

# Gestione farmacologica del dolore del paziente fragile

Giovanni TAVEGGIA\*, Luisella FRANCHI\*

\* *Habilita Istituto Clinico di Riabilitazione - Sarnico (BG)*

Autore di riferimento: [giovannitaveggia@habilitasarnico.it](mailto:giovannitaveggia@habilitasarnico.it)

## Dolore e fragilità

Il dolore è un fenomeno complesso determinato dalla combinazione di componenti percettive ed emotive. La componente percettiva o nocicettiva rappresenta la base neurobiologica del dolore che trasmette lo stimolo attraverso potenziali d'azione dal recettore al sistema nervoso centrale, mentre l'esperienza dolorosa riguarda gli aspetti più caratteristici dell'individuo che percepisce emozioni e sensazioni condizionate inevitabilmente dai propri vissuti emotivi, cognitivi e culturali [1].

Il dolore acuto è un sintomo essenziale di protezione che attiva meccanismi fisiologici per la sopravvivenza dell'individuo. Al contrario il dolore cronico rappresenta un fenomeno patologico, dannoso, spesso sganciato dai meccanismi iniziali di percezione e che condiziona negativamente comportamenti, abitudini ed attività essenziali per la vita sociale. Il dolore neuropatico è un emblematico esempio di maladattamento del sistema nervoso ad uno stimolo che cronicizza e che sostiene una percezione anomala di dolore prolungata nel tempo [2]. In Europa la prevalenza del dolore cronico neuropatico varia dal 7 al 12 % della popolazione adulta, se consideriamo invece il dolore cronico non neoplastico d'intensità moderata-severa la percentuale arriva al 20% [3-4,5,6,7,8]. Per dolore cronico si definisce un dolore che dura da oltre 3 mesi, persistente, spesso senza una chiara eziologia con un'evoluzione incerta e di difficile risoluzione [9]. In larga parte il dolore cronico non risponde adeguatamente alla terapia e nell'80% dei casi i pazienti si dichiarano insoddisfatti del tratta-

mento ricevuto, ma il dato più sorprendente è che per un 43 % dei casi il dolore non viene curato [3].

Il World Health Organization classifica il dolore cronico una patologia irreversibile, principale causa di limitazione funzionale con richiesta di frequenti cure mediche oltre che di riabilitazione e sostegno assistenziale. Nei paesi occidentali il dolore osteoarticolare severo rappresenta nella fascia di popolazione over 50 la principale causa di disabilità e di consumo di risorse economiche per i sistemi sanitari [9].

In generale la definizione di fragilità assume una connotazione negativa e alquanto imprecisa, dai profili mal definibili, quindi difficile da standardizzare e misurare. Nella simbologia contemporanea la fragilità è prerogativa degli individui bisognosi di protezione, delle persone anziane più deboli fisicamente e cognitivamente predisposte ad un elevato rischio di disabilità. Nel modello fenotipico più diffuso presentato da Fried, la fragilità è una sindrome fisiologica con almeno tre dei seguenti criteri d'inclusione: perdita di peso, ridotta velocità del cammino, restrizione dell'attività fisica, debolezza muscolare ed affaticabilità. La descrizione ed il riconoscimento degli elementi caratteristici della sindrome possono essere utili, oltre alla diagnosi, anche per orientare le scelte terapeutiche e per personalizzare la strategia di trattamento [10].

Nelle fasi tardive della vita molti anziani spendono la maggior parte del loro tempo e delle loro risorse per prendersi cura delle loro condizioni di malattia e per contrastare il dolore. Le conseguenze di situazioni dolorose mal controllate costringono i pazienti

