarea pacienților cu durere neuropată posibilă similar îndeplinirii criteriilor 1 și 2 ale sistemului de clasificare care are ca rezultat diagnosticul de durere neuropată „posibilă” (Cruccu et al., 2010; Haanpää et al., 2011).

În ciuda existenței acestui sistem de evaluare nu există un protocol standardizat pentru implementarea acestuia, în special pentru criteriul care cuprinde testele de confirmare a prezenței semnelor senzoriale (criteriul 3) (Boland et al., 2015).

CAPITOLUL 2

Mecanisme fiziopatologice implicate în durerea neuropată

Durerea nociceptivă rezultă din stimularea nociceptorilor periferici din țesuturile somatice și viscerale de către stimuli nocivi (stimuli care ar putea dăuna țesuturilor normale). În schimb, durerea poate apărea și prin perturbarea funcției sau modificarea patologică a sistemului nervos periferic sau central. Acest tip de durere a fost numit durere „neuropată”.

Având în vedere prevalența crescută a sindroamelor de durere neuropată în rândul pacienților oncologici și răspunsul adesea suboptimal la terapiile analgezice uzuale, este esențial ca medicul să fie familiarizat cu principiile de evaluare, diagnostic și management ale acestei condiții clinice.

Durerea neuropată a fost descrisă ca o durere „non-nociceptivă” sau „durere de deaferentare”. Ultimul termen sugerează producția anormală de impulsuri de către țesutul neural care a fost izolat de input-urile aferente. Locația din care apar impulsurile ar putea fi în sistemul nervos periferic sau în sistemul nervos central (Martin&Hagen, 1997) .

Un tip distinct de durere neuropată asociată cancerului este neuropatia periferică indusă de chimioterapie (CIPN), care necesită o abordare detaliată a mecanismelor fiziopatologice implicate, având în vedere impactul semnificativ asupra calității vieții pacienților și asupra deciziilor terapeutice oncologice.

Etiologia acestei entități este complexă, fiind rezultatul acțiunii chimioterapicelor asupra unui organism cu particularități individuale. În dezvoltarea polineuropatiei induse de chimioterapice, precum și a durerii neuropate asociate acestora, au fost identificate mai multe mecanisme fiziopatologice. Acestea sunt sintetizate în Tabelul 1.

Modificări la nivelul canalelor ionice	Creșterea activității canalelor de sodiu (hiperexpresia anumitor subtipuri, modificări ale proprietăților de activare/inactivare)	Scăderea activității canalelor de potasiu (scăderea expresiei sau funcției)	Creșterea activității canalelor de calciu (expresie crescută, sensibilitate sporită)	Canalele cu potențial receptor tranzitoriu (suprareglate și hiperactivate)
Rolul sistemului endocanabinoid	Reglarea nocicepției	Reglarea procesului inflamator	Implicarea receptorului CB1	Implicarea receptorului CB2
Disfuncția mitocondrială	Alterarea sintezei proteinelor în mitocondrii	Perturbarea depolarizării mitocondriale	Stres oxidativ accentuat	Reducerea respirației mitocondriale
Implicarea mecanismele non-neuronale	Activare microglială	Supraexpresia factorului neurotrofic derivat din creier	Creștere a IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ și MCP-1	Creștere a metaloproteinazelor matriceale
Modificări centrale	Modificări neuroplastice în cornul dorsal și în centrii superiori	Sensibilizare centrală	Activare crescută a canalelor de calciu dependente de tensiune	Injurie neuronală

Tabel 1. *Mecanisme fiziopatologice ale CIPN*

2.1. Modificări la nivelul canalelor ionice

Există mai multe tipuri de canale ionice cu importanță în dezvoltarea CIPN. Modificările funcției canalelor ionice și subtipurile exprimate au fost descrise pe scară largă în sindroamele dureroase neuropate, inclusiv CIPN (Jaggi & Singh, 2012).

În cazul modelelor experimentale de neuropatie indusă de oxaliplatin, metaboliți ai chimioterapicului modifică proprietățile **canalelor de sodiu** voltaj-dependente, care rămân deschise pentru mai mult timp și prezintă o stare de hiperexcitabilitate. În același timp, curentul de sodiu global este redus de oxaliplatin, iar modificările acestor canale sunt implicate în apariția

paresteziilor, fasciculațiilor și sensibilității crescute la rece, fiind demonstrată și activarea lor ectopică (Jaggi & Singh, 2012).

Implicarea canalelor de sodiu în dezvoltarea CIPN, ca și în alte tipuri de durere neuropată, constă în modificările tipului și activității acestora, studiate pe modele preclinice. Astfel, expresia canalului Nav1.7 este crescută în neuronii senzoriali cu fibre subțiri, ceea ce determină activitate neuronală spontană crescută. Rezultate similare celor din studiile preclinice se reflectă și în expresia clinică a CIPN, hiperexpresia aceluiași canal de sodiu fiind identificată în ganglionii rădăcinii dorsale umane în segmentele afectate (Colvin, 2019; Jaggi & Singh, 2012).

Scăderea expresiei **canalelor de potasiu** în neuronii senzitivi primari a fost asociată cu mai multe tipuri de chimioterapice, ceea ce poate duce la creșterea descărcărilor neuronale spontane (Colvin, 2019; Aromolaran & Glodstein, 2017).

Combinția dintre creșterea activității canalului de sodiu și scăderea activității canalului de potasiu predispune, de asemenea, la hiperexcitabilitate; astfel, prin utilizarea unor agenți care cresc hiperpolarizarea canalului K se pot obține reduceri ale manifestărilor CIPN (Colvin, 2019; Zajackowska et al., 2019).

Studiile pe modele animale (șoareci) au demonstrat implicarea **canalelor de calciu** în durerea neuropată și CIPN. Diferite tipuri de agenți chimioterapici acționează pe canale de calciu în mod specific. Astfel, paclitaxelul determină creșterea cuplării subunităților presinaptice de calciu (alfa-2 delta1) cu receptorul N-metil-D-aspartat (NMDA), fiind mecanismul implicat în geneza durerii neuropate. De asemenea, activitatea spontană din ganglionii rădăcinii dorsale este crescută de acest chimioterapic pe modele animale, asociat cu o hiperexpresie a canalului de calciu Cav3.2. Hiperactivitatea spontană a neuronilor din ganglionii spinali a fost blocată prin administrarea unui inhibitor Cav3.2. (Colvin, 2019).

Pe modele animale cărora li s-a administrat borteomib, s-a observat o creștere semnificativă a nivelurilor proteice ale canalului de calciu de tip Cav3.2 în ganglionii spinali de la nivelul rădăcinii dorsale. Această creștere este atribuită inhibării degradării proteazomale a Cav3.2, mecanism asociat cu dezvoltarea neuropatiei periferice induse de borteomib (Tomita et al., 2019).

Calciul este implicat și în modificările de la nivelul mitocondriilor, perturbările homeostaziei calciului determinând o depolarizare rapidă a mitocondriilor (Zajackowska et al., 2019).

Canalele cu potențial receptor tranzitoriu (TRP) sunt proteine transmembranare care formează canale ionice. Acestea sunt importante în procesarea durerii și senzația termică, cu modificări demonstrate asociate durerii neuropate. TRP Vanilloid 1 (TRPV1) se găsește pe fibrele amielinice de tip C și în durerea neuropată este suprareglat (Colvin, 2019).

Hiperalgezia termică din CIPN pare a se datora creșterii expresiei și activității TRPV1, conform studiilor pe rozătoare. Administrarea de antagoniști TRPV1 la șoareci a redus semnificativ hipersensibilitatea la durere, sugerând implicarea directă a acestui canal în simptomele neuropatiei induse de chimioterapie (Hara et al., 2013).

Având în vedere că capsaicina exogenă acționează prin legarea de receptorul TRPV1, s-a explorat utilizarea plasturilor topici cu capsaicină 8% în tratamentul durerii neuropate focale. Acest tip de terapie este inclus în ghidurile de tratament pentru durerea neuropată focală, însă nu este recomandat ca opțiune de primă linie în ghidurile IASP (Colvin, 2019).

Canalul TRPM8 răspunde la stimuli termici reci non-noceptivi. Acesta este supraexprimat la nivelul unui subset de fibre de tip C în durerea neuropată. Activarea receptorilor TRPM8 de către agenți topici, cum ar fi mentolul (în procente mai mici de 10%) determină analgezie la modelele de rozătoare cu durere neuropată. Sunt necesare studii clinice suplimentare privind utilitatea în

CIPN a anumitor agenți utilizați pe modele animale (Colvin, 2019; Zajackowska et al., 2019).

2.2. Rolul sistemului endocannabinoid

În neuropatia periferică indusă de chimioterapie (CIPN), sistemul endocannabinoid se evidențiază ca un reglator esențial al durerii și inflamației, influențând modul în care aceste procese evoluează prin intermediul receptorilor CB1 și CB2 (Segat et al., 2017).

S-a demonstrat pe modele animale și implicarea endocanabinoizilor în CIPN, cu potențial de analgezie prin agenți cu activitate asupra receptorilor CB1 și/sau CB2; acești receptori pot fi periferici sau centrali. Activarea receptorilor canabinoizi CB2 pe modele animale a demonstrat efecte analgezice, lipsite de efectele secundare centrale ale activării CB1, putând fi considerată o opțiune pentru reducerea durerii asociate CIPN (Hillard et al., 2022).

2.3. Disfuncția mitocondrială

Mitocondriile sunt mici organite intracelulare legate de membrană care furnizează energie celulară în principal prin fosforilarea oxidativă, care conduce la producția de adenosin trifosfat (ATP). Celulele neuronale, având un necesar energetic important, sunt sensibile la procesele care perturbă furnizarea acestei energii, în speță funcția mitocondrială. Disfuncția mitocondrială indusă de chimioterapie favorizează degenerarea axonală și hiperexcitabilitatea neuronală, mecanisme implicate în durerea neuropată din CIPN (Doyle & Salvemini, 2021).

Mecanismele prin care este indusă disfuncția mitocondrială depind de chimioterapicul administrat: compușii pe bază de platină alterează sinteza proteinelor în mitocondrii, în vreme ce taxanii influențează depolarizarea membranei mitocondriilor, determinând și alterări ale eliberării de calciu.

Astfel, se generează stresul oxidativ accentuat, fapt care interferă cu producția continuă de energie, atât de importantă pentru neuroni. Datorită creșterii speciilor reactive de oxigen peste capacitatea antioxidantă a sistemelor endogene are loc reducerea consecutivă a respirației mitocondriale. Identificarea acestor mecanisme reprezintă bazele elaborării unor agenți care pot asigura prevenția dezvoltării CIPN (Colvin, 2019, Aromoloran&Goldstein, 2017).

2.4. Implicarea mecanismelor non-neuronale

Procesele inflamatorii induse în celulele gliale din sistemul nervos central și celulele imune periferice contribuie la dezvoltarea CIPN (Lees et al., 2017).

Pe modelele animale, paclitaxelul s-a dovedit a induce activarea microglială, cu o creștere consecutivă a protein kinazei II dependente de calciu/calmodulină (CAMKII), care determină supraexprimarea factorului neurotrofic derivat din creier (BDNF), respectiv o creșterea a nivelurilor de citokină proinflamatoare, IL-6, și a expresiei subunităților receptorului glutamat NR2B (Wu et al., 2019).

Alte modificări induse de paclitaxel administrat la modelele animale includ: o creștere semnificativă a IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ și MCP-1, care a fost atenuată de un anticorp monoclonal TNF-alfa (etanercept). În urma administrării etanerceptului intraperitoneal la șobolani s-a redus semnificativ hipersensibilitatea mecanică și la frig, precum și durerea spontană (Al-Mazidi et al., 2018).

Mai multe studii preclinice au explorat rolul interleukinei-10 (IL-10), o citokină cu efecte antiinflamatoare, ca posibilă opțiune terapeutică în neuropatia periferică indusă de chimioterapie (CIPN), utilizând modele animale. S-a constatat reducerea alodiniei mecanice atât în cazul CIPN induse de platină, cât și de taxani sub tratament cu IL-10 (Krukowski et al., 2016; Boukelmoune et al., 2021).

S-a demonstrat că celulele sistemului imunitar periferic, cum ar fi macrofagele și monocitele, fac parte din mecanismele CIPN. Prin urmare, poate exista potențialul de dezvoltare a unor terapii noi cu un mod unic de acțiune, cum ar fi chemokina CX3CL1 (fractalkine) și receptorul său, exprimat pe monocite și important în comunicarea cu celulele neuronale (Malcangio, 2019).

Metaloproteinazele matriceale (MMP) sunt o clasă de enzime implicate în degradarea matricei extracelulare. O creștere a MMP 2 și 9, cu o scădere a inhibitorului endogen de MMP de tip 1 (TIMP1), a fost găsită într-un model animal de CIPN indusă de paclitaxel, asociat cu dezvoltarea alodinie. Dacă este inhibată de anticorpul monoclonal MMP9 administrat intratecal, alodinia a fost redusă (Tonello, Lee& Berta, 2019).

Deși inflamația este stipulată ca factor care contribuie la apariția CIPN, există foarte puține studii efectuate la oameni. Unul dintre aceste studii sugerează faptul că prezența unui mediu proinflamator prezent la pacienți, anterior administrării chimioterapiei, constituie factor de risc în apariția CIPN (Kleckner et al., 2021).

2.5. Modificări centrale

Mai multe studii neuroimagistice realizate la pacienți oncologici tratați cu chimioterapice au evidențiat modificări ale structurii și funcției cerebrale, incluzând alterări ale fluxului sanguin cerebral și ale conectivității neuronale. Aceste modificări pot fi corelate cu tulburările cognitive și senzoriale observate frecvent în rândul pacienților cu cancer (Simó et al., 2016; Pomykala et al., 2013; Zhang et al., 2022).

S-au identificat modificări în procesarea durerii ca răspuns la un stimul nociceptiv la pacienții cu cancer în comparație cu voluntarii sănătoși, dar nu și la cei care au dezvoltat CIPN. Zonele din creier în care s-au găsit modificări

ale activității neuronale sunt girusul frontal superior, cortexul cingulat și insula, arii bine cunoscute ca fiind implicate în procesarea durerii (Colvin, 2019).

Pentru a înțelege cum se dezvoltă durerea neuropată în CIPN, este esențial să fie analizate mecanismele implicate în activarea și transmiterea semnalului dureros, precum și modul în care acestea contribuie la sensibilizarea periferică și centrală.

Nociceptorii sunt neuroni pseudo-unipolari, cu corpurile celulare localizate în ganglionul rădăcinii dorsale. Aceștia prezintă un axon periferic, care inervează țesuturile, și un axon central, care transmite semnalele către cornul dorsal al măduvei spinării. Nociceptorii sensibilizați sunt activați de stimuli minimi - un proces cunoscut sub numele de sensibilizare periferică care provoacă hiperalgezie primară. Potențialele de acțiune sunt transmise atât spre periferie, cât și spre cornul dorsal. În cornul dorsal, stimularea nociceptorilor declanșează o cascadă de evenimente:

- depolarizarea membranei neuronale,
- activarea canalelor de calciu dependente de tensiune (VGCC),
- intrarea de calciu în celulă,
- eliberarea glutamatului - neurotransmițătorul principal, împreună cu neuromodulatorii precum substanța P, peptida legată de gena calcitoninei (CGRP) și BDNF (Chincholkar, 2018).

Acești mediatorii sunt eliberați atât periferic, la locul inflamației, cât și în cornul dorsal, pentru a produce un semnal excitator la țintele postsinaptice.

În dezvoltarea și menținerea durerii neuropate din CIPN, un rol esențial îl joacă procesele de sensibilizare centrală care au loc la nivelul cornului dorsal al măduvei spinării. Efectele asupra neuronilor cornului dorsal ai măduvei spinării sunt mediate de receptorii postsinaptici de glutamat – α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionat (AMPA), kainat, în vreme ce receptorii presinaptici reglează eliberarea neurotransmițătorilor (Chincholkar, 2018).

Interneuronii excitatori locali sunt, de asemenea, glutamatergici. Eliberarea crescută de glutamat în cornul dorsal al măduvei spinării determină o activare crescută a neuronilor nociceptivi postsinaptici, rezultând sensibilizare centrală și hiperalgezie secundară. De asemenea, acționarea receptorilor NMDA determină eflux de ioni de calciu, contribuind la sensibilizare centrală (Smith, 2012, Siau&Bennett, 2006).

Cornul dorsal integrează informații din multiple surse: neuronii periferici, interneuroni, celulele gliale (astrocite și microgii) și căile descendente modulatorii.

În mod normal, sensibilizarea dispare odată cu vindecarea leziunilor. În CIPN însă, transmiterea persistentă a semnalelor nociceptive favorizează menținerea sensibilizării centrale prin modificări neuroplastice în cornul dorsal și în centrii superiori, cum ar fi degenerarea interneuronilor inhibitori și remodelarea sinapselor neuronale de către celulele gliale (Smith, 2012; Siau & Bennett, 2006).

Canalele dependente de tensiune și de liganzi, permeabile la sodiu, potasiu, clorură și calciu, sunt esențiale pentru activitatea electrică a neuronilor.

Dintre acestea, **calciul joacă un rol distinct**, nu doar în propagarea semnalului electric, ci și ca mesager intracelular. Influxul de calciu prin VGCC-urile activate de tensiune înaltă declanșează numeroase procese celulare, precum:

- transcripția genelor,
- eliberarea de neurotransmițători,
- creșterea neuritelor,
- activarea enzimelor dependente de calciu.

Corpurile celulelor din ganglionii rădăcinii dorsale, precum și terminațiile presinaptice care formează sinapse cu neuronii din cornul dorsal al măduvei spinării, exprimă o densitate crescută de **canale de calciu de tip N**

(activate de tensiune înaltă) care poate crește eliberarea de neurotransmițători, favorizând hiperexcitabilitatea neuronală și durerea cronică, caracteristică CIPN (Chincholker, 2018).

Dincolo de rolul esențial al canalelor de calciu în menținerea excitabilității neuronale, injuria neuronală produsă de agenții chimioterapici declanșează o serie de modificări la nivelul sistemului nervos.

Modificările clasice secundare injuriei neuronale includ:

- creșterea neuropeptidei Y și a eliberării de ATP;
- suprareglarea receptorilor purinergici și alterarea semnalizării acid gamma-aminobutiric (GABA);
- modificări ale chemokinelor, canalelor ionice și activității proteinei kinazei C;
- dereglarea receptorilor NMDA;
- modificări ale nivelurilor de nociceptină și ale receptorilor săi opioizi (Smith, 2012; Siau & Bennett, 2006).

Dintre aceste multiple mecanisme, modificările canalelor ionice ocupă un loc central, având un impact direct asupra excitabilității neuronale. Astfel, în urma injuriei nervului periferic, expresia mai multor subtipuri de canale de sodiu dependente de tensiune (Nav1.1, Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9) poate fi modificată în neuronii de ordinul I și II. Aceste schimbări contribuie la dezvoltarea și menținerea durerii neuropate, fenomen susținut de observații experimentale care arată că suprimarea expresiei canalelor Nav cu oligodeoxinucleotide antisens atenuază comportamentele algice postinjurie (Lindia et al., 2005; Hameed, 2019; Smith, 2012).

Injuria neuronală poate determina numeroase modificări la nivelul sistemului nervos. Aceste modificări pot varia în funcție de tipul și amploarea leziunii. Deși cercetările din ultimele decenii au avansat semnificativ, mecanismele exacte implicate în inițierea și menținerea durerii neuropate la om rămân încă parțial înțelese. Unele dintre modificările observate par a fi

epifenomene, altele reflectă procese orientate spre regenerarea nervului periferic și restabilirea integrității axonale, în timp ce anumite schimbări joacă, probabil, un rol esențial în instalarea și perpetuarea durerii neuropate cronice (Smith, 2012, Siau & Bennett, 2006).

Cunoașterea mecanismelor fiziopatologice implicate în apariția diferitelor tipuri de durere ajută la individualizarea tratamentului care ținește modificările structurilor implicate în dezvoltarea durerii cronice.

Aceste modificări, care afectează multiple niveluri ale transmiterii și modulării durerii — de la neurotransmițători și receptori până la căi de semnalizare intracelulară — contribuie nu doar la instalarea și menținerea durerii neuropate, ci și la reducerea eficienței opioidelor, explicând astfel semiresponsivitatea frecvent observată în acest tip de durere (Smith, 2012).

Un alt tip de durere neuropată întâlnit la pacienții oncologici este neuropatia dureroasă indusă de radioterapie, care poate apărea la câțiva ani după finalizarea tratamentului. Aceasta are, de obicei, un caracter progresiv și ireversibil (Bennett et al., 2019 b). Mecanismele principale sunt reprezentate de compresia nervoasă determinată de fibroză locală indusă de raze și microischemie cu leziuni directe asupra vaselor de sânge și nervilor (Delanian, Lefaix & Pradat, 2012; Denham & Hauer-Jensen, 2002).

Durerea neuropată cronică postoperatorie poate fi cauzată de o serie de intervenții chirurgicale realizate la pacienții oncologici (mastectomie, toracotomie, amputație) (Perkins & Kehlet, 2000).

Mecanismele care stau la baza apariției durerii neuropate postoperatorii sunt: lezarea directă neintenționată a unui nerv, lezarea nervoasă secundară aderențelor, reacția inflamatorie postoperatorie și formarea de țesut fibros (Leysen et al., 2019).

Identificarea mecanismului neuropat de durere are importanță majoră în decizia terapeutică la pacientul oncologic, durerea neuropată fiind recunoscută ca factor de prognostic negativ în terapia durerii oncologice. Durerea

nociceptivă are un răspuns mai bun la tratamentul cu opioide comparativ cu durerea neuropată, iar durerea viscerală este considerată cea mai responsabilă. Întru-cât durerea la pacientul oncologic are adesea mecanism mixt, identificarea mecanismului neuropat de durere pregătește profesionistul pentru realizarea unui plan de tratament individualizat.

Mercadante și colab. au studiat utilitatea unor instrumente de evaluare a durerii neuropate la pacienții oncologici, cu scopul de a crește controlul durerii investigând concomitent și răspunsul la opioide al durerii neuropate. Instrumentele evaluate au fost: Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ) în forma completă și scurtă, alături de Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign (LANSS), respectiv Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI). După evaluarea intensității durerii atât la momentul inițial, cât și după titrarea opioidelor necesară obținerii unui control adecvat al acesteia, s-a observat o concordanță semnificativă între rezultatele obținute prin instrumentele de tip chestionar și evaluarea clinică realizată de specialist. Valorile mai ridicate ale scorurilor de pe scalele de evaluare s-au asociat mai frecvent cu diagnosticul de durere neuropată definită. De asemenea, pacienții cu durere neuropată definită au necesitat doze mai mari de opioide sau schimbarea opioidelor pentru a atinge un control satisfăcător al simptomelor. Aceste date susțin, pe de o parte, semiresponsivitatea durerii neuropate la opioide, comparativ cu durerea nociceptivă — în special cea viscerală — și, pe de altă parte, rolul opioidelor ca opțiune eficientă în managementul durerii neuropate la pacienții oncologici, atunci când sunt utilizate corespunzător (Mercadante et al., 2009).

Durerea neuropată nu este la fel de responsabilă la medicația opioidă ca durerea nociceptivă, pacienții oncologici cu astfel de durere necesitând tratamente mai elaborate alcătuite din doze crescute de opioide și medicație adjuvantă multiplă (Fainsinger et al., 2010).

O evaluare adecvată care cuprinde identificarea naturii, cauzei durerii și a factorilor care accentuează exprimarea acesteia facilitează instituirea unui tratament individualizat capabil să îmbunătățească controlul durerii. Diagnosticul și clasificarea durerii asociate cancerului sunt urmate de un tratament personalizat, utilizarea unor terapii de suport potrivite și solicitarea de consulturi interdisciplinare (Bennett et al., 2019a).

CAPITOLUL 3

Etiologia durerii neuropate

Localizarea anatomică a unei leziuni și tipul de injurie care conduce la dezvoltarea durerii neuropate reprezintă adesea provocări, mai ales pentru medicina primară.

Printre cele mai frecvente afecțiuni de cauză periferică în care durerea neuropată se află în prim plan, putem enumera:

- Polineuropatia diabetică dureroasă,
- Nevralgia trigeminală,
- Nevralgia apărută după infecție cu virus herpes zoster,
- Durerea neuropată postoperatorie cronică,
- Durerea neuropată din boli oncologice indusă de tratamentul chimioterapic sau de boala de bază prin activarea de mecanisme și celule ale micromediului imun peritumoral, cu apariția unei reacții inflamatorii datorită antigenelor tumorale sau compresiei tumorale a structurilor nervoase.

În ceea ce privește cauze centrale de durere neuropată, acestea sunt:

- Accidentul vascular cerebral,
- Bolile demielinizante ca, de exemplu, scleroza multiplă,
- Leziuni ale măduvei spinării (GMMMNG Neuropathic Pain Guidance, 2022).

La pacientul cu polineuropatie și durere neuropată sunt esențiale 2 întrebări prezentate în tabelul 2.

Unde este leziunea?	Care este etiologia leziunii?	
Diagnosticul topografic poate diferenția implicarea elementelor anatomice centrale sau periferice, respectiv asocierea de afectare vegetativă.	Ereditară	Dobândită
	• Boala Charcot-Marie-Tooth	• Dismetabolică (diabet zaharat)
	• Plexopatia brahială familială	• Toxică (uremie, insuficiență hepatică, metale grele, droguri, radiații)
	• Neuropatie familială și autonomă ereditară	• Indusă medicamentos (chimioterapice)
	• Amiloidoza familială	• Tulburări endocrine
	• Boala Fabry	• Cauze infecțioase
	• Boala Refsum	• Boli autoimune sau reumatologice
		• Deficiențe nutriționale, cașexie
		• Cancer
		• Idiopatice (cauză necunoscută)

Tabel 2. *Etiologia durerii neuropate* (Misra, Kalita & Nair, 2008)

Determinarea topografiei și a etiologiei leziunii la pacienții cu durere neuropată reprezintă un element esențial în individualizarea conduitei terapeutice, permițând, atunci când acest lucru este posibil, instituirea unui tratament etiologic, precum și orientarea planului de management și anticiparea parcursului evolutiv al afecțiunii. Totuși, identificarea exactă a cauzei sau modificarea traiectoriei naturale a tulburărilor neuropate rămân, adesea, provocări semnificative în practica clinică.

Datele obținute din analiza unui număr important de pacienți, evaluați atât în cadrul Clinicii Mayo, cât și în alte centre terțiare din America de Nord și America de Sud, oferă o perspectivă valoroasă asupra complexității stabilirii etiologiei neuropatiilor periferice. În cadrul acestor studii, s-a demonstrat că, deși identificarea cauzei este frecvent posibilă printr-o abordare diagnostică riguroasă, există totuși un procent semnificativ de pacienți la care etiologia

rămâne necunoscută. Aceste date evidențiază câteva aspecte esențiale în privința stabilirii cauzei neuropatiilor periferice:

- diagnosticul etiologic este posibil la majoritatea pacienților, dar nu întotdeauna realizabil. Astfel, etiologia a putut fi stabilită printr-o evaluare sistematică la peste două treimi din cazurile de neuropatie nediagnosticate anterior.
- etiologiile predominante includ neuropatiile ereditare, urmate de cele inflamatorii și toxico-metabolice. Distribuția cauzelor a fost următoarea: neuropatiile ereditare (42%), neuropatiile inflamatorii demielinizante (21%) și tulburările metabolice, toxice, oncologice sau nutriționale (13%).
- contextul geografic și demografic influențează distribuția cauzelor. Analizele comparative între America de Nord și America de Sud au evidențiat diferențe notabile: neuropatiile ereditare și amiloidoza familială au fost mai frecvente în America de Sud, în timp ce neuropatia Charcot-Marie-Tooth a predominat în America de Nord. Aceste date subliniază importanța factorilor locali în orientarea diagnosticului. (Barohn & Amato, 2013)

În funcție de tipul de afectare neurologică, durerea neuropată oncologică se clasifică în sindroame specifice de durere reprezentate de plexopatii, radiculopatii, neuropatii periferice, neuropatii craniene și durerii datorate leziunilor la nivelul sistemului nervos central (Caraceni et al., 1999).

Neuropatiile periferice sunt mai frecvent întâlnite decât cele centrale (Shkodra & Caraceni, 2022).

Sindroamele de durere neuropată secundare tratamentului oncologic sunt reprezentate de: CIPN, sindroamelor de durere cronică postoperatorii (post-mastectomie, post-disecție cervicală, post-toracotomie) și sindromului dureros postiradiere (Yoon & Oh, 2018).

CAPITOLUL 4

Date epidemiologice privind durerea neuropată

Durerea neuropată reprezintă o reală problemă de sănătate datorită persistenței sale, complexității sale de manifestări precum și dificultății de a fi tratate (Finnerup et al., 2021).

Prevalența durerii neuropate în populația generală în Europa este în jur de 8%, fapt care atrage atenția asupra unei condiții clinice destul de frecvente, ce poate rămâne mult timp subdiagnosticată sau subtratată, afectând calitatea vieții pacientului (Hamdan, Galvez & Katati, 2024).

Factori precum îmbătrânirea populației, creșterea frecvenței patologiei metabolice, a obezității, a bolii oncologice vor crește prevalența durerii neuropate. Totodată, creșterea ratelor de supraviețuire în rândul pacienților oncologici, alături de utilizarea frecventă a diverselor intervenții medicale și chirurgicale, inclusiv a chimioterapiei, contribuie la incidența crescută a durerii neuropate (Moulin et al., 2014).

Durerea neuropată la pacienții oncologici este recunoscută ca un factor de durere greu tratabilă, caracterizată prin intensități mai mari ale durerii, un răspuns suboptimal la terapia cu opioide și o afectare mai severă a calității vieții comparativ cu pacienții cu durere nociceptivă oncologică (Mercadante, 2019).

Prevalența durerii neuropate la pacienții oncologici variază între studii între 20% și 68%. (Shkodra et al., 2021; Mihăilescu et al., 2022).

Diferențele de prevalență raportate între studii se explică prin variabilitatea criteriilor de diagnostic utilizate (judecată clinică versus instrumente standardizate de evaluare a durerii neuropate), alegerea variată a criteriilor și instrumentelor de diagnostic utilizate, diversitatea locațiilor în care au fost realizate studiile, stadiile diferite de boală ale pacienților incluși,

precum și prin includerea sau excluderea durerii mixte în calculul prevalenței (Roberto et al., 2016; Shkodra et al., 2021).

Mai multe studii au evidențiat prezența unei dureri neuropate postoperatorii după secționarea nervului intercostobrahial la pacientele operate pentru cancer mamar (Ilhan et al., 2017; Vilholm et al., 2018).

