

# Analgesia peri-operatoria in chirurgia orale: revisione narrativa della letteratura e proposta di uno schema terapeutico multimodale

*Peri-operative analgesia for oral surgery procedures: a narrative review and a multimodal therapeutic scheme proposal*

Ricevuto il 20 luglio 2024  
Accettato il 6 novembre 2024

**\*Autore di riferimento**

Chiara Cinquini  
chiara.cinquini@gmail.com

Chiara Cinquini<sup>1</sup>  
Ferruccio Morandi<sup>2</sup>  
Pantaleo Lorusso<sup>3</sup>  
Fortunato Alfonsi<sup>2</sup>  
Antonio Barone<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università di Pisa, Pisa - Dental Biomaterials Research Unit, Università di Liegi, Liegi, Belgio

<sup>2</sup>Libero professionista in Pistoia

<sup>3</sup>Dipartimento dell'Emergenza e Trapianti d'Organo (DETO), Università di Bari, Bari

## RIASSUNTO

### OBIETTIVI

Il dolore è un evento comune in seguito agli interventi chirurgici, ma la sua corretta gestione può rappresentare una difficile sfida per il clinico.

Il trauma chirurgico dà luogo a reazioni infiammatorie locali e sistemiche che portano alla stimolazione delle terminazioni nervose periferiche delle vie del dolore.

Il dolore post-operatorio, nel caso di interventi di chirurgia orale, può variare da lieve a severo a seconda della complessità della procedura e il clinico ha il dovere di minimizzare il più possibile la sua intensità e durata, in modo da migliorare la qualità di vita dei pazienti e la guarigione chirurgica.

In passato, la maggior parte della letteratura scientifica sul trattamento del dolore post-operatorio si basava sul trattamento unimodale, che prevedeva l'utilizzo di una sola tipologia di farmaco antinfiammatorio/analgesico. Attraverso questa metodica, però, non era possibile ottenere una riduzione ottimale del dolore, con un significativo aumento degli effetti avversi legati al farmaco stesso e al suo dosaggio.

Per questi motivi, è stato proposto un metodo alternativo al trattamento unimodale, che prevede la combinazione di diversi regimi farmacologici e che viene definito multimodale. Inoltre, risulta fondamentale ottenere un'analgesia ef-

ficace non solo durante il periodo post-operatorio ma anche prima e durante l'intervento chirurgico. In questo senso, il termine di analgesia peri-operatoria risulta essere il più appropriato.

Lo scopo del presente lavoro è quello di presentare uno stato dell'arte sulla base di una revisione narrativa della letteratura scientifica sull'argomento e di proporre uno schema terapeutico efficace nel trattamento del dolore peri-operatorio per procedure di chirurgia orale.

### MATERIALI E METODI

La presente revisione narrativa della letteratura si basa sul seguente quesito: "Quali sono i metodi farmacologici per garantire un

efficace controllo del dolore peri-operatorio in chirurgia orale?".

È stata eseguita una ricerca bibliografica sui motori di ricerca PubMed, Medline ed Embase sull'argomento e una ricerca manuale su banche dati di farmacologia e testi di anestesiologia.

I risultati sono riportati seguendo uno schema logico dei trattamenti atti a garantire il controllo del dolore peri-operatorio.

Si giunge quindi alla proposta di uno schema terapeutico efficace e applicabile agli interventi di chirurgia orale.

### RISULTATI E CONCLUSIONI

Sono disponibili numerosi farmaci per il controllo del dolore in

chirurgia orale, tra cui gli anestetici locali a lunga durata d'azione, i farmaci antinfiammatori steroidei e non steroidei, gli oppioidi e il protossido d'azoto per la sedazione cosciente odontoiatrica.

Dati i limiti riscontrati nell'analgesia unimodale, si propone uno schema analgesico multimodale modulato in base alla previsione del dolore che la procedura chirurgica potrà generare nel pa-

ziente. Infatti, la chirurgia orale è una branca estremamente eterogenea dell'odontoiatria, che comprende interventi semplici che possono generare un dolore lieve, fino a interventi chirurgici a maggiore invasività che necessitano di uno schema analgesico più complesso.

In questi casi, l'utilizzo di diverse classi farmacologiche può consentire di aumentare l'efficacia dell'analgesia peri-operatoria.

### SIGNIFICATO CLINICO

Alla luce di quanto emerso da questa revisione narrativa della letteratura, la gestione del dolore peri-operatorio risulta essere di fondamentale importanza. Infatti, il dolore non trattato può essere origine di diverse problematiche, tra cui stress e peggioramento della guarigione chirurgica.

Grazie all'analgesia multimodale è possibile ottenere un controllo ot-

timale del dolore, senza la necessità di somministrare maggiori quantità delle singole classi farmacologiche, riducendo il rischio di effetti avversi.

### PAROLE CHIAVE

- Analgesia
- Multimodale
- Chirurgia orale
- Dolore
- Farmaci

## ABSTRACT

### OBJECTIVES

Pain is a common event occurring after surgical procedures, and its management can be very challenging for the clinician.