a modificare le attività abituali ed a restringere le relazioni sociali per limitazioni indotte dalla sofferenza fisica e psicologica che si accompagnano alla percezione dolorosa. È dimostrato che il dolore cronico riduce l'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti e che il decondizionamento generato dal dolore determini la sovrapposizione di comportamenti patologici, di ansia e depressione [8-9]. Le restrizioni comportamentali da decondizionamento ambientale e sociale indeboliscono la riserva omeostatica e favoriscono l'accelerazione di fenomeni regressivi del sistema nervoso centrale con ulteriore accentuazione delle limitazioni e del disagio psichico. Stati di disagio e di malessere emotivo prolungati inducono crescenti livelli di cortisolo nel sangue, favorevoli alla depressione del sistema immunitario ed al rilascio di citochine proinfiammatorie dalle conseguenze sistemiche permanenti. Una condizione cronica di dolore rappresenta un importante fattore stressante per gli adulti ma in particolar modo per le persone anziane e può far precipitare una situazione di fragilità latente [11-12]. I meccanismi intrinseci di modulazione del dolore nell'anziano sono ridotti e proporzionali alla quantità di riserva residua disponibile, in altri termini la strategia di risposta al dolore deve poter contare su risorse sufficienti per essere efficace. I sistemi biologici possiedono un limite fisiologico di funzionamento, una soglia di vulnerabilità oltre la quale cedono e smettono di regolarsi in modo fisiologico. La riserva omeostatica è definita e particolare di ogni individuo e tende a ridursi in età avanzata, consiste nella proprietà di organi e sistemi di predisporre meccanismi di

contrasto all'invecchiamento e di declino funzionale in risposta ad eventi stressanti [12]. La malattia (come il dolore cronico) espone l'anziano fragile al rischio di maggiore vulnerabilità e delimita la riserva di difese oltre la quale il paziente perde indipendenza ed autonomia [13].

## Misurare il dolore

Pur avendo in letteratura testato modelli sperimentali di dolore, riproducibili e standardizzati per individui diversi in età e genere, rimangono aspetti del dolore cronico disabilitante che sfuggono alla conoscenza della normale fisiologia di trasmissione del segnale attraverso le vie ascendenti-discendenti del sistema nervoso e che coinvolgono numerosi mediatori nella modulazione del segnale bioelettrico. Alcuni parametri chiave del dolore cronico recidivante (quali intensità media, interferenza con le attività, giorni di limitazione delle attività, e giorni con presenza di dolore) sono attendibili se ripetuti per un periodo prolungato di almeno tre mesi [14].

Com'è possibile allora misurare l'intensità del dolore? Vari strumenti sono stati validati per la misura dell'esperienza dolorosa scomponendone le due dimensioni fondamentali: l'intensità (quanto è intenso il male percepito) e quanto il dolore limita il vivere quotidiano (quanto soffre una persona) [15-16]. Queste due dimensioni sono concettualmente e statisticamente differenti ma non completamente indipendenti e riportano aspetti caratteristici dell'intensità.

Tre sono i metodi per misurare l'intensità del dolore:

- Visual Analogue Scale (VAS);
- Verbal Rating Scale (VRS);
- Numeric Rating Scale (NRS).

VAS e VRS sono comunemente utilizzati per valutare quanto il dolore incide nelle attività quotidiane. L'arco di tempo più appropriato per la misurazione varia a seconda delle circostanze: per la valutazione del dolore acuto o dolore post-operatorio in reparto, la misura istantanea (acuta) è più appropriata. Per il dolore cronico (che dura oltre 3 mesi), con le sue fluttuazioni giorno dopo giorno, è raccomandata una valutazione media nel