Această durere apare la peste 1/3 dintre supraviețuitoarele cancerului de sân de-a lungul timpului (Ilhan et al., 2017). Un studiu dedicat evaluării durerii neuropate postmastectomie la pacientele cu cancer de sân a evidențiat prezența acestei complicații la 36,2% dintre pacientele mastectomizate și a identificat principalii factori de risc asociați ca fiind: vârsta tânără, istoricul de durere cronică și excizia unui număr mare de ganglioni limfatici (peste 15 ganglioni limfatici) (Cui et al., 2018).

Recunoașterea acestei complicații este esențială pentru optimizarea managementului durerii neuropate în rândul pacientelor oncologice.

CIPN reprezintă o neuropatie periferică indusă de administrarea chimioterapicelor, care, prin severitatea sa, poate afecta profund calitatea vieții pacienților și chiar supraviețuirea acestora. În cazurile rezistente la tratament, intensitatea simptomatologiei determină adesea oncologul să reducă sau să întrerupă tratamentul oncologic specific. Datorită creșterii numărului de supraviețuitori ai cancerului și al incidenței tot mai mari a CIPN cunoașterea prevalenței CIPN și, în special, a durerii neuropate din cadrul CIPN este deosebit de importantă (D'Souza et al., 2025).

În literatura de specialitate există o estimare a prevalenței CIPN de aproximativ 70% în prima lună de la tratamentul chimioterapic, 60% după 3 luni și 30% după 6 luni de la tratament (Seretny et al., 2014).

O analiză amplă cu 77 de studii care a însumat un număr de 10.962 de pacienți din 28 de țări a evidențiat o prevalență a durerii neuropate din cadrul CIPN de 41,22%, cu variații semnificative în funcție de regiunea geografică, tipul agenților chimioterapici utilizați și tipul cancerului primar. Cele mai

ridicate prevalențe au fost observate la pacienții tratați cu platină, taxani și în special la cei cu cancer pulmonar. Deși rezultatele au prezentat o heterogenitate ridicată și un grad redus de certitudine, datele subliniază impactul major al durerii neuropate din CIPN în practica oncologică și necesitatea unei evaluări atente și continue, indiferent de contextul geografic sau clinic (D'Souza et al., 2025).

Un alt tip de neuropatie des întâlnită în populația generală și care constituie o provocare pentru profesioniștii din domeniul medical este neuropatia periferică diabetică.

Prevalența estimată a neuropatiei periferice diabetice variază între 30 și 90% , iar peste 20% dintre pacienții care prezintă această problemă vor dezvoltă durere (Abdissa, 2020).

Într-un studiu efectuat în China, prevalența neuropatiei diabetice a fost de peste 30%, ceea ce evidențiază faptul că neuropatia diabetică este una dintre complicațiile frecvent întâlnite la pacienții cu diabet. Factorii de risc identificați ca având rol în apariția neuropatiei diabetice au fost: durata îndelungată a diabetului, prezența arteriopatiei periferice, fumatul și niveluri ridicate ale hemoglobinei glicozilate (HbA1c). Identificarea acestor factori de risc este esențială pentru implementarea precoce a măsurilor de prevenție și tratament (Yu et al., 2024).

CAPITOLUL 5

Abordarea holistică a pacientului cu durere neuropată

5.1. Evaluarea clinică în durerea neuropată

Diagnosticul durerii neuropate se bazează în primul rând pe istoricul pacientului și pe examenul fizic. Asocierea durerii neuropate cu anumite patologii facilitează considerabil stabilirea diagnosticului.

Astfel, nevralgia postherpetică și neuropatia diabetică dureroasă pot fi identificate cu ușurință în prezența unui istoric de zona zoster, respectiv de diabet zaharat.

Unele tipuri de durere nu reflectă întotdeauna cu precizie etiologia. De exemplu, o durere care iradiază într-o extremitate poate avea origini diferite, fiind fie o durere miofascială referită, fie o durere neuropată.

Stabilirea diagnosticului etiologic care relevă cauzele durerii oncologice asociată cu utilizarea unor criterii care stabilesc diagnosticul de durere și cu evidențierea caracteristicilor durerii are scopul de a îmbunătăți clasificarea clinică a durerii neuropate (Shkodra et al., 2021).

Caracteristicile multiple și variate ale durerii neuropate oncologice se datorează pe de o parte manifestărilor clinice cauzate de progresia bolii, iar pe de altă parte efectelor secundare tratamentelor antineoplazice (Shkodra & Caraceni, 2022).

Pentru un diagnostic corect al durerii, este esențială o evaluare riguroasă, care începe întotdeauna cu anamneza. În acest proces, se recomandă utilizarea acronimului OPQRSTUV, ce ajută la organizarea și explorarea sistematică a principalelor caracteristici ale durerii:

- O** – Onset = Debut Întrebări exporatorii: De când a debutat durerea? Cum a debutat durerea din punct de vedere temporal? Astfel, se consideră că durerea este cronică după 3-6 luni de evoluție.
- P** – Palliative/ Provocative = Factori care ameliorează, respectiv agravează durere. Întrebări exploratorii: Există vreo poziție care agravează sau ameliorează durerea?
- Q** – Quality = Caracterul durerii. Întrebări exporatorii: Cum resimți durerea?
- R** – Radiating = Iradierea durerii. Întrebări exporatorii: Unde iriază?
- S** – Severity = Intensitatea durerii. Întrebări exporatorii: Cât este de severă? Ce notă de la 1 la 10 îi dai?
- T** – Treatment = Tratamentele care au fost deja administrate, efectul lor asupra durerii, potențialele efecte secundare. Întrebări exploratorii: Ați primit vreun tratament pentru durere? În ce doză? În ce ritm de administrare? Ați prezentat vreun efect secundar administrării de medicație antialgică?
- U** – Understanding = Înțelegerea relației dintre durere și boala cauzatoare de către pacient. Întrebări exploratorii: Care credeți că este cauza durerii dumneavoastră?
- V** – Value = Modul în care durerea influențează viața pacientului, obiectivele privind acest simptom. Întrebări ajutătoare: Cum vă modifică durerea viața? Care ar fi intensitatea durerii la care v-ați simți mai bine?

Acronime alternative pentru descrierea elementelor evaluate sunt „COLDERAS” sau „OLDCARTS”. (Dydyk & Grandhe, 2023).

Pentru a identifica intensitatea durerii care stă la baza tratamentului antialgic, pacientul îi este autoevaluată durerea cu ajutorul unei scale numerice, scale vizuale sau scale care măsoară intensitatea și sunt incluse în anumite chestionare (Caraceni et al., 2002).

Aceste scale îi dau pacientului posibilitatea de apreciere a severității durerii în funcție de pragul individual al durerii. Unele scale mai complexe, cum este Brief Pain Inventory (BPI) permite aprecierea durerii din punct de

vedere al intensității maxime, minime, și medii din ultimele 24 de ore și de asemenea, dă posibilitatea pacientului să aprecieze gradul de răspuns al tratamentului și impactul durerii asupra calității vieții.

Pentru o evaluare cât mai completă a durerii în secțiile de Îngrijiri paliative se recomandă utilizarea Inventarul Scurt al Durerii modificat care urmărește să identifice mecanismul durerii, intensitatea, debutul, iradierea, caracterul, durata, frecvența, factorii amelioratori, factorii agravanți, prezența factoriilor de durere greu tratabilă (durere neuropată, durere incidentă, suferința non-fizică, dependențele de toxice), precum și consecințele durerii (interferența cu starea generală, limitarea activităților curente, impactul pe autoîngrijire, afectarea relațiilor cu alte persoane, interferența cu abilitatea de a merge, prezența indispoziției, prezența insomniei) (Moșoiu et al., 2013).

Alături de aceste informații este necesară și identificarea localizării durerii întru-cât aceasta ne orientează asupra etiologiei. De asemenea, este important să facem diagnosticul fiecărei dureri în parte, cunoscut fiind faptul că pacientul oncologic prezintă dureri multiple cu caracteristici diferite.

Pentru a surprinde modificările legate de prezența durerii oncologice și eficacitatea tratamentului este necesar ca evaluarea durerii să se realizeze la fiecare vizită medicală. Evaluarea durerii și stabilirea diagnosticului de durere se realizează cu ajutorul anamnezei, examenului clinic, evaluării psihosociale coroborate cu investigații diagnostice individualizate. Evaluarea influențelor psihologice, culturale, spirituale și sociale asupra durerii are scopul de a surprinde prezența durerii totale și a institui un tratament personalizat (Gulati, 2021).

Dificultatea în stabilirea mecanismului care stă la baza diagnosticului de durere neuropată și lipsa unor criterii clinic diagnostice universal acceptate și validate fac din durerea neuropată o durere greu de tratat (Mercadante, 2019).

La pacienții care sunt cunoscuți cu tratament chimioterapic în antecedente și care prezintă senzație de furnicături se suspicionează prezența polineuropatiei induse de chimioterapie dacă au primit un chimioterapic

cunoscut ca având toxicitate periferică și simptomele senzoriale sunt prezente distal și simetric la nivelul mâinilor sau picioarelor. Diagnosticul de polineuropatia indusă de chimioterapie poate fi probabil - când examenul neurologic relevă modificări senzoriale distale la nivelul mâinilor sau picioarelor sau definit - când există obiectivarea leziunilor somatosenzoriale prin studii electrofiziologice, biopsie cutanată sau testare senzorială cantitativă (Yoon & Oh, 2018).

5.1.1. Anamneza la pacientul cu durere neuropată

Evaluarea pacienților cu durere neuropată presupune nu doar identificarea prezenței acesteia, ci și stabilirea unei posibile etiologii, esențială pentru formularea unui plan terapeutic adecvat. În acest sens, algoritmi de diagnostic joacă un rol important, oferind un cadru structurat pentru ghidarea investigațiilor clinice. Un exemplu bine cunoscut este cel propus de Barohn și Amato, care oferă o abordare sistematică pentru evaluarea durerii neuropate asociate polineuropatiei, având drept scop orientarea clinicianului atât în identificarea cauzei, cât și în stabilirea conduitei terapeutice.

În cadrul anamnezei și istoricului clinic, aceștia descriu șase întrebări cheie bazate pe semne și simptome descrise de pacient, care vor îndruma clinicianul către un diagnostic cât mai precis.

Cele șase întrebări cheie din anamneza pacientului cu durere neuropată și polineuropatie sunt:

1. Ce sisteme nervoase sunt implicate ?

- Motor
 - Senzorial
 - Autonom
 - Combinații ale acestora
-

2. Care este distribuția deficitului ?

- Distală/ Proximală și distală
 - Simetrică/ Focală sau asimetrică
-

3. Care este caracterul afectării senzoriale ?

- Durere severă cu caracter de arsură/ cu caracter lancinant
 - Afectare a propriocepției
-

4. Este implicat neuronul motor central ?

- Asociere de deficit motor la deficitul senzoriale
 - Fără asociere de deficit motor
-

5. Care este evoluția temporală ?

- Acută – de la câteva zile la 4 săptămâni
 - Subacută – între 4 și 8 săptămâni
 - Cronică – peste 8 săptămâni
-

6. Afecțiuni anterioare, expunere la medicamente sau toxine, există criterii pentru neuropatie ereditară ?

Susțin neuropatia ereditară câteva elemente precum:

- istoric familial de neuropatie
- asociere de deformări scheletale
- absența simptomelor senzoriale, în ciuda evidențierii semnelor senzoriale la examenul clinic (Barohn & Amato, 2013).

Din punct de vedere al caracterului său, durerea neuropată se poate manifesta sub forme variate, fiind fie intermitentă, cu apariții episodice, fie constantă, cu prezență continuă pe parcursul zilei. De asemenea, aceasta poate fi spontană, apărând fără un factor declanșator evident, sau provocată, survenind ca răspuns la stimuli specifici, uneori minori (de exemplu, atingerea ușoară a pielii).

Descrierea durerii de către pacienți este esențială pentru orientarea diagnosticului. Termeni precum arsură, furnicături, senzație de constricție, amorțire, prurit și înțepături sunt frecvent utilizați. În formele mai intense, pacienții pot relata dureri de tip șoc electric, înjunghiere sau fulgerare, toate acestea sugerând o componentă neuropată a durerii.

Durerea neuropată oncologică este o durere cronică constantă, marcată de apariția periodică a unor episoade acute de durere resimțită de pacienți ca o arsură sau senzație de curent electric, uneori putând fi asociată cu o scăderea a sensibilității sau senzația de slăbiciune musculară (Treede et al., 2008).

Puseele de durere sunt frecvent spontane și uneori pot avea un factor declanșator reprezentat de: mobilizare, atingere, frig sau căldură. Pacienții cu acest tip de durere mai pot prezenta tulburări de sensibilitate (hiper/hipoestezie), alodinie sau tulburări de mers (Yoon & Oh, 2018).

Neuropatia periferică indusă de chimioterapie (CIPN) este o complicație obișnuită, care apare ca o consecință a tratamentului cu diferiți agenți chimioterapici utilizați în mod uzual. Reprezintă o provocare ca screening, evaluare și management. Debutul CIPN poate fi încă de la prima doză de chimioterapie și depinde frecvent de doza cumulativă (Bennett et al., 2019b).

Manifestările clinice prezintă o distribuție anatomică de tip "mănușă și șosete" afectând simultan mâinile și picioarele bilateral, cu progresie simptomatică dinspre distal către proximal. În cadrul CIPN apar frecvent modificări senzoriale, la care se pot asocia deficit motor sau autonom. Prezența acesteia este descrisă de pacienții ca durere, amorțeală, parestezie, disestezie, alodinie apărută la presiune și temperatură joasă, pierderea sensibilității, la care se poate asocia și slăbiciunea musculară (Grisold, Cavaletti & Windebank, 2012).

Durerea poate fi provocată sau spontană și este resimțită de pacienți sub formă de furnicături, înțepături sau arsură (Bao et al., 2021).

Simptomele pot fi acute (sindromul dureros acut) sau cronice (neuropatie periferică cronică senzorială). Ambele situații fiind secundare administrării de paclitaxel. Sindromul dureros acut post administrare paclitaxel apare în primele 3 zile de la administrarea chimioterapicului și se remite în 7 zile. Acest sindrom se caracterizează prin mialgii și artralгии care pot fi invalidante (Saito et al., 2019).

Secundar administrării de oxaliplatină poate apărea o disestezie acută percepută sub formă de înțepături la nivelul mâinilor și picioarelor, combinată cu o disestezie faringolaringiană spontană declanșată de frig. Asemenea sindromului dureros acut post administrare de paclitaxel aceste simptome se ameliorează în câteva zile (Yoon & Oh, 2018).

Întru-cât mecanismul de apariție al sindromului dureros acut post administrare de paclitaxel constă în sensibilizarea nociceptorilor, acest lucru poate constitui factor predispozant al dezvoltării neuropatiei periferice cronice senzoriale (Saito et al., 2019).

Neuropatia periferică cronică senzorială poate persista luni sau chiar ani, după oprirea tratamentului sau nu dispare niciodată (Yoon & Oh, 2018).

Abordarea pacientului cu durere neuropată cauzată de CIPN implică o serie de particularități esențiale pentru optimizarea îngrijirii și menținerea eficacității tratamentului oncologic. Datorită administrării repetate a unor substanțe cunoscute cu efecte toxice asupra nervilor periferici este necesară o monitorizare atentă a simptomelor neuropatiei.

Apariția CIPN poate impune ajustări ale dozelor de chimioterapie sau chiar întreruperea tratamentului, ceea ce poate influența negativ evoluția bolii de bază și șansele de supraviețuire. Necesitatea identificării precoce a simptomelor derivă din necesitatea de prevenire a agravării neuropatiei prin modificarea regimului terapeutic. Datorită mecanismelor fiziopatologice care diferă în funcție de chimioterapicul administrat se impune o abordare personalizată a pacientului cu CIPN (Lee et al., 2024).

Astfel, abordarea CIPN poate necesita un proces de evaluare mai „personalizat”, conceput pentru a identifica caracteristicile particulare ale CIPN, cât mai devreme posibil, pentru a permite un management adecvat (inclusiv modificarea regimului de chimioterapie, dacă se impune). În acest scop au fost dezvoltate metode standardizate de screening (Colvin, 2019).

Abordarea durerii la pacientul oncologic aflat în îngrijire paliativă necesită o evaluare holistică, care să integreze cele patru dimensiuni esențiale ale ființei: fizică, psihoemoțională, socială și spirituală ținând cont de faptul că durerea resimțită de pacienții cu boli avansate este una totală.

Experiența durerii este profund influențată de o serie de factori complementari, care trebuie atent evaluați:

- Factori sociali: izolarea, accesul limitat la servicii medicale, dificultățile financiare și pierderea rolurilor sociale pot amplifica percepția durerii.
- Factori psihoemoționali: anxietatea și depresia reprezintă influențe majore, capabile să modifice nu doar percepția durerii, ci și răspunsul la tratamentul acesteia. Totodată, așteptările pacientului și nevoile sale legate de simptomatologia bolii oncologice trebuie luate în considerare în planul terapeutic.
- Factori spirituali: suferința spirituală poate complica semnificativ gestionarea durerii, afectând modul în care pacientul experimentează durerea neuropată.
- Factori biologici individuali: particularitățile biologice și contextul medical al fiecărui pacient contribuie, de asemenea, la modul în care durerea este resimțită și răspunde la tratament.

Perspectiva implicării mai multor factori în experimentarea durerii oncologice a condus la abordarea durerii după modelul biopsihosocial care include intervențiile psihosociale în managementul durerii oncologic (Novy & Aigner, 2014).

Abordarea holistică a durerii în cadrul unei echipe interdisciplinare poate constitui premiza gestionării eficiente a durerii la pacienții cu nevoi de îngrijiri paliative (Corman et al., 2025).

Comunicarea eficientă cu pacientul și aparținătorii săi este esențială pentru stabilirea unor așteptări realiste privind evoluția durerii și pentru definirea unor obiective de tratament clare și precise. Acest demers este crucial nu doar pentru succesul terapeutic, ci și pentru prevenirea amplificării suferinței psihoemoționale, care poate apărea atunci când așteptările nerealiste nu sunt îndeplinite.

În tratamentul durerii neuropate cronice, în special al celei de origine oncologică, este esențial ca pacienții și aparținătorii să fie informați încă de la început că obiectivul terapeutic nu vizează dispariția completă a durerii, ci reducerea semnificativă a intensității acesteia, astfel încât să se obțină o îmbunătățire a funcționalității și a calității vieții. În acest context, o scădere a intensității durerii cu aproximativ 50% față de nivelul inițial este considerată, în mod frecvent, un reper de succes terapeutic, fiind utilizată ca standard în numeroase studii clinice pentru definirea controlului durerii. Alternativ, atingerea unei reduceri de cel puțin trei puncte pe scala analog vizuală a durerii este, de asemenea, recunoscută ca indicator al eficienței tratamentului și al obținerii unui control satisfăcător al durerii (Moșoiu et al., 2013).

5.1.2. Examenul fizic la pacientul cu durere neuropată

Datorită caracteristicilor variate, diagnosticul durerii neuropate este dificil. Nu există o evaluare standardizată a durerii neuropate oncologice (Shkodra & Caraceni, 2022).

Evaluarea durerii neuropate trebuie realizată de specialiști cu ajutorul unor instrumente specifice (Attal, Bouhassira & Baron, 2018; Bouhassira et al., 2004; Fallon et al., 2018).

Au fost elaborate chestionare simple, fundamentate pe descriptori senzoriali și pe examinarea sensibilității, cu scopul de a distinge între durerea nociceptivă și cea neuropată. Aceste instrumente care se bazează pe evaluarea

subiectivă și calitativă a durerii au îmbunătățit diagnosticul și managementul durerii neuropate apărute în cadrul mai multor condiții medicale. Astfel, au apărut două categorii de instrumente: de screening și de evaluare a durerii neuropate utilizate atât în cercetare cât și în practica clinică. Instrumentele de screening sunt utile pentru identificarea pacienților cu durere neuropată, în vreme ce instrumentele de evaluare pun în evidență prezența aspectelor senzoriale ale durerii neuropate și ajută în monitorizarea răspunsului la tratament (Attal, Bouhassira & Baron, 2018).

Din perspectiva examenului clinic, elemente precum prezența unui deficit real (uneori dificil de diferențiat de slăbiciunea cauzată de durere sau de postura antalgică), reflexele diminuate sau absente, alodinia și hiperalgezia reprezintă indicii importante care susțin diagnosticul de durere neuropată (Moulin et al., 2014).

Chestionarele au avantajul unei utilizări facile, a unui timp scurt de completare și permit identificarea componentei neuropate în durerea mixtă oncologică, fiind utile în practică și cercetare. Totuși, necesită completare prin examen neurologic, sunt greu de aplicat în durerile multiple și nu includ istoricul durerii (Attal, Bouhassira & Baron, 2018).

La ora actuală nu există un protocol de evaluare validat la pacienții oncologici, care să combine datele clinice cu elementele din chestionarele de evaluare. Identificarea durerii neuropate cu ajutorul acestor instrumente trebuie completată cu anamneza și examenul neurologic care confirmă leziunea sistemului nervos (Haanpää et al., 2011).

Pentru stabilirea diagnosticului de durere neuropată oncologică este necesară prezența leziunii neurologice împreună cu semnele și simptomele caracteristice durerii neuropate (Caraceni et al., 2004).

Principalele instrumente de evaluare a durerii neuropate oncologice și ale CIPN sunt discutate pe larg în capitolul **Scale utilizate în evaluarea durerii neuropate la pacienții oncologici.**

Informațiile obținute din anamneză, examenul fizic și evaluarea psihosocială sunt esențiale pentru conturarea unei strategii terapeutice adaptate nevoilor individuale ale pacientului, având ca scop ameliorarea simptomatologiei și îmbunătățirea calității vieții.

5.1.3. Elaborarea planului de tratament la pacientul cu durere neuropată

Elaborarea unui plan de tratament presupune parcurgerea mai multor etape esențiale, în centrul deciziilor aflându-se preocupările și așteptările pacientului. În acest proces, trebuie avute în vedere următoarele aspecte:

- Evaluarea intensității durerii și a impactului acesteia asupra vieții cotidiene, incluzând activitățile zilnice, profesionale și funcționale. De asemenea, este necesară aprecierea calității somnului și a modului în care durerea o influențează.
- Determinarea etiologiei durerii neuropate, prin analiza relației sale cu boala de bază, posibila progresie a acesteia, apariția complicațiilor sau implicarea tratamentului oncologic ca factor cauzator.
- Justificarea schemei terapeutice propuse, explicând raționamentul din spatele alegerii fiecărui medicament.
- Prezentarea detaliată a fiecărei opțiuni medicamentoase, incluzând beneficiile, potențialele efecte adverse, interacțiunile posibile cu alte tratamente și afecțiunile asociate, care pot influența administrarea sau dozajul.
- Individualizarea regimului terapeutic, stabilind doza, ritmul de administrare și strategia de ajustare, toate acestea fiind discutate în detaliu cu pacientul și familia sa.
- Stabilirea unor obiective terapeutice realiste, aliniate cu așteptările pacientului și cu posibilitățile reale de control al durerii.

- Planificarea modului de gestionare a durerii și a efectelor secundare, asigurând o abordare proactivă pentru a minimiza disconfortul.
- Prezentarea alternativelor non-farmacologice, precum metodele de reabilitare, opțiunile intervenționale sau chirurgicale, ca parte integrantă a strategiei terapeutice.

5.1.4. Monitorizarea pacientului cu durere neuropată

Reevaluarea pacientului cu durere neuropată cronică trebuie realizată periodic, având ca obiective principale monitorizarea eficacității tratamentului și identificarea potențialelor reacții adverse. În cadrul acestor reevaluări, se vor explora următoarele aspecte:

- controlul durerii, prin evaluarea intensității acesteia;
- impactul durerii asupra vieții cotidiene, inclusiv asupra activităților zilnice, somnului și relațiilor sociale;
- simptomele asociate durerii;
- dispoziția și funcționalitatea;
- schema de tratament, monitorizând atât dozele uzuale, cât și pe cele administrate la nevoie;
- efectele adverse ale tratamentului.

Eficiența, tolerabilitatea și profilul reacțiilor adverse trebuie urmărite pe tot parcursul procesului de titrare a medicamentelor, atât la inițierea tratamentului, cât și în cazul oricăror ajustări ulterioare. Începerea terapiei se face cu doze mici, care sunt crescute treptat până la atingerea unui echilibru optim între beneficiile analgezice și efectele secundare tolerabile. În situația în care tratamentul se dovedește inefficient sau generează reacții adverse intolerabile, se recomandă scăderea treptată a dozei până la oprirea completă.

Monoterapia reprezintă opțiunea preferată în managementul durerii neuropate, ori de câte ori este posibil, având în vedere profilul de siguranță superior. De asemenea, este important de menționat că unele reacții adverse se pot diminua după 1-2 săptămâni de administrare continuă a tratamentului.

Pacienții trebuie consiliați în legătură cu măsurile de precauție legate de stilul de viață, având în vedere potențialul unor medicamente utilizate frecvent în durerea neuropată de a afecta concentrarea, atenția sau de a induce somnolență, tulburări vizuale și amețeli.

Astfel, se recomandă evitarea conducerii autovehiculelor în prezența acestor efecte adverse precum și evitarea completă a consumului de alcool.

De asemenea, pacienții vor fi informați despre riscul de dependență fizică și posibilitatea apariției fenomenelor de sevraj în cazul opririi bruște a anumitor anticonvulsivante.

În final, alegerea următoarei opțiuni terapeutice trebuie luată doar după ce prima schemă de tratament a fost titrată corespunzător și administrată pe o perioadă adecvată, pentru a permite evaluarea completă a eficienței și tolerabilității acesteia, înainte de introducerea unui medicament nou (GMMMG Neuropathic Pain Guidance, 2022)

Pacientul cu durere oncologică trebuie monitorizat regulat prin evaluări repetate pentru a identifica progresia durerii și a realiza un tratament conform scalelor de analgezie OMS (Miguel R, 2000).

În cadrul evaluării pacientului cu durere neuropată oncologică și nevoi de îngrijiri paliative, frecvența și modalitatea de reevaluare variază în funcție de mediul în care se desfășoară îngrijirea: spital, ambulatoriu sau la domiciliu. Pacienții internați beneficiază de o supraveghere continuă cu evaluări frecvente ale durerii. Reevaluările se fac la 1 oră după administrarea medicației orale respectiv 30 minute după administrarea subcutanată a medicației. Ulterior, reevaluările se realizează la fiecare schimb de tură cât timp durerea nu este controlată sau zilnic dacă durerea este controlată. Pentru pacienții care primesc

îngrijiri în regim ambulatoriu sau la domiciliu, evaluarea durerii se realizează în timpul vizitelor programate. Frecvența acestor vizite este stabilită în funcție de severitatea durerii, răspunsul la tratament și necesitatea ajustării terapiei. Reevaluările se efectuează la 24 de ore după inițierea tratamentului, apoi se continuă în același ritm până când durerea devine controlată, moment în care monitorizarea se individualizează. Între vizite, pacienții sunt educați să-și monitorizeze și să raporteze nivelul durerii, utilizând jurnale sau scale de autoevaluare (Moșoiu et al., 2013).

5.2. Metode de evaluare standardizată a durerii neuropate

Există mai multe instrumente care pot fi utile în stabilirea diagnosticului de durere neuropată. Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)- versiunea pentru profesionist și S-LANSS – versiunea pentru pacienți, Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4) – versiunea pentru profesioniști și DN4 interview- versiunea pentru pacienți, NPQ, painDETECT și ID Pain pot ajuta în diferențierea durerii nociceptive de durerea neuropată (Attal, Bouhassira & Baron, 2018; Yoon & Oh, 2018).

Acestea chestionare se bazează pe identificarea de către profesionist sau pacient a descrierii specifice prezenței durerii neuropate (durere sub formă de arsură, șoc electric, furnicături). DN4, LANSS și painDETECT evaluează prezența caracteristicilor durerii neuropate, putând fi aplicate și la pacienții oncologici. Cunosându-se faptul că durerea neuropată oncologică apare de obicei în prezența pierderii senzoriale s-a pus în discuție valoarea acestor instrumente la pacienții oncologici. Un studiu efectuat în 2017 care a evaluat utilitatea acestor instrumente la pacienții oncologici cu durere neuropată a arătat concordanță semnificativă între diagnosticul stabilit de clinician și rezultatele instrumentelor LANSS, DN4 și painDETECT (Mulvey et al., 2017).

CAPITOLUL 6

Scale utilizate în evaluarea durerii neuropate la pacienții oncologici

Principalele scale utilizate în evaluarea durerii neuropate la pacienții oncologici sunt:

6.1. PainDETECT

Este o scală concepută și validată pentru detectarea durerii neuropate de diferite etiologii. Aceasta se folosește în evaluarea durerii neuropate la pacienți cu patologii non-oncologice și oncologice.

Este o scală cu autoadministrare care diferențiază între durerea nociceptivă și cea neuropată, itemii evaluând intensitatea durerii, caracteristicile specifice durerii neuropate (durere cu caracter de arsură, durere lancinantă), precum și simptomele pozitive și negative asociate cu disfuncție de fibre A delta sau C.

Este utilă în medicina primară datorită facilității administrării (Vollert et al., 2016).

Deși chestionarul painDETECT este un instrument ușor de utilizat și poate oferi indicii despre prezența durerii neuropate, în contextul durerii oncologice, în special în cazurile cu durere moderată sau severă, sensibilitatea și specificitatea acestuia sunt limitate. Prin urmare, se recomandă utilizarea painDETECT în combinație cu alte instrumente validate, cum ar fi DN4 sau LANSS, coroborând informațiile cu examenul clinic, pentru a crește acuratețea identificării componentei neuropate la pacienții oncologici (Higashibata et al., 2020).

6.2. Douleur Neuropathique en 4 (DN4)

Este o scală concepută și validată pentru identificarea durerii neuropate într-o serie de boli oncologice și non-oncologice.

Cuprinde 10 itemi, care se completează ca prezenți (Da) sau absenți (Nu); scorul maxim este de 10 puncte (câte 1 punct pentru fiecare răspuns afirmativ), iar o valoare peste 4 puncte este predictivă pentru durere neuropată.

Conține informații despre simptome care pot indica durere neuropată (durere cu caracter de arsură, senzație de rece dureroasă, durere lancinantă precum șocuri electrice, parestezii, înțepături, amorțeli, prurit), respectiv itemi obiectivi completați de către medic în urma examenului clinic (testarea sensibilității dureroase, sensibilitatea exteroceptivă tactilă, durere la atingere ușoară).