Every surgical trauma leads to both local and systemic inflammatory reactions, which stimulate the pain pathways. Post-operative pain following oral surgery procedures may range from mild to severe depending on the complexity of the procedure, and the clinician has the duty to minimize its intensity and duration to improve patients' quality of life and surgical healing. Scientific literature focusing on post-operative pain management is mainly based on unimodal treatment, with the use of a single type of anti-inflammatory/analgesic drug.

However, this method does not allow for an optimal pain reduction and may lead to a significant increase in drugs adverse effects. Therefore, the multimodal therapeutic regimen was proposed, involving the combination of different drugs.

Moreover, it is essential to obtain the analgesic effect not only during the post-operative period but also before and during the surgery, and the term peri-operative analgesia appears more appropriate.

The purpose of this research work is to present a narrative review of the scientific literature on the topic, and to propose an effective therapeutic regimen for the management of peri-operative pain in oral surgery procedures.

### MATERIALS AND METHODS

This narrative literature review is based on the following question: "What are the pharmacological methods to ensure an effective peri-operative pain control in oral surgery?"

A bibliographic search was performed on PubMed, Medline, and Embase on the topic, and a manual search on pharmacology databases and anesthesiology textbooks was also performed.

The results of this review are presented according to a logical flow

of treatments with the aim to obtain a good peri-operative pain control. In the end, the authors propose an effective and applicable multimodal analgesic regimen for oral surgery procedures.

### RESULTS AND CONCLUSIONS

Numerous drugs are available for the control of dental pain, including long-acting local anesthetics, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs, opioids, and nitrous oxide for conscious sedation in dentistry.

It can be challenging to achieve an optimal analgesic effect with a single drug, and the use of different drugs (multimodal analgesia) allows for increased efficacy due to additive or synergistic effects, with no need to increase the dose of individual drugs, reducing possible side effects. Therefore, a tailored multimodal analgesic therapeutic regimen is proposed, differentiated according to the anticipated pain intensity that the surgical procedure may generate in the patient.

In fact, oral surgery is an extremely heterogeneous branch of dentistry, ranging from simple surgical procedures, which can cause mild pain, to invasive surgeries requiring a complex analgesic scheme, and the use of multiple drugs may help to obtain a better pain management.

### CLINICAL SIGNIFICANCE

According to the findings of this narrative review, peri-operative pain management is of primary importance. In fact, untreated pain can lead to many problems, including stress and impaired surgical healing.

Multimodal analgesia allows to increase the analgesic efficacy thanks to the synergistic effects of multiple therapeutic molecules.

### KEY WORDS

- Analgesia
- Multimodal
- Oral surgery
- Pain
- Drugs

## 1. INTRODUZIONE

Nonostante il dolore sia un evento comune in seguito a interventi chirurgici, la sua gestione può rappresentare una difficile sfida per il clinico<sup>[1]</sup>. Secondo alcuni dati USA<sup>[2]</sup>, il 75% dei pazienti che vengono sottoposti a un intervento chirurgico provano dolore nel periodo post-operatorio, confermando la sua elevata incidenza.

Il trauma chirurgico dà luogo a reazioni infiammatorie locali e sistemiche, con il rilascio di sostanze pro-infiammatorie che possono portare alla stimolazione delle terminazioni nervose periferiche delle vie del dolore<sup>[3]</sup>.

Lo stimolo doloroso genera un segnale che viene condotto a livello del midollo spinale, dove viene in parte trasmesso ai centri superiori (da cui derivano le risposte simpatiche dello stress, come aumento del battito cardiaco e della pressione arteriosa) e in parte ai motoneuroni stessi della zona coinvolta dal trauma, con la generazione di spasmi muscolari e un aumento della sensibilità al dolore stesso<sup>[4,5]</sup>.

Il trattamento del dolore post-operatorio deve essere messo in atto per ridurre le risposte nocicettive legate all'intervento. In presenza di dolore non trattato, gli effetti clinici possono essere molteplici, tra cui effetti negativi sul sistema cardio-circolatorio e peggioramento della guarigione della ferita chirurgica<sup>[2,6,7]</sup>.

Il dolore post-operatorio a seguito di interventi di chirurgia orale può variare da lieve a severo a seconda della complessità dell'intervento; solitamente è a rapida insorgenza e con una durata variabile<sup>[8]</sup>. Nonostante la transitorietà dell'evento, risulta fondamentale minimizzare il più possibile la sua intensità e durata, in modo da migliorare la qualità di vita dei pazienti e ridurre l'evenienza di possibili visite in urgenza<sup>[9,10]</sup>. Inoltre, risulta fonda-

mentale ottenere un'analgesia efficace non solo durante il periodo post-operatorio ma anche prima e durante l'intervento chirurgico. In questo senso, il termine di analgesia peri-operatoria risulta essere il più appropriato.

I metodi farmacologici per il controllo del dolore e dell'ansia in chirurgia orale includono l'anestesia locale, i farmaci antinfiammatori/analgesici e il protossido d'azoto per la sedazione cosciente<sup>[11]</sup>.