corso delle settimane precedenti (da 1 a 4 settimane). Nel mal di schiena cronico non è raro domandare al paziente di riferire l'intensità del dolore istantaneo e del dolore più intenso nell'arco delle settimane precedenti facendo una media dei valori percepiti [17]. Tutte le scale di valutazione hanno prodotto gli stessi coefficienti di predittività e responsività sui pazienti studiati, in aggiunta la VRS sembra adatta a coorti di pazienti di età diverse sia anziani che giovani. La critica più frequente del metodo di valutazione VAS riguarda la difficoltà di comprensione da parte del paziente (tassi d'insuccesso variabili dal 7% al 16%). La percentuale può aumentare in presenza di difficoltà cognitive e nei pazienti anziani per problemi di comprensione verbale e di percezione visuospatiale. Il metodo VAS è influenzato dall'età del paziente, mentre i metodi NRS o VRS risentono di una certa approssimazione nei casi in cui le capacità lessicali risultano compromesse e il tasso di scolarizzazione basso. La scala visiva VAS ha dimostrato di essere di facile gestione clinica e sensibile ai cambiamenti del dolore prima e dopo trattamento. In aggiunta a questi metodi esiste la possibilità, in alcuni casi di pazienti anziani con funzioni cognitive deteriorate, di preferire scale di mimica facciale (The Faces Pain Scale) originariamente dedicate alla valutazione dei bambini e che contengono volti raffiguranti espressioni di gravità crescente del dolore, ciascuna con variabili d'intensità da 0 a 6 [18]. Vengono comunemente utilizzate, ormai da decenni, scale di valutazione come la Oswestry Disability Index (ODI) e la Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ) che consentono di misurare funzioni e attività del paziente. Si tratta di questionari piuttosto complessi, che richiedono più tempo per la compilazione ma permettono di esplorare molte dimensioni del paziente durante le attività quotidiane. L'ODI dispone di 10 domini con una selezione di 6 livelli di gravità ciascuno. La RMDQ dispone di 24 domande a risposta sì-no. Altri metodi di valutazione come la McGill Pain Questionnaire, il Brief Pain Inventory, la Short Form Health Survey 36 stimolano il paziente (attraverso domande)

a narrare la sua esperienza descrivendo aspetti qualitativi e quantitativi del dolore [19-20].

Ma può bastare una sola scala di valutazione per misurare il dolore? E come dovrebbe essere valutato il dolore in termini di frequenza e intensità? La questione rimane ancora da chiarire. Un dolore a bassa intensità potrebbe essere di scarso interesse clinico (soprattutto se si presenta raramente) ma se la sua presenza è costante e influenza negativamente la qualità della vita allora deve essere misurato e possibilmente curato. Allo stesso modo, rari episodi di dolore intenso, dovrebbero richiedere una strategia di gestione diversa dal dolore cronico disabilitante. Nella realtà tuttavia l'intensità e la frequenza dei sintomi sono spesso molto correlati e le combinazioni molteplici. Alcuni autori utilizzano la VRS per la valutazione della frequenza del dolore in un range di risposta crescente fra dolore assente e dolore sempre presente.

È consigliata talvolta, fra i criteri di valutazione della frequenza del dolore, la registrazione del numero assoluto di giorni di dolore entro un determinato periodo (ad esempio 6 mesi). Quando possiamo ritenere efficace il trattamento? Sappiamo che spesso la risposta al trattamento risente di fattori esterni alle cure (modalità di valutazione, relazione terapeuta-paziente, informazione, cultura) che rendono i risultati difficilmente confrontabili e riproducibili. Un punto chiave nella valutazione del dolore riguarda la differenza minima clinicamente importante ([MCID] cioè il punteggio minimo di cambiamento che rappresenta una differenza clinicamente significativa dopo il trattamento). MCID dovrebbe essere considerato un indicatore che varia nel tempo a seconda della durata del mal di schiena (acuto o cronico) e dell'intensità. La maggior parte MCID sono state determinate sulla base dei miglioramenti statisticamente significativi registrati in letteratura. Ad esempio per i pazienti con mal di schiena acuto la MCID di miglioramento sulla VAS 0-100 mm è di circa 35 mm. Per i pazienti con mal di schiena cronico invece, il valore corrispondente è in genere circa 20 mm, in riduzione del 32% rispetto al valore iniziale [20-21].