A fost validată pentru polineuropatia diabetică, forma dureroasă și pentru durerea neuropată asociată cancerului. Această scală poate fi aplicată doar adulților cu capacitate de a comunica bună și integri cognitiv (Shkodra et al., 2021).

6.3. Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)

LANSS este o scală validată pentru screening-ul durerii neuropate, conținând itemi subiectivi (prima parte de interviu) și de examen clinic (partea a doua). În prima parte, pacientul descrie aspecte ale durerii resimțite în ultima săptămână (simptome pozitive precum parestezii în teritoriul unde e resimțită durerea, modificări de aspect sau temperatură cutanate, durere cu caracter lancinant, sensibilitate cutanată exagerată la atingere). Partea a doua cuprinde examenul clinic al sensibilității în care este evaluată prezența alodiniei și alterării ale pragului de sensibilitate dureroase prin compararea zonei dureroase cu o zonă contralaterală fără simptome. Este utilă la adultul integru cognitiv și se aplică în patologii oncologice și non-oncologice (Bennett, 2001).

6.4. Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)

NPQ este un instrument de evaluare, ușor de utilizat la pacienții cu durere neuropată.

Acest instrument include 12 întrebări, dintre care 10 despre percepțiile senzoriale sau reacții la stimuli și 2 legate de dispoziție (May&Serpell, 2009).

Scorurile obținute prin acest chestionar se corelează cu clasificarea clinică a durerii neuropate la pacienții oncologici. Cu toate acestea, sensibilitatea sa în detectarea durerii neuropate a fost scăzută, ceea ce limitează utilizarea sa ca instrument unic de diagnostic (Mercadante et al., 2009).

6.5. Brief Pain Inventory (BPI)

BPI este utilizată la pacienții cu dureri oncologice și dureri datorate altor boli cronice (Mendoza et al., 2006).

Această scală permite evaluarea intensității durerii (intensitatea minimă, medie și maximă), monitorizarea tratamentului și impactului durerii asupra activităților zilnice (activitatea generală, dispoziție, abilitatea de a merge, munca, relațiile cu ceilalți, somnul și plăcerea de a trăi) în ultimele 24 de ore (Al Quadire et al., 2013).

Nu este o scală specifică în evaluarea durerii neuropate, dar a fost validată o versiune modificată pentru polineuropatia diabetică dureroasă (May & Serpell, 2009).

6.6. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy 20-item scale (EORTC QLQ CIPN-20)

Scala EORTC QLQ-CIPN20 a fost dezvoltată pentru a determina pacienții la care experiența simptomelor secundare CIPN determină limitări funcționale. Această scală cuprinde o componentă senzorială în care sunt incluși 9 itemi care evaluează simptome precum furnicăături, amorțeală, durere și sensibilitate la temperaturi scăzute la nivelul extremităților, o componentă motorie cu 8 itemi care explorează probleme în activități precum mersul, urcatul scărilor, scrisul sau manipularea obiectelor mici și o componentă autonomă cu 3 itemi care include probleme precum vedere înțetoșată, amețeli poziționale și tulburări de erecție (Postma et al., 2005).

6.7. FACT (Functional Assessment Cancer Therapy)

FACT cuprinde un set de chestionare cu întrebări care măsoară calitatea vieții la pacienții cu cancer.

Chestionarul de bază FACT-General (FACT-G) este alcătuit din 27 de întrebări care explorează patru domenii principale: bunăstarea fizică, bunăstarea socială/familială, bunăstarea emoțională și cea funcțională. La acest chestionar de bază se pot adăuga subscale specifice unui anumit tip de cancer, unui efect secundar al tratamentului sau anumitor simptome (Calhoun et al., 2003).

Pentru a evalua impactul neurotoxicității asupra calității vieții pacienților oncologici se pot utiliza subscale FACT de neurotoxicitate. Subscala Ntx conține între 11 și 13 întrebări care evaluează simptomele CIPN. Un scor mai mare indică prezența unei stări mai bune de sănătate cu simptome mai ușoare (Webster, Cella & Yost, 2003).

Subscala FACT/GOG-NTX are 38 de întrebări concepute pentru identificarea severității și impactului CIPN asupra vieții pacientului (FACIT.org).

Lipsa de standardizare în evaluarea neuropatiei periferice induse de chimioterapie (CIPN) afectează acuratețea studiilor epidemiologice și a celor privind factorii de risc. Mai multe revizii sistematice au evidențiat faptul că studiile despre CIPN utilizează criterii de evaluare variate și, în multe cazuri, nu definesc în mod clar obiectivul principal, ceea ce îngreunează compararea și interpretarea rezultatelor. Se subliniază astfel necesitatea unui instrument de evaluare valid, fiabil și sensibil la modificări, aplicabil în diverse contexte clinice și de cercetare, inclusiv de către personal nespecializat, pentru identificarea timpurie a simptomelor specifice CIPN (Colvin, 2019).

CAPITOLUL 7

Evaluarea paraclinică a pacientului cu durere neuropată

Diagnosticul durerii neuropate se stabilește prin coroborarea informațiilor obținute din anamneză, examenul clinic și investigațiile paraclinice. Utilizarea sistemului de clasificare propus de NeuPSIG, alături de instrumente de screening validate, pot contribui la identificarea cazurilor de durere neuropată probabilă.

Anamneza are ca obiectiv identificarea caracteristicilor senzoriale tipice (înțepături, amorțeli, furnicături) care pot sugera o afectare neurologică, precum și descrierea distribuției anatomice a durerii.

Examenul clinic include evaluarea sensibilității tactile, vibratorii și termice. Prezența unei singure anomalii senzoriale la examenul fizic, corelată cu istoricul clinic, este suficientă pentru a susține diagnosticul de durere neuropată probabilă.

Pentru confirmarea unei dureri neuropate certe, sunt indicate investigații paraclinice precum tomografia computerizată (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) care să evidențieze prezența leziunilor la nivelul sistemului nervos. În plus, testele neurofiziologice oferă o acuratețe superioară în susținerea etiologiei neuropate a durerii (Finnerup et al., 2016).

Evaluarea paraclinică a durerii neuropate necesită o abordare multidisciplinară, combinând datele clinice cu investigații specifice pentru a identifica mecanismele implicate și a ghida tratamentul adecvat.

Utilizarea instrumentelor standardizate de evaluare și a testelor paraclinice adecvate contribuie la o diagnosticare precisă și la monitorizarea eficientă a răspunsului la tratament.

Testele neurofiziologice reprezentate de studiile de conducere nervoasă și potențialele evocate somatosenzoriale, pot detecta, localiza și cuantifica

disfuncții ale căilor senzoriale periferice sau centrale, dar nu oferă informații despre funcția specifică a sistemului nociceptiv.

În ultimele decenii, activarea selectivă a fibrelor nociceptive a reprezentat o provocare semnificativă.

În prezent, potențialele evocate de tip laser (Laser Evoked Potentials – LEPs) sunt considerate instrumente valide pentru evaluarea funcției nociceptive. Acestea folosesc stimuli termici produși de surse laser pentru a excita selectiv terminațiile nervoase libere din stratul superficial al pielii, în special fibrele Aδ și C. LEPs constituie cele mai accesibile și fiabile metode neurofiziologice disponibile pentru evaluarea funcției căilor nociceptive, având utilitate diagnostică atât în durerea neuropată de origine periferică, cât și centrală. Totuși, în practica clinică, aplicabilitatea acestor metode este limitată de disponibilitatea redusă a echipamentelor, care sunt prezente doar în centre specializate (Cruccu & Truini, 2009).

Biopsia cutanată este un examen paraclinic util în evaluarea durerii neuropate care implică preferențial fibrele nervoase mici, în special fibrele Aδ și C. Aceasta permite cuantificarea densității fibrelor nervoase intra-epidermice, a cărei pierdere a fost demonstrată în numeroase neuropatii caracterizate prin afectare axonală a fibrelor mici. Comparativ cu biopsia nervoasă, care necesită microscopie electronică și nu este practicabilă pentru fibrele mici, biopsia cutanată are avantajul de a fi minim invazivă, ușor de efectuat și potrivită pentru monitorizare în timp. Totuși, în ciuda acestor beneficii, biopsia cutanată nu are utilitate în cazurile de durere de origine centrală sau în neuropatiile demielinizante (Cruccu & Truini, 2009).

Testarea senzorială cantitativă (QST) evaluează percepția senzorială prin aplicarea de stimuli externi cu intensitate controlată, pentru a determina pragurile de detecție și de durere. Stimulii sunt aplicați pe piele în ordine crescătoare și descrescătoare, iar sensibilitatea tactilă se măsoară cu filamente gradate, precum cele von Frey.

Senzația de înțepătură este evaluată cu ace ponderate, iar sensibilitatea la vibrații se analizează cu ajutorul unui vibrametru electronic. Percepția și durerea termică sunt evaluate cu o termodă sau un dispozitiv bazat pe efectul termoelectric. QST este utilă în detectarea precoce și monitorizarea neuropatiei cu fibre mici, care nu poate fi identificată prin studiile standard de conducere nervoasă, fiind deosebit de valoroasă în neuropatia diabetică. Totuși, QST nu oferă dovezi concludente ale durerii neuropatice, deoarece poate prezenta modificări și în afecțiuni non-neuropatice precum artrita reumatoidă sau artromialgiile inflamatorii, iar utilizarea sa clinică este limitată de durata mare de aplicare (Cruccu & Truini, 2009).

Conform ghidurilor EFNS și Recomandărilor Federației Internaționale de Neurofiziologie Clinică, potențialele evocate cu laser reprezintă o metodă neurofiziologică fiabilă pentru evaluarea funcției căilor nociceptive subcorticale, fiind utile în special pentru analiza fibrelor A-delta, chiar dacă sunt costisitoare. Ele pot fi obținute prin stimularea majorității zonelor cutanate, inclusiv a pielii glabre. Totuși, datele actuale nu susțin evaluarea funcției fibrelor C prin această metodă (Haanpää et al., 2011).

Microneurografia este o tehnică ce permite înregistrarea cu o singură fibră din nervii periferici la subiecți treji, oferind informații valoroase despre fiziologia tuturor tipurilor de fibre. Prin microstimulare intraneurală, poate corela direct activitatea nervoasă cu percepția durerii. Este singura metodă capabilă să detecteze și să cuantifice fiziopatologia fenomenelor senzoriale pozitive, atât în fibrele mari mielinizate (parestezii, disestezii), cât și în fibrele mici (dureri spontane). Deși nu este recomandată în practica clinică de rutină, microneurografia are valoare în cercetarea mecanismelor durerii neuropate, în special pentru evaluarea activității ectopice spontane (Haanpää et al., 2011).

Studiile arată că fluxul laser Doppler este o metodă fiabilă pentru evaluarea funcției nervoase autonome în durerea neuropată periferică. De asemenea, reflexul sudomotor cantitativ, măsurarea temperaturii pielii și răspunsul simpatic cutanat pot fi utile în acest context (Haanpää et al., 2011).

CAPITOLUL 8

Conduita terapeutică la pacientul cu durere neuropată

8.1. Tratamentul farmacologic al durerii neuropate

În ultimele două decenii, au fost realizate progrese importante în elaborarea algoritmilor de diagnostic și a instrumentelor specifice pentru screening-ul și evaluarea durerii neuropate.

În prezent, se estimează faptul că durerea neuropată afectează între 7 și 10% dintre adulții din populația generală. Metodele electrofiziologice s-au dovedit utile în diagnostic, iar imagistica funcțională a adus informații suplimentare despre mecanismele durerii și ale analgeziei.

În 2015, au fost publicate primele ghiduri internaționale privind tratamentul farmacologic al durerii neuropate, însă este esențial de subliniat că farmacologia nu reprezintă singura opțiune terapeutică, alte metode, precum neuromodularea, arătând rezultate promițătoare (Moisset, 2024).

În stabilirea unui plan de tratament realizat în colaborare medic-pacient, se vor discuta obligatoriu următoarele aspecte:

- severitatea durerii și impactul acesteia asupra stilului de viață, activităților zilnice (inclusiv tulburările de somn) și a modului în care durerea îl poate împiedica pe pacient să participe la activități sociale sau profesionale,
- cauza principală a durerii și dacă afecțiunea de bază a cunoscut o deteriorare,
- raționamentul pentru care se alege un anumit tratament farmacologic,
- beneficiile și posibilele riscuri ale administrării tratamentelor farmacologice, ținând cont comorbidități, interacțiuni medicamentoase,

- importanța titrării dozei și a procesului de titrare, cu individualizarea acestui proces și oferirea de explicații clare legate de modul în care se va efectua titrarea,
- strategii de gestionare a durerii și a posibilelor efecte adverse ale tratamentului,
- tratamente non-farmacologice, de exemplu, terapii fizice și psihologice, respectiv metode intervenționale/ invazive de control al durerii (NICE, 2013/2020).

Obiectivele principale ale tratamentului durerii neuropate vizează controlul durerii și gestionarea problemelor asociate durerii, în special cele de ordin psihoemoțional, cum sunt anxietatea și depresia.

Fiind vorba de o condiție clinică cu implicații asupra calității vieții se dorește și îmbunătățirea somnului, a dispoziției, a funcționalității zilnice, menținerea rolurilor sociale, toate acestea ducând la creșterea calității vieții în general.

Este important ca toate aceste aspecte să fie abordate holistic, prin stabilirea unor obiective în concordanță cu statusul pacientului pentru a împiedica apariția așteptărilor nerealiste.

Deși scopul principal este eliminarea completă a durerii, în majoritatea cazurilor vorbim despre o reducere la un nivel tolerabil datorită modificărilor fiziopatologice ireversibile în cazul anumitor afecțiuni. O abordare realistă contribuie la creșterea încrederii în tratamentul farmacologic instituit.

Eficacitatea dovedită a tratamentului în cadrul studiilor clinice stă la baza recomandării tipurilor de agenți care pot ameliora durerea neuropată.

Pentru estimarea eficacității tratamentului se utilizează mai multe metode.

O metodă pentru a estima eficacitatea relativă a agenților analgezici din studiile clinice randomizate este utilizarea numărului necesar pentru a trata (NNT). NNT reprezintă numărul de pacienți care trebuie tratați cu un anumit

medicament pentru a oferi unui pacient suplimentar cel puțin 50% ameliorarea durerii față de grupul de comparație. NNT este utilizat pentru a estima eficacitatea tratamentului, recunoscând că există limitări ale acestei metodologii, inclusiv variabilitatea studiilor clinice (de exemplu, design încrucișat versus paralel) și natura pe termen scurt a majorității acestora.

O altă abordare pentru estimarea eficacității este de a determina mărimea efectului. Aceasta este definită ca diferența medie dintre agentul activ și placebo împărțită la deviația standard. Mărimea efectului poate fi clasificată ca mică ($<0,5$), medie ($0,5$ până la $<0,8$) sau mare ($\geq 0,8$) (Moulin et al., 2014).

8.1.1. Coanalgezice orale

Antidepresivele (amitriptilină și duloxetină) și gabapentinoizii (gabapentin și pregabalin) sunt considerați analgezice adjuvante de primă linie în durerea neuropată asociată cancerului, însă recomandările actuale se bazează în mare parte pe extrapolări din studii efectuate pe pacienți non-oncologici.

Deși combinația dintre un gabapentinoid și un antidepresiv triciclic poate aduce beneficii clinice suplimentare, aceasta trebuie atent echilibrată în raport cu riscul de efecte adverse.

În contextul durerii neuropate oncologice, beneficiile acestor adjuvanți par să depășească riscurile, iar asocierea cu opioide poate crește eficacitatea și reduce necesarul acestora.

Cu toate acestea, în lipsa unui răspuns eficient, tratamentele adjuvante trebuie oprite (Mulvey et al., 2024).

Societatea Americană de Oncologie Clinică recomandă inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (duloxetina), precum și gabapentinoizii (gabapentina și pregabalinul) ca medicație de primă linie în tratamentul durerii neuropate oncologice (Hershman et al., 2014).

Duloxetina și-a demonstrat eficiența atât în polineuropatia indusă de chimioterapie, cât și în durerea musculoscheletală la pacienții cu cancer de sân în stadii incipiente (Smith et al., 2013; Henry et al., 2018).

Dintre anticonvulsivante, gabapentina și pregabalinul sunt preferate datorită profilului lor de siguranță mai bun comparativ cu carbamazepina și acidul valproic. Studiile clinice au evidențiat eficacitatea gabapentinei administrate fie ca monoterapie, fie în combinație cu opioide, în tratamentul durerii neuropate oncologice (Yoon & Oh, 2018).

Pregabalinul și-a demonstrat eficiența într-un studiu randomizat care l-a comparat cu gabapentina și amitriptilina. Pe lângă efectul analgezic, gabapentinoizii contribuie și la reducerea anxietății și tulburărilor de somn la pacienții cu durere cronică și pot fi de ajutor în cazurile în care opioidele sunt ineficiente sau necesită scăderea dozelor (Mishra et al., 2012).

Deși o revizie sistematică realizată în 2015 a evidențiat o reducere semnificativă a durerii neuropate oncologice prin asocierea antidepresivelor sau anticonvulsivantelor la terapia cu opioide, rezultatele altor analize nu confirmă superioritatea acestei combinații. În studiile respective, au fost utilizate duloxetina, amitriptilina, gabapentina, lamotrigina și levetiracetam asociate opioidelor, comparativ cu monoterapia opioidă (Guan, Tanaka & Kawakami, 2016).

Totuși, o metaanaliză a patru dintre cele șapte studii incluse într-o revizie sistematică publicată în 2018, care a evaluat eficacitatea asocierii psihotropelor (gabapentinoizi sau antidepresive) la opioide (tramadol, oxycodonă, buprenorfină) comparativ cu monoterapia cu opioide la pacienții cu durere oncologică nu a identificat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele două grupuri.

Rezultatele au indicat că, deși unele combinații pot oferi beneficii, nu există suficiente dovezi pentru a considera un anumit medicament ca fiind superior altuia. În plus, pacienții tratați cu opioide în asociere cu psihotropice

au prezentat o frecvență crescută a reacțiilor adverse, precum somnolență, amețeli și greață.

Deoarece au fost incluși pacienți cu toate tipurile de durere oncologică, nu s-au putut trage concluzii legate de eficacitatea asocierii coanalgezicelor la opioide, în comparație cu monoterapia opioidă în durerea neuropată (Kane et al., 2018; Guan, Tanaka & Kawakami, 2016).

Un studiu multicentric desfășurat în 12 centre de îngrijire paliativă din Japonia a demonstrat eficacitatea adăugării duloxetinei la tratamentul combinat cu opioide și pregabalin, în cazul pacienților cu durere neuropatică asociată cancerului care nu au răspuns adecvat la această combinație. Adăugarea duloxetinei în doză de 20 mg titrată până la 40 mg a condus la o reducere a intensității durerii cu peste 50% la un procent semnificativ de pacienți, comparativ cu placebo (Matsuoka et al., 2019).

Un studiu retrospectiv care a analizat dosarele medicale a 43 pacienți cu durere mixtă oncologică (neuropată și nociceptivă) a demonstrat că asocierea de metadonă și duloxetină este eficientă în tratarea durerii neuropate la pacienții oncologici la care monoterapia cu metadonă sau duloxetină s-a dovedit inefficientă (Curry et al., 2022).

Coanalgezicele, deși utile în tratamentul durerii neuropate asociate cancerului, pot provoca o gamă variată de efecte secundare, care limitează uneori utilizarea lor. De asemenea, interacțiunile medicamentoase și riscul de acumulare la pacienții cu insuficiența hepatică sau renală impun administrarea acestor preparate cu prudență.

Alegerea și ajustarea tratamentului cu coanalgezicelor trebuie făcută individualizat, în funcție de profilul pacientului și de tolerabilitate. Astfel, se recomandă inițierea tratamentului cu doze mici și titrarea lentă urmărindu-se obținerea unui control optim al durerii cu minimul de efecte secundare (Mitra & Jones, 2012).

8.1.2. Coanalgezice topice

Aplicarea locală a coanalgezicelor reprezintă o opțiune suplimentară în tratamentul durerii neuropate, mai ales în formele localizate.

Deși dovezile din studii efectuate pe pacienți cu durere neuropată oncologică sunt limitate, plasturii cu lidocaină s-au dovedit promițători într-un mic studiu observațional realizat într-un ambulatoriu de îngrijiri paliative. Majoritatea pacienților au raportat o reducere semnificativă a intensității durerii după 30 de zile de utilizare, sugerând că acest tratament topic poate aduce beneficii în situațiile atent selecționate (Garzón-Rodríguez et al., 2013).

Capsaicina este un agonist puternic al receptorilor TRPV1, iar aplicarea sa locală în concentrații ridicate determină o dispariție reversibilă a terminațiilor nervoase libere din epiderm, ceea ce poate duce, la unii pacienți, la reducerea durerii neuropate.

Din acest motiv, utilizarea topică a capsaicinei în concentrație de 8% este recomandată în tratamentul durerii neuropatice localizate de diverse cauze (nevralgie postherpetică și neuropatie asociată infecției HIV). S-a demonstrat că acest tip de tratament aduce o ameliorare semnificativă a durerii în cazul durerii neuropate periferice din polineuropatia indusă de chimioterapie. Totuși, eficiența capsaicinei în durerea neuropată oncologică provocată direct de invazia tumorală nu este documentată până în prezent (Cabezón-Gutiérrez et al., 2020).

Toxina botulinică de tip A (BTX-A) a demonstrat un efect analgezic direct în durerea neuropată, independent de reducerea tonusului muscular. Studiile clinice au evidențiat că aceasta acționează prin inhibarea inflamației neurogene și a eliberării de neuropeptide implicate în transmiterea durerii, precum substanța P și CGRP. Acest mecanism conferă BTX-A un rol terapeutic important în durerea neuropată focală (Ranoux et al., 2008).

În plus, administrarea locală a toxinei s-a dovedit eficientă și bine tolerată în cazuri de durere neuropată asociată cancerului, inclusiv în contextul invaziei tumorale cerebrale. Efectul analgezic apare rapid și poate fi menținut până la 12 săptămâni. Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare pentru a susține utilizarea de rutină a BTX-A în durerea neuropată oncologică (Nam et al., 2017).

8.1.3. Opioide

Răspunsul individului la tratamentul opioid este influențat de bagajul genetic, pacienții răspunzând diferit la aceeași doză de opioid (Pasternak, 2014).

Este necesară individualizarea tratamentului datorită sensibilității diferite a pacienților la tratamentul cu opioide precum și asocierii suferinței psihice, delirului (Virgen et al., 2022).

Deși unele studii au arătat un răspuns slab al pacienților cu durere neuropată oncologică la monoterapia cu opioide, opioidele rămân prima opțiune în tratarea durerii moderat/severe la pacienții cu cancer avansat. Pentru un control mai bun al durerii la această categorie de pacienți se recomandă asocierea medicației adjuvante/coanalgezice care potențează efectul antialgic (Shkodra & Caraceni, 2022).

Durerea la pacientul oncologic este frecvent de natură mixtă (neuropată și nociceptivă), fapt care complică gestionarea optimă a durerii datorită necesității asocierii opioidelor cu coanalgezice.

Societatea Europeană de Oncologie Medicală (ESMO) recomandă, în cazul durerii neuropate oncologice, utilizarea terapiilor combinate care includ opioide și adjuvanți atent dozați, în situațiile în care administrarea exclusivă de opioide nu asigură un control adecvat al durerii (Fallon et al., 2018).

Opiioidele nu sunt considerate opțiuni terapeutice de primă linie în managementul durerii neuropate oncologice, iar în prezent nu există recomandări ferme privind superioritatea unui anumit opioid față de altele în această categorie de durere (Ragaban, Purohit & Del Fabbro, 2024).

Deși literatura de specialitate nu oferă dovezi concludente privind superioritatea unui anumit opioid în tratamentul durerii neuropate din cancer, opioidele care acționează prin mai multe mecanisme oferă un avantaj terapeutic important.

Prin combinarea efectelor asupra receptorilor opioizi cu modularea neurotransmițătorilor sau blocarea receptorilor implicați în durere, aceste medicamente pot asigura un control mai eficient al simptomelor, în special în formele de durere cu componentă neuropată.

Unul dintre preparatele cu acțiuni multiple este tramadolul, un agonist opioid slab, care inhibă și recaptarea serotoninei și noradrenalinei fiind recomandat ca tratament de linia a doua în durerea neuropată.

Datele dintr-un studiu randomizat, placebo controlat care a avut ca scop evaluarea eficacității tramadolului la pacienții cu durere neuropată a arătat o scădere a intensității durerii semnificativă statistic, alături de ameliorare a scorurilor de performanță, calității somnului și activităților cotidiene (Arbaiza & Vidal, 2007).

În afară de tramadol, tapentadolul, metadona și brupenorfina s-au dovedit a fi eficiente în tratarea durerii neuropate (Smith, 2012).

La baza tratamentului durerii legate de cancer stă medicația antialgică care se administrează conform scalei de analgezie în trei trepte realizată de OMS încă din 1986. Prima treaptă este reprezentată de non-opioide, a doua treaptă de opioide slabe și a treia treaptă de opioide puternice.

În ciuda existenței ghidurilor de tratament, un sfert din pacienții cu durere oncologică nu răspund sau au un răspuns suboptimal la opioide (Corli et al., 2016).

Cauzele unui răspuns suboptimal sunt multiple. Printre acestea se numără: progresia bolii de bază, prezența componentei neuropate de durere, a durerii în puseu, a durerii totale, în special cea psihoemoțională sau spirituală, abuzul de opioide, apariția toleranței sau a hiperalgeziei la opioide (Mestdagh, Steyaert, & Lavand'homme, 2023).

Rotația opioidelor este o măsură menită să îmbunătățească controlul durerii. Aceasta semnifică trecerea de la un medicament opioid la altul sau cu scopul îmbunătățirii analgeziei și minimalizarea efectelor secundare. Rotația opioidelor se realizează cu ajutorul tabelelor de echianalgezie (Treillet, Laurent & Hadjiat, 2018).

În ciuda utilizării tabelelor de echianalgezie, frecvent este necesară creșterea dozei noului opioid față de doza inițial calculată.

Nu se recomandă combinarea opioidelor slabe cu cele puternice datorită însumării efectele secundare și dovezilor limitate (Mestdagh, Steyaert, & Lavand'homme, 2023).

Ghidurile ESMO și EAPC recomandă în cazul durerii neuropate oncologice de intensitate moderată administrarea de opioide puternice în doze mici considerând că prin această alegere se reduc efectele secundare și crește probabilitatea unui răspuns mai rapid în cazul administrării opioidelor puternice (Caraceni et al., 2012; Fallon et al., 2018).

În cazul utilizării dozelor mari de opioide se recomandă trecerea pe Metadonă. Aceasta are avantajul că pe lângă faptul că se leagă de receptorii opioizi, antagonizează efectul receptorilor NMDA și blochează recaptarea serotoninei și noradrenalinei.

Metadona este rar utilizată ca opioid de primă linie. O revizie de literatură publicată în 2017 care a avut ca scop evaluarea eficacității metadonei la pacienții cu durere oncologică a arătat faptul că efectele analgezice al metadonei sunt similare cu cele ale morfinei atunci când este utilizată ca opioid de primă linie în durerea oncologică (Nicholson et al., 2017).

Într-o revizie de literatură realizată de Ragaban și colab., metadona și-a demonstrat superioritatea efectului analgezic comparativ cu alte opioide printre care și morfina, putând fi considerată opioid de primă intenție în durerea neuropată oncologică la pacienții la care intervențiile non-opioide nu asigură un control satisfăcător al durerii (Ragaban, Purohit & Del Fabbro, 2024).

Prescrierea metadonei necesită prudență din partea clinicienilor, având în vedere posibilitatea interacțiunilor cu alte medicamente care sunt metabolizate prin enzimele sistemului citocromului P450, mai ales în cazul pacienților cu disfuncție hepatică. Totodată, variabilitatea individuală în metabolizarea metadonei și lipsa unor echivalențe analgezice clare la trecerea de la alte opioide pot îngreuna ajustarea corectă a dozelor (Ragaban, Purohit & Del Fabbro, 2024).

Opioidele disponibile în prezent nu asigură o analgezie eficientă pentru toți pacienții cu durere neuropată cronică, fiind în general considerate opțiuni de linia a doua sau a treia. Pentru un control adecvat al simptomelor, este frecvent necesară asocierea cu coanalgezice, indiferent dacă se utilizează opioide de treaptă II sau III conform clasificării OMS.

Deși pot contribui la ameliorarea durerii neuropate, opioidele sunt în mod obișnuit mai puțin eficiente în acest tip de durere comparativ cu durerea nociceptivă.

Mecanismele care pot contribui la apariția durerii neuropate pot contribui simultan și la diminuarea proprietăților antinociceptive ale opioidelor. Unele dintre aceste mecanisme pot contribui, de asemenea, la toleranța la analgezice și/sau hiperalgezie indusă de opioide.

Hiperalgezia, ca urmare a injuriei nervoase și a toleranței la analgezice indusă de opioide, poate implica receptorii N-metil-D-aspartat (NMDA).

De asemenea, terapia cu opioide poate contribui la procesele nociceptive care pot fi implicate în durerea neuropată, precum eliberarea de colecistochinină indusă de opioide.

În funcție de nivelul la care apare injuria neuronală responsabilă de apariția durerii neuropate, sensibilitatea la tratamentul cu opioide scade astfel:

- durerea neuropată periferică pare a fi cel mai sensibilă la opioide,
 - urmează durerea neuropată spinală,
 - durerea neuropată supraspinală tinde să fie cel mai puțin sensibilă la opioide.
- (Smith, 2012)

8.1.4. Recomandări în prescrierea tratamentului durerii neuropate

În ultimii ani, au fost elaborate ghiduri pentru tratamentul durerii neuropate de cauză oncologică și non-oncologică. Există diferențe în ceea ce privește liniile de tratament, varietatea tipurilor de medicamente indicate, utilizarea de metode non-farmacologice și modul de asociere a medicamentelor din diferite clase.

Ghidul OMS din 2018 recomandă utilizarea opioidelor în funcție de tipul și severitatea durerii la pacienții oncologici. Astfel, clinicianul poate alege monoterapia cu opioide sau combinația de opioide cu adjuvante la pacienții cu componentă neuropată de durere cu scopul obținerii unui control optim al durerii (OMS, 2018).

Având în vedere că opioidele, administrate în monoterapie, nu asigură un control eficient al durerii neuropate, utilizarea medicației psihotrope este justificată ca opțiune de primă linie sau în asociere cu opioidele, în funcție de profilul clinic al pacientului.

