

## L'agopuntura per il sollievo dal dolore

- **Supraanee Niruthisard, MD, FRCAT**, Department of Anesthesiology, Pain Management Research Unit, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand
- **QiufuMa, PhD**, Center of Systems Physiology and Bioelectronic Medicine, School of Life Sciences, Westlake University, Hangzhou, China
- **Vitaly Napadow, PhD LAc**, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Charlestown, USA. Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Charlestown, USA

L'agopuntura, una terapia non farmacologica che fa parte della medicina tradizionale dell'Asia orientale, ha dimostrato di essere benefica per il controllo del dolore (25,30) e per la riduzione dell'infiammazione (26,29). L'agopuntura viene eseguita inserendo attraverso la pelle aghi sterili e sottili in punti specifici chiamati agopunti, seguiti da una stimolazione manuale, elettrica (elettroagopuntura) o termica applicata all'ago. In genere, sono gli agopuntori o medici appositamente formati e autorizzati che attuano il trattamento di agopuntura ai pazienti affetti da dolore. Sebbene l'agopuntura sia praticata in tutto il mondo, sono state segnalate differenze interculturali nel modo in cui viene praticata (1). Gli effetti collaterali attribuiti all'agopuntura sono di solito lievi e caratterizzati prevalentemente da ematomi del sito di puntura (32). Le complicanze dell'agopuntura sono state attribuite a una preparazione inadeguata del terapeuta e includono infezioni causate dall'uso di aghi non sterili e lesioni agli organi interni o al midollo spinale dovute a una tecnica di puntura non corretta. Occorre prestare attenzione ai pazienti con disturbi emorragici, portatori di pacemaker o in stato di gravidanza. Le indicazioni più comuni per l'agopuntura applicata ai pazienti con dolore cronico sono lombalgia, depressione, ansia, cefalea, artrite, insonnia, dolore al collo e spalla congelata. Esistono diversi ostacoli che limitano l'implementazione dell'agopuntura nella pratica clinica

generale. Queste sfide includono le conoscenze e gli atteggiamenti dei medici nei confronti dell'agopuntura, le preferenze dei pazienti e fattori esterni come le politiche organizzative e la mancanza di risorse. Tuttavia, gli studi sul rapporto costo-efficacia dell'agopuntura per alleviare il dolore, che includono misure di qualità della vita, si sono generalmente dimostrati promettenti (8,24,33), suggerendo che una più ampia applicabilità è giustificata. La ricerca sull'agopuntura risale a molti decenni fa e la solida base di ricerca a sostegno degli effetti clinici e meccanici della terapia con agopuntura per il dolore continua a essere migliorata dalla ricerca in corso.

### Ricerca clinica e integrazione

Sono stati pubblicati numerosi studi randomizzati e controllati (RCT) sull'agopuntura per diverse condizioni di dolore cronico. Uno studio recente ha riportato i dati di oltre 20.000 pazienti affetti da dolore muscoloscheletrico non specifico, osteoartrite, cefalea cronica o dolore alla spalla. Questo studio ha dimostrato che l'agopuntura vera era superiore sia all'agopuntura sham (placebo) che ai controlli senza agopuntura, anche se la differenza tra agopuntura vera e sham era minima (30). È interessante notare che l'agopuntura sham si è dimostrata più efficace di una pillola placebo per il dolore, suggerendo che sono necessarie

ulteriori ricerche sui meccanismi specifici dell'agopuntura per informare meglio la progettazione di controlli placebo per l'agopuntura (10,30).

Per esempio, un fattore importante nei controlli dell'agopuntura è la penetrazione cutanea, che si è rivelata in grado di fornire un migliore sollievo dal dolore rispetto agli aghi sham non penetranti o ai controlli placebo senza aghi (18). Inoltre, alcuni studi clinici sull'agopuntura hanno dimostrato che il sollievo dal dolore può persistere per mesi e persino per un anno intero dopo la terapia (19). Sebbene l'agopuntura da sola sia efficace per alcune condizioni di dolore, recenti evidenze hanno dimostrato che la combinazione dell'agopuntura con altre terapie, come l'analgia farmacologica controllata dal paziente (3), i programmi terapeutici secondo la scala analgesica (12), il training riabilitativo (34), la moxibustione e la coppettazione (36), possono portare a risultati migliori riducendo il dosaggio dei farmaci, migliorando il sollievo dal dolore e prevenendo la transizione verso il dolore cronico. Pertanto, l'agopuntura dovrebbe essere considerata come un efficace intervento non farmacologico per il dolore e rappresenta una ragionevole opzione di riferimento.