## Gestione farmacologica

Lo scenario terapeutico per la cura del paziente fragile richiede esperienza e sensibilità prescrittiva. La dinamica del farmaco dell'anziano è diversa da quella del giovane adulto e risente in larga parte delle differenze fisiologiche e comportamentali che accompagnano l'età avanzata. Molti anziani accumulano farmaci per la cura di patologie croniche sviluppando una sindrome geriatrica di frequente riscontro clinico [22]. Nel paziente anziano l'assorbimento intestinale del farmaco si riduce ma la risposta sistemica aumenta per effetto di un'anomala distribuzione, imputabile all'ipalbuminemia, al diminuito metabolismo epatico ed alla ridotta eliminazione renale [23]. L'associazione di molti principi farmacologici rappresenta una delle principali cause iatrogene di declino funzionale, cadute, decorso clinico sfavorevole e di mortalità elevata. Ingiustificate prescrizioni di farmaci e comportamenti inappropriati favoriscono interazioni negative e fenomeni avversi responsabili di complicanze gravi per il paziente [10-24]. Nella pratica clinica il declino cognitivo dell'anziano in corso di terapia analgesica può rappresentare l'indicatore più affidabile per riconoscere pratiche prescrittive eccessive e non sempre giustificate [25]. L'associazione di fragilità e politerapia viene tuttora studiata in ambiente riabilitativo per stabilire con maggiore precisione l'impatto reciproco sulla funzionalità del paziente durante le attività quotidiane. Le sperimentazioni in corso riguardano le possibili correlazioni fra farmaci e fragilità ed in particolare vengono indagati i cambiamenti della fisiologia che intercorrono con l'età, con le patologie croniche disabilitanti, con lo stato cognitivo e con l'aspettativa di sopravvivenza [26]. Oltre all'effetto primario molti farmaci manifestano effetti tossici secondari che possono concludere situazioni precliniche di fragilità. Attraverso l'analisi di estese banche dati di farmacovigilanza, oggi è possibile procedere a prescrizioni più accurate e meno rischiose per il paziente fragile.

In una recente revisione sistematica e metanalisi sono stati presentati i ri-

sultati di 25 pubblicazioni in cui si dimostra una significativa correlazione fra un elevato consumo di farmaci e lo stato di fragilità nei pazienti anziani [27]. Gnjidic stabilisce che il limite di farmaci da assumere per discriminare lo stato di fragilità è 6.5 [28]. In studi analoghi pubblicati sull'argomento è dimostrata una maggior prevalenza di fragilità nei pazienti che assumono contemporaneamente da 6.5 a 10 farmaci. Gli autori concludono affermando la significativa correlazione fra stato di fragilità e l'assunzione di un elevato numero di farmaci, sebbene sostengano che il cut-off dei consumi medi potrebbe essere riparametrato dopo approfonditi studi utilizzando indicatori omogenei e casistiche più numerose [29-30].

Un aspetto di grande interesse scientifico e d'indubbia importanza clinica per raggiungere uno standard prescrittivo sicuro nella terapia del dolore cronico è determinato da un'adeguata informazione e partecipazione del paziente al trattamento [31]. Questi elementi di strategia terapeutica sintetizzano il principio di alleanza fra paziente e prescrittore, predisponendo un sodalizio necessario a raggiungere un buon livello di affiatamento nell'interesse reciproco di ottenere la miglior efficacia possibile evitando errori e rischi riferibili a libere interpretazioni o fraintendimenti. Nell'uso degli oppioidi ad esempio l'aderenza terapeutica diventa fondamentale per evitare il rischio di abusi e di errori letali. In precedenti studi clinici è stata dimostrata un'elevata serie di errori nel trattamento del dolore cronico non neoplastico, ascrivibili a disturbi comportamentali per una percentuale superiore al 50% [32].

In un'interessante revisione sistematica appena pubblicata, sull'ottimizzazione del trattamento in pazienti con dolore cronico, si è sperimentata l'efficacia di un metodo multidisciplinare strutturato che includa la specifica educazione del paziente sotto la guida di personale preparato al trattamento non solo farmacologico ma anche cognitivo comportamentale. I risultati presentati sono positivi e dimostrano una riduzione dell'uso inappropriato di farmaci ed oppioidi, un'attenuazione del dolore e della depressione;

inoltre più in generale il metodo strutturato ristabilisce la funzionalità del paziente a minori costi sociali per la comunità [1-33].