In passato, la maggior parte della letteratura scientifica sul trattamento del dolore post-operatorio si basava sul trattamento unimodale, che prevedeva l'utilizzo di una sola tipologia di farmaco antinfiammatorio/analgesico. Attraverso questa metodica, però, non era possibile una riduzione ottimale del dolore, con un significativo aumento degli effetti avversi legati al farmaco stesso e al suo dosaggio<sup>[7,12]</sup>.

Per questi motivi, è stato proposto un metodo alternativo al trattamento unimodale, che prevede la combinazione di diversi regimi farmacologici e che viene definita analgesia multimodale.

Il razionale dell'approccio multimodale è quello di ottenere un'analgesia efficace grazie ai meccanismi d'azione sinergici di diverse classi farmacologiche, associata a una riduzione delle dosi delle singole molecole<sup>[7]</sup>.

La nocicezione, così come altre modalità sensoriali, si avvale di una serie di connessioni nervose che partono dalle estremità periferiche dei neuroni, localizzate a livello di cute, muscoli e visceri, che vengono attivate direttamente dagli stimoli dolorifici<sup>[13]</sup>.

Alcuni tipi di fibre, come le fibre C, vengono attivate dagli stimoli meccanici, termici e chimici (fibre polimodali) e possono sviluppare una sensibilizzazione, ossia la loro ripetuta attivazione porta a un ab-

bassamento della soglia necessaria a generare una risposta dolorifica<sup>[13]</sup>.

Per poter ridurre la severità e la durata del dolore post-operatorio è stato anche introdotto il concetto di analgesia preventiva (*pre-emptive analgesia*), ossia la somministrazione dei farmaci antinfiammatori/analgesici prima del trauma chirurgico per prevenire la sensibilizzazione centrale e periferica e ridurre l'ipereccitabilità del sistema nervoso centrale<sup>[14]</sup>.

L'analgesia preventiva migliora significativamente il comfort post-operatorio del paziente, riduce la necessità di utilizzo di farmaci analgesici più potenti (oppioidi) e i costi delle cure<sup>[15]</sup>.

Alla luce di quanto emerso, risulta fondamentale per gli odontoiatri possedere un assortimento di tecniche utile a perseguire gli obiettivi sopra elencati.

Lo scopo di questa revisione narrativa della letteratura è quello di presentare lo stato dell'arte sull'analgesia peri-operatoria in chirurgia orale e proporre uno schema di trattamento farmacologico efficace.

## 2. MATERIALI E METODI

### Revisione della letteratura

La presente revisione narrativa della letteratura si basa sul seguente quesito: "Quali sono i metodi farmacologici per garantire un efficace controllo del dolore peri-operatorio in chirurgia orale?".

È stata eseguita una ricerca bibliografica sui motori di ricerca PubMed, Medline ed Embase sull'argomento. Le parole chiave in inglese utilizzate in diverse combinazioni sono state le seguenti: peri-operative, post-operative, pain, pre-emptive analgesia, anesthesia e oral surgery.

Inoltre, è stata eseguita una ricerca manuale sulle banche dati AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), CODIFA (L'Informato-

re Farmaceutico, EDRA) e su testi di farmacologia e anestesiologia in ambito odontoiatrico.

I risultati sono riportati seguendo uno schema logico dei trattamenti atti a garantire il controllo del dolore peri-operatorio, per poi giungere, nella discussione, alla proposta di uno schema efficace e applicabile agli interventi di chirurgia orale.

### 3. RISULTATI

Tra i farmaci per il controllo del dolore che possono essere utilizzati nella pratica clinica odontoiatrica troviamo:

- anestetici locali a lunga durata d'azione (long lasting);
- farmaci antinfiammatori steroidei (FAS);
- farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS);
- farmaci oppioidi (che non dovrebbero essere utilizzati nella pratica clinica odontoiatrica libero-professionale e che non sono indicati per il dolore acuto odontoiatrico);
- protossido d'azoto per la sedazione cosciente.

#### Anestetici locali a lunga durata d'azione

Gli anestetici locali a lunga durata d'azione hanno lo scopo di prolungare la durata dell'effetto analgesico post-operatorio. Solitamente, essi si associano ad anestetici locali a più rapido onset necessari per ottenere un'analgesia efficace e a rapida insorgenza durante l'intervento chirurgico.

Uno degli anestetici locali a lunga durata d'azione più utilizzati nell'ambito della chirurgia orale è la bupivacaina 0,25% (2,5 mg/ml), un anestetico amino-amidico che può prolungare l'analgesia post-operatoria di alcune ore (da 3 a 10 a se-

conda dell'utilizzo per infiltrazione o per blocchi nervosi regionali)<sup>[16,17]</sup>, riducendo il rischio di sensibilizzazione centrale del dolore.

Il tempo di onset (tempo di latenza tra l'iniezione e l'effetto anestetico) della bupivacaina è di circa 15 minuti<sup>[17,18]</sup>.

Occorre sottolineare che gli anestetici locali a lunga durata d'azione dovrebbero essere utilizzati solo nelle persone adulte per la possibilità di involontarie lesioni da morsicamento derivanti dalla prolungata assenza di sensibilità nella zona coinvolta.