### Ricerca fisiologica e traslazionale sull'uomo

Nell'uomo sono stati osservati effetti fisiologici in risposta all'agopuntura, sia nel sito dell'ago che a distanza maggiore. Molte di queste risposte fisiologiche sono rilevanti per l'esperienza del dolore nei pazienti con dolore cronico. Le tecniche di ecografia e di imaging ottico hanno rilevato che il flusso sanguigno è elevato localmente nel punto in cui viene inserito l'ago, con aumenti graduali quando l'ago viene inserito più in profondità e stimolato manualmente (27), come avviene comunemente per molte tecniche di agopuntura clinica. La connessione con il sistema nervoso e, in ultima analisi, con la funzione cerebrale, può derivare dall'inserimento dell'ago in e attraverso gli strati profondi e superficiali della fascia, che è il sottile involucro di tessuto connettivo che circonda e mantiene in posizione ogni organo e musco-

lo (11). La risposta cerebrale alla stimolazione dell'agopuntura, utilizzando tecniche come la risonanza magnetica funzionale (fMRI), ha rilevato che la stimolazione dell'ago può avere un impatto sull'attività di molte aree cerebrali deputate all'elaborazione delle emozioni e della cognizione, non solo sulle aree cerebrali che rispondono al tatto (9), contribuendo potenzialmente all'applicabilità dell'agopuntura per alleviare il dolore, che è un'esperienza multidimensionale. Studi di tomografia a emissione di positroni (PET) hanno osservato come l'agopuntura aumenti il legame dei recettori delle endorfine nelle aree cerebrali deputate all'elaborazione delle emozioni (7), a sostegno di un'ampia ricerca di base sulla modulazione dell'agopuntura degli oppioidi "endogeni" del cervello. Tuttavia, l'agopuntura è un intervento complesso e occorre considerare anche gli effetti non legati all'agopuntura. Anche la fiducia dei pazienti nella terapia e la forte relazione paziente-medico possono aiutare l'agopuntura a ridurre il dolore, il che è stato studiato analizzando l'attività cerebrale dei pazienti e degli agopuntori in concomitanza con la fMRI a iperscansione (4). Un numero crescente di studi ha ora incorporato l'imaging cerebrale negli studi clinici longitudinali sull'agopuntura, rafforzando il ruolo della plasticità cerebrale nella riduzione del dolore da parte dell'agopuntura (20) e il legame con i neurotrasmettitori inibitori nel cervello (21).

Questi studi suggeriscono che l'agopuntura è una forma specifica di una classe crescente di terapie di neuromodulazione (23), che si rivolge ai nervi periferici, con chiari effetti sul cervello, riducendo in ultima analisi l'intensità e l'interferenza del dolore.

### Ricerca scientifica di base

La ricerca sugli animali ha studiato molteplici meccanismi dell'agopuntura. L'agopuntura può produrre una riduzione locale del dolore attraverso il rilascio di molecole come l'adenosina nel sito di agopuntura (5). Altri meccanismi includono i) l'attivazione di circuiti inibitori spinali locali, ii) circuiti sovraspinali che producono un'inibizione discendente e iii) il rilascio periferico e/o centrale di peptidi oppioidi endogeni e di

altri mediatori chimici, tutti in grado di sopprimere la trasmissione del dolore (6,22,35). Anche gli studi sugli animali forniscono un forte sostegno alla presenza di specificità dei punti di puntura, in particolare per esiti e parametri di stimolazione specifici (14,15). Studi pionieristici della fine degli anni '70 dimostrano che l'agopuntura attiva specifiche vie del sistema nervoso autonomo per modulare la motilità gastrointestinale, in modo dipendente dalla regione del corpo (13,28). Studi più recenti hanno identificato un gruppo di neuroni sensoriali necessari all'elettroagopuntura a bassa intensità per modulare l'asse antinfiammatorio vagale-surrene; inoltre, la distribuzione spaziale di queste fibre nervose è in grado di prevedere i punti di puntura efficaci e non efficaci per la stimolazione (15), una scoperta potenzialmente importante per l'applicazione dell'agopuntura per l'infiammazione e il dolore cronici.