Un'elevata percentuale di pazienti con dolore cronico ritiene che la terapia sia inadeguata e che le aspettative iniziali fossero migliori dei risultati conseguiti, molti pazienti con dolore cronico nutrono la speranza di guarire e manifestano il desiderio di risolvere il loro disagio. Questa discrepanza fra desiderio e beneficio reale può essere interpretato in modi diversi. Alcuni autori ritengono in prima ipotesi che l'insoddisfazione del paziente sia dovuta alla suggestione determinata da negative precedenti esperienze che condizionano il giudizio sull'esito finale del trattamento [34]. È possibile inoltre che il paziente eluda un risultato scadente mascherando al ribasso le proprie attese di guarigione nel tentativo di contenere la delusione per l'obiettivo mancato, oppure più semplicemente secondo Thompson il problema nasce da un disaccordo (da un ambiguo accordo iniziale terapeuta/paziente) sulla terminologia per cui il paziente immagina un risultato migliore riferendosi ad illusioni o esperienze personali non aderenti al contesto reale [35]. Studi empirici stanno dimostrando un crescente interesse per gli effetti positivi di tecniche psico-comportamentali che migliorano la consapevolezza e la capacità di adattamento al dolore cronico nei programmi di lavoro [31]. Appare dunque evidente che per arrivare ad ottenere un buon outcome nella terapia del dolore cronico le aspettative del paziente devono coincidere con la sua soddisfazione [36]. Nelle linee guida pubblicate in letteratura per la cura del dolore cronico non neoplastico il metodo multidisciplinare sembra aver dimostrato i risultati migliori [37-38,39]. La proposta iniziale di trattamento è conservativa e non farmacologica con esercizi terapeutici, tecniche di rilassamento, psicoterapia, meditazione ed elettroanalgesia. In mancanza di risposte soddisfacenti al trattamento iniziale è suggerita l'associazione di linee farmacologiche. La prima linea farmacologica consigliata è con antinfiammatori non steroidei (NSAIDs). Questi farmaci sono indicati nella terapia del



dolore lieve-moderato e hanno il pregio di possedere proprietà antipiretiche-antinfiammatorie che bloccano la sintesi di prostaglandine e la cascata infiammatoria. Sono farmaci molto maneggevoli e con limitati effetti collaterali nel breve periodo, sul lungo periodo richiedono precauzioni per effetti tossici sulla mucosa gastrica, sulla funzionalità renale e per l'aumentato rischio cardiovascolare.

La seconda linea farmacologica include antidepressivi triciclici (TCAs) ed inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRIs). Questi farmaci possiedono effetti analgesici, oltre che antidepressivi, per la proprietà di accumulare neurotrasmettitori nello spazio sinaptico. Sono farmaci piuttosto difficili da maneggiare nella terapia del dolore dell'anziano perché possiedono effetti anticolinergici che possono determinare sedazione, cadute ed ipotensione ortostatica.

La terza linea di farmaci da usare nel trattamento del dolore cronico sono gli antiepilettici. Carbamazepina, fenitoina e valproato sono vecchie molecole antiepilettiche capaci di stabilizzare le membrane cellulari determinando il blocco dei canali del sodio. Gli antiepilettici sono farmaci da somministrare con prudenza nell'anziano perché possono determinare vertigini, sonnolenza, debolezza muscolare ed aumento di peso, la depressione respiratoria è l'effetto avverso più temuto.