La modalità di somministrazione è tramite anestesia plessica o blocchi nervosi a livello del cavo orale; il dosaggio per un blocco anestetico loco-regionale può variare da 2,5 a 20 mg, il dosaggio massimo non deve mai superare i 2 mg/kg per singola somministrazione.

Occorre prestare molta attenzione a non superare i dosaggi massimi, che possono portare ad avere effetti avversi di tipo sistemico legati a un sovradosaggio di farmaco anestetico, anche in considerazione del fatto che l'anestetico a lunga durata d'azione viene utilizzato solitamente in associazione con un altro anestetico locale.

La bupivacaina può inoltre essere associata a un maggiore rischio di cardiotoxicità rispetto ad altri anestetici locali<sup>[19]</sup>.

#### Farmaci antinfiammatori steroidei (FAS)

I farmaci corticosteroidi sono antinfiammatori steroidei che inducono la sintesi di proteine endogene che bloccano l'attivazione enzimatica della fosfolipasi A2, iniziando quindi il rilascio di acido arachidonico e, di conseguenza, la sintesi di sostanze ad attività pro-infiammatoria come prostaglandine, leucotrieni e trombossani<sup>[20]</sup>.

Il cortisolo e i glucocorticoidi di sintesi (derivati dal cortisolo) agiscono quindi sulla fase iniziale dell'infiammazione (riducendo la permeabilità capillare e di conseguenza l'edema post-operatorio), sulla formazione dei mediatori dell'infiammazione e sull'attività delle cellule immunitarie<sup>[21]</sup>.

Gli effetti avversi dei corticosteroidi derivano dalla soppressione transitoria della funzione surrenalica e dipendono dalla dose e dalla durata della terapia<sup>[22]</sup>. Il cortisolo (idrocortisone) possiede delle caratteristiche svantaggiose rispetto ai glucocorticoidi di sintesi<sup>[23]</sup> che vengono pertanto maggiormente utilizzati.

Tra questi, in ordine di durata d'azione, troviamo prednisolone e metilprednisolone (breve durata), triamcinolone (durata media) e betametasone e desametasone (lunga durata). Questi ultimi possiedono la maggiore potenza antinfiammatoria associata alla minore azione mineralcorticoide<sup>[21]</sup>.

Generalmente la somministrazione è per via orale (os) o endovenosa (ev) e per ridurre gli effetti avversi una volta instaurata la terapia occorre sempre interromperla gradualmente riducendo le dosi e mai improvvisamente.

#### Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Il meccanismo d'azione dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) si basa sul blocco della cascata dell'acido arachidonico agendo sulla ciclossigenasi, o COX, un enzima che produce sostanze pro-infiammatorie e algogene.

La cascata dell'acido arachidonico è un processo attraverso il quale vengono prodotti fattori infiammatori, in particolare prostanoidei (prostaglandine, prostacicline e trombossani) e leucotrieni, a partire dall'acido arachidonico, attraverso l'in-

tervento degli enzimi ciclossigenasi (COX) e lipossigenasi (LOX).

La cascata prende avvio con il rilascio di acido arachidonico dalla membrana cellulare in seguito a uno stimolo lesivo; successivamente, l'acido arachidonico è ossidato a opera degli enzimi COX e LOX, con formazione di prostanoidei e leucotrieni<sup>[24]</sup> (**fig. 1**).

La COX esiste in due isoforme: COX-1 (costitutiva, perciò sempre presente e attiva in maniera fisiologica, che agisce su vari meccanismi di omeostasi tissutale, come il mantenimento del rivestimento epiteliale dello stomaco) e COX-2 che, al contrario, viene prodotta in risposta a una sollecitazione specifica e genera segnali che provocano infiammazione e dolore.

I FANS possono avere una struttura chimica molto varia, ma condividono l'attività antinfiammatoria, analgesica e antipiretica oltre ad alcuni effetti collaterali come l'attività gastro-lesiva<sup>[25]</sup>. Difatti, la maggior parte dei FANS esercita la sua azione su entrambe le isoforme di COX, da cui deriva sia la loro capacità terapeutica che gli effetti collaterali associati al loro meccanismo d'azione.

Esistono alcuni FANS che sono definiti "selettivi" perché sono in grado di agire

selettivamente sulla COX-2, anche se questa discriminazione non risulta essere assoluta<sup>[26]</sup>.

In base alla loro struttura chimica, i FANS possono essere classificati in:

- salicilati (per esempio, acido acetilsalicilico);
- para-aminofenoli (per esempio, paracetamolo);
- acidi indolo e indene acetici (per esempio, indometacina);
- acidi eteroaril-acetici (per esempio, diclofenac, ketorolac);
- acidi arilpropionici (per esempio, ibuprofene, ketoprofene, naprossene e flurbiprofene);
- alcaloni (per esempio, nabumetone);
- acidi enolici (per esempio, oxicam);
- pirazolonici (per esempio, fenilbutazone);
- FANS COX-2 selettivi (per esempio, celecoxib, etoricoxib).

I FANS sono tra i farmaci maggiormente impiegati per il controllo del dolore post-operatorio in chirurgia orale<sup>[27]</sup>; entreranno quindi nel dettaglio dei farmaci antinfiammatori più utilizzati.