Gli studi sugli animali possono anche spiegare perché gli studi clinici sull'agopuntura umana affrontano sfide multifattoriali nel progettare un adeguato controllo placebo con agopuntura sham. Molti stili di agopuntura tradizionale richiedono l'inserimento dell'ago a una profondità tale da provocare dolore, intorpidimento o pesantezza, con probabile attivazione dei neuroni sensoriali che innervano i tessuti fasciali profondi (6,11,18). Tuttavia, anche l'epidermide cutanea superficiale e i follicoli piliferi contengono una fitta rete neurale e l'inserimento dell'ago in questo strato può modulare il dolore (2,17). Pertanto, i controlli di agopuntura sham comunemente utilizzati, in cui gli aghi con punta smussata non penetrano nella pelle ma sembrano farlo e producono una sensazione di puntura acuta, possono attivare questa rete neurale superficiale, portando potenzialmente a un sollievo dal dolore e a risultati migliori rispetto alle pillole placebo (vedi sopra). Quindi, il campo di ricerca sull'agopuntura trarrebbe beneficio dalla ricerca meccanicistica nella progettazione di un controllo placebo veramente inerte. Tuttavia, la ricerca clinica futura potrebbe anche prendere in considerazione disegni di sperimentazione più pragmatici, per esempio conducendo confronti testa a testa con altre terapie convenzionali.

## Bibliografia

1. Chant B, Dieberg G, Madison J. Cross-cultural differences in acupuncture: A review. *Aust J Acupunct Chinese Med* 2016; 10:12-8. <https://hdl.handle.net/1959.11/19702>.
2. Chen L-Z, Wang X-Y, Zhang X-N, Wan H-Y, Su Y-S, He W, Xie Y-K, Jing X-H. Electroacupuncture and moxibustion-like stimulation relieves inflammatory muscle pain by activating local distinct layer somatosensory afferent fibers. *Front Neurosci* 2021; 15:695152. doi: 10.3389/fnins.2021.695152.
3. Deng D, Xu F, Wang Y, Ma L, Zhang T, Zhao W, Chen X. Efficacy of acupuncture combined with patient-controlled analgesia in the treatment of acute pain after back surgery: A meta-analysis. *Pain Res Manag* 2022 (4):1-14. Article ID 2551591. doi: 10.1155/2022/2551591.
4. Ellingsen DM, Isenburg K, Jung C, Lee J, Gerber J, Mawla I, Sclocco R, Jensen KB, Edwards RR, Kelley JM, Kirsch I, Kaptchuk TJ, Napadow V. Dynamic brain-to-brain concordance and behavioral mirroring as a mechanism of the patient-clinician interaction. *Sci Adv* 2020;6:eabc1304. doi: 10.1126/sciadv.abc1304.
5. Goldman N, Chen M, Fujita T, Xu Q, Peng W, Liu W, Jensen TK, Pei Y, Wang F, Han X, Chen J-F, Schnermann J, Takano T, Bekar L, Tieu K, Nedergaard M. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nat Neurosci* 2010;13:883-8. 10.1038/nn.2562.
6. Han JS. Acupuncture analgesia: areas of consensus and controversy. *Pain* 2011;152:S41-S48. 10.1016/j.pain.2010.10.012.
7. Harris RE, Zubieta JK, Scott DJ, Napadow V, Gracely RH, Clauw DJ. Traditional Chinese acupuncture and placebo (sham) acupuncture are differentiated by their effects on mu-opioid receptors (MORs). *Neuroimage* 2009;47:1077-85. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.083>.
8. Herman PM, Poindexter BL, Witt CM, Eisenberg DM. Are complementary therapies and integrative care cost-effective? A systematic review of economic evaluations. *BMJ Open*. 2012 Sep 3;2(5): e001046. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001046. PMID: 22945962; PMCID: PMC3437424.
9. Huang W, Pach D, Napadow V, Park K, Long X, Neumann J, Maeda Y, Nierhaus T, Liang F, Witt CM. Characterizing acupuncture stimuli using brain imaging with fMRI—a systematic review and meta-analysis of the literature. *PLoS One* 2012;7:e32960. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032960>.
10. Kaptchuk TJ, Stason WB, Davis RB, Legedza AR, Schnyer RN, Kerr CE, Stone DA, Nam BH, Kirsch I, Goldman RH. Sham device v inert pill: randomized controlled trial of two placebo treatments. *BMJ*. 2006 Feb 18;332(7538):391-7. doi: 10.1136/bmj.38726.603310.55. Epub 2006 Feb 1. PMID: 16452103.
11. Langevin HM, Churchill DL, Wu J, Badger GJ, Yandow JA, Fox JR, Krag MH. Evidence of connective tissue involvement in acupuncture. *Faseb J* 2002;16:872-4. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0925fje>.
12. Li D-H, Su Y-F, Fan H-F, Guo N, Sun C-X. Acupuncture combined with three-step analgesic drug therapy for treatment of cancer pain: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Evid-based Complement Altern Med*. 2021; 2021, Article ID 5558590, 12 pages. doi: 10.1155/2021/5558590.
13. Li YQ, Zhu B, Rong PJ, Ben H, Li YH. Neural mechanism of acupuncture-modulated gastric motility. *World J Gastroenterol* 2007;13:709-16. doi: 10.3748/wjg.v13.i5.709.
14. Liu S, Wang ZF, Su YS, Ray RS, Jing XH, Wang YQ, Ma Q. Somatotopic organization and intensity dependence in driving distinct NPY-expressing sympathetic pathways by electroacupuncture. *Neuron* 2020;108:436-50. 10.1016/j.neuron.2020.07.015.
15. Liu S, Wang Z, Su Y, Qi L, Yang W, Fu M, Jing X, Wang Y, Ma Q. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis. *Nature* 2021;598:641-5. 10.1038/s41586-021-04001-4.
16. Ma Q. Somatotopic organization of autonomic reflexes by acupuncture. *Curr Opin Neurobiol* 2022;76:102602. 10.1016/j.conb.2022.102602.