Gli oppioidi sono gli analgesici di scelta nel dolore moderato-severo scarsamente controllato dai farmaci delle linee terapeutiche precedenti. L'effetto degli oppioidi è mediato da recettori  $\mu$  e  $\kappa$  localizzati nel sistema nervoso, nella mucosa intestinale e nella sinovia. Richiedono esperienza prescrittiva ed alleanza terapeutica per il rischio di abuso, sonnolenza, vertigine e cadute. Tramadolo, tapentadolo ed ossicodone sono gli oppioidi più conosciuti nella terapia del dolore severo dell'anziano e possiedono una buona efficacia analgesica anche a basse dosi ma richiedono precauzioni per il rischio di accumulo se la clearance renale è ridotta. Le formulazioni transdermiche di oppioidi, come la buprenorfina a basso dosaggio, hanno il vantaggio di un rilascio graduale

ed una maggiore stabilità terapeutica rispetto alle formulazioni orali. Per le caratteristiche dinamiche che contraddistinguono il rilascio transdermico, questi farmaci espongono il paziente anziano ad un minor rischio di accumulo e di effetti collaterali.

L'uso terapeutico della cannabis è una scelta farmacologica di recente impiego clinico e preclinico nella terapia del dolore cronico. Il trattamento può avvenire per via orale, come decotto o assunzione di olio oppure per via inalatoria mediante dei vaporizzatori. Le azioni farmacologiche sono mediate dal legame con i recettori cannabinoidi  $CB_1$  e  $CB_2$ , che si trovano principalmente nel sistema nervoso centrale. È stato dimostrato che il tetraidrocannabinolo interagisce con il sistema endorfinico e in particolare con i recettori oppioidi  $\mu_1$ , causando il rilascio di dopamina che genera la tipica sensazione di piacere cannabinoide. È preferibile iniziare con dosi minime, per poi regolarsi in base alle reazioni del singolo individuo. La somministrazione orale di cannabinoidi, richiede una specifica prescrizione della quantità di acqua da utilizzare, dei tempi e delle modalità di preparazione del decotto. Si può ricorrere a questa possibilità quando si debbano alleviare dolore e disturbi cronici associati a sclerosi multipla o a lesioni del midollo spinale. Può essere prescritta anche per malattie reumatiche (artriti, osteoartriti, fibromialgia) o neuropatie e può ridurre i movimenti involontari nella sindrome di Gilles de la Tourette. Nei soggetti con profilo psicologico fragile con storie ed atteggiamenti compulsivi sono necessari precauzioni prescrittive e monitoraggio all'aderenza terapeutica.

La terapia infiltrativa con farmaci steroidei ed acido ialuronico rappresenta un valido compromesso nelle forme dolorose mono o pauciarticolari. I rischi della procedura sono limitati e dipendono in larga parte dall'esperienza e dall'accuratezza dell'operatore. Rappresenta una buona scelta terapeutica nel paziente fragile purchè ricompresa in un metodo multidisciplinare che consenta un risparmio dell'uso di farmaci analgesici per via sistemica.

Il compito degli Specialisti della Riabilitazione nella strategia di tratta-

mento del dolore richiede competenze ed un approccio multimodale, le variabili importanti sono numerose e devono tener in considerazione le condizioni generali del paziente, il livello di motivazione e di compromissione funzionale dei sistemi vitali ed in particolare delle funzioni neurocognitive [40-41]. Esistono in letteratura linee guida di trattamento che possono orientare la scelta dello specialista indicando percorsi in base al tipo di dolore e di patologia [42]. Seppur generiche e non personalizzate, le linee guida servono e sono idonee per compiere scelte appropriate nelle fasi iniziali della sintomatologia dolorosa. Nella fase cronica di dolore, di regola resistente alle prime linee di trattamento, la decisione dello specialista deve essere più precisa, mirata e sostenuta da diagnosi differenziale accurata per la scelta di terapie basate su evidenze scientifiche dimostrate in letteratura [31-42,43].