Cu toate acestea, numai 70% dintre pacienții cu durere neuropată răspund la acești agenți dacă sunt administrați în monoterapie din cauza diverselor manifestări clinice, caracteristici senzoriale și mecanisme ale durerii (Chaparro et al., 2012).

Farmacoterapia combinată este mai eficientă decât monoterapia în teorie, deoarece diferiți agenți ar putea oferi în mod sinergic diverse funcții pentru a

controla durerea. În plus, interacțiunile sinergice determină folosirea de doze mai mici din fiecare analgezic, ceea ce poate oferi o toleranță mai bună (Raja & Haythornthwaite, 2005).

Societatea de Oncologie medicală din SUA recomandă utilizarea anticonvulsivantelor și antidepressivelor ca analgezice de primă linie pentru tratamentul durerii neuropate asociate cancerului (Hershman et al., 2014).

Această recomandare a fost bazată pe liniile directe sau experiența derivată din datele privind tratamentul durerii de cauză non-oncologică. În vreme ce, utilizarea medicației psihotrope (antidepressive/anticonvulsivante) este recomandată de către Societatea Europeană pentru Oncologie Medicală la pacienții cu durere neuropată insuficient controlată cu opioide (Fallon et al., 2018).

Această recomandare s-a bazat pe recenzii sistematice care au raportat faptul că atât antidepressivele, cât și anticonvulsivantele au fost eficiente în conduita terapeutică a durerii neuropate la pacienții cu patologie non-oncologică.

Administrarea anticonvulsivantelor sau a antidepressivelor în cadrul unei terapii combinate s-a dovedit mai eficientă în reducerea durerii neuropate la pacienții oncologici, comparativ cu regimurile terapeutice care nu includ aceste clase de medicamente (Guan, Tanaka & Kawakami, 2016).

DUREREA NEUROPATĂ	Ghiduri ale Societății Canadiene de Durere	Ghiduri Franceze de Tratament al durerii neuropate	Ghiduri tratament durere neuropată ale Scottish Palliative Care Society	Ghiduri IASP - (NeuPSIG)	Societatea Europeană de Oncologie Medicală
	(Moulin et al., 2014; Mucke et al., 2018)	(Moisset, 2024).	(NHS Scotland, 2025)	(Mucke et al., 2018; Bennett et al., 2019 b)	(Ripamonti et al., 2012; Fallon et al., 2018)
Prima linie de tratament pentru durerea neuropată	- Anticonvulsivante: gabapentinoizii	- Inhibitori ai recaptării serotoninei-noradrenalinei	-Antidepresive triciclice – Amitriptilină	- Gabapentin	- Antidepresive (antidepresive triciclice, inhibitori de recaptare a serotoninei și noradrenalinei)
	- Antidepresive triciclice	- Gabapentină	Anticonvulsivante – Gabapentina	- Gabapentin cu eliberare prelungită / enacarbil	
	- Inhibitori de recaptare a serotoninei și noradrenalinei	-Antidepresive triciclice		- Pregabalin	- Anticonvulsivante - Gabapentin
		- Lidocaină topică	Poate fi luat în considerare ocazional și pregabalinul	- Inhibitori de recaptare a serotoninei și noradrenalinei	
		- Stimularea neurală percutanată		- Duloxetină/ Venlafaxină	
	- Tramadol	- Pregabalina	- Duloxetină	- Tramadol	- Tehnici invazive: blocuri neurolitice, blocuri nervoase periferice, infuzie intratecală sau epidurală de medicație antialgică
A doua linie de tratament pentru durerea neuropată		- Opioid: Tramadolul - Terapia combinată - Plasterii cu Capsaicină cu concentrație mare - Toxina botulină A	- Venlafaxină	- Plasterii de lidocaină - Plasterii de capsaicină în concentrație mare	

DUREREA NEUROPATĂ	Ghiduri ale Societății Canadiene de Durere	Ghiduri Franceze de Tratament al durerii neuropate	Ghiduri tratament durere neuropată ale Scottish Palliative Care Society	Ghiduri IASP - (NeuPSIG)	Societatea Europeană de Oncologie Medicală
	(Moulin et al., 2014; Mucke et al., 2018)	(Moisset, 2024).	(NHS Scotland, 2025)	(Mucke et al., 2018; Bennett et al., 2019 b)	(Ripamonti et al., 2012; Fallon et al., 2018)
A treia linie de tratament pentru durerea neuropată	- Canabinoizi	- Stimularea magnetică transcraniană repetitivă de înaltă frecvență (rTMS) a cortexului motor primar (M1)	-	- Opioide puternice – Oxycodonă, Morfină	-
		- Stimularea măduvei spinării		- Toxina botulinică A	
		- Opioide puternice			
A patra linie de tratament pentru durerea neuropată	- Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei	-	-	-	-
	- Lamotrigina - Lacosamida - Metadona - Plasterii de Lidocaină.				

Tabel 3. *Principalele recomandări ale ghidurilor internaționale*

Societățile științifice franceze au publicat în 2020 noi recomandări cu privire la conduita terapeutică a durerii neuropate. Aceste ghiduri subliniază importanța alegerii unui tratament personalizat, bazat pe răspunsul pacientului și pe profilul de siguranță al medicației. Una dintre cele mai notabile modificări aduse de aceste recomandări este reclasificarea pregabalinei ca tratament de linia a doua, motivată de eficacitatea sa limitată în comparație cu alte preparate și de riscul crescut de utilizare abuzivă (Moisset, 2024).

Din mai 2021, prescrierea pregabalinei în Franța este reglementată strict, necesitând rețete securizate și reînnoire la fiecare șase luni. Aceste ghiduri continuă să susțină eficacitatea antidepressivelor triciclice, însă clarifică faptul că mecanismul de acțiune prin agonism β_2 — anterior presupus — nu este relevant pentru efectul analgezic. De asemenea, se confirmă rolul duloxetinei în tratamentul durerii cronice, nu doar al celei neuropate, și se menționează interesul pentru milnacipran, un inhibitor al recaptării serotoninei și norepinefrinei, care ar putea deveni o opțiune viabilă în viitor, deși nu este inclus încă în recomandările oficiale (Moisset, 2024).

În ceea ce privește opioidele puternice, ghidurile franceze le plasează clar în linia a treia, rezervate doar cazurilor în care toate celelalte tratamente au eșuat. Această abordare este susținută de date din viața reală, care indică faptul că un număr redus de pacienți cu durere neuropată obțin un control satisfăcător al durerii doar cu opioide. Cu toate acestea, riscul de abuz este considerabil, motiv pentru care durata maximă a prescripției este limitată la 28 de zile. Totodată, ghidurile franceze promovează abordările complementare, precum psihoterapia (inclusiv terapia cognitiv-

comportamentală și mindfulness), care sunt recomandate ca tratament adjuvant de linia a doua (Moisset, 2024).

Un alt element de actualitate îl reprezintă interesul în creștere pentru canabisul medicinal, având în vedere dovezile din studiile preclinice care sugerează eficacitatea agoniștilor receptorilor canabinoizi (CB1, CB2, THC și CBD) în reducerea simptomelor durerii neuropate.

În ceea ce privește terapia combinată, studiul OPTION-DM (Moisset, 2024) susține beneficiile adăugării unui al doilea medicament din primă linie în cazurile cu răspuns insuficient la monoterapie, fără diferențe majore între combinații. Tolerabilitatea bună și eficacitatea suplimentară oferă un argument puternic în favoarea abordărilor combinate în durerea neuropată periferică.

Potrivit ghidurilor elaborate de Scottish Palliative Care Society, majoritatea pacienților cu durere neuropată necesită, pe lângă opioide, și coanalgezice pentru un control eficient al simptomelor. Antidepresivele triciclice (precum amitriptilina) și gabapentin sunt considerate opțiuni de primă linie, acesta din urmă fiind preferat în mod curent. Pregabalinul poate fi utilizat ocazional, în funcție de profilul pacientului (NHS Scotland, 2025)

În cazurile de durere mixtă este recomandată asocierea unui analgezic cu un coanalgezic — fie un antidepresiv triciclic, fie gabapentin/pregabalin. Alegerea se face ținând cont de starea generală a pacientului și de comorbidități, în special de funcția renală, care impune ajustarea dozelor în cazul bolii renale cronice.

Duloxetina și venlafaxina sunt menționate drept opțiuni terapeutice de linia a doua, iar tranziția de la un medicament la altul ar trebui să se facă

treptat, cu prudență, posibil implicând o perioadă de de eliminarea a medicamentului din organism pentru a evita reacțiile adverse cumulative.

Deoarece dovezile privind combinația de opioide cu coanalgezice sunt limitate, ghidul scoțian recomandă o monitorizare atentă și individualizată. Se subliniază importanța titrării progresive a fiecărui medicament, administrat separat, pentru a putea atribui corect atât efectele benefice, cât și reacțiile adverse (precum somnolența sau amețeala) (NHS Scotland, 2025).

În special la vârstnici sau la inițierea tratamentului cu opioide, se recomandă începerea cu doze mai mici decât cele uzuale în monoterapie. Planul de titrare trebuie explicat pacientului și aparținătorului, iar tratamentul trebuie reevaluat dacă nu se observă o ameliorare a durerii în decurs de 8 săptămâni de la atingerea dozei maxime tolerate. În cazul reapariției durerii după reducerea tratamentului, se poate considera că medicația a avut efect, ceea ce justifică reluarea sau ajustarea ulterioară a dozei (NHS Scotland, 2025).

Corticosteroizii pot fi indicați în durerea neuropată asociată infiltrării tumorale, mai ales atunci când se observă semne neurologice precum slăbiciunea membrelor.

În astfel de cazuri, este esențială excluderea unui sindrom de compresiune medulară, o urgență în îngrijirile paliative, prin evaluare clinică și paraclinică.

Dacă această urgență este eliminată, se poate iniția dexametazonă în doză de 4–8 mg/zi, timp de 3–5 zile, cu ajustare ulterioară la doza minimă eficientă. În absența unui răspuns clar în 5 zile, tratamentul trebuie întrerupt. Pentru durerea neuropată localizată, în special în prezența alodiniei, se pot

adăuga plasturi cu lidocaină sau cremă cu capsaicină (contraindicată pe mucoase).

Alte opțiuni adjuvante includ anticonvulsivante precum carbamazepina (eficientă în nevralgia de trigemen), antidepresive alternative, ketamina sau opioide cu acțiune multiplă, cum este metadona (NHS Scotland, 2025).

Conform ghidurilor Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE) din Marea Britanie, în practica medicală primară, tratamentul durerii neuropate se inițiază cu un gabapentinoid sau cu un antidepresiv precum amitriptilina ori duloxetina. În cazul lipsei de eficiență sau al apariției reacțiilor adverse, se recomandă trecerea la un alt agent din aceste clase.

Tramadolul poate fi utilizat ca medicație de salvare în episoadele de durere acută. Alte opțiuni terapeutice — inclusiv antidepresive și anticonvulsivante din alte clase, opioide puternice sau tratamente topice cu lidocaină ori capsaicină — sunt rezervate specialiștilor în terapia durerii (NICE, 2013/2020).

Tratamentul durerii neuropate cronice urmează o abordare graduală, începând cu medicamente considerate de primă linie.

Alegerea agentului terapeutic se face în funcție de comorbiditățile pacientului, tolerabilitate, profilul de efecte secundare și potențialele interacțiuni medicamentoase.

Antidepresivele triciclice (ATC), gabapentinoizii (precum gabapentinul și pregabalina) și inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei (duloxetina, venlafaxina) sunt considerați agenți de primă linie în gestionarea durerii neuropate cronice.

Dovezile privind utilizarea antidepressivelor în durerea oncologică sunt limitate, iar recomandările actuale se bazează în principal pe experiența clinică. Majoritatea datelor provin din studii pe durerea neuropată non-oncologică (Afsharimani et al., 2015).

Antidepressivele triciclice au avantajul unui cost redus și al administrării unice zilnice, dar sunt frecvent asociate cu efecte adverse anticolinergice (uscăciunea gurii, constipație, retenție urinară) și cu somnolență. Acestea pot fi slab tolerate de pacienții vârstnici și sunt contraindicate la cei cu antecedente de aritmii din cauza riscului de toxicitate cardiac (Yoon & Oh, 2018).

Antidepressivele, precum nortriptilina și desipramina, care sunt amine secundare, tind să fie mai bine tolerate decât cele care sunt amine terțiare, cum ar fi amitriptilina sau imipramina, fără diferențe semnificative în ceea ce privește eficacitatea analgezică (Yoon & Oh, 2018).

Gabapentinoizii, respectiv gabapentinul și pregabalina, au mecanisme de acțiune și profiluri de siguranță similare. Permițând o titrare mai rapidă decât antidepressivele, ei pot fi mai ușor de ajustat la pacient. Pregabalina oferă avantajul unei farmacocinetici liniare și a administrării de două ori pe zi. Totuși, fiind eliminați renal, ambii agenți necesită ajustarea dozei în funcție de clearance-ul creatininei (Colloca et al., 2017).

În absența contraindicațiilor, ATC reprezintă prima alegere, iar dacă nu se obține un răspuns adecvat sau medicamentul nu este tolerat, se va opta pentru un gabapentinoid sau un inhibitor de recaptare a serotoninei și noradrenalinei, cum este duloxetina. În cazul în care monoterapia este insuficientă, se poate adăuga un al doilea agent, având în vedere că terapiile

combinate pot fi mai eficiente, conform datelor recente, cum ar fi cele din studiul OPTION-DM (Tesfaye et al., 2022).

În situațiile în care nu se obține controlul durerii cu agenții de primă linie, se poate lua în considerare introducerea unui medicament de linia a doua, precum tramadolul, sau a unui opioid utilizat în mod obișnuit.

De asemenea, un opioid cu durată scurtă de acțiune, precum codeina sau oxicodona, eventual asociat cu paracetamol, poate fi utilizat temporar în timpul titrării unui agent de primă linie, în cazul durerii severe.

Cu toate acestea, opioidele cu eliberare controlată sunt rezervate pacienților la care tratamentele standard au eșuat, fiind considerate agenți de linia a doua. Utilizarea acestora impune monitorizare atentă, având în vedere riscul de abuz, dependență, hiperalgezie și efecte adverse endocrine pe termen lung, cum ar fi hipogonadismul și osteopenia, cu risc crescut de fracturi (Dowell, Haegerich & Chou, 2016).

Canabinoizii sunt considerați terapii de linia a treia, mai ales în durerea neuropată de origine non-oncologică (infecțioasă, metabolică, posttraumatică), dacă tratamentele consacrate au eșuat. Ei trebuie administrați cu prudență, fiind contraindicați la pacienții cu antecedente de psihoză, și necesită o monitorizare atentă. Costul ridicat și disponibilitatea variabilă reprezintă obstacole suplimentare. În plus, dovezile clinice privind eficiența lor sunt limitate, iar numai o parte restrânsă a pacienților pare să beneficieze de pe urma terapiei cu canabinoizi.

Conform Societății Canadiene pentru Durere, canabinoizii pot fi luați în considerare ca opțiuni de linia a treia, în timp ce grupul internațional NeuPSIG recomandă cu reținere utilizarea lor (Mucke et al., 2018).

În ciuda dovezilor clinice limitate, cercetările preclinice arată că agenții care acționează pe receptorii CB2 sau canabinoizii periferici (precum CBD) pot fi eficienți în polineuropatia indusă de chimioterapie, fără a produce efecte psihoactive. În schimb, canabinoizii centrali, precum delta-9-THC, pot produce efecte secundare neurologice, cum ar fi somnolență, confuzie, euforie, amețeli sau deficiențe cognitive ușoare, care deși sunt reversibile, limitează utilitatea clinică.

Există o mare nevoie de agenți terapeutici noi pentru tratarea durerii cronice.

Canabinoizii exercită un rol neuro-modulator extins, iar diversitatea compușilor naturali și sintetici asociați acestora oferă perspective terapeutice variate pentru multiple afecțiuni. Totodată, aceștia deschid direcții valoroase de cercetare, atât în domeniul preclinic cât și clinic (Blanton et al., 2019).

Ca terapii de linia a patra se consideră metadona, tapentadolul și unele anticonvulsivante cu eficiență mai puțin susținută prin dovezi, precum lacosamida, lamotrigina sau topiramatul. Acestea pot fi utilizate în cazuri refractare sau în condiții clinice specifice (Moulin et al., 2014).

Durerea neuropată de cauză centrală, precum cea apărută în urma unei leziuni medulare sau a unui accident vascular cerebral, rămâne o provocare terapeutică. În aceste situații, opțiunile de tratament sunt limitate, iar dovezile privind eficacitatea medicamentelor disponibile sunt slabe sau contradictorii. Pregabalina și canabinoizii par a fi utile în leziunile spinale, iar în cazul durerii secundare accidentului vascular cerebral, antidepressivele triciclice și lamotrigina sunt considerate cele mai potrivite opțiuni terapeutice (Moulin et al., 2014).

CAPITOLUL 9

Profilul farmacologic și clinic al analgezicelor utilizare în durerea neuropată

9.1. Antidepresivele

9.1.1. Antidepresivele triciclice

Antidepresivele triciclice (ATC) reprezintă o clasă de medicamente utilizate frecvent în tratamentul durerii neuropate, datorită efectului lor asupra căilor descendente inhibitorii ale durerii.

Acestea acționează în principal prin inhibarea recaptării serotoninei și norepinefrinei la nivelul terminațiilor presinaptice, crescând astfel concentrațiile sinaptice ale acestor neurotransmițători.

Acest mecanism contribuie atât la efectul antidepresiv, cât și la cel analgezic. În plus, ATC se leagă de mai mulți receptori: colinergici muscarinici, adrenergici alfa-1 și histaminici H1, ceea ce explică numeroasele efecte secundare asociate (Moraczewski et al., 2023).

Structura chimică a ATC include trei nuclee ciclice cu o catenă laterală conținând o grupare aminică, care poate fi secundară (ex. nortriptilină, desipramină) sau terțiară (ex. amitriptilină, imipramină, clomipramină). Aminele terțiare au o activitate mai pronunțată asupra recaptării serotoninei, în timp ce aminele secundare sunt mai selective pentru norepinefrină (Gillman, 2007).

De asemenea, aminele secundare tind să fie mai bine tolerate, cu un profil mai redus de efecte adverse (Moulin et al., 2014).

Farmacocinetica ATC este caracterizată prin absorbție orală bună, atingerea concentrațiilor plasmatice maxime în 2–8 ore și o biodisponibilitate de aproximativ 40–50%.

Alimentele pot influența absorbția, în special în cazul moleculelor liposolubile precum amitriptilina. Distribuția este extensivă, cu o legare semnificativă de proteine plasmatice și o pătrundere eficientă în sistemul nervos central, datorită caracterului lipofilic. Metabolizarea se realizează hepatic, în principal prin izoenzimele CYP2D6 și CYP2C19, cu formarea de metaboliți activi și inactivi. Excreția are loc predominant pe cale renală, iar timpul de înjumătățire variază între 10 și 50 de ore, în funcție de compus și de caracteristicile pacientului (Moraczewski et al., 2023).

Efectele adverse ale ATC sunt frecvente și adesea limitative în practica clinică. Acestea sunt legate de blocarea receptorilor muscarinici, adrenergici și histaminici.

La vârstnici, riscul de amețeli și căderi este crescut. De asemenea, ATC pot prelungi intervalul QT și crește riscul de aritmii, în special la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau cu dezechilibre electrolitice (Dworkin et al., 2007).

Administrarea ATC necesită precauții suplimentare la pacienții cu epilepsie (din cauza potențialului pro-convulsivant), insuficiență hepatică (din cauza metabolizării hepatice extensive), precum și la tinerii sub 24 de ani, la care s-a observat o incidență crescută a ideii și comportamentului suicidar (Moraczewski et al., 2023).

Interacțiunile medicamentoase pot amplifica toxicitatea ATC. Se recomandă evitarea administrării concomitente cu inhibitori de monoaminoxidază (MAO-I), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei

(SSRI), inhibitori ai recaptării norepinefrinei și serotonininei (SNRI), anticoagulante orale (în special antivitamin K), alte medicamente cu efect anticolinergic, litiu sau clonidine (Moraczewski et al., 2023).

Eficiența clinică a ATC în durerea neuropată este susținută de numeroase studii, în special pentru neuropatia diabetică dureroasă și nevralgia postherpetică. Studiile au raportat un număr necesar de tratare (NNT) de 2,1 și 2,8, respectiv, ceea ce indică un efect analgezic relevant. Totuși, multe dintre aceste studii au avut dimensiuni reduse și design încrucișat, ceea ce limitează puterea concluziilor. În privința siguranței pe termen lung, datele rămân incomplete (Moulin et al., 2014).

O revizie sistematică recentă cu metaanaliză a evidențiat necesitatea unor cercetări suplimentare privind impactul ATC asupra calității vieții și riscului suicidar în utilizarea cronică (Kamp et al., 2024).

9.1.2. Inhibitorii selectivi de recaptare a serotonininei

Acțiunile terapeutice ale SSRI se bazează pe ipoteza monoaminergică, conform căreia un deficit de serotonină este implicat în patogeneza depresiei.

SSRI, așa cum indică și denumirea, inhibă recaptarea serotonininei la nivelul terminațiilor presinaptice, ceea ce duce la o creștere a activității acesteia în fanta sinaptică și la o stimulare prelungită a receptorilor postsinaptici. Spre deosebire de alte clase de antidepressive, aceste medicamente au un impact redus asupra altor neurotransmițători, precum dopamina sau norepinefrina, și interferează mai puțin cu receptorii adrenergici, colinergici sau histaminici, ceea ce explică tolerabilitatea lor

mai bună comparativ cu ATC și Inhibitorii de monoaminooxidază (Preskorn, 1997).

SSRI sunt bine absorbiți după administrare orală, atingând concentrația plasmatică maximă în decurs de 3 până la 8 ore. Având un volum mare de distribuție, aceste medicamente pătrund extensiv în țesuturi. Metabolizarea lor este realizată în principal prin enzimele citocromului P450, în special izoformele CYP2D6 și CYP3A4, ceea ce explică riscul crescut de interacțiuni medicamentoase în cazul administrării concomitente cu alte tratamente. Eliminarea se realizează în principal pe cale renală (Preskorn, 1997).

În ceea ce privește eficacitatea în durerea neuropată, SSRI au un efect analgezic relativ modest. Totuși, anumite molecule precum citalopramul, paroxetina și escitalopramul s-au dovedit utile în tratamentul neuropatiei diabetice și al polineuropatiei dureroase, independent de efectul antidepresiv.

Fluoxetina, în schimb, nu a demonstrat beneficii semnificative. Asocierea SSRI cu alte antidepresive, cum sunt ATC, necesită prudență pentru evitarea potențării toxicității (Moulin et al., 2014).

Efectele adverse frecvente includ: agitație, greață, diaree sau constipație, inapetență, scădere ponderală, amețeli, vedere încețoșată, xerostomie, transpirație excesivă, tulburări ale somnului, cefalee, scăderea libidoului și tulburări de coagulare. Alte reacții mai puțin frecvente sunt: confuzie, simptome extrapiramidale, sindrom psihotic și retenție urinară (NHS, n.d.).

Un efect advers sever potențial este sindromul serotoninergic, care apare atunci când nivelurile de serotonină cresc excesiv în creier, mai ales în contextul utilizării concomitente a mai multor medicamente serotoninergice. Manifestările includ confuzie, agitație, tremor, spasme

musculare, diaree și, în forme severe, hipertermie, crize convulsive, aritmii și comă (Edinoff et al., 2021).

SSRI pot provoca, de asemenea, hiponatremie, în special la vârstnici, din cauza secreției inadecvate de hormon antidiuretic. Hiponatremia ușoară se manifestă prin cefalee, mialgii, inapetență și confuzie, iar formele severe pot duce la delir, crize convulsive și comă (Edinoff et al., 2021).

Un alt aspect important este riscul de ideeație și comportament suicidal. FDA a introdus în 2004 un avertisment pentru toate SSRI, referitor la riscul crescut de suicid la persoanele cu vârsta între 18–24 ani. Simptomele pot include retragere socială, comportamente de risc, gânduri recurente despre moarte, sentiment de inutilitate, tulburări ale dispoziției, precum și insomnie, cicatrici sau pierderea apetitului (FDA, 2004).

9.1.3. Inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei

Inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei, precum duloxetina și venlafaxina, blochează transportorii presinaptici ai celor doi neurotransmițători, ceea ce determină creșterea concentrației sinaptice și o stimulare mai susținută a receptorilor implicați în modularea durerii.

Acești agenți au fost evaluați în mod special în tratamentul neuropatiei diabetice dureroase. Duloxetina a fost, de asemenea, investigată în cadrul neuropatiei periferice induse de chimioterapie, iar studiile clinice au arătat o reducere semnificativă a intensității durerii în comparație cu placebo, cu un efect moderat (mărimea efectului de 0,51) (Smith et al., 2013).

Venlafaxina s-a dovedit eficientă în doze de 150–225 mg/zi, atât în neuropatia diabetică, cât și în polineuropatia dureroasă mixtă. La pacienții cu neuropatie diabetică dureroasă la care gabapentina nu a oferit un control suficient al durerii, asocierea cu venlafaxină s-a dovedit mai eficientă decât continuarea tratamentului doar cu gabapentină (Moulin et al., 2014).

Duloxetina este un medicament bine tolerat în majoritatea situațiilor clinice, însă riscul de interacțiuni medicamentoase este semnificativ. Asocierea cu alte inhibitoare ale recaptării serotoninei este contraindicată din cauza riscului crescut de sindrom serotoninergic.

Duloxetina este un inhibitor moderat al izoenzimei CYP2D6, ceea ce poate duce la creșterea nivelului plasmatic al medicamentelor metabolizate prin această cale și, implicit, la o potențială toxicitate. Administrarea concomitentă cu warfarină și/sau antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) poate amplifica riscul de sângerare, iar în combinație cu tamoxifen poate reduce eficiența terapeutică a acestuia, prin inhibarea conversiei la metabolitul său activ, endoxifen (Moulin et al., 2014).

În practica clinică, tratamentul timp de cinci săptămâni cu duloxetină a demonstrat beneficii semnificative atât statistic, cât și clinic, în reducerea durerii comparativ cu placebo la pacienții cu CIPN. Aceste efecte sunt mai pronunțate în neuropatia asociată cu oxaliplatină decât în cea indusă de taxani. Pe lângă controlul durerii, pacienții au raportat îmbunătățiri ale funcționalității și calității vieții. Incidența reacțiilor adverse severe a fost scăzută (Smith et al., 2013).

9.1.4. Inhibitorii de monoaminoxidază

Durerea neuropată este o condiție cu patogeneză complexă, iar tratamentele actuale tind să amelioreze mai degrabă simptomele decât să vizeze mecanismele fiziopatologice implicate. Inhibitorii monoaminoxidazei de tip B (MAO-B), precum selegilina, au demonstrat efecte benefice prin acțiuni multiple asupra inflamației, stresului oxidativ și excitabilității neuronale din măduva spinării (Villarinho et al., 2012).

Selegilina, un inhibitor ireversibil de MAO-B, posedă și efecte analgezice, sugerând aplicabilitatea sa în tratamentul durerii neuropate refractare. Prin influențarea căii BDNF/TrkB, implicată în menținerea sensibilizării centrale, aceste medicamente ar putea reprezenta o nouă direcție în dezvoltarea de terapii analgezice inovative (Pham et al., 2022).

Inhibitorii de monoaminoxidază acționează prin blocarea degradării neurotransmițătorilor centrali, precum serotonina, norepinefrina, dopamina și tiramina, ceea ce determină creșterea concentrațiilor sinaptice și prelungirea acțiunii acestora. MAO-A metabolizează în principal serotonina și norepinefrina, în timp ce MAO-B este responsabilă pentru metabolizarea feniletilaminei și a triptaminei, fiind predominant exprimată în sistemul nervos central (Ostadkarampour & Putnins, 2021).

Printre efectele adverse cele mai frecvente ale MAO-I se numără xerostomia, tulburările gastrointestinale, somnolența, amețelile și riscul de cădere la vârstnici. În cazul administrării transdermice pot apărea reacții locale (Fiedorowicz & Swartz, 2004).

9.2. Anticonvulsivantele

Anticonvulsivantele reprezintă o clasă farmacologică utilizată inițial în tratamentul epilepsiei, dar cu aplicații importante și în durerea neuropată cronică.

Primele utilizate în acest context au fost carbamazepina și fenitoina, în special în nevralgia de trigemen, datorită similitudinii dintre natura paroxistică a durerii și crizele epileptice. Ulterior, această clasă a inclus o gamă variată de molecule, precum oxcarbazepina, lamotrigina, tiagabina, topiramatul și felbamatul.

Mecanismul comun este reducerea descărcărilor ectopice neuronale, prin blocarea canalelor de sodiu voltaj-dependente (Jensen, 2002).

Gabapentinoizii – gabapentina și pregabalinul – au fost dezvoltati ca analogi ai GABA, dar nu acționează asupra receptorilor GABA-ergici.

Deși structura chimică a gabapentinei este similară cu cea a acidului gamma-aminobutiric (GABA), mecanismul său de acțiune este diferit de cel al altor substanțe care acționează asupra sinapselor GABA-ergice, precum valproatul, barbituricele sau benzodiazepinele (Jordan, Mulvey & Bennett, 2018).

În medii experimentale controlate, gabapentina nu interacționează cu canalele de sodiu, spre deosebire de alte anticonvulsivante (fenitoină, carbamazepină), dar reduce eliberarea neurotransmițătorilor monoaminergici și determină o creștere a turnoverului gabaergic în anumite regiuni cerebrale, asemănător valproatului (Jordan, Mulvey & Bennett, 2018; Jakubów et al., 2020).

Gabapentinoizii se leagă de subunitatea $\alpha 2\delta$ a canalelor de calciu voltaj-dependente (VGCC), în special $\alpha 2\delta$ -1, și modulează excitabilitatea

neuronală la nivelul ganglionilor rădăcinii dorsale. Acțiunea lor contribuie în special la reducerea alodinieii, influențând preferențial neuronii de calibru mediu asociați cu fibrele A δ . Totodată, au un efect minim asupra neuronilor mari asociați cu fibrele A β , sugerând un efect anti-alodinic, mai degrabă decât anestezic (Chincholkar, 2018).

Gabapentinoizii au farmacocinetici distincte: pregabalina se absoarbe rapid (vârf plasmatic în 1 oră), spre deosebire de gabapentină (vârf la 3 ore), dar ambele ating concentrații maxime în lichidul cefalorahidian (LCR) abia după aproximativ 8 ore. Nu suferă metabolizare hepatică și sunt excretați renal, necesitând ajustarea dozelor în funcție de clearance-ul la creatinină (Chincholkar, 2018).