*Paracetamolo*: il paracetamolo è un analgesico con meccanismo d'azione centrale ed è un buon antipiretico. Presenta un

elevato rischio di danno epatico in pazienti con patologie epatiche e in caso di sovradosaggio. La dose raccomandata nell'adulto è di 1000 mg fino a 3 volte al dì. La dose tossica è di 150 mg/kg in mono somministrazione e può scendere a 100 mg/kg nei pazienti a rischio (pazienti affetti da epatopatie, infezioni virali, diabete non controllato, contemporanea assunzione di più farmaci)<sup>[28]</sup>.

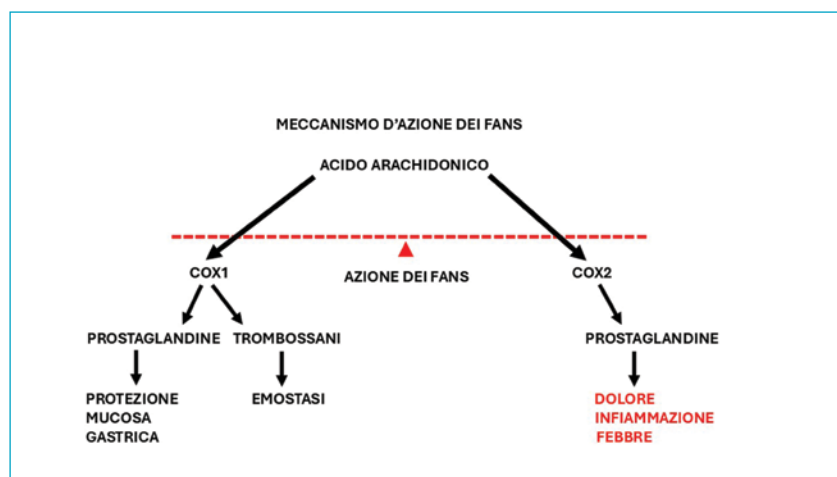
*Ibuprofene*: l'ibuprofene è un derivato dell'acido propionico. Possiede proprietà analgesiche, antinfiammatorie e antipiretiche. L'ibuprofene può essere utilizzato per trattare una vasta gamma di condizioni caratterizzate da infiammazione, dolore e/o febbre. Risulta essere il FANS dotato di minor attività gastro-lesiva<sup>[29]</sup>.

*Ketoprofene*: il ketoprofene è un FANS simile all'ibuprofene, commercializzato come ketoprofene sale di lisina. La sua modalità di assunzione è solitamente per via orale. Rispetto all'ibuprofene, questo farmaco dimostra una maggiore attività gastro-lesiva<sup>[30]</sup>.

I FANS hanno come effetto collaterale un'azione gastro-lesiva e il loro uso cronico può essere associato alla somministrazione di protettori gastrici, come gli inibitori della pompa protonica (per esempio, omeprazolo, pantoprazolo ecc.) in pazienti con rischio elevato di sviluppare lesioni gastriche (età avanzata, anamnesi di ulcera gastrica o duodenale o sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore)<sup>[31]</sup>.

Tutti i FANS possono essere associati a un aumentato rischio di eventi cardio-vascolari e devono essere pertanto utilizzati con estrema cautela nei pazienti con note patologie cardio-vascolari come aterosclerosi, pregresso infarto del miocardio, angina o insufficienza cardiaca<sup>[32,33]</sup>.

Inoltre, secondo alcuni autori, diversi



**Fig. 1** Meccanismo d'azione dei FANS

FANS come l'ibuprofene possono interagire con l'aspirina assunta dai pazienti per la prevenzione degli eventi cardiovascolari, portando a una possibile riduzione dell'effetto antiaggregante<sup>[34]</sup>. Sebbene tale effetto potrebbe non essere clinicamente rilevante, si ritiene che possa essere opportuno, nei pazienti in terapia antiaggregante, prescrivere farmaci antinfiammatori alternativi all'ibuprofene come il paracetamolo<sup>[35,36]</sup>.

### Farmaci oppioidi

I farmaci oppioidi sono potenti analgesici derivati dall'oppio e agiscono su specifici recettori (soprattutto recettori  $\mu$ ). Sono i più rischiosi tra i farmaci analgesici, con numerosi effetti collaterali e possono inoltre causare eventi avversi seri, come depressione respiratoria, nausea, vomito, costipazione, sedazione, allucinazioni e disordini cognitivi<sup>[37,38]</sup>. Gli eventi avversi più gravi sono il possibile sviluppo di tolleranza e dipendenza, con abuso di oppioidi che può condurre a morte<sup>[14]</sup>.

Nella pratica clinica la combinazione di 400 mg di ibuprofene e 1000 mg di paracetamolo risulta superiore a qualsiasi farmaco o combinazione di farmaci contenenti oppioidi<sup>[39]</sup>.

In ambito odontoiatrico, quindi, in considerazione dei potenziali effetti avversi degli oppioidi e l'equivalenza con le metodiche di analgesia multimodale<sup>[39]</sup> non se ne raccomanda l'uso sistematico per il controllo del dolore post-operatorio.