## Bibliografia

1. Aziza Alenezi, Asma Yahyouche, Vibhu Paudyal. Interventions to optimize prescribed medicines and reduce their misuse in chronic non-malignant pain: a systematic review *European Journal of Clinical Pharmacology* (2021) 77:467-490 <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03026-4>.
2. Bernetti, A.; Agostini, F.; de Sire, A.; Mangone, M.; Tognolo, L.; Di Cesare, A.; Ruiu, P.; Paolucci, T.; Invernizzi, M.; Paoloni, M. Neuropathic Pain and Rehabilitation: A Systematic Review of International Guidelines. *Diagnostics* 2021, 11, 74. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010074>
3. Breivik H, Eisenberg E, O'Brien T. Openminds. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritization and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC Public Health*. 2013;13:1229
4. Deng, Y.; Luo, L.; Hu, Y.; Fang, K.; Liu, J. Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: A systematic review. *BMC Anesthesiol*. 2016, 16, 12.
5. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1323-30. doi:10.1136/anrheumdis-2013-204763
6. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al, Lancet Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention.

- Lancet* 2018;391:2356-67. doi:10.1016/S0140-6736(18)30480-X
7. Van Hecke, O.; Austin, S.K.; Khan, R.A.; Smith, B.H.; Torrance, N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014, 155, 654–662.
  8. Reid KJ, Harker J, Bala MM, et al. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:449–462.
  9. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB (2015) First MB, Giamberardino MA. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 156(6):1003.
  10. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146–56.
  11. F. Guerriero, M.C. Reid. Linking Persistent Pain and Frailty in Older Adults *Pain Medicine*, 21(1), 2020, 61–66 doi: 10.1093/pm/pnz174.
  12. Xue QL. The frailty syndrome: Definition and natural history. *Clin Geriatr Med* 2011;27(1):1–15.
  13. Shega JW, Dale W, Andrew M, Paice J, Rockwood K, Weiner DK. Persistent pain and frailty: A case for homeostenosis. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(1):113–7.
  14. Mannion AF, Balagué F, Pellisé F, Cedraschi C. Pain measurement in patients with low back pain. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:610-8.
  15. Von Korff M, Jensen MP, Karoly P. Assessing global pain severity by self-report in clinical and health services research. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25:3140-51.
  16. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J* 2006;15(Suppl 1):S17-24.
  17. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986;27:117-26.
  18. Bieri D, Reeve RA, Champion GD, Addicoat L, Ziegler JB. The Faces Pain Scale for the selfassessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain* 1990;41:139-50.
  19. McGuire DB. Measuring pain. In: Frank-Stromborg M, Olsen S, editors. *Instruments for Health-Care Research*. Boston: Jones and Bartlett; 1999. p. 528-61.
  20. Pengel LH, Refshauge KM, Maher CG. Responsiveness of pain, disability, and physical impairment outcomes in patients with low back pain. *Spine* 2004;29:879-83.
  21. Walsh TL, Hanscom B, Lurie JD, Weinstein JN. Is a condition-specific instrument for patients with low back pain/legsymptoms really necessary? The responsiveness of the Oswestry Disability Index, MODEMS, and the SF-36. *Spine* 2003;28:607-15.
  22. Jokanovic N, Tan EC, Dooley MJ, Kirkpatrick CM, Bell JS. Prevalence and factors associated with polypharmacy in longterm care facilities: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16: 535.e1–2–.
  23. Bicket MC, Mao J. Chronic Pain in Older Adults. *Anesthesiology clinics*. 2015; 33(3):577–590. [PubMed: 26315639]
  24. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381: 752–62.
  25. Beyth RJ, Shorr RI. Epidemiology of adverse drug reactions in the elderly by drug class. *Drugs & Aging*. 1999;14(3):231–239. [PubMed: 10220106]