Tratamentul cu gabapentină începe de obicei cu 300–900 mg/zi, cu creșteri graduale până la maximum 3.600 mg/zi, iar pregabalina se administrează inițial în doză de 150 mg/zi, putând fi crescută progresiv până la 600 mg/zi, în funcție de răspunsul pacientului și tolerabilitate. (Jakubów et al., 2020; de Andrade et al., 2017)

Acțiunea gabapentinoizilor implică și modulația sinapselor din substanța gelatinoasă a cornului dorsal, reducând transmiterea excitatoare fără a influența direct influxul de calciu în neuronii din ganglionul rădăcinii dorsale. De asemenea, aceștia pot acționa asupra căilor descendente serotoninergice și noradrenergice. Gabapentina, spre exemplu, stimulează eliberarea de glutamat din astrocitele din locus coeruleus, afectând astfel sinteza de noradrenalină (Chincholkar, 2018).

Pregabalina este recomandată ca agent farmacologic de primă linie pentru durerea neuropată, demonstrând eficiență în neuropatia diabetică dureroasă, nevralgia postherpetică și durerea centrală post-leziune

medulară. Cu toate acestea, eficiența ei în durerea centrală post-AVC este limitată la îmbunătățirea simptomelor secundare, precum somnul sau anxietatea.

Deși are un profil farmacocinetic favorabil și afinitate mai mare față de canalul de calciu, există preocupări privind siguranța, în special la pacienții cu istoric de abuz de substanțe, cum este heroina. Astfel, pregabalina poate ameliora unele simptome asociate durerii neuropate, dar administrarea acesteia crește riscul de evenimente adverse- somnolență, edem, tulburări de vedere, ataxie, vertij și euforie - precum și riscul de întrerupere a tratamentului datorită efectelor secundare (Onakpoya et al., 2019).

Carbamazepina rămâne recomandarea de primă alegere pentru nevralgia de trigemen idiopatică, dar nu este indicată de rutină pentru alte tipuri de durere neuropată (Moulin et al., 2014).

Lacosamida, un blocant de canale de sodiu, are eficacitate limitată în neuropatia diabetică, iar topiramatul și acidul valproic au demonstrat rezultate mixte în diferite studii (Moulin et al., 2014).

Efectele secundare ale anticonvulsivantelor sunt variate, incluzând amețeli, somnolență, diplopie, afectarea coordonării, cefalee, epigastralgie, tulburări hematologice severe (precum aplazia medulară), modificări cognitive, de dispoziție și memorie (Jensen, 2002).

Anticonvulsivantele reprezentate de gabapentină și pregabalina pot fi utile la pacienții cu durerea neuropată oncologică facilitând prin asocierea lor reducerea dozelor de opioide și scăderea efectelor secundare date de dozele crescute de opioide. Dintre cele două preparate cu efecte sinergice, gabapentina este medicamentul de primă alegere în durerea neuropată, acesta fiind cel mai bine studiat (Finnerup et al., 2015).

9.3. Rolul opioidelor în durerea neuropată

9.3.1. Opioidele slabe

Tramadolul este un analgezic atipic cu mecanism de acțiune dual: agonist slab al receptorilor opioizi μ și inhibitor al recaptării serotoninei și noradrenalinei. Este utilizat frecvent ca tratament de linia a doua în durerea neuropată cronică, atunci când agenții de primă linie nu oferă control suficient.

Eficacitatea sa a fost demonstrată într-o analiză Cochrane (2017), care a arătat că aproximativ 53% dintre pacienții cu durere neuropată de etiologie variată, inclusiv oncologică, au raportat o reducere semnificativă a durerii ($\geq 50\%$) în grupul cu tramadol față de 30% în grupul placebo. Calitatea generală a studiilor a fost scăzută, cu eșantioane mici și perioade scurte de urmărire, astfel autorii nu pot generaliza rezultatele (Duehmke et al., 2017).

În ceea ce privește siguranța, tramadolul prezintă un profil de efecte adverse moderat, cele mai frecvente reacții fiind greața, amețelile, somnolența și constipația. Aproximativ 16% dintre pacienții incluși în analiza Cochrane au întrerupt tratamentul din cauza intoleranței (Duehmke et al., 2017).

În durerea neuropată asociată cancerului, un studiu randomizat a demonstrat că tramadolul reduce intensitatea durerii și îmbunătățește calitatea somnului și a funcționării zilnice, comparativ cu placebo (Arbaiza & Vidal, 2007).

De asemenea, tramadolul este inclus în ghidul OMS pentru tratamentul durerii oncologice, fiind recomandat ca opțiune pentru durerea de intensitate moderată, cu risc mai redus de abuz comparativ cu opioidele puternice (OMS, 2018).

Tramadolul trebuie utilizat cu prudență în asociere cu inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei din cauza potențialului de sumare a efectelor secundare și astfel a riscului crescut de confuzie și sindrom serotoninergic, în special la pacienții vârstnici.

Dovezile privind eficiența tramadolului în durerea neuropată sunt slabe, iar beneficiile observate în studii mici ar putea fi supraestimate.

9.3.2. Opioides puternice

Deși morfina este baza tratamentului farmacologic al durerii în cancer, există puține dovezi legate de eficacitatea sa în durerea neuropată oncologică.

Un studiu mic care a inclus 40 de pacienți cu durere neuropată severă oncologică a arătat că asocierea cu pregabalin a permis reducerea dozei zilnice minime eficiente de morfină și reducerea efectelor secundare legate de administrarea acesteia (Duo et al., 2017).

Fentanilul, un agonist opioid sintetic potent, este eficient în tratamentul durerii neuropate oncologice, mai ales sub formă transdermică pentru pacienții cu durere stabilă. Studiile au arătat că, deși doar unii pacienți ating o reducere semnificativă a durerii, fentanilul are un profil mai favorabil al efectelor adverse comparativ cu morfina cu eliberare prelungită (Mulvey et al., 2024).

O revizie de literatură realizată în 2022, care a avut ca scop evaluarea eficienței și toleranței oxycodonei administrate la pacienții cu durere oncologică, a arătat faptul că nu există diferențe legate de eficacitate între oxycodonă și morfină, însă profilul efectelor secundare este mai redus în cazul administrării oxycodonei la această categorie de pacienți (Schmidt-Hansen et al., 2022).

Metadona este un opioid sintetic cu mecanisme multiple de acțiune, incluzând activitatea agonistă μ -opioidă, antagonismul receptorilor NMDA și inhibarea recaptării serotoninei și noradrenalinei, ceea ce o face deosebit de eficientă în tratamentul durerii neuropate, în special în context oncologic (Ragaban, Purohit & Del Fabbro, 2024).

Aceasta este indicată mai ales atunci când tratamentele non-opioide sunt ineficiente sau când durerea are caracter mixt (nociceptiv și neuropat), în prezența disfuncției renale, a necesității rotației opioide la pacienți tratați anterior cu doze mari de morfină (Ragaban, Purohit & Del Fabbro, 2024).

Datele clinice sugerează că metadona oferă o reducere mai accentuată și rapidă a durerii decât alte opioide (morfină, fentanil), este mai bine tolerată și necesită mai puține coanalgezice. În plus, pacienții au raportat îmbunătățirea somnului și a calității vieții (Ragaban, Purohit & Del Fabbro, 2024).

Un alt avantaj al metadonei constă în profilul ei farmacocinetic: are o biodisponibilitate orală excelentă și o durată de acțiune de minimum 8 ore, cu doze repetate, dar și un timp de înjumătățire variabil între 24–36 de ore. Această caracteristică impune o monitorizare atentă în faza de titrare pentru a evita acumularea și riscul de supradozaj (Moulin et al., 2014).

De asemenea, spre deosebire de opioidele cu eliminare renală predominantă, metadona este excretată pe cale digestivă, reducând riscul de acumulare a metaboliților activi, mai ales la pacienții cu insuficiență renală sau în dializă, unde devine opioidul preferat datorită eliminării minime prin dializă (Kreutzwiser & Tawfic, 2020).

Metadona necesită prudență în administrare din cauza riscului de prelungire a intervalului QTc și a potențialului ridicat de interacțiuni medicamentoase, având un metabolism hepatic complex prin intermediul enzimelor CYP450. Acest profil farmacologic impune o monitorizare atentă, în special la pacienții cu afecțiuni hepatice sau cu risc de abuz de substanțe (Ragaban, Purohit, & Del Fabbro, 2024).

Pe lângă metadonă, alte opioide precum buprenorfina și levorfanolul au fost raportate ca având potențial analgezic în durerea neuropată asociată cancerului. Totuși, dovezile în favoarea lor sunt limitate, majoritatea studiilor disponibile fiind reprezentate de rapoarte de caz sau cercetări axate pe durerea nociceptivă oncologică, nu cea neuropată în mod specific (Reddy et al., 2018).

Buprenorfina este un opioid cu profil farmacologic complex, acționând ca agonist parțial al receptorilor μ -opioizi, agonist al receptorului ORL-1 și antagonist al receptorilor κ și δ . Datorită afinității mari pentru receptorii μ , buprenorfina are o durată lungă de acțiune și poate induce simptome ușoare de sevraj. Un avantaj notabil este riscul redus de dezvoltare a toleranței, prin faptul că nu determină internalizarea receptorului μ -opioid.

De asemenea, buprenorfina nu se acumulează în insuficiența renală și nu este eliminată prin hemodializă, ceea ce o face o opțiune sigură la pacienții cu afectare renală (Ahn et al., 2017).

În context oncologic, este utilizată frecvent sub formă transdermică, în special la pacienții cu dureri mixte sau cu contraindicații la alte opioide (Schmidt-Hansen et al., 2015).

În practica clinică, nevoia de opțiuni analgezice care să combine eficacitatea cu o tolerabilitate mai bună decât cea a opioidelor cunoscute a condus la dezvoltarea unor noi molecule cu un mecanism complex.

Tapentadolul se încadrează în această categorie și oferă un echilibru promițător între controlul durerii și reducerea efectelor adverse. Tapentadol este un medicament cu efect analgezic puternic, care acționează printr-un mecanism dual: este atât agonist al receptorilor opioizi μ , cât și inhibitor al recaptării norepinefrinei. Aceste două mecanisme acționează sinergic și contribuie la potențarea efectului analgezic. Medicamentul se administrează oral sub formă de comprimate și este utilizat în durerea de intensitate moderată spre severă. Acesta are un profil de siguranță mai favorabil decât morfina, cu mai puține efecte secundare gastrointestinale și ale sistemului nervos central (Kress & Coluzzi, 2019).

Studiile au demonstrat o eficiență analgezică similară între tapentadol și morfină, echivalența dozelor fiind estimată între 2,5:1 și 5:1 (Kress & Coluzzi, 2019).

Spre deosebire de tramadol, tapentadolul este considerat sigur la pacienții cu insuficiență hepatică și are un potențial redus de interacțiuni medicamentoase. Eficiența sa a fost dovedită și în tratamentul durerii neuropate asociate cancerului, inclusiv în durerile mixte cauzate de cancere

hematologice, metastaze osoase sau neuropatie indusă de chimioterapie (Takemura et al., 2021).

9.4. Rolul canabinoizilor în durerea neuropată

Canabinoizii, fie derivați din plante, fie sintetici, acționează prin activarea receptorilor CB1 și CB2 ai sistemului endocannabinoid, care joacă un rol important în modularea durerii, inflamației și echilibrului homeostatic.

Se consideră că Tetrahydrocannabinol (THC) are efecte analgezice și psihoactive, în timp ce Canabidiol (CBD) contribuie la reducerea inflamației și contracarează unele dintre efectele negative ale THC asupra cogniției și dispoziției.

În ciuda potențialului mecanistic promițător, majoritatea dovezilor clinice provin din studii de calitate moderată până la scăzută, cu eșantioane reduse și risc de părtinire, ceea ce limitează generalizarea rezultatelor (Mücke et al., 2018).

Într-o revizie de literatură realizată de Mücke și colab. (2018) care a evaluat eficacitatea și siguranța administrării canabinoizilor în durerea neuropată cronică, incluzând și durerea neuropată asociată cancerului, rezultatele au arătat o ușoară superioritate a canabinoizilor față de placebo în ceea ce privește reducerea durerii, dar cu o rată crescută de reacții adverse, în special somnolență, amețeli și tulburări psihiatrice.

Dovezile privind îmbunătățirea calității vieții au fost slabe, iar efectele adverse au determinat un număr semnificativ mai mare de pacienți să întrerupă tratamentul. În concluzie, beneficiile canabinoizilor în durerea

neuropată — inclusiv cea oncologică — rămân modeste și sunt contrabalansate de un profil de siguranță discutabil, necesitând o selecție atentă a pacienților și monitorizare clinică riguroasă.

Societatea Canadiană de Durere recomandă utilizarea medicamentelor pe bază de canabis ca alternativă terapeutică de linia a treia în durerea neuropată cronică, în special atunci când tratamentele standard, precum anticonvulsivantele și antidepresivele, nu au oferit un control adecvat al simptomelor (Moulin et al., 2014).

În schimb, grupul de interes special pentru durerea neuropată (NeuPSIG) exprimă rezerve privind utilizarea canabinoizilor în această indicație, emițând o recomandare slabă împotriva administrării acestora în tratamentul durerii neuropate (Finnerup et al., 2015).

9.5. Utilitatea lidocainei la pacienții cu durere neuropată

Lidocaina este un medicament antiaritmie cu efect anestezic local. Acesta se utilizează pe cale parenterală, ca medicație adjuvantă, de rezervă, în ameliorarea durerii oncologice complexe cu mecanism neuropat sau mixt atunci când alte tratamente au eșuat (Gibbons et al., 2016; Lee et al., 2019).

Acțiunea analgezică se datorează pe de o parte blocării canalelor de sodiu voltaj-dependente de la nivelul membranele nervoase, iar pe de altă parte acțiunii antiinflamatoare și de cupare a hiperalgeziei (Chong & Yeo, 2021; Estebe, 2017).

Nu există un regimul optim recomandat pentru administrarea parenterală a lidocainei (Chong & Yeo, 2021).

Timpul de înjumătățire al lidocainei este scurt, între 90 și 120 minute, fapt care îl face utilizabil fie în infuzie continuă (peste 24 ore) pentru a menține un nivel constant al medicamentului în sânge pentru controlul durerii persistente sau în bolusuri repetate pentru a oferi cuparea rapidă a puseelor de durere (Chong & Yeo, 2021).

Datorită efectelor secundare neurologice și cardiace, se recomandă monitorizarea activității cardiace precum și a funcției renale și hepatice a pacientului (Chong & Yeo, 2021; Mestdagh, Steyaert, & Lavand'homme, 2023).

9.6. Rolul Ketaminei în durerea neuropată

Ketamina este un antagonist al receptorului N-metil-D-aspartat (NMDA), cu efect anestezic și antialgic. Efectul analgezic apare la doze subanestezice prin scăderea excitabilității neuronale centrale dar și prin inhibarea inflamației neuronale. Aceasta și-a dovedit eficacitatea în mai multe tipuri de dureri, inclusiv în durerea neuropată oncologică. Utilizarea ketaminei s-a dovedit utilă la pacienții cu durere cronică care sunt în tratament opioid reducând necesarul zilnic de morfină. Administrarea intravenoasă continuă a ketaminei în doză de 0,35 mg/kg timp de maxim două săptămâni și-a dovedit eficiența analgezică (Culp, Kim & Abdi, 2021).

Efectele secundare ale administrării ketaminei la pacienții cu durere neuropată includ somnolență, halucinații, depersonalizare și greață, care apar rar, ketamina fiind utilizată în doze mici pentru efectul antialgic (Virgen et al., 2022).

CAPITOLUL 10

Tratamentul non-farmacologic al durerii neuropate

O actualizare a scalei analgezice OMS propune includerea unei a patra trepte de tratament, care cuprinde terapii complementare și intervenționale, utilizate în cazul durerii refractare, în scopul optimizării controlului durerii și reducerii efectelor adverse ale terapiei farmacologice (Vargas-Schaffer, 2010).

10.1. Abordări intervenționale în tratamentul durerii neuropate

10.1.1. Analgezia neuraxială

Aceasta implică administrarea epidurală sau intratecală a anestezicelor locale, opioidelor sau coanalgezicelor. Administrarea intratecală a agenților cu acțiune centrală permite ocolirea barierei hematoencefalice, ceea ce duce la concentrații mult mai mari ale medicamentului în lichidul cefalorahidian (LCR), utilizând în același timp doze mai mici pentru a obține un efect analgezic echivalent medicamentelor administrate sistemic. De asemenea, administrarea intratecală se asociază cu un profil redus al efectelor secundare.

Comparativ cu calea epidurală, abordarea intratecală este asociată cu un control mai bun al durerii și cu o incidență mai redusă a eșecurilor terapeutice și a complicațiilor tehnice (Hayek et al., 2011).

Asocierea de morfină cu alte analgezice (bupivacaina sau clonidina), administrate intratecal poate determina ameliorarea durerii. Clonidina, un

agonist alfa2-adrenergic, a fost autorizat a fi utilizat în tratamentul durerii neuropate oncologice. Dezavantajul utilizării acestor tehnici constă în necesitatea utilizării unor echipamente specializate și prezența unui specialist în durere (Virgen et al., 2022).

Alegerea metodei de administrare intratecală (injecție unică, pompă externă sau implantabilă) se face în funcție de speranța de viață a pacientului și de resursele clinice disponibile.

Datele din metaanalize arată o reducere semnificativă a intensității durerii, îmbunătățiri ale parametrilor funcționali și evenimente adverse severe rare după implantarea sistemelor de administrare intratecală a analgezicelor (IDDS). Studiile au arătat o reducere a opioidelor sistemice după implantarea IDDS, însă diferențele mari între dozele inițiale raportate în centre și perioade diferite sugerează practici variabile, ceea ce limitează utilitatea acestui indicator ca măsură standard de eficiență (Duarte et al., 2023).

Terapia intratecală implică proceduri invazive și costuri inițiale ridicate, fiind asociată cu riscuri precum infecții, blocaj sau ruperea cateterului, sindrom de retragere, hipotensiune și retenție urinară. Totuși, la pacienții atent selectați, aceasta s-a dovedit eficientă și sigură, contribuind la controlul durerii și la reducerea, chiar întreruperea opioidelor sistemice (Lee et al., 2024).

Terapia intratecală trebuie luată în considerare la pacienții cu durere cronică oncologică refractară la tratamentele tradiționale, după o evaluare multidisciplinară atentă care confirmă că beneficiile (ameliorarea durerii) pot depăși riscurile (riscul chirurgical) (Bruel et al., 2016).

10.1.2. Neuromodularea

Neuromodularea reprezintă o metodă de a influența activitatea nervoasă prin intermediul unui stimul care poate fi electric sau chimic și care este livrat către anumite regiuni ale corpului, cum ar fi măduva spinării, nervii periferici.

Stimularea profundă a creierului, stimularea magnetică transcraniană repetitivă, stimularea transcraniană cu curent continuu sau stimularea cortexului motor sunt în proces de dezvoltare și cercetare în prezent, oferind perspective promițătoare.

10.1.2.1. Stimularea măduvei spinării (SCS)

Una dintre tehnicile de neuromodulare este stimularea electrică a măduvei spinării (SCS) care constă în introducerea unor electrozi în spațiul epidural dorsal, cu scopul de a modula transmiterea semnalelor dureroase înainte ca acestea să ajungă la creier. Principalele indicații pentru această tehnică sunt durerile neuropate cronice refractare, cum ar fi durerea cronică post-intervenție chirurgicală lombară sau neuropatia diabetică dureroasă. Studiile clinice au demonstrat că SCS poate reduce semnificativ intensitatea durerii la mai mult de jumătate dintre pacienții cu aceste condiții clinice (Higashiyama et al., 2023; Zuidema et al., 2023)

SCS a apărut ca o tehnică promițătoare de neuromodulație pentru pacienții cu durere neuropată refractară. Utilizarea paradigmelor de stimulare de foarte înaltă frecvență, în special la 10 KHz, a demonstrat o mare eficacitate în controlul durerii și creșterea calității vieții la pacienții cu neuropatie diabetică dureroasă (Peterson et al., 2021).

Au fost explorate beneficiile potențiale ale efectuării unui studiu de screening înainte de implantarea permanentă. În timp ce studiile de screening pot oferi utilitate diagnostică, dovezile recente sugerează că ele nu oferă rezultate superioare pentru pacient sau eficiență a costurilor în comparație cu o abordare de screening fără studii. Încă nu au fost clar definite criteriile de selecție pentru pacienții care ar putea beneficia de această metodă terapeutică (Patel et al., 2022).

Încă din 2008, Yakovlev și colaboratorii au raportat eficiența acestei metode în controlul durerii severe asociate cancerului, obținând ameliorări semnificative ale simptomelor, ale funcționării zilnice și ale calității somnului, precum și o reducere marcată sau chiar întreruperea tratamentului analgezic sistemic, cu beneficii menținute pe termen lung (Yakovlev & Elias, 2008).

Stimularea măduvei spinării (SCS) are ca avantaje caracterul reversibil – dispozitivul implantat poate fi oprit sau, dacă este necesar, îndepărtat – și un profil de siguranță relativ bun pe termen lung, în comparație cu escaladarea tratamentului opioid. Printre principalele limitări se numără caracterul invaziv al procedurii de implantare, costurile ridicate și eficiența variabilă. De asemenea, SCS nu este recomandată în cazul durerilor difuze sau bilaterale extinse, care sunt frecvente în stadiile avansate ale bolii oncologice (Lee et al., 2024).

10.1.2.2. Stimularea magnetică transcraniană (TMS)

Stimularea magnetică transcraniană repetitivă (rTMS) este o tehnică sigură, neinvazivă de neuromodulare cerebrală, care utilizează un câmp

magnetic aplicat pe scalp pentru a genera curenți electrici care modulează excitabilitatea corticală (Klomp et al., 2015).

Atunci când este aplicată cu frecvență înaltă (≥ 5 Hz) asupra cortexului motor primar contralateral zonei dureroase, rTMS poate reduce durerea neuropată prin activarea sistemelor inhibitorii descendente și eliberarea de opioizi endogeni (Kim et al., 2022).

Eficiența acestei metode este susținută de ghiduri clinice bazate pe dovezi, fiind clasificată cu nivel A de recomandare de către Societatea Europeană de Neurofiziologie Clinică pentru ameliorarea durerii neuropate (Lefaucheur et al., 2020).

rTMS este indicată atât în durerea neuropată centrală, cât și periferică, mai ales în cazurile refractare la tratamentul medicamentos. În durerea centrală, principalele indicații includ durerea post-AVC, leziunile medulare și durerea de membru fantomă. În ceea ce privește durerea periferică, rTMS s-a dovedit eficientă în radiculopatii, neuropatia diabetică, nevralgia post-herpetică, durerea orofacială neuropată (ex. nevralgia de trigemen) și leziunile plexului brahial (Tsai et al., 2023).

rTMS este, de regulă, bine tolerată, iar reacțiile adverse sunt în general ușoare sau moderate. Cele mai frecvente sunt cefaleea (9,7%), disconfortul la nivelul scalpului (9,3%) și greața (5%). În situații rare, pot apărea manifestări mai serioase, cum ar fi crizele epileptice sau pierderea temporară a cunoștinței (sincopă) (Lerner et al., 2019).

Un studiu pilot a demonstrat că stimularea magnetică transcraniană repetitivă (rTMS), aplicată la 10 Hz timp de 20 de sesiuni zilnice, poate reduce semnificativ intensitatea durerii și impactul acesteia asupra activităților zilnice la pacienții cu CIPN.

Efectele benefice s-au menținut la una și trei luni după finalizarea tratamentului. În plus, s-au înregistrat îmbunătățiri semnificative ale calității vieții sugerând utilizarea rTMS ca o opțiune terapeutică sigură și eficientă pentru gestionarea durerii neuropate la pacienții oncologici. Cu toate acestea, autorii subliniază că aceste concluzii trebuie interpretate cu prudență, având în vedere dimensiunea redusă a eșantionului, absența unui grup de control și perioada scurtă de urmărire post-tratament (Lopera-Muñeton et al., 2024).

Un studiu realizat pe pacienți oncologici cu neuropatie periferică indusă de chimioterapie a evaluat efectele ședințelor de rTMS aplicate pe cortexul motor primar corespunzător extremității afectate. Rezultatele au arătat o reducere semnificativă a intensității durerii și disesteziei în extremitatea țintă, fără evenimente adverse raportate (Goto et al., 2020).

10.1.2.3. Stimularea cortexului motor (MCS)

Stimularea cortexului motor (MCS) este o procedură neurochirurgicală invazivă utilizată în tratamentul durerii neuropate refractare. Aceasta a demonstrat eficiență variabilă în funcție de tipul de durere: cele mai bune rezultate au fost observate în plexopatia post-radiculară, urmată de nevralgia de trigemen și durerea post-AVC.

Eficiența a fost mai redusă în durerea cauzată de leziuni ale măduvei spinării, unde în unele cazuri s-a observat chiar agravarea simptomelor. Deși mecanismul exact al MCS nu este pe deplin cunoscut, au fost propuse mai multe ipoteze, printre care activarea căilor descendente inhibitoare și reducerea neuroinflamației la nivel spinal, prin implicarea sistemelor opioid și cannabinoid (Silva et al., 2015).

Principalele limitări ale MCS sunt: invazivitatea procedurii (craniotomie), riscurile chirurgicale și infecțioase asociate acestei tehnici, necesitatea unei ajustări fine a parametrilor de stimulare, costuri ridicate și lipsa unor criterii clare de selecție a pacienților. Astfel, MCS se poate aplica doar în centre specializate și la pacienții cu forme de durere neuropată severă, refractară la alte tratamente (Mo et al., 2019).

Deși eficiența MCS nu a fost studiată în durerea neuropată oncologică, rezultatele pozitive obținute în alte forme de durere neuropată sugerează că această tehnică ar putea reprezenta o opțiune de tratament promițătoare care poate fi explorată în viitor.

10.1.3. Neuroliza percutanată

Neuroliza percutanată este o terapie paliativă eficientă și sigură pentru reducerea durerii refractare la pacienții oncologici, cu o rată de succes de peste 70% și o incidență redusă a complicațiilor. Aceasta poate fi realizată fie prin metode fizice (radiofrecvența continuă, crioablația) sau metode chimice (injectarea de agenți chimici) (Filippiadis et al., 2019).

10.1.3.1 Ablația cu radiofrecvență (RFA)

Ablația prin radiofrecvență (RFA) este o tehnică minim invazivă cu potențial dovedit în controlul paliativ al durerii oncologice, în special în cazul tumorilor osoase sau pulmonare, fie ca metodă unică, fie combinată cu alte tratamente, unde acționează sinergic pentru ameliorarea durerii.

Un studiu recent a evaluat eficiența ablației prin radiofrecvență (RFA) ghidată imagistic la pacienți cu cancer pulmonar în stadiu avansat care prezentau durere rezistentă la tratamentul reprezentat de analgezice, chimioterapie sau radioterapie. Studiul a arătat că ablația prin radiofrecvență percutană a oferit o ameliorare durabilă a durerii, o îmbunătățire a calității vieții la majoritatea pacienților și o reducere a necesarului de analgezice. Totuși, sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma eficiența procedurii și a clarifica rolul acesteia în managementul durerii oncologice (Zhou et al., 2021). Procedura s-a dovedit sigură la pacienții oncologici (Nakatsuka et al., 2016).

10.1.3.2. Blocuri neurolitice chimice

Neuroliza chimică reprezintă distrugerea ireversibilă a unui nerv prin substanțe chimice, precum alcoolul sau fenolul, determinând necroză, degenerare Walleriană și blocarea completă a conducerii nervoase. Agenții chimici utilizați sunt neselectivi și pot afecta și țesuturile învecinate, crescând riscul de reacții adverse locale, cum ar fi leziuni cutanate sau inflamații ale structurilor somatice adiacente. În cazurile de durere severă sau cronică, procedurile neurolitice s-au dovedit eficiente și pot fi considerate o alternativă terapeutică viabilă (D'Souza & Hooten, 2024).

Blocurile nervoase regionale, precum cele ale plexului celiac, hipogastric superior, ganglionului impar sau intercostale, s-au dovedit eficiente în controlul durerii oncologice în funcție de localizare, oferind ameliorare semnificativă în cancere pancreatice, pelvine, perineale și toracice (Habib et al., 2023).

10.1.4. Blocuri nervoase periferice

Blocurile nervoase periferice constau în injectarea unui anestezic local în vecinătatea unui nerv periferic, cu scopul de a bloca transmiterea semnalelor nociceptive din teritoriul inervat. Acțiunea anestezicului se bazează pe inhibarea reversibilă a canalelor de sodiu voltaj-dependente. Durata și eficiența blocului depind de doza și proprietățile anestezicului, de caracteristicile nervului (precum grosimea și mielinizarea), precum și de particularitățile anatomice ale zonei injectate (Nasir et al., 2020).

Aceste proceduri sunt utilizate în controlul durerii localizate, în funcție de zona afectată: blocuri intercostale pentru durerea costală (ex. din metastaze osoase), blocuri ale nervului trigemen pentru regiunea capului și gâtului afectată de cancer, blocuri femurale sau sciatică pentru durerea de membru inferior și blocuri ale nervului serratus anterior pentru durerea de perete toracic secundară mastectomiei sau chirurgiei toracice. Pentru efect prelungit, se pot utiliza catetere cu administrare continuă sau intermitentă a anestezicului (Lee et al., 2024).

Există puține studii care să evalueze eficiența acestor tehnici în durerea neuropată asociată cancerului.

Într-un studiu care a evaluat efectul blocurilor nervoase în controlul durerii trigeminale sau cervicale apărute la pacienții cu cancer de cap și gât s-a evidențiat o ameliorare semnificativă a durerii neuropate atunci când sunt utilizate ca terapie adjuvantă la tratamentul medicamentos (Nasir et al., 2020).

Ghidurile ESMO (2018) recomandă blocajul și neuroлиза plexului celiac, precum și tratamentul intratecal, ca opțiuni sigure și eficiente pentru

durerea oncologică refractară, evidențiind superioritatea acestora față de terapia medicamentoasă standard (Fallon et al., 2018).

Eficiența și profilul de siguranță al intervențiilor asupra nervilor periferici în durerea oncologică necesită evaluări suplimentare, întrucât majoritatea datelor disponibile provin din serii de cazuri și nu din studii controlate (Lee et al., 2024).

Deși blocurile nervoase și procedurile neurolitice sunt folosite ca metode intervenționale în tratamentul durerii, există puține dovezi științifice solide care să susțină eficiența lor în durerea neuropată de origine oncologică (Virgen et al., 2022).