17. Ma Q. A functional subdivision within the somatosensory system and its implications for pain research. *Neuron* 2022;110:749-69. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.12.015>.
18. MacPherson H, Vertosick E, Lewith G, Linde K, Sherman KJ, Witt CM, Vickers AJ; on behalf of the Acupuncture Trialists Collaboration. Influence of control group on effect size in trials of acupuncture for chronic pain: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e93739. doi: 10.1371/journal.pone.0093739. PMID: 24705624; PMCID: PMC3976298.
19. MacPherson H, Vertosick EA, Foster NE, Lewith G, Linde K, Sherman KJ, Witt CM, Vickers AJ. The persistence of the effects of acupuncture after a course of treatment: A meta-analysis of patients with chronic pain. *Pain* 2017;158:784-93. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000747. PMID: 27764035; PMCID: PMC5393924.
20. Maeda Y, Kim H, Kettner N, Kim J, Cina S, Malatesta C, Gerber J, McManus C, Ong-Sutherland R, Mezzacappa P, Libby A, Mawla I, Morse LR, Kaptschuk TJ, Audette J, Napadow V. Rewiring the primary somatosensory cortex in carpal tunnel syndrome with acupuncture. *Brain* 2017;140:914-27. doi: 10.1093/brain/awx015. PMID: 28334999; PMCID: PMC5837382.
21. Mawla I, Ichesco E, Zöllner HJ, Edden RAE, Chenevert T, Buchtel H, Bretz MD, Sloan H, Kaplan CM, Harte SE, Mashour GA, Clauw DJ, Napadow V, Harris RE. Greater somatosensory afference with acupuncture increases primary somatosensory connectivity and alleviates fibromyalgia pain via insular  $\gamma$ -aminobutyric acid: A Randomized Neuroimaging Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jul;73(7):1318-1328. doi: 10.1002/art.41620. Epub 2021 May 31. PMID: 33314799.
22. Mayer DJ. Biological mechanisms of acupuncture. *Prog Brain Res.* 2000; 122:457-77. doi: 10.1016/s0079-6123(08)62157-3. PMID: 10737077.
23. Napadow V. When a white horse is a horse: Embracing the (obvious?) overlap between acupuncture and neuromodulation. *J Altern Complement Med* 2018;24:621-3. <http://doi.org/10.1089/acm.2018.29047>.
24. Nicolian S, Butel T, Gambotti L, Durand M, Filipovic-Pierucci A, Mallet A, Kone M, Durand-Zaleski I, Dommergues M. Cost effectiveness of acupuncture versus standard care for pelvic and low back pain in pregnancy: A randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2019;14: e0214195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214195>.
25. Nielsen A, Dusek JA, Taylor-Swanson L, Tick H. Acupuncture therapy as an evidenced-based nonpharmacologic strategy for comprehensive acute pain care: The Academic Consortium Pain Task Force White Paper Update. *Pain Med* 2022; 23:1582-612. doi: 10.1093/pm/pnac056. PMID: 35380733; PMCID: PMC9434305.
26. Pavlov VA, Tracey KJ. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. *Nat Neurosci* 2017; 20:156-66. <https://doi.org/10.1038/nn.4477>.