  26. Hadjistavropoulos T, Herr K, Turk DC, et al. An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. *The Clinical journal of pain*. 2007;23(1 Suppl):S1–43. [PubMed: 17179836]
  27. M. Gutiérrez, M. Izquierdo, M. Cesari, Á. Casas-Herrero, M. Inzitari and N. Martínez-Velilla. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review *Br J Clin Pharmacol* (2018) 84 1432–1444.
  28. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Nagathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012; 65: 989–95.
  29. Castell MV, Sanchez M, Julian R, Queipo R, Martin S, Otero A. Frailty prevalence and slow walking speed in persons age 65 and older: implications for primary care. *BMC Fam Pract* 2013;14: 86.
  30. Saum KU, Schottker B, Meid AD, Holleczek B, Haefeli WE, Hauer K, et al. Is polypharmacy associated with frailty in older people? Results from the ESTHER cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: e27–32.
  31. Nijs J, Wijma AJ, Willaert W, Huysmans E, Mintken P, Smeets R, Goossens M, van Wilgen CP, Van Bogaert W, Louw A, Cleland J, Donaldson M. Integrating Motivational Interviewing in Pain Neuroscience Education for People With Chronic Pain: A Practical Guide for Clinicians. *Phys Ther*. 2020 May 18;100(5):846-859. doi: 10.1093/ptj/pzaa021.PMID: 3199519.
  32. Fowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN (2015) Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain* 156:569–576.
  33. NICE (2015) Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes. NICE Guideline. [www.nice.org.uk/guidance/ng5/resources/medicines-optimisation-the-safe-and-effective-use-of-medicines-to-enable-the-best-possible-outcomes-51041805253](http://www.nice.org.uk/guidance/ng5/resources/medicines-optimisation-the-safe-and-effective-use-of-medicines-to-enable-the-best-possible-outcomes-51041805253). Accessed 24 Sept 2020.
  34. Witiw CD, Mansouri A, Mathieu F, Nassiri F, Badhiwala JH, Fessler RG. Exploring the expectation-actuality discrepancy: a systematic re- view of the impact of preoperative expectations on satisfaction and patient reported outcomes in spinal surgery. *Neurosurg Rev.* 2016; doi:10.1007/s10143-016-0720-0. Apr 7.
  35. Thompson AG, Sunol R. Expectations as determinants of patient satisfaction: concepts, theory and evidence. *Int J Qual Health Care*. 1995;7:127–141.
  36. Jose W. Geurts, Paul C. Willems MD, Craig Lockwood, Maarten van Kleef MD, Jos Kleijnen, Carmen Dirksen. Patient expectations for management of chronic non-cancer pain: A systematic review . *Health Expect* 2017 Dec;20(6):1201-1217.doi: 10.1111/hex.12527. Epub 2016 Dec 23.
  37. Josianna Schwan, Joseph Scalfani, Vivianne L. Tawfik. Chronic Pain Management in the Elderly. *Anesthesiol Clin*. 2019 September ; 37(3): 547–560. doi:10.1016/j.anclin.2019.04.012.
  38. Hilmer SN, Gnjidic D. Prescribing for frail older people. *Aust Prescr*. 2017 Oct;40(5):174-178. doi: 10.18773/austprescr.2017.055. Epub 2017 Oct 3. PMID: 29109600.
  39. Reid MC, Eccleston C, Pillemer K. Management of chronic pain in older adults. *BMJ* 2015;350:h532.
  40. Taveggia G, Villafañe JH, Vavassori F, Lecchi C, Borboni A, Negrini S. Multimodal treatment of distal sensorimotor polyneuropathy in diabetic patients: a randomized clinical trial. *J Manipulative Physiol Ther*. 2014 May;37(4):242-52. doi: 10.1016/j.jmpt.2013.09.007. Epub 2014 Mar 20.PMID: 24656867.
  41. VanDolah HJ, Bauer BA, Mauck KF . Clinicians’ Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. *Mayo Clin Proc*. 2019 Sep;94(9):1840-1851. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.003. Epub 2019 Aug 22.PMID: 31447137.
  42. Abdulla A, Adams N, Bone M, Elliott AM, Gaffin J, Jones D, Knaggs R, Martin D, Sampson L, Schofield P; Guidance on the management of pain in older people. *British Geriatric Society. Age Ageing*. 2013 Mar;42 Suppl 1:i1-57. doi: 10.1093/ageing/afs200. PMID: 23420266.
  43. E. Dent et al. Physical frailty: icfsr international clinical practice guidelines for identification and management *J Nutr Health Aging*. 2019;23(9):771-787