Aceste tehnici sunt utilizate în cazuri selecționate, atunci când terapiile farmacologice și cele neuraxiale nu oferă un control adecvat al simptomelor.

10.1.5. Cordotomia

Cordotomia este o intervenție neurochirurgicală care presupune întreruperea provocată a tractului spinotalamic, cu scopul de a bloca transmiterea durerii.

Această tehnică este recomandată pacienților cu durere nociceptivă sau neuropată severă, în special celor cu prognostic vital limitat (Mestdagh, Steyaert, & Lavand'homme, 2023).

La pacienții oncologici cordotomia - fie percutanată, fie prin abord deschis - poate fi o opțiune valoroasă pentru gestionarea durerii neuropate refractare, în special la pacienții cu durere unilaterală și prognostic limitat. Astfel, este esențială selecția cu atenție a pacienților și o planificare

riguroasă a procedurii pentru a maximiza beneficiile și a minimiza riscurile asociate. Cordotomia poate constitui o opțiune terapeutică valoroasă la pacienții cu durere severă, unilaterală, non-responsivă la analgezice și cu speranță de viață limitată (Javed & Abdi, 2020).

10.2. Metode complementare în tratamentul durerii neuropate

Terapiile complementare, integrate în medicina modernă, au ca scop creșterea calității vieții și a confortului pacientului, în special atunci când durerea persistă în ciuda tratamentului farmacologic. Intervențiile de tip minte-corp se bazează pe relația dintre activitatea mentală, starea emoțională, comportament și sănătatea fizică, utilizând mecanisme psihologice pentru a modula percepția durerii și starea generală de bine (Wahbeh et al., 2008).

Diversitatea tehnicilor complementare permite o abordare personalizată, adaptată preferințelor fiecărui pacient. Pe lângă reducerea durerii fizice, aceste intervenții aduc beneficii și în sfera psihoemoțională, contribuind la diminuarea anxietății, depresiei, fatigabilității și la îmbunătățirea stării generale de bine.

Hipnoza induce o stare modificată de conștiință cu un răspuns crescut la sugestie. Hipnoza autoindusă este eficientă în gestionarea durerii și ameliorarea calității vieții pacienților cu dureri cronice, fiind mai eficientă la pacienții cu reactivitate hipnotică înaltă. Cu toate acestea, dovezile rămân limitate și sunt necesare mai multe studii în domeniul durerii cronice oncologice (Sine, Achbani & Filali, 2022).

Studiile au raportat unele efecte promițătoare ale Tai Chi și Qigong asupra bunăstării emoționale (un control mai bun al anxietății, depresiei, stresului cu îmbunătățirea calității vieții).

Mindfulness și meditația sunt eficiente pentru simptomele non-fizice datorate cancerului (anxietate, fatigabilitate, depresie). Sunt studii care indică un potențial beneficiu și asupra controlului durerii, în special când este vorba de durere totală, care implică și dimensiunilor non-fizice.

Strategiile cognitiv-comportamentale și coping-ul durerii sunt tehnici ușor accesibile, cu un impact benefic asupra simptomelor dureroase, dar sunt necesare studii suplimentare pe pacienții oncologici cu durere cronică (Mestdagh, Steyaert, & Lavand'homme, 2023).

Ghidurile franceze privind tratamentul durerii neuropate recomandă psihoterapia, în special terapia cognitiv-comportamentală (CBT) și mindfulness, ca o componentă valoroasă a managementului durerii neuropate (Moisset, 2024).

Meloterapia, fie prin audiție, fie prin implicarea activă a pacientului în cântat, poate contribui la reducerea durerii, având efecte atât asupra componentei fizice, cât și asupra celei psihoemoționale. Studiile au dovedit că utilizarea meloterapiei scade consumul de medicamente analgezice. Această tehnică pare să influențeze pozitiv și alte aspecte, precum calitatea vieții în ansamblu și fatigabilitatea (Mestdagh, Steyaert, & Lavand'homme, 2023).

Electrostimularea nervoasă transcutanată (TENS) reprezintă o metodă non-invazivă, alternativă sau complementară terapiilor farmacologice, care poate fi utilizată în ameliorarea durerii neuropate oncologice (Sluka & Walsh, 2003; Bennett et al., 2019 b).

Efectele analgezice ale TENS sunt obținute prin mecanisme neurobiologice complexe care implică sistemul nervos periferic și central (Sluka & Walsh, 2003). Printre cele mai importante mecanisme se numără:

- activarea teoriei porții de control al durerii: TENS stimulează fibrele nervoase periferice de diametru mare (A-beta), care inhibă transmisia impulsurilor dureroase prin blocarea semnalelor în coarnele dorsale ale măduvei spinării. Acest efect reduce percepția durerii;
- eliberarea de opioide endogene: Impulsurile electrice generate de TENS induc eliberarea unor substanțe precum endorfinele, encefalinele și dinorfinele, care acționează asupra receptorilor opioizi centrali și periferici, reducând astfel durerea;
- modificarea transmisiilor nervoase: TENS modulează activitatea electrică neuronală prin creșterea pragului de excitabilitate al neuronilor și reducerea sensibilității receptorilor la stimuli nocivi. Acest mecanism este susținut de cercetările lui Sluka & Walsh (2003), care au explorat modul în care TENS influențează funcția neuronală și percepția durerii;
- îmbunătățirea microcirculației: TENS stimulează fluxul sanguin local prin relaxarea musculaturii și vasodilatație, reducând astfel inflamația și promovând vindecarea țesuturilor afectate (Melzack & Wall, 1965; Sluka & Walsh, 2003).

În tratamentul durerii, este importantă includerea unor intervenții non-farmacologice, alături de cele medicamentoase. Printre acestea se numără fizioterapia, terapia cognitiv-comportamentală, TENS, sprijinul psihologic și spiritual. Pot fi utile și metode care pot fi practicate de pacient, cum ar fi mindfulness, meditația sau autohipnoza, cu scopul de a reduce percepția durerii și a crește calitatea vieții (NHS Scotland, 2025).

CAPITOLUL 10

Cazuri clinice

CAZ 1

Pacientă în vârstă de 60 de ani diagnosticată cu carcinom epidermoid de col uterin stadiu III B chimioradiotratat în urmă cu 1 an, cunoscută cu hipertensiune arterială (HTA), accident vascular cerebral în antecedente, anemie moderată secundară bolii oncologice, căsătorită, cu 2 fiice aflate la distanță, cu care abia ține legătura, acuză durere lombosacrată de aproximativ 4 luni, 10/10 pe scala numerică, caracter de junghi, accentuată de defecație, care se asociază cu vărsături și constipație. Pacienta afirmă că boala e cauzată de soțul ei, tocmai de aceea pacienta este în relații conflictuale cu acesta. Pacienta nu doarme noaptea de mai bine de două săptămâni, afirmă că nimic nu îi mai face plăcere, plânge aproape zilnic de mai bine de 1 lună, se enervează foarte repede din orice lucru și nu își amintește tot timpul unde își pune lucrurile în casă. Înainte de a se prezenta la consult pacienta a urmat tratament cu tramadol 200 mg 1 tb la 12 ore și algocalmin 1 g la nevoie.

Cerințe:

1. Care sunt informațiile medicale necesare stabilirii etiologiei și mecanismului durerii?
2. Stabiliți diagnosticul de durere și etiologia durerii.
3. Ce informații medicale v-ar ajuta în stabilirea tratamentului?
4. Stabiliți tratamentul corespunzător cazului.

Rezolvare:

1. Pentru stabilirea mecanismului durerii este necesar să ne completăm anamneza cu informații legate de iradiere care ne pot orienta asupra caracterului neuropat. Pacienta afirmă că durerea are caracter de junghi, fapt care ne orientează asupra caracterului neuropat (prindere nervoasă).

Durerea neuropată este descrisă, în general, ca având caracter de junghi, arsură sau curent electric. Specifică durerii neuropate este iradierea pe traiectul dermatomerelor.

Pentru stabilirea etiologiei durerii avem nevoie de investigații paraclinice. Pentru a afirma că este vorba de o durere oncologică cauzată de recidiva bolii oncologice, care poate produce invazie locală, sau este vorba de diseminarea bolii oncologice la distanță, sunt necesare investigații paraclinice și anume CT torace-abdomen-pelvis cu substanță de contrast respectiv scintigrafie osoasă sau Tomografia cu emisie de pozitroni (PET CT).

Scintigrafia osoasă este utilizată pentru identificarea răspândirii bolii oncologice la nivel osos. Scintigrafia osoasă are o sensibilitate ridicată pentru detectarea metastazelor osoase, mai ales a celor asociate cu activitate osteoblastică crescută. Specificitatea acestei proceduri este moderat scăzută, unele imagini fiind nespecifice și greu de interpretat motiv pentru care uneori este necesar ca rezultatele să fie completate cu investigații suplimentare precum, CT, RMN, PET CT sau biopsie osoasă. În depistarea afectării nervoase secundare prezenței metastazelor osoase este necesară completarea scintigrafiei osoase cu RMN (Montilla&Makanji, 2017).

PET CT-ul poate evidenția recidiva bolii oncologice fiind folosită în perioada de monitorizare oncologică posttratament. Această procedură este utilizată cu precădere în stadializarea bolii oncologice, evaluarea răspunsului terapeutic, restadializare și evaluarea unei recurențe (Salem et al., 2022).

2. Este vorba despre o durere de etiologie probabil oncologică cu localizare lombosacrată care poate fi determinată de invazia locoregională a recidivei tumorale cu prinderea rectului sau de prezența determinărilor secundare osoase la nivelul coloanei lombosacrate, cu mecanism nociceptiv dacă vorbim de afectare rectală sau osoasă sau durere mixtă prin invazie nervoasă asociată afectării rectale locoregionale sau diseminării osoase.

Durerea este cronică având o durată de peste 3 luni.

Intensitatea durerii este severă, pacienta acordând nota 10/10 pe scala numerică. Faptul că durerea o trezește din somn este un alt motiv pentru care putem afirma că este vorba de durere severă. De asemenea, prezența suferinței psiho-emoționale, exprimată prin tristețe zilnică, anhedonia, irascibilitate, idei de vinovăție și tulburări de memorie, susține cronicizarea durerii, persistența unei dureri necontrolate determinând în timp apariția anxietății într-o prima fază apoi a depresiei.

3. Pentru a stabili o schemă de tratament avem nevoie de următoarele informații:

- Stabilirea stadiului bolii. Este important să identificăm dacă boala este în evoluție prin invazie locoregională sau prezența determinărilor secundare la distanță pentru ca pacienta să poată primi

tratament specific în cadrul unui serviciu oncologic sau de radioterapie.

- Identificarea tratamentului efectuat anterior. Care este motivul pentru care pacienta a efectuat radioterapie? Pentru boala de bază sau pentru determinări secundare osoase?
- De cât timp prezintă pacienta vărsături? Sunt vărsăturile alimentare/de stază/fecaloide? În afară de vărsături, ce alte simptome mai asociază? Asociază greață, astenie, anorexie? La câte zile are pacienta scaun? Care este consistența scaunului?

Dacă pacienta prezintă o asociere de anorexie, greață, vărsături persistente și constipație trebuie să excludem prezența unei hipercalcemii maligne care reprezintă o urgență și necesită tratament specific.

Vărsăturile de stază semnifică prezența unui obstacol intestinal înalt, în vreme ce vărsăturile fecaloide prevăd prezența unei ocluzii joase, în cazul nostru putând fi vorba despre invazie rectală.

Constipația, în cazul nostru, poate avea mai multe cauze: tratamentul cu Tramadol, prezența unei hipercalcemii sau prezența unei ocluzii intestinale.

- Pentru controlul durerii ce a utilizat pacienta? S-a efectuat profilaxia efectelor secundare date de opioide?

În afară de Tramadol administrat la 12 ore și Algocalmin, pacienta a mai urmat alt tratament? I s-a recomandat și Tramadol 50 mg la nevoie în puseele de durere? S-a asociat la tratamentul opioid și laxative? Ce fel de laxative? În ce doze?

- Care este tratamentul comorbidităților? Ce tratament primește pentru HTA? Dar pentru AVC?
- Când a fost diagnosticat cu HTA, AVC?
- Când a fost diagnosticată cu anemie secundară? Care este nivelul actual al Hb? Anorexia și astenia s-au instalat recent sau se cunoaște cu aceste simptome de când este diagnosticată cu anemie?
- Asociază sau nu pacienta depresie?

Depresia la pacienții oncologici este considerat un factor de durere greu tratabilă. Este necesar screeningul depresiei și anxietății la toți pacienții oncologici.

Încă de la nivel neurobiologic se cunoaște legătura între durere și depresie. Modificări ale nivelului unor neurotransmițători precum și existența unor circuite neuronale comune durerii și depresiei susțin relația bidirecțională dintre durere și depresie. Din punct de vedere clinic acesta legătură se vizualizează prin prisma scăderii pragului de durere la pacienții care asociază anxietate sau depresie respectiv o exacerbare a anxietății și depresiei la pacienții cu durere cronică.

Pentru a evidenția prezența depresiei se poate utiliza scala Patient Health Questionnaire-9 (PHQ 9). Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) este o altă scală care evaluează prezența anxietății și a depresiei.

4. Fiind vorba despre o durere severă, tramadolul este insuficient pentru a controla durerea. Durerea pe care o acuză pacienta fiind severă suntem obligați să schimbăm treapta de analgezie din II în III. Un alt motiv pentru

care este necesară trecerea la un antialgic mai puternic este și atingerea dozei maxime zilnice de tramadol (doză maximă 400-600 mg/zi).

Ne interesează cum este funcția renală a pacientei pentru a alege modul de administrare a opioidului major și tipul de opioid major. O funcție renală alterată nu constituie o contraindicație la administrarea morfinei, dar impune precauții datorită metabolismului și eliminării acestui opioid.

Dacă funcția renală este normală alegem tratamentul cu morfină administrată oral la 4 ore conform timpului de înjumătățire și morfină orală la nevoie 1/6 din doza per 24 de ore.

Dacă pacienta avea durerea necontrolată cu tramadol 400 mg/zi facem trecerea pe morfină – doza echivalentă este de 40 mg morfină (1 mg morfină administrată oral corespunde la 10 mg tramadol). În acest moment am făcut doar trecerea de pe treapta II pe treapta III, lucru care nu ne este suficient pentru a controla durerea. Pentru un control mai bun al durerii trebuie să creștem doza de morfină cu 50-100%. Astfel, doza per 24 de ore va fi: 40 mg morfină + 20 mg (creștere cu 50%) = 60 mg pe care le împărțim în 6 prize (administrare la 4 ore). Pacienta va primi tratament cu morfină administrată oral cu eliberare imediată tb 10 mg la interval de 4 ore și morfină administrată oral cu eliberare imediată 10 mg la nevoie, fără a exista doză maximă, doar doză eficientă cu minimul de efecte secundare.

Pacienta are durere neuropată, fapt care prezice un răspuns la tratamentul opioid greu de obținut motiv pentru care putem asocia un coanalgezic. Dintre anticonvulsivante și antidepressive alegem să administrăm un antidepressiv deoarece pacienta este cu depresie moderată, scorul total al scalei PHQ 9 fiind 17.

Ce antidepressiv am putea alege?

Antidepresivele triciclice (ATC) și Inhibitorii recaptării de serotonină și Noradrenalină (SNRI) sunt cele două clase de antidepresive recomandate în durerea neuropată oncologică. Dintre SNRI, duloxetina, în doză de start de 30 mg, cu creștere treptată, poate fi utilizată ca opțiune de primă alegere la pacienta noastră datorită efectului dovedit în durerea neuropată și eficiența sa în tratarea depresiei majore. duloxetina poate fi utilizată în siguranță la pacienții cu HTA, dacă TA este controlată cu medicație hipotensoare. De asemenea, este mai puțin constipantă comparativ cu ATC. Dintre, ATC, amitriptilina poate fi utilizată ca a doua opțiune în doze de start între 10-25 mg cu creștere progresivă. Este necesară monitorizarea TA, tranzitului intestinal, nivelului de conștiință, datorită efectelor adverse cardiovasculare, riscului de confuzie, constipație.

Algoritmul terapeutic propus pentru pacienta noastră este următorul:

1. Stabilirea diagnosticului de durere neuropată oncologică.
2. Titrarea opioidelor până la obținerea analgeziei.
3. În cazul unui control adecvat al durerii cu monoterapie cu opioide se menține doza de opioid optim cu minimul de efecte secundare.
4. În cazul unui control inadecvat al durerii cu monoterapie cu opioide se asociază coanalgezic până la doza maximă. Titrarea cu coanalgezice se realizează lent cu creștere la 4-7 zile pentru a preveni apariția efectelor secundare.
5. În cazul unui control inadecvat al durerii cu doze mari de opioid și coanalgezic se rotește opioidul

În loc de morfină putem să recomandăm metadonă datorită efectului multiplu: agonist pe recettori miu opioizi, antagonist NMDA, inhibitor al recaptării serotoninei și norepinefrinei.

Metadona este mai eficientă decât morfina în durerea neuropată datorită acțiunii pe receptorii NMDA și efectului de inhibare a recaptării monoaminelor. Metadona este utilă în cazurile de durere neuropată severă sau refractară la alte opioide. În utilizarea metadonei trebuie să se țină cont de riscul său de acumulare datorită timpul său de înjumătățire foarte lung și multiplele sale interacțiuni medicamentoase.

CAZ 2

Pacientul este un pensionar în vârstă de 75 de ani, îngrijit la domiciliu de echipa de îngrijiri paliative, în ultimele 6 luni. Pacientul a fost diagnosticat cu cancer de prostată inoperabil în urmă cu 2 ani când a început tratamentul hormonal ablativ. În urmă cu șase luni, pacientul a început să acuze dureri la nivelul șoldurilor. Medicul oncolog i-a recomandat un computer tomograf torace-abdomen-pelvis, care a evidențiat prezența metastazelor în coaste, pelvis și coloana lombară. Pacientul împreună cu soția sa au decis să oprească orice fel de tratament recomandat de oncolog și au apelat la serviciile de îngrijiri paliative. Pacientul este cu un status de performanță (ECOG) 2. În ultima săptămână pacientul a prezentat mai multe episoade de durere, motiv pentru care și-a petrecut majoritatea timpului pe canapea. Nu se poate deplasa fără ajutor și este foarte obosit. Din antecedentele personale patologice (APP) reținem HTA și boală de reflux gastro-esofagian. Pacientul urmează tratament cu Perindopril 5 mg 0-0-1, Hidroclortiazidă 25 mg 1-0-0, Pantoprazol 40 mg 1-0-0. Pentru durere

pacientul utilizează morfină cu eliberare lentă 100 mg la 12 ore și până acum nu a avut nevoie de medicație suplimentară pentru puseul de durere.

Cerințe:

1. Care sunt informațiile pe care le obținem la prima vizită de la domiciliu?
2. Care este diagnosticul de durere?
3. Care sunt informațiile cu care am putea completa evaluarea pacientului?
4. Care este conduita terapeutică?

Rezolvare:

1. Să ne reamintim acronimul OPQRSTUV – elementele semiologice de descriere a unui simptom.

Astfel, în cazul pacientului nostru, mai avem de adresat câteva întrebări:

Provocation/palliation – Care sunt factorii care determină durerea? Care sunt factorii care ameliorează durerea?

Radiation – În ce zonă iradiază durerea?

Quality – Cum resimțiți durerea?

Severity – Care este intensitatea durerii (pe o scală analog vizuală)?

Treatment – Ați încercat vreun tratament pentru această durere? Dacă da, ce efect au avut medicamentele sau procedurile? Au apărut efecte secundare la medicația administrată?

Understanding - Ce considerați că determină aceste dureri?

Value – Cum vă influențează viața obișnuită aceste dureri?

Pacientul afirmă că resimte durere tot timpul, inclusiv în repaus, și aceasta se agravează la mobilizare. Acesta se simte foarte nesigur pe picioare, în special, la începutul mobilizării.

Durerea este localizată la nivelul umerilor, coloanei lombare și iradiază la nivelul membrelor inferioare (MI).

Durerea este resimțită sub formă de curent electric care coboară pe MI.

Pacientul afirmă că durere este 8/10 pe Scala Analog Vizuală în repaus și ajunge la 10/10 în momentul în care se ridică din pat.

Pacientul se plânge că nu are scaun de 4 zile și că de când a început tratamentul cu morfină scaunul nu este regulat.

Pacientul acuză oboseală care persistă în ultimele luni. Pacientul a asociat prezența asteniei cu tratamentul opioid. O ușoară oboseală, cu somnolență și discomfort gastric a simțit pacientul la creșterea dozei de morfină la 100 mg la 12 ore, care au dispărut în aproximativ 2 zile.

ECOG-ul s-a schimbat din 2 în 3, pacientul petrecând peste 50 % din timp pe canapea/pat în ultima săptămână.

În ultima săptămână pacientul a simțit că nu poate suporta vizitele scurte ale nepoților, devenind agitat cu tendința de a se izola.

2. Durere cronică, mixtă (somatică cu prindere nervoasă), severă, multiplă, cauzată de prezența metastazelor osoase, localizată la nivelul umerilor, coloanei lombare cu iradiere la nivelul MI, cu durere incidentă la mobilizare, necontrolată cu morfină 200 mg/zi care afectează mobilitatea pacientului și care se însoțește de suferință emoțională (agitație) și socială (izolare).

3. Cu ajutorul Inventarul Scurt al Durerii modificat aflăm informații legate de intensitatea durerii în repaus și la mobilizare, precum și interferența durerii cu activitatea zilnică, plăcerea de a trăi, somnul, mobilitatea ș.a.

La examenul fizic local se pot evidenția modificări tegumentare, fracturi pe os patologic, progresia tumorii.

La evaluarea mersului se pot identifica instabilitate sau tulburări de coordonare. La testarea echilibrului se poate constata pierderea stabilității. Pentru a exclude oboseala cauzată de aportul dietetic și lichidian insuficient se evaluează starea de nutriție și gradul de hidratare.

Se pot utiliza instrumente pentru screeningul depresiei (PHQ 9) sau pentru screeningul depresiei și al anxietății (HADS).

Pentru a evalua dacă pacientul poate să își gestioneze singur tratamentul și înțelege indicațiile se evaluează funcția cognitivă cu ajutorul Mini-Mental State Examination (MMSE).

4. Este necesară gestionare mai bună a durerii prin creșterea dozei de morfină. Creșterea se realizează cu 50-100%. Morfină 200 mg +100 mg (creștere cu 50%) = 300 mg/zi care se împarte la 2 administrări.

Dacă durerea este necontrolată se poate asocia un coanalgezic din clasa anticonvulsivantelor sau antidepresivelor, fiind prezentă componenta neuropată de durere.

Se are în vedere ameliorarea durerii la mobilizare prin administrarea unui analgezic suplimentar din clasa antiinflamatoarelor.

Dexametazonă, administrată dimineața în doză de 8 mg, se poate utiliza pentru controlul durerii osoase, acționând prin reducerea inflamației,

precum și a edemului secundar compresiei medulare. De asemenea, aceasta este utilă și pentru ameliorarea fatigabilității și a poftei de mâncare.

Pentru puseele de durere se recomandă morfină cu eliberare imediată înainte de activitățile care accentuează durerea. Doza la nevoie este de $\frac{1}{6}$ din doza pe 24 de ore 300 mg: $\frac{300}{6} = 50$ mg la nevoie

Utilizarea a mai mult de 2 doze la nevoie pentru puseele de durere obligă la creșterea dozei pe 24 ore care este inclusă în doza de morfină administrate pe 24 de ore.

Utilizarea unui jurnal, în care pacientul să noteze medicația la nevoie și efectele secundare, este o metodă practică de monitorizare a tratamentului și a stării de sănătate a pacientului

Pentru ameliorarea constipației se recomandă administrarea zilnică de laxative de înmuiere și propulsie, precum și monitorizarea zilnică a scaunului.

Sunt încurajate mișcările limitate, dar regulate pentru prevenirea rigidității musculare și articulare, precum și utilizarea unui cadru în momentul mobilizării pentru prevenirea căderilor.

Pentru menținerea mobilității și a forței musculare se recomandă efectuarea de exerciții active sau pasive coordonate de un kinetoterapeut.

Pentru a gestiona așteptările și pentru a asigura sprijin emoțional sunt încurajate discuțiile libere între membrii echipei de ÎP și membrii familiei.

Se recomandă reevaluarea eficienței tratamentului și a efectelor secundare la intervale de 48-72 de ore.

Pentru cuparea agitației se recomandă utilizarea unui anxiolitic cu timp de înjumătățire scurt (la nevoie).

CAZ 3

Pacient în vârstă de 68 de ani cunoscut cu hepatocarcinom în tratament cu sorafenib, carcinomatoza peritoneală, adenopatii intraabdominale, ciroză hepatică Child Pugh B cu virus hepatic C, varice esofagiene grad I, insuficiența hepatică cronică se internează pentru durere lombo-sacrată, 6-7/10 pe scala numerică, accentuată la mobilizare, constipație, edeme membre inferioare și balonare postprandială.

Pacientul afirmă că are tendința să doarmă mai mult ziua și stă treaz noaptea. De câteva zile este mai irascibil, nu acceptă să vină în vizită musafiri neanunțați.

Cerințe:

1. Care sunt informațiile utile pentru stabilirea diagnosticului de durere?
2. Stabiliți diagnosticul de durere.
3. Care este conduita terapeutică a acestui pacient?

Rezolvare:

1. Pentru a identifica elementele semiologice ale durerii avem nevoie de mai multe informații pe care le obținem aplicând evaluarea bazată pe acronimele OPQRSTUV.

O – Când a debutat durerea?

P – Care sunt factorii care determină durerea? Care sunt factorii care ameliorează durerea?

Q – Cum resimțiți durerea?

R – În ce zonă iradiază durerea?

T – Ați încercat vreun tratament pentru această durere? Dacă da, ce efect au avut medicamentele sau procedurile?

U - Ce considerați că determină aceste dureri?

V – Vă influențează viața obișnuită aceste dureri?

Pacientul afirmă că durerea a început în urmă cu câteva luni, pacientul nu poate preciza exact de când are durere deoarece, inițial, a resimțit-o ca pe o ușoară jenă care nu îi afecta viața.

Fiind vorba de o durere la care nu putem preciza data fixă de debut, dar care durează de câteva luni, va fi încadrată ca durere cronică.

Durerea apare la repaus prelungit și se accentuează la mobilizare. În decubit lateral stâng durerea se ameliorează puțin, motiv pentru care pacientul evită să stea pe spate.

Pacientul afirmă că resimte durerea sub formă de junghi care se asociază cu arsură care coboară pe MI drept.

Pentru durere pacientul a primit de la medicul de familie tratament cu tramadol plus paracetamol 37,5 mg/325mg 1 tb la 8 ore care i-a oferit o ameliorare până în urmă cu 1 săptămână. Inițial a luat doar 2 tb pe zi de tramadol plus paracetamol deoarece nu a avut scaun timp de 5 zile. Acum are scaun la 3 zile cu laxative.

Pacientul crede că durerea s-a accentuat și datorită căzăturii avute în urmă cu 3 săptămâni când s-a dezechilibrat. Acesta nu s-a prezentat la medic pentru reevaluare pentru că se simte obosit și are durere la fiecare mișcare, motiv pentru care își petrece majoritatea timpului în pat.

Pentru a stabili etiologia și mecanismul durerii este nevoie de consultarea investigațiilor paraclinice (RMN coloană cervico-toraco-lombară (CTL) cu substanță de contrast și scintigrafie osoasă).

În cazul pacientului nostru poate fi vorba de prezența metastazelor osoase apărute în contextul hepatocarcinomului sau spondiloză cervico-dorso-lombară (CDL) cu radiculalgii.

2. Pacientul acuză durere cronică, neuropată, probabil oncologică (determinări secundare osoase) cu localizare lombo-sacrată și iradiere la nivelul membrului inferior drept, accentuată la mobilizare (durere incidentă), de intensitate moderată (6-7/10 pe scala numerică) necontrolată cu tramadol plus paracetamol 37,5mg/325 mg 1tbx3/zi, care interferează cu activitatea zilnică și aduce suferință emoțională (irascibilitate) și socială (retragere).
3. Abordarea holistică cuprinde prioritizarea problemelor și gestionarea eficientă a acestora.

3.1. Durerea este principalul simptom care necesită intervenție imediată.

Fiind vorba de o durere necontrolată cu combinația de tramadol 37,5 mg x 3 /zi și paracetamol 325 mg x 3/zi suntem obligați să creștem doza de opioid cu 30-50-100%. În cazul nostru datorită insuficienței hepatice prezente, doza maximă de tramadol recomandată este de 100 mg. Datorită biotransformării hepatice în metaboliți activi eficacitatea opioidelor poate fi variabilă la pacienții cu hepatocarcinom. Astfel, poate fi observat un efect analgezic redus la tramadol. Pe de altă parte datorită metabolizării compușilor activi ai tramadolului pe citocromul P 450, în insuficiența hepatică este redusă

eliminarea acestor compuși existând riscul de acumulare și toxicitate. În insuficiența hepatică biodisponibilitatea tramadolului este crescută. Tramadolul este insuficient fiind vorba de o durere severă (7/10). Astfel, se face trecerea pe opioid major. Alegem morfina cu eliberare imediată administrată oral. Se va face trecerea de pe tramadol pe morfină administrată oral. La 100 mg tramadol corespunde 10 mg de morfină orală.

La această doză durerea este necontrolată pentru că noi am făcut doar echivalența, astfel creștem cu 50 % doza de morfină și vom avea 15 mg morfină orală/24 de ore. Pentru puseele de durere raportate ca fiind mai mari sau egale cu 4/10 pe scala numerică se va administra doză la nevoie care reprezintă 10-20% din cantitatea de opioide administrată în ultimele 24 de ore.

Pacienții trebuie monitorizați în mod constant după administrarea dozei de salvare pentru a evalua eficacitatea și efectele adverse; dacă scorul de durere rămâne neschimbat, se pot administra doze suplimentare la nevoie, în cantitate de 50–100% față de doza anterioară.

În insuficiența hepatică se recomandă administrarea de doze reduse de morfină și la o frecvență mai redusă. Astfel, îi vom administra pacientului morfină cu eliberare imediată 5 mg la 8 ore și 5 mg la nevoie.

Putem lăsa în asociere și paracetamolul, acesta fiind considerat non-toxic la pacienți cirofici la o doză maximă de 2 g/zi, cu mențiunea ca pacientul să nu consume alcool.

La pacienții cu boli hepatice cronice, glucuronidarea și sulfatizarea paracetamolului în metaboliți netoxici nu sunt afectate putându-se administra paracetamol în doză terapeutică.