### Protossido d'azoto per la sedazione cosciente

La sedazione inalatoria con protossido d'azoto è in grado di indurre una depressione del sistema nervoso centrale ed è una tecnica sicura ed efficace se eseguita da personale preparato<sup>[40]</sup>.

La sedazione inalatoria con protossido d'azoto vanta una lunga storia clinica. Tale pratica possiede un effetto sedativo, lievemente analgesico e di blando rilassamento muscolare<sup>[40-42]</sup> che concorre a potenziare l'azione dell'anestesia locale durante le procedure odontoiatriche<sup>[43]</sup>. Il protossido d'azoto possiede una scarsa solubilità a livello ematico, che si traduce in una breve latenza tra i cambiamenti di concentrazione e le variazioni dello stato di coscienza del paziente; la titolazione risulta essere estremamente semplice da attuare in base a quanto riferito dal paziente stesso.

Inoltre, poiché il protossido d'azoto viene sempre somministrato assieme all'ossigeno in percentuali dal 30% al 50%, appare improbabile il verificarsi di eventi avversi legati all'ipossia<sup>[40]</sup>. Dal punto di vista pratico, la sedazione inalatoria con protossido d'azoto permette di ottenere una riduzione dello stato ansioso del paziente.

## 4. DISCUSSIONE

Nella pratica clinica può essere difficile ottenere un controllo efficace del dolore mediante una terapia analgesica mono farmacologica, poiché molti farmaci presentano limitazioni nel dosaggio massimale da poter somministrare per il raggiungimento di un plateau di efficacia. L'analgesia multimodale, grazie agli effetti additivi o sinergici, consente di aumentare l'efficacia analgesica senza la necessità di dover aumentare la dose dei singoli farmaci e riducendo quindi gli effetti collaterali<sup>[44]</sup>.

La gestione peri-operatoria del dolore inizia con un'adeguata anamnesi e visita pre-chirurgica del paziente, valutando la possibilità di eseguire una sedazione cosciente durante l'intervento. Tale valuta-

zione può essere effettuata mediante l'indice di necessità di sedazione IOSN<sup>[45]</sup>.

La terapia analgesica peri-operatoria si basa sulla previsione del dolore che la procedura genererà nel paziente, che alcuni autori hanno categorizzato<sup>[46]</sup> attribuendo un dolore post-operatorio lieve a procedure quali gengivectomia ed estrazioni semplici, moderato in caso di estrazioni complesse, implantologia ed endodonzia chirurgica e severo per le complesse procedure implantari e/o rigenerative, l'estrazione di elementi dentari in inclusione ossea e la chirurgia parodontale. Sulla base della letteratura sull'argomento, si propone uno schema analgesico multimodale modulato in base alla previsione del dolore: lieve, moderato o severo (**tab. I**).

Lo schema analgesico multimodale si basa su alcune considerazioni: vediamole.

- In campo odontoiatrico non sono state evidenziate differenze statisticamente significative sulla riduzione del dolore post-operatorio tra diverse tipologie di FANS<sup>[47]</sup>, ma il paracetamolo da solo non garantisce un controllo completo del dolore nelle prime ore post-operatorie<sup>[48]</sup>. Il paracetamolo può essere utilizzato come "rescue therapy" perché possiede meno effetti collaterali rispetto ad altri FANS.
- Una revisione sistematica della letteratura ha evidenziato come la somministrazione di ibuprofene 400 mg risulti più efficace rispetto al paracetamolo (1000 mg) per il controllo del dolore acuto post-operatorio anche in caso di interventi di chirurgia orale<sup>[49,50]</sup>.

Il presente schema permette di modulare il dosaggio e la tipologia di farmaci a seconda della previsione del dolore. In questo modo si otterrà una riduzione del dosaggio dei singoli farmaci, come nel caso



Tab. I Schema posologico proposto per ottenere un'analgesia peri-operatoria efficace

Previsione di dolore lieve	Previsione di dolore moderato	Previsione di dolore severo
Ibuprofene 400 mg per somministrazione orale (os), 1 compressa ogni 8 ore, a stomaco pieno, per 3 giorni, iniziando un'ora prima dell'intervento	Ibuprofene 400 mg per somministrazione orale (os), 1 compressa ogni 8 ore, a stomaco pieno, per 3 giorni, iniziando un'ora prima dell'intervento	Betametazone 8 mg endovena (ev) od orale (os) nell'immediato pre-operatorio
	Paracetamolo 1000 mg (os), come rescue dose, in caso di dolore	Ibuprofene 400 mg (os) + paracetamolo 1000 mg (os), 1 assunzione ogni 8 ore, a stomaco pieno, per 3 giorni iniziando un'ora prima dell'intervento
		Bupivacaina 0,25% per un prolungamento dell'anestesia post-operatoria

di previsione di dolore moderato in cui il paziente assumerà anche il paracetamolo solo nel caso in cui la terapia di base con ibuprofene 400 mg non sia in grado di consentire un'analgesia adeguata. L'associazione di FANS con FAS e anestetici locali a lunga durata d'azione permetterà di ottenere un buon effetto analgesico in caso di dolore severo sfruttando l'effetto sinergico dei farmaci. Inoltre, la somministrazione "preventiva" dei farmaci, quando ancora non si è instaurato il dolore (prima dell'intervento), permette di ottenere un migliore controllo dello stesso e una riduzione dell'utilizzo di farmaci più potenti ma con maggiori effetti avversi (per esempio, oppioidi)<sup>[51,52]</sup>.