27. Sandberg M, Lundeberg T, Lindberg LG, Gerdle B. Effects of acupuncture on skin and muscle blood flow in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol* 2003;90:114-9. <https://doi.org/10.1007/s00421-003-0825-3>.
28. Sato A. Neural mechanisms of autonomic responses elicited by somatic sensory stimulation. *Neurosci Behav Physiol* 1997;27:610-21. doi: 10.1007/bf02463910. PMID: 9353786.
29. Ulloa L. Electroacupuncture activates neurons to switch off inflammation. *Nature* 2021;598:573-4. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02714-0>.
30. Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, Sherman KJ, Irnich D, Witt CM, Linde K; Acupuncture Trialists' Collaboration. Acupuncture for chronic pain: Update of an individual patient data meta-analysis. *J Pain.* 2018 May;19(5):455-474. doi: 10.1016/j.jpain.2017.11.005. Epub 2017 Dec 2. PMID:29198932; PMCID: PMC5927830.
31. Wang H, Yang G, Wang S, Zheng X, Zhang W, Li Y. The most treated acupuncture indications in the United States: A cross-sectional study. *Am J Chin Med.* 2018 Oct 9:1-33. doi: 10.1142/S0192415X18500738. PMID: 30298749.
32. Witt CM, Pach D, Brinkhaus B, Wruck K, Tag B, Mank S, Willich SN. Safety of acupuncture: results of a prospective observational study with 229,230 patients and introduction of a medical information and consent form. *Forsch Komplementmed.* 2009 Apr;16(2):91-7. doi: 10.1159/000209315. Epub 2009 Apr 9. PMID: 19420954.
33. Woods B, Manca A, Weatherly H, Saramago P, Sideris E, Giannopoulou, Rice S, Corbett M, Vickers A, Bowes M, MacPherson H, Sculpher M. Cost-effectiveness of adjunct nonpharmacological interventions for osteoarthritis of the knee. *PLoS ONE* 2017;12: e0172749. doi: 10.1371/journal.pone.0172749.
34. Zhan J, Wei X, Tao C, Yan X, Zhang P, Chen R, Dong Y, Chen H, Liu J, Lu L (2022) Effectiveness of acupuncture combined with rehabilitation training vs. rehabilitation training alone for post-stroke shoulder pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med.* 2022; 9:947285. doi: 10.3389/fmed.2022.947285.
35. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol* 2008;85:355-75. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.05.004.
36. Zhou Q, Shenyu W, Zhu H, Hu Y, Liu Y, Yang H, Zeng S, Chai S, Li J, Tao M. Acupuncture and moxibustion combined with cupping for the treatment of post-herpetic neuralgia A meta-analysis. *Medicine* 2021;100:31(e26785). doi: 10.1097/MD.00000000000026785.

## Reviewers

- Richard Harris, PhD, Professor, Chronic Pain and Fatigue Research Center, Department of Anesthesiology, University of Michigan, United States
- Xianghong Jing, PhD, Professor, Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, China
- Claudia Witt, MD, MBA, Professor Dr Med, The Institute for Complementary and Integrative Medicine, University of Zurich and University Hospital Zurich, Switzerland
- Ian Gilron, MD, MSc, FRCPC, Professor, Clinical Pain Research, the Center of Neuroscience Studies, Queen's University in Kingston, Ontario, Canada