AINS sunt contraindicate la pacienții cu insuficiență hepatică din cauza riscului de insuficiență renală și hemoragii gastrointestinale. Pacientul nostru având hipertensiune portală, AINS pot precipita apariția nefrotoxicității.

În cazul în care durerea este necontrolată cu morfină și Paracetamol, putem lua în considerare administrarea de coanalgezice de tipul anticonvulsivantelor (gabapentin sau pregabalin).

Deoarece nu sunt metabolizate hepatic atât gabapentin cât și pregabalin pot fi administrate fără a se ajusta dozele în insuficiența hepatică. Se poate începe cu gabapentin 100 - 300 mg administrat seara sau pregabalin în doză de 25 mg - 50 mg/zi cu titrare lentă, în funcție de răspunsul pacientului și tolerabilitate.

Antidepresivele tricyclice (amitriptilina) nu constituie o opțiune de tratament la pacientul nostru datorită faptului că antidepresivele tricyclice sunt metabolizate hepatic, iar în insuficiență hepatică clearance-ul hepatic este redus crescând riscul de toxicitate. SNRI-urile (duloxetina) are mai puține efecte colinergice decât amitriptilina, dar fiind metabolizată hepatic nu se recomandă la acest pacient datorită insuficienței hepatice care determină acumularea medicamentului și potențarea sedării.

3.2. Constipația, în cazul pacientului nostru, poate fi asociată consumului de opioide sau se datorează disfuncției motilității intestinale prin prezența carcinomatozei peritoneale. În cazul

constipației induse de opioide se va administra un laxativ de înmuiere și unul de propulsie. Dacă constipație persistă și este deranjantă pentru pacient se realizează rotația opioidului.

3.3. Edemele la nivelul membrelor inferioare și balonarea postprandială pot fi cauzate de insuficiența hepatică și statusul nutrițional precar. În cazul hipoalbuminemiei semnificative se poate lua în considerare administrarea de albumină. De asemenea, se pot administra diuretice (spironolactonă eventual cu furosemid) în funcție de severitatea edemelor și funcția renală. Se recomandă restricție moderată de sodiu și suport nutrițional care constă în informații cu privire la periodicitatea meselor (mici și dese) și alimente ușor de digerat.

3.4. Continuarea tratamentului hepatocarcinomului, cirozei și varicelor esofagiene.

3.5. Suport psihosocial și spiritual care constă în:

- identificarea nevoilor emoționale ale pacientului în vederea acordării de suport psihoemoțional,
- implicarea unui preot sau consilier spiritual în funcție de nevoile spirituale ale pacientului,
- educație realizată de echipa multidisciplinară cu privire la evoluția bolii și managementul simptomelor.

3.6. Monitorizarea regulată a pacientului constă în reevaluarea simptomelor în mod regulat și asigurarea unei comunicări deschise cu pacientul și familia cu privire la progresia bolii și obiectivele de îngrijire.

CAZ 4

Pacient în vârstă de 68 de ani, cunoscut cu cancer pulmonar avansat cu metastaze pulmonare, osoase și cu compresie nervoasă spinală, în curs de hemodializă de 3 ori pe săptămână pentru boală renală cronică stadiul 5 se prezintă în ambulatoriu de Îngrijiri paliative (ÎP) pentru durere persistentă care îi perturbă somnul și care îi limitează deplasările. Pacientul este însoțit de soție care este foarte îngrijorată de starea soțului, ei fiind singuri (neavând copii care să îi susțină).

Cerințe:

1. Care sunt criteriile care îl fac pe pacient eligibil pentru serviciile de Îngrijiri paliative?
2. Care sunt informațiile legate de durere pe care trebuie să le adunăm la evaluarea inițială?
3. Care este diagnosticul de durere?
4. Care este tratamentul recomandat?

Rezolvare:

1. Pacientul este eligibil pentru serviciile de ÎP deoarece acesta are o boală limitatoare de viață oncologică, în stadiu avansat precum și o boală incurabilă non-oncologică. Ambele suferințe aduc un real prejudiciu vieții pacientului, boala oncologică prin durerea persistentă care îi afectează mobilitatea și somnul, iar boala renală prin ședințele de hemodializă.

2.Evaluarea inițială trebuie să identifice caracteristicile durerii cu ajutorul acronimelor OPQRSTUV.

O – debut?

P – factori declanșatori/amelioratori?

Q – caracter, cum resimte pacientul durerea?

R – localizare, iradiere?

S – severitate?

T – tratament urmat? efecte secundare ale tratamentului?

U – însemnătate data simptomului?

V – ce așteptări are pacientul legat de tratament?cum îi influențează viața?

Pacientul afirmă că durerea a apărut în urmă cu aproximativ 5 luni. Inițial durerea a fost intermitentă, iar de 3 luni este continuă. La mobilizarea pacientului, durerea se accentuează reducându-i deplasările.

Pacientul resimte durerea sub formă de arsură și curent electric.

Inițial, durerea a fost localizată doar la nivel lombar, iar de 3 luni a început să coboare pe ambele membre inferioare și au apărut și furnicături în tălpi.

De aproximativ 2 săptămâni pacientul nu poate să doarmă de durere.

Când pacientul a fost rugat să dea o notă durerii, acesta a spus că durerea sa este 9/10 pe scara numerică.

Pacientul a primit tratament cu morfină 10 mg administrate oral la 6 ore sub care durerea a fost necontrolată (a scăzut foarte puțin în intensitate de la 9/10 la 7 /10 pe scara numerică), iar pacientul a devenit somnolent. De asemenea, pacientul mai primea gabapentin 300 mg 1 tb/zi care i-a determinat amețeli.

Pacientul cunoaște diagnosticul oncologic și starea avansată de boală, motiv pentru care dorește să nu sufere, să aibă durerea controlată, cu minimul de efecte secundare. Afirmă că dacă nu îl mai doare așa tare poate reușește să se odihnească noaptea și să poată să se deplaseze singur până la baie.

Pacientul mai acuză inapetență moderată, anxietate moderată, tulburări de concentrare.

3. Diagnosticul de durere este următorul: durere neuropată, cauzată de compresie nervoasă spinală, severă (9/10 pe scara numerică), cronică, accentuată de mobilizare, localizată la nivel lombar cu iradiere la nivelul membrelor inferioare, care asociază suferință emoțională manifestată prin anxietate medie.

4. Managementul pacientului cuprinde:

4.1. Măsurile farmacologice

4.1.1. Oprirea administrării morfinei. Administrarea morfinei este contrindicată în stadiu 4 și 5 de boală renală cronică datorită riscului de acumulare a metaboliților activi, care crește riscul de apariție a sedării excesive, confuziei, delirului sau chiar a depresiei respiratorii.

4.1.2. Inițiere tratament cu plasture de fentanil (25 mcg/oră, schimbat la fiecare 72 de ore) pentru controlul durerii de bază.

Se va face rotația opioidului. Pacientul primea 40 mg morfină/zi sub care durerea nu era controlată. Astfel, este necesară creșterea dozei cu 50-100%. 40 mg administrate anterior + 20

mg rezultate din creșterea cu 50 % = 60 mg de morfină orală care corespunde la 25 micrograme de fentanyl. Pentru cuparea durerii de fond se va administra fentanyl sub formă de plasture transdermic cu eliberare continuă și schimbare la 72 de ore. Pentru durerea episodică (puseu dureros) se va utiliza fentanyl sublingual 100 micrograme la nevoie.

Fentanylul constituie o alternativă mai sigură pentru controlul durerii decât morfina deoarece este metabolizat hepatic în metaboliți inactivi care, deși se acumulează, nu determină efecte toxice.

Profilul său de siguranță, lipsa metaboliților activi și eliminarea minimă renală îl fac un opioid ideal pentru pacienții cu insuficiență renală severă (Johnson, 2007).

Datorită reducerii metabolizării hepatice este necesară precauție în insuficiența hepatică și în prezența medicamentelor care influențează activitatea CYP3A4.

Fentanilul este minim dializabil datorită solubilității sale ridicate în lipide, legării de proteine și volumului mare de distribuție. Această caracteristică îl face o opțiune excelentă pentru pacienții cu insuficiență renală care necesită hemodializă, deoarece oferă un control eficient al durerii fără riscul de fluctuații mari în concentrația serică cauzate de dializă.

4.1.3 În loc de morfină, o altă variantă în afara fentanylului este utilizarea metadonei. Utilizând metoda de conversie a lui Ripamonti, la 60 mg de morfină administrată oral (rezultată din doza de 40 mg per 24 ore plus 20 mg prin creșterea dozei cu 50 %

fiind vorba de durere necontrolată) corespund 15 mg metadonă pe care le împărțim în 3 administrări rezultând 5 mg la 8 ore. În durerea episodică vom utiliza 1/8 din doza per 24 ore (metadonă 2.5 mg)

Echivalența între morfină și metadonă depinde de dozele de morfină. Cu cât dozele de morfină sunt mai mari cu atât raportul de conversie crește.

Există mai multe metode de conversie a morfinei în metadonă. Metoda lui Ripamonti presupune o echivalență de 1:4 în cazul în care dozele de morfină administrate oral sunt până în 90 mg (Ripamonti et al.,1998).

Metadonă poate reprezenta o altă opțiune sigură pentru pacientul nostru în locul morfinei. Lipsa metaboliților activi și eliminarea non-renală (fecale) o fac o alegere potrivită pentru pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Metadonă nu este eliminată semnificativ prin dializă, ceea ce o face o opțiune sigură și eficientă pentru gestionarea durerii la pacienții cu insuficiență renală severă care sunt hemodializați. Cu toate acestea, datorită timpului său de înjumătățire variabil și a riscului de acumulare, utilizarea metadonei trebuie să fie atent monitorizată, iar doza ajustată cu prudență (Ragaban, Purohit & Del Fabbro, 2024).

4.1.4. Dacă alegem să utilizăm fentanyl putem asocia un coanalgezic, pacientul fiind cu durere neuropată.

Datorită ameteșilor apărute la administrarea de gabapentin îl înlocuim cu pregabalin. Echivalența între gabapentin și pregabalin este 1:6. Astfel, vom administra 75 mg pregabalin seara fiind vorba despre un pacient cu boala renală cronică stadiu 5 cu posibilitatea de a suplimenta cu o doză cuprinsă între 75-150 mg postdializă în caz de durere.

Pregabalinul poate fi utilizat în siguranță la pacienții cu insuficiență renală, dar este esențială ajustarea dozei în funcție de funcția renală. Monitorizarea efectelor adverse și administrarea corectă, mai ales în cazul pacienților dializați, sunt esențiale pentru a asigura eficiența tratamentului și pentru a preveni acumularea toxică. Pregabalinul este parțial eliminat prin hemodializă. Astfel, se recomandă o doză suplimentară imediat după sesiunea de dializă (Raouf et al., 2017).

4.2. Măsurile non-farmacologice

1. Consiliere psiho-emoțională pentru diminuarea anxietății asociate bolii oncologice, durerii neuropate severe și hemodializei.
2. Sprijinul echipei de îngrijire pentru pacient și soție în luarea deciziilor, înțelegerea și pregătirea ultimei etape a vieții pacientului.
3. Terapie fizică efectuată de kinetoterapeut care constă în efectuarea de exerciții fizice ușoare adaptate nivelului de efort specific pacientului pentru a reduce rigiditatea

musculară și a păstra mobilitatea articulară. Masaj terapeutic pentru a reduce tensiunea musculară asociată durerii neuropate și anxietății

4. Utilizarea de tehnici de relaxare (respirație profundă, meditație) pentru a ajuta pacientul să facă față durerii.
5. Gestionarea efectelor adverse secundare medicației prin combaterea constipației indusă de opioide cu lactuloză 2x30 ml și bisacodil 5 mg 1tb seara și hidratare controlată datorită bolii renale cronice.
6. Planificarea îngrijirii la sfârșitul vieții prin discuții despre obiectivele îngrijirii pacientului, cu accent pe confort și minimizarea intervențiilor și documentarea directivelor în avans.

Bibliografie

1. Abdissa D. (2020). Prevalence and associated factors of painful diabetic peripheral neuropathy among diabetic patients on follow up at Jimma University Medical Center. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 19(2), 1407–1413. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00661-7>
2. Afsharimani, B., Kindl, K., Good, P., & Hardy, J. (2015). Pharmacological options for the management of refractory cancer pain—what is the evidence? *Supportive Care in Cancer*, 23(5), 1473–1481.
3. Ahn, J. S., Lin, J., Ogawa, S., Yuan, C., O'Brien, T., Le, B. H., Bothwell, A. M., Moon, H., Hadjiat, Y., & Ganapathi, A. (2017). Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review. *Journal of pain research*, 10, 1963–1972.
4. Al Qadire, M., Tubaishat, A., & Aljezawi, M. M. (2013). Cancer pain in Jordan: prevalence and adequacy of treatment. *International journal of palliative nursing*, 19(3), 125–130. <https://doi.org/10.12968/ijpn.2013.19.3.125>
5. Al-Mazidi, S., Alotaibi, M., Nedjadi, T., Chaudhary, A., Alzoghaibi, M., & Djouhri, L. (2018). Blocking of cytokines signalling attenuates evoked and spontaneous neuropathic pain behaviours in the paclitaxel rat model of chemotherapy-induced neuropathy. *European journal of pain (London, England)*, 22(4), 810–821. <https://doi.org/10.1002/ejp.1169>
6. Arbaiza, D., & Vidal, O. (2007). Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a double-blind, placebo-controlled study. *Clinical drug investigation*, 27(1), 75–83. <https://doi.org/10.2165/00044011-200727010-00007>
7. Aromolaran, K. A., & Goldstein, P. A. (2017). Ion channels and neuronal hyperexcitability in chemotherapy-induced peripheral neuropathy; cause and effect? *Molecular pain*, 13, 1744806917714693.
8. Attal, N., Bouhassira, D., & Baron, R. (2018). Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *The Lancet. Neurology*, 17(5), 456–466. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30071-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30071-1)

9. Bao, F., Yu, F., Hao, X., Gu, Z., Park, S. Y., Grossi, F., & Fang, W. (2021). Surgical resection of superior pulmonary sulcus tumor after neoadjuvant chemoradiation via the anterior transmanubrial approach: a case report. *Annals of translational medicine*, 9(20), 1603. <https://doi.org/10.21037/atm-21-4698>
10. Barohn, R. J., & Amato, A. A. (2013). Pattern-recognition approach to neuropathy and neuronopathy. *Neurologic clinics*, 31(2), 343–361. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2013.02.001>
11. Bennett, M. I., Eisenberg, E., Ahmedzai, S. H., Bhaskar, A., O'Brien, T., Mercadante, S., Krčevski Škvarč, N., Vissers, K., Wirz, S., Wells, C., & Morlion, B. (2019 a). Standards for the management of cancer-related pain across Europe—A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 23(4), 660–668.
12. Bennett, M. I., Kaasa, S., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., Treede, R. D., & IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain (2019 b). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *Pain*, 160(1), 38–44. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001363>
13. Bennett M. (2001). The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, 92(1-2), 147–157. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(00\)00482-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(00)00482-6)
14. Bennici, A., Mannucci, C., Calapai, F., Cardia, L., Ammendolia, I., Gangemi, S., Calapai, G., & Griscti Soler, D. (2021). Safety of Medical Cannabis in Neuropathic Chronic Pain Management. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(20), 6257. <https://doi.org/10.3390/molecules26206257>
15. Blanton, H. L., Brelsfoard, J., DeTurk, N., Pruitt, K., Narasimhan, M., Morgan, D. J., & Guindon, J. (2019). Cannabinoids: Current and Future Options to Treat Chronic and Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. *Drugs*, 79(9), 969–995. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01132-x>
16. Boland, E. G., Mulvey, M. R., & Bennett, M. I. (2015). Classification of neuropathic pain in cancer patients. *Current opinion in supportive*

- and palliative care, 9(2), 112–115. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000136>
17. Bouhassira, D., Attal, N., Fermanian, J., Alchaar, H., Gautron, M., Masquelier, E., Rostaing, S., Lanteri-Minet, M., Collin, E., Grisart, J., & Boureau, F. (2004). Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*, 108(3), 248–257. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.12.024>
 18. Boukelmoune, N., Laumet, G., Tang, Y., Ma, J., Mahant, I., Singh, S. K., Nijboer, C., Benders, M., Kavelaars, A., & Heijnen, C. J. (2021). Nasal administration of mesenchymal stem cells reverses chemotherapy-induced peripheral neuropathy in mice. *Brain, behavior, and immunity*, 93, 43–54. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.011>
 19. Bruel, B. M., & Burton, A. W. (2016). Intrathecal Therapy for Cancer-Related Pain. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 17(12), 2404–2421. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw060>
 20. Brunelli, C., Bennett, M. I., Kaasa, S., Fainsinger, R., Sjgren, P., Mercadante, S., Løhre, E. T., Caraceni, A., & European Association for Palliative Care (EAPC) Research Network and International Association for the Study of Pain (IASP) Cancer Pain Special Interest Group (2014). Classification of neuropathic pain in cancer patients: A Delphi expert survey report and EAPC/IASP proposal of an algorithm for diagnostic criteria. *Pain*, 155(12), 2707–2713. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.038>
 21. Cabezón-Gutiérrez, L., Custodio-Cabello, S., Palka-Kotłowska, M., & Khosravi-Shahi, P. (2020). High-Dose 8% Capsaicin Patch in Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. A Systematic Review. *Journal of pain and symptom management*, 60(5), 1047–1054.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.06.026>
 22. Calhoun, E. A., Welshman, E. E., Chang, C. H., Lurain, J. R., Fishman, D. A., Hunt, T. L., & Cella, D. (2003). Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *International journal of gy-*

- necological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society, 13(6), 741–748. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2003.13603.x>
23. Caraceni, A., Zecca, E., Bonezzi, C., Arcuri, E., Yaya Tur, R., Maltoni, M., Visentin, M., Gorni, G., Martini, C., Tirelli, W., Barbieri, M., & De Conno, F. (2004). Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(14), 2909–2917. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.141>
 24. Caraceni, A., Portenoy, R. K., & a working group of the IASP Task Force on Cancer Pain (1999). An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. *International Association for the Study of Pain. Pain*, 82(3), 263–274. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00073-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00073-1)
 25. Caraceni, A., Cherny, N., Fainsinger, R., Kaasa, S., Poulain, P., Radbruch, L., & De Conno, F. (2002). Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *Journal of pain and symptom management*, 23(3), 239–255. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(01\)00409-2](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(01)00409-2)
 26. Caraceni, A., Hanks, G., Kaasa, S., Bennett, M. I., Brunelli, C., Cherny, N., Dale, O., De Conno, F., Fallon, M., Hanna, M., Haugen, D. F., Juhl, G., King, S., Klepstad, P., Laugsand, E. A., Maltoni, M., Mercadante, S., Nabal, M., Pigni, A., Radbruch, L., ... European Association for Palliative Care (EAPC) (2012). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *The Lancet. Oncology*, 13(2), e58–e68.
 27. Chaparro, L. E., Wiffen, P. J., Moore, R. A., & Gilron, I. (2012). Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2012(7), CD008943. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008943.pub2>.
 28. Chincholkar M. (2018). Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review. *British*

- journal of anaesthesia, 120(6), 1315–1334. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.02.066>
29. Chong, P. H., & Yeo, Z. Z. (2021). Parenteral Lidocaine for Complex Cancer Pain in the Home or Inpatient Hospice Setting: A Review and Synthesis of the Evidence. *Journal of palliative medicine*, 24(8), 1154–1160.
 30. Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A. H., Yarnitsky, D., Freeman, R., Truini, A., Attal, N., Finnerup, N. B., Eccleston, C., Kalso, E., Bennett, D. L., Dworkin, R. H., & Raja, S. N. (2017). Neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 1–20.
 31. Colvin L. A. (2019). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now?. *Pain*, 160 Suppl 1(Suppl 1), S1–S10. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001540>
 32. Corli, O., Floriani, I., Roberto, A., Montanari, M., Galli, F., Greco, M. T., Caraceni, A., Kaasa, S., Dragani, T. A., Azzarello, G., Luzzani, M., Cavanna, L., Bandieri, E., Gamucci, T., Lipari, G., Di Gregorio, R., Valenti, D., Reale, C., Pavesi, L., Iorno, V., ... CERP STUDY OF PAIN GROUP (List of collaborators) (2016). Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(6), 1107–1115. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw097>
 33. Corman, M., Dambrun, M., Ginzac, A., & Ménard, K. (2025). Exploring the concept of Total Pain in contemporary oncology palliative care: a qualitative study on patients' resources. *BMC palliative care*, 24(1), 85. <https://doi.org/10.1186/s12904-025-01719-0>
 34. Cruccu, G., & Truini, A. (2009). Tools for assessing neuropathic pain. *PLoS medicine*, 6(4), e1000045. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000045>
 35. Cruccu, G., Sommer, C., Anand, P., Attal, N., Baron, R., Garcia-Larrea, L., Haanpaa, M., Jensen, T. S., Serra, J., & Treede, R. D. (2010). EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *European journal of neurology*, 17(8), 1010–1018.

36. Cui, L., Fan, P., Qiu, C., & Hong, Y. (2018). Single institution analysis of incidence and risk factors for post-mastectomy pain syndrome. *Scientific reports*, 8(1), 11494. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29946-x>
37. Culp, C., Kim, H. K., & Abdi, S. (2021). Ketamine Use for Cancer and Chronic Pain Management. *Frontiers in pharmacology*, 11, 599721.
38. Curry, Z. A., Dang, M. C., Sima, A. P., Abdullaziz, S., & Del Fabbro, E. G. (2021). Combination therapy with methadone and duloxetine for cancer-related pain: a retrospective study. *Annals of palliative medicine*, 10(3), 2505–2511. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1455>
39. D'Souza, R. S., Saini, C., Hussain, N., Javed, S., Prokop, L., & Her, Y. F. (2025). Global estimates of prevalence of chronic painful neuropathy among patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: systematic review and meta-analysis of data from 28 countries, 2000-24. *Regional anesthesia and pain medicine*, rapm-2024-106229. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/rapm-2024-106229>
40. D'Souza, R. S., & Hooten, W. M. (2025, January). Neurolytic blocks. In *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. Retrieved November 25, 2024, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537360/>
41. de Andrade, D. C., Jacobsen Teixeira, M., Galhardoni, R., Ferreira, K., Braz Mileno, P., Scisci, N., Zandonai, A., Teixeira, W., Sargiotto, D. F., Silva, V., Raicher, I., Cury, R. G., Macarenco, R., Otto Heise, C., Wilson Iervolino Brotto, M., Andrade de Mello, A., Zini Megale, M., Henrique Curti Dourado, L., Mendes Bahia, L., Lilian Rodrigues, A., ... de Souza, Â. M. (2017). Pregabalin for the Prevention of Oxaliplatin-Induced Painful Neuropathy: A Randomized, Double-Blind Trial. *The Oncologist*, 22(10), 1154–e105.
42. Delanian, S., Lefaix, J. L., & Pradat, P. F. (2012). Radiation-induced neuropathy in cancer survivors. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 105(3), 273–282.

43. Denham, J. W., & Hauer-Jensen, M. (2002). The radiotherapeutic injury--a complex 'wound'. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 63(2), 129–145. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(02\)00060-9](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(02)00060-9)
44. Dou, Z., Jiang, Z., & Zhong, J. (2017). Efficacy and safety of pregabalin in patients with neuropathic cancer pain undergoing morphine therapy. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*, 13(2), e57–e64.
45. Dowell, D., Haegerich, T. M., & Chou, R. (2016). CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain — United States, 2016. *MMWR. Recommendations and Reports*, 65(1), 1–49.
46. Doyle, T. M., & Salvemini, D. (2021). Mini-Review: Mitochondrial dysfunction and chemotherapy-induced neuropathic pain. *Neuroscience letters*, 760, 136087. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136087>
47. Duarte, R., Copley, S., Nevitt, S., Maden, M., Al-Ali, A. M., Dupoirson, D., & Eldabe, S. (2023). Effectiveness and Safety of Intrathecal Drug Delivery Systems for the Management of Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuromodulation: journal of the International Neuromodulation Society*, 26(6), 1126–1141. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2022.03.003>
48. Duehmke, R. M., Derry, S., Wiffen, P. J., Bell, R. F., Aldington, D., & Moore, R. A. (2017). Tramadol for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6(6), CD003726.
49. Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Backonja, M., Farrar, J. T., Finnerup, N. B., Jensen, T. S., Kalso, E. A., Loeser, J. D., Miaskowski, C., Nurmikko, T. J., Portenoy, R. K., Rice, A. S. C., Stacey, B. R., Treede, R. D., Turk, D. C., & Wallace, M. S. (2007). Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*, 132(3), 237–251.
50. Dydyk, A. M., & Grandhe, S. (2023). Pain Assessment. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
51. Edinoff, A. N., Akuly, H. A., Hanna, T. A., Ochoa, C. O., Patti, S. J., Ghaffar, Y. A., Kaye, A. D., Viswanath, O., Urits, I., Boyer, A. G., Cornett, E. M., & Kaye, A. M. (2021). Selective Serotonin Reuptake

- Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurology international*, 13(3), 387–401. <https://doi.org/10.3390/neurolint13030038>
52. Estebe J. P. (2017). Intravenous lidocaine. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 31(4), 513–521.
 53. FACIT.org. [<http://www.facit.org>]
 54. Fainsinger, R. L., Nekolaichuk, C., Lawlor, P., Hagen, N., Bercovitch, M., Fisch, M., Galloway, L., Kaye, G., Landman, W., Spruyt, O., Zhukovsky, D., Bruera, E., & Hanson, J. (2010). An international multicentre validation study of a pain classification system for cancer patients. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, 46(16), 2896–2904. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.04.017>
 55. Fallon, M., Giusti, R., Aielli, F., Hoskin, P., Rolke, R., Sharma, M., Ripamonti, C. I., & ESMO Guidelines Committee (2018). Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 29(Supplement 4), iv166–iv191.
 56. Fiedorowicz, J. G., & Swartz, K. L. (2004). The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice. *Journal of psychiatric practice*, 10(4), 239–248.
 57. Filippiadis, D. K., Tselikas, L., Tsitskari, M., Kelekis, A., de Baere, T., & Ryan, A. G. (2019). Percutaneous Neurolysis for Pain Management in Oncological Patients. *Cardiovascular and interventional radiology*, 42(6), 791–799. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02185-x>
 58. Finnerup, N. B., Kuner, R., & Jensen, T. S. (2021). Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiological reviews*, 101(1), 259–301. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2019>
 59. Finnerup, N. B., Haroutounian, S., Kamerman, P., Baron, R., Bennett, D. L. H., Bouhassira, D., Cruccu, G., Freeman, R., Hansson, P., Nurmikko, T., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Serra, J., Smith, B. H., Treede, R. D., & Jensen, T. S. (2016). Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *PAIN*, 157(8), 1599–1606.

60. Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., Gilron, I., Haanpaa, M., Hansson, P., Jensen, T. S., Kamerman, P. R., Lund, K., Moore, A., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Rowbotham, M., Sena, E., Siddal, P., Smith, B. H., & Wallace, M. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: Systematic review, meta-analysis and updated NeuPSig recommendations. *Lancet Neurol*, 14(2), 162–173.
61. Fumić Dunkić, L., Hostić, V., & Kustura, A. (2022). PALLIATIVE TREATMENT OF INTRACTABLE CANCER PAIN. *Acta clinica Croatica*, 61(Suppl 2), 109–114. <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s2.14>
62. Garzón-Rodríguez, C., Casals Merchan, M., Calsina-Berna, A., López-Rómboli, E., & Porta-Sales, J. (2013). Lidocaine 5 % patches as an effective short-term co-analgesic in cancer pain. Preliminary results. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 21(11), 3153–3158. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1948-7>
63. Gibbons, K., DeMonbrun, A., Beckman, E. J., Keefer, P., Wagner, D., Stewart, M., Saul, D., Hakel, S., Liu, M., & Niedner, M. (2016). Continuous Lidocaine Infusions to Manage Opioid-Refractory Pain in a Series of Cancer Patients in a Pediatric Hospital. *Pediatric blood & cancer*, 63(7), 1168–1174.
64. Gillman P. K. (2007). Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British journal of pharmacology*, 151(6), 737–748.
65. Goto, Y., Hosomi, K., Shimokawa, T., Shimizu, T., Yoshino, K., Kim, S. J., Mano, T., Kishima, H., & Saitoh, Y. (2020). Pilot study of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 73, 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.01.020>
66. Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMGMG). (2022). Neuropathic pain guidance (Version 8.2).

67. Grisold, W., Cavaletti, G., & Windebank, A. J. (2012). Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro-Oncology*, 14 Suppl 4, iv45–iv54.
68. Guan, J., Tanaka, S., & Kawakami, K. (2016). Anticonvulsants or Antidepressants in Combination Pharmacotherapy for Treatment of Neuropathic Pain in Cancer Patients. *The Clinical Journal of Pain*, 32(8), 719–725
69. Gulati R. R. (2021). The Challenge of Cancer Pain Assessment. *The Ulster medical journal*, 90(1), 37–40.
70. Haanpää, M., Attal, N., Backonja, M., Baron, R., Bennett, M., Bouhassira, D., Cruccu, G., Hansson, P., Haythornthwaite, J. A., Iannetti, G. D., Jensen, T. S., Kauppila, T., Nurmikko, T. J., Rice, A. S. C., Rowbotham, M., Serra, J., Sommer, C., Smith, B. H., & Treede, R. D. (2011). NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*, 152(1), 14–27. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.031>
71. Habib, M. H., Schlögl, M., Raza, S., Chwistek, M., & Gulati, A. (2023). Interventional pain management in cancer patients-a scoping review. *Annals of palliative medicine*, 12(6), 1198–1214. <https://doi.org/10.21037/apm-23-433>
72. Hamdan, A., Galvez, R., & Katati, M. (2024). Shedding light on neuropathic pain: Current and emerging tools for diagnosis, screening, and quantification. *SAGE open medicine*, 12, 20503121231218985. <https://doi.org/10.1177/20503121231218985>
73. Hameed S. (2019). Nav1.7 and Nav1.8: Role in the pathophysiology of pain. *Molecular pain*, 15, 1744806919858801. <https://doi.org/10.1177/1744806919858801>
74. Hara, T., Chiba, T., Abe, K., Makabe, A., Ikeno, S., Kawakami, K., Utsunomiya, I., Hama, T., & Taguchi, K. (2013). Effect of paclitaxel on transient receptor potential vanilloid 1 in rat dorsal root ganglion. *Pain*, 154(6), 882–889.
75. Hayek, S. M., Deer, T. R., Pope, J. E., Panchal, S. J., & Patel, V. B. (2011). Intrathecal therapy for cancer and non-cancer pain. *Pain physician*, 14(3), 219–248.