5. CONCLUSIONI

Alla luce di quanto emerso da questa revisione narrativa della letteratura, la gestione del dolore peri-operatorio risulta essere di fondamentale importanza. Grazie all'analgesia multimodale è possibile ottenere un controllo ottimale del dolore, senza la necessità di somministrare maggiore quantità delle singole classi farmacologiche, riducendo il rischio di effetti avversi. Per quanto riguarda lo schema analgesico multimodale, ad oggi in letteratura c'è una scarsità di dati su posologia, combinazione e durata della terapia nell'ambito della chirurgia orale. Si auspica che in futuro vengano condotti studi clinici controllati che confrontino diversi schemi analgesici peri-operatori in chirurgia orale, variabili a seconda della tipologia di intervento. ■

CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

FINANZIAMENTI ALLO STUDIO

Gli autori dichiarano di non avere ricevuto nessun finanziamento per il presente studio.

BIBLIOGRAFIA

1. Koh W, Nguyen KP, Jahr JS. Intravenous non-opioid analgesia for peri- and post-operative pain management: a scientific review of intravenous acetaminophen and ibuprofen. Korean J Anesthesiol 2015;68(1):3-12.

2. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. Anesth Analg 2003;97(2):534-40.

3. Menger B, Vollmar B. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? Langenbeck's Arch Surg 2004;389(6):475-84.

4. Varrassi G, Panella L, Piroli A, Marinangeli F, Varrassi S et al. The effects of perioperative ketorolac infusion on postoperative pain and endocrine-metabolic response. Anesth Analg 1994;78(3):514-9.

5. Hay D, Nesbitt V. Management of acute pain. Surgery - Oxford International Edition 2019;37(8):460-6.

6. Breivik H. Postoperative pain management: why is it difficult to show that it improves outcome? Eur J Anaesthesiol 1998;15(6):748-51.

7. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. Anesth Analg 1993;77(5):1048-56.

8. Rotpenpian N, Yakkaphan P. Review of literatures: physiology of orofacial pain in dentistry. eNeuro 2021;8(2):ENEURO.0535-20.2021.

9. Santos BFE, Costa FO, Pinto Júnior AAC, Araújo AVA, Cyrino RM, Cota LOM. Postoperative pain and edema control following different protocols of preemptive analgesia in the surgical removal of im-

pacted third molars: a triple-blind parallel randomized placebo-controlled clinical trial. *Craniomaxillofac Surg* 2021;49(8):694-704.

10. **Cho H, Lynham A, Hsu E.** Postoperative interventions to reduce inflammatory complications after third molar surgery: review of the current evidence. *Aust Dent J* 2017;62(4):412-9.

11. **Clark JD, Robertson LJ, Harden RM.** In our opinion: The first five years - A framework for dental undergraduate education. *Br Dent J* 2003;195(3):125-7.

12. **Kehlet H.** Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989 Aug;63(2):189-95.

13. **Cohadon F.** Physiology of nociception. *Neurocirugia* 1991;2(3):264-6.

14. **Alshehri AA.** Comparative evaluation of postoperative pain scores and opioid consumption in septorhinoplasty after administration of single-dose preemptive paracetamol and ibuprofen: a randomized controlled trial. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2023;27(03):e471-7.

15. **Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ.** Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anaesth* 2001;48(10):1000-10.

16. **Manani G, Facco E, Zanette G.** Anestesia odontoiatrica ed emergenze. Napoli: Idelson Gnocchi, 2011.

17. **Pellicer-Chover H, Cervera-Ballester J, Sanchis-Bielsa JM, Penarrocha-Diogo MA, Penarrocha-Diogo M, Garcia-Mira B.** Comparative split-mouth study of the anesthetic efficacy of 4% articaine versus 0.5% bupivacaine in impacted mandibular third molar extraction. *J Clin Exp Dent* 2013;5(2):e66-e71.

18. **Skinner D, Swain A, Peyton R, Robertson C.** Cambridge textbook of accident and emergency medicine. Cambridge University Press, 1997.

19. **Groban L, Dolinski SY.** Differences in cardiac toxicity among ropivacaine, levobupivacaine, bupivacaine, and lidocaine. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2001;5(2):48-55.

20. **Bhandage SG, Kurki MS, Sachdeva G, Shetty N, Kundu M, Yadav AB.** Evaluation of efficacy of peri-operative administration of hydrocortisone and dexamethasone in prevention of post-operative complications in oral and maxillofacial surgeries. *Rev Esp Cir Oral Maxillofac* 2018;40(4):163-8.

21. **Amico-Roxas M, Caputi AP, Del Tacca M.** Farmacologia in odontoiatria. Torino: UTET Scienze Mediche, 2003.