76. Henry, N. L., Unger, J. M., Schott, A. F., Fehrenbacher, L., Flynn, P. J., Prow, D. M., Sharer, C. W., Burton, G. V., Kuzma, C. S., Moseley, A., Lew, D. L., Fisch, M. J., Moinpour, C. M., Hershman, D. L., & Wade, J. L., 3rd (2018). Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Duloxetine Versus Placebo for Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgias in Early-Stage Breast Cancer: SWOG S1202. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(4), 326–332. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.6651>
77. Hershman, D. L., Lacchetti, C., Dworkin, R. H., Lavoie Smith, E. M., Bleeker, J., Cavaletti, G., Chauhan, C., Gavin, P., Lavino, A., Lustberg, M. B., Paice, J., Schneider, B., Smith, M. L., Smith, T., Terstriep, S., Wagner-Johnston, N., Bak, K., Loprinzi, C. L., & American Society of Clinical Oncology (2014). Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(18), 1941–1967. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.0914>
78. Higashibata, T., Tagami, K., Miura, T., Okizaki, A., Watanabe, Y. S., Matsumoto, Y., Morita, T., & Kinoshita, H. (2020). Usefulness of painDETECT and S-LANSS in identifying the neuropathic component of mixed pain among patients with tumor-related cancer pain. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 28(1), 279–285. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04819-9>
79. Higashiyama, N., Tamura, S., & Sugawara, T. (2023). Efficacy of Spinal Cord Stimulation for Failed Back Surgery Syndrome in Elderly Patients: A Retrospective Study. *Pain research & management*, 2023, 2136562. <https://doi.org/10.1155/2023/2136562>
80. Hillard, C. J., Ruggiero, E., Dockum, M., Houk, G., Mackie, K., Albrecht, P. J., Rice, F. L., & Hohmann, A. G. (2022). A peripheral CB2 cannabinoid receptor mechanism suppresses chemotherapy-induced peripheral neuropathy: evidence from a CB2 reporter

- mouse. *Pain*, 163(5), 834–851. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002502>
81. Ilhan, E., Chee, E., Hush, J., & Moloney, N. (2017). The prevalence of neuropathic pain is high after treatment for breast cancer: a systematic review. *Pain*, 158(11), 2082–2091. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001004>
 82. Jaggi, A. S., & Singh, N. (2012). Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology*, 291(1-3), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.10.019>
 83. Jakubów, P., Kościuczuk, U., Kosel, J., Soroko, P., Kondracka, J., & Tałałaj, M. (2020). The role of pregabalin in neuropathic pain management in cancer patients. *Palliative Medicine in Practice*, 14(3), 175–182.
 84. Javed, S., Viswanathan, A., & Abdi, S. (2020). Cordotomy for Intractable Cancer Pain: A Narrative Review. *Pain physician*, 23(3), 283–292.
 85. Jensen T. S. (2002). Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence *European journal of pain* (London, England),6 Suppl A, 61–68. <https://doi.org/10.1053/eujp.2001.0324>
 86. Johnson, S. J. (2007). Opioid safety in patients with renal or hepatic dysfunction (Updated November 30, 2007). In L. A. Kral & S. B. Leavitt (Eds.), *Medical Reviewers: R. Hegeman, J. H. Patel, & B. A. Mueller. Pain Treatment Topics*. Retrieved from
 87. Jordan, R. I., Mulvey, M. R., & Bennett, M. I. (2018). A critical appraisal of gabapentinoids for pain in cancer patients. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 12(2), 108–117.
 88. Kamp, C. B., Petersen, J. J., Faltermeier, P., Juul, S., Siddiqui, F., Barbateskovic, M., Kristensen, A. T., Moncrieff, J., Horowitz, M. A., Hengartner, M. P., Kirsch, I., Gluud, C., & Jakobsen, J. C. (2024). Beneficial and harmful effects of tricyclic antidepressants for adults with major depressive disorder: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ mental health*, 27(1), e300730. <https://doi.org/10.1136/bmjment-2023-300730>

89. Kane, C. M., Mulvey, M. R., Wright, S., Craigs, C., Wright, J. M., & Bennett, M. I. (2018). Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: Systematic review and meta-analysis. *Palliative Medicine*, 32(1), 276–286.
90. Kim, S., Lee, E. K., & Sohn, E. (2022). Repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropathic pain. *Annals of Clinical Neurophysiology*, 24(2), 53–58. <https://doi.org/10.14253/acn.2022.24.2.53>
91. Kleckner, I. R., Jusko, T. A., Culakova, E., Chung, K., Kleckner, A. S., Asare, M., Inglis, J. E., Loh, K. P., Peppone, L. J., Miller, J., Melnik, M., Kasbari, S., Ossip, D., & Mustian, K. M. (2021). Longitudinal study of inflammatory, behavioral, clinical, and psychosocial risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Breast cancer research and treatment*, 189(2), 521–532. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06304-6>
92. Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 58(4), 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>
93. Kress, H. G., & Coluzzi, F. (2019). Tapentadol in the management of cancer pain: current evidence and future perspectives. *Journal of pain research*, 12, 1553–1560.
94. Kreutzwiser, D., & Tawfic, Q. A. (2020). Methadone for Pain Management: A Pharmacotherapeutic Review. *CNS drugs*, 34(8), 827–839.
95. Krukowski, K., Eijkelkamp, N., Laumet, G., Hack, C. E., Li, Y., Dougherty, P. M., Heijnen, C. J., & Kavelaars, A. (2016). CD8+ T Cells and Endogenous IL-10 Are Required for Resolution of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 36(43), 11074–11083. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3708-15.2016>
96. Lee, K. T., Bulls, H. W., Hoogland, A. I., James, B. W., Colon-Echevarria, C. B., & Jim, H. S. L. (2024). Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): A Narrative Review and Proposed Theoretical Model. *Cancers*, 16(14), 2571. <https://doi.org/10.3390/cancers16142571>

97. Lee, J. T., Sanderson, C. R., Xuan, W., & Agar, M. (2019). Lidocaine for Cancer Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of palliative medicine*, 22(3), 326–334.
98. Lee, Y. C., Brake, T., Zhao, E., Dumitrescu, A., Lee, W., Tassie, B., Khor, K. E., & Wang, A. Y. (2024). The use of interventional procedures for cancer pain. A brief review. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 32(5), 285. <https://doi.org/10.1007/s00520-024-08467-6>
99. Lees, J. G., Makker, P. G., Tonkin, R. S., Abdulla, M., Park, S. B., Goldstein, D., & Moalem-Taylor, G. (2017). Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, 73, 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.006>
100. Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J. P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., Padberg, F., ... Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
101. Lerner, A. J., Wassermann, E. M., & Tamir, D. I. (2019). Seizures from transcranial magnetic stimulation 2012-2016: Results of a survey of active laboratories and clinics. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 130(8), 1409–1416. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.03.016>
102. Leysen, L., Adriaenssens, N., Nijs, J., Pas, R., Bilterys, T., Vermeir, S., Lahousse, A., & Beckwée, D. (2019). Chronic Pain in Breast Cancer Survivors: Nociceptive, Neuropathic, or Central Sensitization Pain?. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain*, 19(2), 183–195. <https://doi.org/10.1111/papr.12732>

103. Lindia, J. A., Köhler, M. G., Martin, W. J., & Abbadie, C. (2005). Relationship between sodium channel NaV1.3 expression and neuropathic pain behavior in rats. *Pain*, 117(1-2), 145–153. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.05.027>
104. Lopera-Muñeton, C., Betancur-Bedoya, S., Ángel, I., Vásquez-Montoya, M. G., Grajales-Toro, S., & Vallejo, D. (2024). Pilot study of the effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation on pain and quality of life in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *Revista de Investigación e Innovación en Ciencias de la Salud*, 6(2), 113–127. <https://doi.org/10.46634/riics.274122>
105. Malcangio M. (2019). Role of the immune system in neuropathic pain. *Scandinavian journal of pain*, 20(1), 33–37. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2019-0138>
106. Martin, L. A., & Hagen, N. A. (1997). Neuropathic pain in cancer patients: mechanisms, syndromes, and clinical controversies. *Journal of pain and symptom management*, 14(2), 99–117. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(97\)00009-2](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(97)00009-2)
107. Matsuoka, H., Iwase, S., Miyaji, T., Kawaguchi, T., Ariyoshi, K., Oyamada, S., Satomi, E., Ishiki, H., Hasuo, H., Sakuma, H., Tokoro, A., Shinomiya, T., Otani, H., Ohtake, Y., Tsukuura, H., Matsumoto, Y., Hasegawa, Y., Kataoka, Y., Otsuka, M., Sakai, K., ... Yamaguchi, T. (2019). Additive Duloxetine for Cancer-Related Neuropathic Pain Nonresponsive or Intolerant to Opioid-Pregabalin Therapy: A Randomized Controlled Trial (JORTC-PAL08). *Journal of pain and symptom management*, 58(4), 645–653. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.06.020>
108. May, S., & Serpell, M. (2009). Diagnosis and assessment of neuropathic pain. *F1000 medicine reports*, 1, 76. <https://doi.org/10.3410/M1-76>
109. Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science* (New York, N.Y.), 150(3699), 971–979.
110. Mendoza T, Mayne T, Rublee D, Cleeland C (2006) Reliability and validity of a modified Brief Pain Inventory short form in patients with osteoarthritis. *Eur J Pain* 10(4):353–61

111. Mercadante, S., Gebbia, V., David, F., Aielli, F., Verna, L., Casuccio, A., Porzio, G., Mangione, S., & Ferrera, P. (2009). Tools for identifying cancer pain of predominantly neuropathic origin and opioid responsiveness in cancer patients. *The journal of pain*, 10(6), 594–600. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.12.002>
112. Mercadante, S. (2019). The Patient with Difficult Cancer Pain. *Cancers*, 11(4), 565.
113. Mestdagh, F., Steyaert, A., & Lavand'homme, P. (2023). Cancer Pain Management: A Narrative Review of Current Concepts, Strategies, and Techniques. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 30(7), 6838–6858. <https://doi.org/10.3390/curroncol30070500>
114. Miguel R (2000) Interventional treatment of Cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder? *Cancer Control* 7:149–156.
115. Mihailescu-Marin, M. M., Mosoiu, D. V., & Dima, L. (2022). Comprehensive Targeted Treatment for Neuropathic and Nociceptive Pain in Palliative Care Patients. *American journal of therapeutics*, 29(5), e512–e519.
116. Mishra, S., Bhatnagar, S., Goyal, G. N., Rana, S. P., & Upadhyay, S. P. (2012). A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *The American journal of hospice & palliative care*, 29(3), 177–182.
117. Misra, U. K., Kalita, J., & Nair, P. P. (2008). Diagnostic approach to peripheral neuropathy. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 11(2), 89–97. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.41875>
118. Mitra, R., & Jones, S. (2012). Adjuvant analgesics in cancer pain: a review. *The American journal of hospice & palliative care*, 29(1), 70–79. <https://doi.org/10.1177/1049909111413256>
119. Mo, J. J., Hu, W. H., Zhang, C., Wang, X., Liu, C., Zhao, B. T., Zhou, J. J., & Zhang, K. (2019). Motor cortex stimulation: a systematic literature-based analysis of effectiveness and case series experience. *BMC neurology*, 19(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1273-y>

120. Moisset X. (2024). Neuropathic pain: Evidence based recommendations. *Presse medicale* (Paris, France: 1983),53(2), 104232. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2024.104232>
121. Montilla-Soler, J. L., & Makanji, R. (2017). Skeletal Scintigraphy. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*, 24(2), 137–146. <https://doi.org/10.1177/107327481702400206>
122. Moraczewski, J., Awosika, A. O., & Aedma, K. K. (2025, January). Tricyclic antidepressants. In *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. Retrieved August 17, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557791/>
123. Mosoiu, D. & Grup de lucru elaborare protocoale terapeutice (2013). *Protocoale clinice pentru îngrijiri paliative*. (2nd ed. rev). Haco International. ISBN: 978-973-7706-28-7
124. Moulin, D., Boulanger, A., Clark, A. J., Clarke, H., Dao, T., Finley, G. A., Furlan, A., Gilron, I., Gordon, A., Morley-Forster, P. K., Sessle, B. J., Squire, P., Stinson, J., Taenzer, P., Velly, A., Ware, M. A., Weinberg, E. L., Williamson, O. D., & Canadian Pain Society (2014). Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain research & management*,19(6), 328–335. <https://doi.org/10.1155/2014/754693>
125. Mulvey, M. R., Boland, E. G., Bouhassira, D., Freynhagen, R., Hardy, J., Hjermstad, M. J., Mercadante, S., Pérez, C., & Bennett, M. I. (2017). Neuropathic pain in cancer: systematic review, performance of screening tools and analysis of symptom profiles. *British journal of anaesthesia*, 119(4), 765–774. <https://doi.org/10.1093/bja/aex175>
126. Mulvey, M. R., Paley, C. A., Schuberth, A., King, N., Page, A., & Neoh, K. (2024). Neuropathic Pain in Cancer: What Are the Current Guidelines?. *Current treatment options in oncology*, 25(9), 1193–1202.
127. Mücke, M., Phillips, T., Radbruch, L., Petzke, F., & Häuser, W. (2018). Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*,3(3), CD012182. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2>

128. Nakatsuka, A., Yamakado, K., Uraki, J., Takaki, H., Yamanaka, T., Fujimori, M., Hasegawa, T., & Sakuma, H. (2016). Safety and Clinical Outcomes of Percutaneous Radiofrequency Ablation for Intermediate and Large Bone Tumors Using a Multiple-Electrode Switching System: A Phase II Clinical Study. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*, 27(3), 388–394. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2015.10.025>
129. Nam, K. E., Kim, J. S., Hong, B. Y., Sul, B., Choi, H., Jun, S. Y., & Lim, S. H. (2017). Botulinum Toxin Type A Injection for Neuropathic Pain in a Patient With a Brain Tumor: A Case Report. *Annals of rehabilitation medicine*, 41(6), 1088–1092. <https://doi.org/10.5535/arm.2017.41.6.1088>
130. Nasir, K. S., Hafeez, H., Jamshed, A., & Hussain, R. T. (2020). Effectiveness of Nerve Blocks for the Management of Head and Neck Cancer Associated Neuropathic Pain Disorders; a Retrospective Study. *Journal of cancer & allied specialties*, 6(2), e367. <https://doi.org/10.37029/jcas.v6i2.367>
131. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2013). Neuropathic pain in adults: Pharmacological management in non-specialist settings (Clinical guideline CG173, updated 2020).
132. NHS Scotland. (2025). Neuropathic pain – Scottish Palliative Care Guidelines. Retrieved May 15, 2025, from <https://rightdecisions.scot.nhs.uk/scottish-palliative-care-guidelines/pain/neuropathic-pain/>
133. NHS. (n.d.). SSRI antidepressants: Side effects. <https://www.nhs.uk/mental-health/talking-therapies-medicine-treatments/medicines-and-psychiatry/ssri-antidepressants/side-effects>
134. Nicholson, A. B., Watson, G. R., Derry, S., & Wiffen, P. J. (2017). Methadone for cancer pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD003971. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003971.pub4>
135. Novy, D. M., & Aigner, C. J. (2014). The biopsychosocial model in cancer pain. *Current opinion in supportive and palliative care*, 8(2), 117–123. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000046>

136. Onakpoya, I. J., Thomas, E. T., Lee, J. J., Goldacre, B., & Heneghan, C. J. (2019). Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ open*, 9(1), e023600. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023600>
137. Ostadkarampour, M., & Putnins, E. E. (2021). Monoamine Oxidase Inhibitors: A Review of Their Anti-Inflammatory Therapeutic Potential and Mechanisms of Action. *Frontiers in pharmacology*, 12, 676239.
138. Pasternak G. W. (2014). Opiate pharmacology and relief of pain. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(16), 1655–1661.
139. Patel, N. P., Wu, C., Lad, S. P., Jameson, J., Kosek, P., Sayed, D., Waldorff, E. I., Shum, L. C., Province-Azalde, R., & Kapural, L. (2022). Cost-effectiveness of 10-kHz spinal cord stimulation therapy compared with conventional medical management over the first 12 months of therapy for patients with nonsurgical back pain: randomized controlled trial. *Journal of neurosurgery. Spine*, 38(2), 249–257.
140. Perkins, F. M., & Kehlet, H. (2000). Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology*, 93(4), 1123–1133. <https://doi.org/10.1097/00000542-200010000-00038>
141. Petersen, E. A., Stauss, T. G., Scowcroft, J. A., Brooks, E. S., White, J. L., Sills, S. M., Amirdelfan, K., Guirguis, M. N., Xu, J., Yu, C., Nairizi, A., Patterson, D. G., Tsoulfas, K. C., Creamer, M. J., Galan, V., Bundschu, R. H., Paul, C. A., Mehta, N. D., Choi, H., Sayed, D., ... Mekhail, N. A. (2021). Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients with Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*, 78(6), 687–698.
142. Phạm, T. L., Noh, C., Neupane, C., Sharma, R., Shin, H. J., Park, K. D., Lee, C. J., Kim, H. W., Lee, S. Y., & Park, J. B. (2022). MAO-B Inhibitor, KDS2010, Alleviates Spinal Nerve Ligation-induced Neuropathic Pain in Rats Through Competitively Blocking the BDNF/TrkB/NR2B Signaling. *The journal of pain*, 23(12), 2092–2109. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.07.010>

143. Phạm, T. L., Noh, C., Neupane, C., Sharma, R., Shin, H. J., Park, K. D., Lee, C. J., Kim, H. W., Lee, S. Y., & Park, J. B. (2022). MAO-B Inhibitor, KDS2010, Alleviates Spinal Nerve Ligation-induced Neuropathic Pain in Rats Through Competitively Blocking the BDNF/TrkB/NR2B Signaling. *The journal of pain*, 23(12), 2092–2109.
144. Pomykala, K. L., de Ruiter, M. B., Deprez, S., McDonald, B. C., & Silverman, D. H. (2013). Integrating imaging findings in evaluating the post-chemotherapy brain. *Brain imaging and behavior*, 7(4), 436–452. <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9239-y>
145. Postma, T. J., Aaronson, N. K., Heimans, J. J., Muller, M. J., Hildebrand, J. G., Delattre, J. Y., Hoang-Xuan, K., Lantéri-Minet, M., Grant, R., Huddart, R., Moynihan, C., Maher, J., Lucey, R., & EORTC Quality of Life Group (2005). The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990), 41(8), 1135–1139. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.02.012>
146. Preskorn S. H. (1997). Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clinical pharmacokinetics*, 32 Suppl 1, 1–21. <https://doi.org/10.2165/00003088-199700321-00003>
147. Ragaban, F., Purohit, O., & Del Fabbro, E. (2024). Methadone in Cancer-Related Neuropathic Pain: A Narrative Review. *Current oncology* (Toronto, Ont.), 31(12), 7613–7624. <https://doi.org/10.3390/curroncol31120561>
148. Raja, S. N., & Haythornthwaite, J. A. (2005). Combination Therapy for Neuropathic Pain-Which Drugs, Which Combination, Which Patients? *New England Journal of Medicine*, 352(13), 1373–1375.
149. Ranoux, D., Attal, N., Morain, F., & Bouhassira, D. (2008). Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Annals of neurology*, 64(3), 274–283. <https://doi.org/10.1002/ana.21427>

150. Raouf, M., Atkinson, T. J., Crumb, M. W., & Fudin, J. (2017). Rational dosing of gabapentin and pregabalin in chronic kidney disease. *Journal of pain research*, 10, 275–278.
151. Reddy, A., Ng, A., Mallipeddi, T., & Bruera, E. (2018). Levorphanol for Treatment of Intractable Neuropathic Pain in Cancer Patients. *Journal of palliative medicine*, 21(3), 399–402.
152. Ripamonti, C. I., Santini, D., Maranzano, E., Berti, M., Roila, F., & ESMO Guidelines Working Group (2012). Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 23 Suppl 7, vii139–vii154. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds233>
153. Ripamonti, C., Groff, L., Brunelli, C., Polastri, D., Stavrakis, A., & De Conno, F. (1998). Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio?. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 16(10), 3216–3221. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.10.3216>
154. Roberto, A., Deandrea, S., Greco, M. T., Corli, O., Negri, E., Pizzuto, M., & Ruggeri, F. (2016). Prevalence of Neuropathic Pain in Cancer Patients: Pooled Estimates from a Systematic Review of Published Literature and Results from a Survey Conducted in 50 Italian Palliative Care Centers. *Journal of Pain and Symptom Management*, 51(6), 1091–1102.e4.
155. Saito, Y., Yamada, T., Kobayashi, M., Sakakibara-Konishi, J., Shinagawa, N., Kinoshita, I., Dosaka-Akita, H., & Iseki, K. (2019). *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 139(12), 1601–1608. <https://doi.org/10.1248/yakushi.19-00148>
156. Salem, A. E., Shah, H. R., Covington, M. F., Koppula, B. R., Fine, G. C., Wiggins, R. H., Hoffman, J. M., & Morton, K. A. (2022). PET-CT in Clinical Adult Oncology: I. Hematologic Malignancies. *Cancers*, 14(23), 5941. <https://doi.org/10.3390/cancers14235941>
157. Schmidt-Hansen, M., Bromham, N., Taubert, M., Arnold, S., & Hilgart, J. S. (2015). Buprenorphine for treating cancer pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(3), CD009596.

158. Schmidt-Hansen, M., Bennett, M. I., Arnold, S., Bromham, N., Hilgart, J. S., Page, A. J., & Chi, Y. (2022). Oxycodone for cancer-related pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6(6), CD003870. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003870.pub7>
159. Segat, G. C., Manjavachi, M. N., Matias, D. O., Passos, G. F., Freitas, C. S., Costa, R., & Calixto, J. B. (2017). Antiallodynic effect of β -caryophyllene on paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice. *Neuropharmacology*, 125, 207–219. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.07.015>
160. Seretny, M., Currie, G. L., Sena, E. S., Ramnarine, S., Grant, R., MacLeod, M. R., Colvin, L. A., & Fallon, M. (2014). Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*, 155(12), 2461–2470. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>
161. Shkodra, M., Brunelli, C., Zecca, E., Formaglio, F., Bracchi, P., Lo Dico, S., Caputo, M., Kaasa, S., & Caraceni, A. (2021). Neuropathic pain: clinical classification and assessment in patients with pain due to cancer. *Pain*, 162(3), 866–874. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002076>
162. Shkodra, M., & Caraceni, A. (2022). Treatment of Neuropathic Pain Directly Due to Cancer: An Update. *Cancers*, 14(8), 1992. <https://doi.org/10.3390/cancers14081992>
163. Siau, C., & Bennett, G. J. (2006). Dysregulation of cellular calcium homeostasis in chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy. *Anesthesia and analgesia*, 102(5), 1485–1490. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000204318.35194.ed>
164. Silva, G. D., Lopes, P. S., Fonoff, E. T., & Pagano, R. L. (2015). The spinal anti-inflammatory mechanism of motor cortex stimulation: cause of success and refractoriness in neuropathic pain?. *Journal of neuroinflammation*, 12, 10. <https://doi.org/10.1186/s12974-014-0216-1>
165. Simó, M., Vaquero, L., Ripollés, P., Gurtubay-Antolin, A., Jové, J., Navarro, A., Cardenal, F., Bruna, J., & Rodríguez-Fornells, A. (2016). Longitudinal Brain Changes Associated with Prophylactic

- Cranial Irradiation in Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 11(4), 475–486. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.12.110>
166. Sine, H., Achbani, A., & Filali, K. (2022). The Effect of Hypnosis on the Intensity of Pain and Anxiety in Cancer Patients: A Systematic Review of Controlled Experimental Trials. *Cancer investigation*, 40(3), 235–253.
 167. Sluka, K. A., & Walsh, D. (2003). Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *The journal of pain*, 4(3), 109–121.
 168. Smith, E. M., Pang, H., Cirrincione, C., Fleishman, S., Paskett, E. D., Ahles, T., Bressler, L. R., Fadul, C. E., Knox, C., Le-Lindqwister, N., Gilman, P. B., Shapiro, C. L., & Alliance for Clinical Trials in Oncology (2013). Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 309(13), 1359–1367. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2813>
 169. Smith H. S. (2012). Opioids and neuropathic pain. *Pain physician*, 15(3 Suppl), ES93–ES110.
 170. Takemura, M., Niki, K., Okamoto, Y., Matsuda, Y., Omae, T., Takagi, T., & Ueda, M. (2021). Tapentadol in Cancer Patients with Neuropathic Pain: A Comparison of Methadone, Oxycodone, Fentanyl, and Hydromorphone. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 44(9), 1286–1293.
 171. Tesfaye, S., Sloan, G., Petrie, J., White, D., Bradburn, M., Julious, S., Rajbhandari, S., Sharma, S., Rayman, G., Gouni, R., Alam, U., Cooper, C., Loban, A., Sutherland, K., Glover, R., Waterhouse, S., Turton, E., Horspool, M., Gandhi, R., Maguire, D., ... OPTION-DM trial group (2022). Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-

- blind, randomised crossover trial. *Lancet* (London, England), 400(10353), 680–690. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01472-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01472-6)
172. Tomita, S., Sekiguchi, F., Deguchi, T., Miyazaki, T., Ikeda, Y., Tsubota, M., Yoshida, S., Nguyen, H. D., Okada, T., Toyooka, N., & Kawabata, A. (2019). Critical role of Cav3.2 T-type calcium channels in the peripheral neuropathy induced by bortezomib, a proteasome-inhibiting chemotherapeutic agent, in mice. *Toxicology*, 413, 33–39.
 173. Tonello, R., Lee, S. H., & Berta, T. (2019). Monoclonal Antibody Targeting the Matrix Metalloproteinase 9 Prevents and Reverses Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy in Mice. *The journal of pain*, 20(5), 515–527. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.11.003>
 174. Treede, R.D., Jensen, T. S., Campbell, J. N., Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W., Hansson, P., Hughes, R., Nurmikko, T., & Serra, J. (2008). Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70(18), 1630–1635.
 175. Treillet, E., Laurent, S., & Hadjiat, Y. (2018). Practical management of opioid rotation and equianalgesia. *Journal of pain research*, 11, 2587–2601. <https://doi.org/10.2147/JPR.S170269>
 176. Tsai, Y. Y., Wu, W. T., Han, D. S., Mezan, K., Ricci, V., Özçakar, L., Hsu, P. C., & Chang, K. V. (2023). Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropathic Pain: A Narrative Review. *Life* (Basel, Switzerland), 13(2), 258. <https://doi.org/10.3390/life13020258>
 177. U.S. Food & Drug Administration (FDA). (2004). Public Health Advisory: Worsening Depression and Suicidality in Patients Being Treated with Antidepressant Medications.
 178. Vargas-Schaffer G. (2010). Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 56(6), 514–e205.
 179. Vilholm, O. J., Cold, S., Rasmussen, L., & Sindrup, S. H. (2008). The postmastectomy pain syndrome: an epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. *British journal of cancer*, 99(4), 604–610. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604534>

180. Villarinho, J. G., Oliveira, S. M., Silva, C. R., Cabreira, T. N., & Ferreira, J. (2012). Involvement of monoamine oxidase B on models of postoperative and neuropathic pain in mice. *European journal of pharmacology*, 690(1-3), 107–114.
181. Virgen, C. G., Kelkar, N., Tran, A., Rosa, C. M., Cruz-Topete, D., Amatya, S., Cornett, E. M., Urits, I., Viswanath, O., & Kaye, A. D. (2022). Pharmacological management of cancer pain: Novel therapeutics. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 156, 113871. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113871>
182. Vollert, J., Kramer, M., Barroso, A., Freynhagen, R., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., Kuehler, B. M., Maier, C., Mainka, T., Reimer, M., Segerdahl, M., Serra, J., Solà, R., Tölle, T. R., Treede, R. D., & Baron, R. (2016). Symptom profiles in the painDETECT Questionnaire in patients with peripheral neuropathic pain stratified according to sensory loss in quantitative sensory testing. *Pain*, 157(8), 1810–1818. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000588>
183. Wahbeh, H., Elsas, S. M., & Oken, B. S. (2008). Mind-body interventions: applications in neurology. *Neurology*, 70(24), 2321–2328.
184. Webster, K., Cella, D., & Yost, K. (2003). The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health and quality of life outcomes*, 1, 79. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-79>
185. World Health Organisation. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018.
186. Wu, J., Hocevar, M., Bie, B., Foss, J. F., & Naguib, M. (2019). Cannabinoid Type 2 Receptor System Modulates Paclitaxel-Induced Microglial Dysregulation and Central Sensitization in Rats. *The journal of pain*, 20(5), 501–514. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.10.007>
187. Yakovlev, A. E., & Ellias, Y. (2008). Spinal cord stimulation as a treatment option for intractable neuropathic cancer pain. *Clinical medicine & research*, 6(3-4), 103–106. <https://doi.org/10.3121/cmr.2008.813>

188. Yoon, S. Y., & Oh, J. (2018). Neuropathic cancer pain: Prevalence, pathophysiology, and management. *Korean Journal of Internal Medicine*, 33(6), 1058–1069.
189. Yu, Z., Zhao, S., Cao, J., & Xie, H. (2024). Analysis of risk factors for painful diabetic peripheral neuropathy and construction of a prediction model based on Lasso regression. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1477570. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1477570>
190. Zajackowska, R., Kocot-Kępska, M., Leppert, W., Wrzosek, A., Mika, J., & Wordliczek, J. (2019). Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1451.
191. Zhang, Y., Shang, S., Hu, L., You, J., Gu, W., Muthaiah, V. P., Chen, Y. C., & Yin, X. (2022). Cerebral Blood Flow and its Connectivity Deficits in Patients With Lung Cancer After Chemotherapy. *Frontiers in molecular biosciences*, 9, 761272. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.761272>
192. Zhou, X., Li, H., Qiao, Q., Pan, H., & Fang, Y. (2021). CT-guided percutaneous minimally invasive radiofrequency ablation for the relief of cancer related pain from metastatic non-small cell lung cancer patients: a retrospective study. *Annals of palliative medicine*, 10(2), 1494–1502. <https://doi.org/10.21037/apm-19-474>
193. Zuidema, X., van Daal, E., van Geel, I., de Geus, T. J., van Kuijk, S. M. J., de Galan, B. E., de Meij, N., & Van Zundert, J. (2023). Long-Term Evaluation of Spinal Cord Stimulation in Patients with Painful Diabetic Polyneuropathy: An Eight-to-Ten-Year Prospective Cohort Study. *Neuromodulation: journal of the International Neuromodulation Society*, 26(5), 1074–1080. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2022.12.003>