22. **Druce LA, Thorpe CM, Wilton A.** Mineralocorticoid effects due to cortisol inactivation overload explain the beneficial use of hydrocortisone in septic shock. *Med Hypotheses* 2008;70(1):56-60.

23. **Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG.** Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(1):1-9.

24. **Granstrom E.** The arachidonic acid cascade. The prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes. *Inflammation* 1984;8(S1):S15-25.

25. **Barone A, Alfonsi F, Raffaele A.** Odontoiatria e patologie sistemiche. Milano: Edra, 2020.

26. **Wilner KD, Rushing M, Walden C, Adler R, Eskra J et al.** Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002;42(9):1027-30.

27. **White PF.** The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002;94(3):577-85.

28. **Chiew AL, Reith D, Pomerleau A, Wong A, Isoardi KZ et al.** Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust* 2020;212(4):175-83.

29. **Langman MJS, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD et al.** Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343(8905):1075-8.

30. **García Rodríguez L, Jick H.** Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343(8900):769-72.

31. **Koch M, Dezi A, Tarquini M, Capurso L.** Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications. *Dig Liver Dis* 2000;32(2):138-51.

32. **Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardtsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, Lamberts M et al.** Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2011;123(20):2226-35.

33. **Kohli P, Steg Ph G, Cannon CP, Smith SC, Eagle KA et al.** NSAID use and association with cardiovascular outcomes in outpatients with stable atherothrombotic disease. *Am J Med* 2014;127(1):53-60.e1.

34. **Alqahtani Z, Jamali F.** Clinical outcomes of aspirin interaction with other non-steroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review. *J Pharm Pharm Sci* 2018;21(1s):48s-73s.

35. **Mackenzie IS, Coughtrie MWH, MacDonald TM, Wei L.** Antiplatelet drug interactions. *J Intern Med* 2010;268(6):516-29.

36. **Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, Saxena AK.** Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol* 2013;721(1-3):215-24.

37. **Savarese JJ, Tabler NG.** Multimodal analgesia as an alternative to the risks of opioid monotherapy in surgical pain management. *J Healthc Risk Manag* 2017;37(1):24-30.

38. **Surprise JK, Simpson MH.** One hospital's initiatives to encourage safe opioid use. *J Infus Nurs* 2015;38(4):278-83.

39. **Moore PA, Ziegler KM, Lipman RD, Aminoshariae A, Carrasco-Labra A, Mariotti A.** Benefits and harms associated with analgesic medications used in the management of acute dental pain. *J Am Dent Assoc* 2018;149(4):256-65.e3.

40. **Jackson DL, Johnson BS.** Inhalational and enteral conscious sedation for the adult dental patient. *Dent Clin North America* 2002;46(4):781-802.

41. **Buhre W, Disma N, Hendrickx J, DeHert S, Hollmann MW, Huhn R, Jacobsson J et al.** European Society of Anaesthesiology task force on nitrous oxide: a narrative review of its role in clinical practice. *Br J Anaesth* 2019;122(5):587-604.

42. **Emmanouil DE, Quock RM.** Advances in understanding the actions of nitrous oxide. *Anesth Prog* 2007;54(1):9-18.

43. **Kushnir B, Fowler S, Drum M, Nusstein J, Reader AI, Dds MB.** Nitrous oxide/oxygen effect on IANB injection pain and mandibular pulpal anesthesia in asymptomatic subjects. *Anesthesia Prog* 2021;68(2):69-75.

44. **Andre A, Benichou M, Dym H.** Post-procedure analgesic management. *Dent Clin North Am* 2024;68(1):213-25.

45. **Coulthard P, Bridgman CM, Gough L, Longman L, Pretty IA, Jenner T.** Estimating the need for dental sedation. 1. The indicator of



Sedation Need (IOSN) - A novel assessment tool. *Br Dent J* 2011 Sep 9;211(5):E10.

**46. Hersh EV, Kane WT, O'Neil MG, Kenna GA, Katz NP et al.** Prescribing recommendations for the treatment of acute pain in dentistry. *Compend Contin Educ Dent* 2011;32(3):22;24-30.

**47. Hanzawa A, Handa T, Kohkita Y, Ichinohe T, Fukuda KI.** A comparative study of oral analgesics for postoperative pain after minor oral surgery. *Anesth Prog* 2018;65(1):24-9.

**48. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons.** Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. *Pain Medicine* 2009;10(6):1062-83.

**49. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S, Aldington DJ.** Over-

view review: comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *Eur J Pain* 2015;22;19(9):1213-23.

**50. Ferraiolo DM, Veitz-Keenan A.** Ibuprofen is superior to paracetamol for pain relief following third molar removal. *Evid Based Dent* 2014;15(4):106-7.

**51. Xuan C, Yan W, Wang D, Li C, Ma H et al.** Efficacy of preemptive analgesia treatments for the management of postoperative pain: a network meta-analysis. *Br J Anaesth* 2022;129(6):946-58.

**52. Pereira G, Cota L, Lima R, Costa F.** Effect of preemptive analgesia with ibuprofen in the control of postoperative pain in dental implant surgeries: a randomized, triple-blind controlled clinical trial. *J Clin Exp Dent* 2020;12(1):e71-8.