

DOLORE DACC AGGIORNAMENTI CLINICI



Organo ufficiale dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore



Dal 1976 impegnata nello studio e nella cura del dolore



ORGANO UFFICIALE DELL'ASSOCIAZIONE
ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

N. 4/2023 - Online: dicembre 2023

Comitato scientifico: il Consiglio Direttivo AISD

Direttore responsabile: Giustino Varrassi

Coordinamento editoriale: Lorenza Saini

Grafica e impaginazione: Osvaldo Saverino

Trimestrale

Prima Reg. Trib. dell'Aquila n. 335/97

Seconda Reg. Trib. dell'Aquila n. 571 del 18/12/2007

Associazione Italiana Studio del Dolore

Sede legale: Via Tacito, 7 - 00193 Roma

info@aisd.it - www.aisd.it

© Copyright 2023 Associazione Italiana Studio del Dolore

05

Dall'European Journal of Pain

Dolore e malattia di Parkinson: Meccanismo attuale e aggiornamenti sulla gestione

Frederic J. F. Viseux, Arnaud Delval, Martin Simoneau, Luc Defebvre

22

Anno Mondiale contro il Dolore 2023

Schede informative (seconda parte)

53

50° anniversario della fondazione della IASP

54

Come nacquero la International Association for the Study of Pain e l'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore nel racconto di Paolo Procacci

56

46° Congresso nazionale AISD 2023

Galleria fotografica

62

Gli abstract premiati

70

Premio Carlo Alberto Pagni e Premio Ischia per tesi sul dolore

86

Notizie e convegni



47° Congresso Nazionale

Associazione Italiana per lo Studio del Dolore



47°

CONGRESSO NAZIONALE

AISD

ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LO STUDIO DEL DOLORE

SEGRETERIA SCIENTIFICA



AISD
Associazione Italiana
per lo studio
del dolore onlus

www.aisd.it - info@aisd.it



PROVIDER ECM
E AGENZIA ORGANIZZATIVA

 **PLANNING**

Planning Congressi Srl

Tel. 051300100

Project Manager:

Ramona Cantelli: r.cantelli@planning.it

Contatti Sponsor:

Cristina Uzzo: c.uzzo@planning.it

www.planning.it



19-21 SETTEMBRE 2024

CENTRO CONGRESSI - GIOVANNI XXIII - BERGAMO

Dolore e malattia di Parkinson: Meccanismo attuale e aggiornamenti sulla gestione

Frederic J. F. Viseux^{1,2} | Arnaud Delval³ | Martin Simoneau^{4,5} | Luc Defebvre⁶

¹Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur, Hôpital Jean Bernard, Valenciennes, France

²Université Polytechnique Hauts-de-France, LAMIH, CNRS, UMR 8201, Valenciennes, France

³U1172 Lille Neurosciences & Cognition, CHU Lille, Neurophysiological Department, Lille University, Lille, France

⁴Département de Kinésiologie, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec, Canada

⁵Centre Interdisciplinaire de Recherche en Réadaptation et Intégration Sociale (CIRRS) du CIUSSS de la Capitale Nationale, Québec, Canada

⁶U1172 Lille Neurosciences & Cognition, CHU Lille, Movement Disorders Department, Lille University, Lille, France

Autore corrispondente:

Frederic J. F. Viseux, Université Polytechnique Hauts-de-France, LAMIH, CNRS, UMR 8201, F-59313 Valenciennes, Francia.
Email: viseux-f@ch-valenciennes.fr

Abstract

L'obiettivo di questa revisione completa è stato quello di fornire una panoramica del dolore nella malattia di Parkinson (PD), identificando le diverse caratteristiche cliniche e i potenziali meccanismi e presentando alcuni dati sulla valutazione e la gestione del dolore nella PD. La malattia di Parkinson è una malattia degenerativa e progressiva multifocale, che può influenzare il processo del dolore a più livelli. Il dolore nel PD ha un'eziologia multifattoriale, con un processo dinamico basato sull'intensità del dolore, sulla complessità dei sintomi, sulla fisiopatologia del dolore e sulla presenza di comorbidità. Infatti, il dolore nel PD risponde al concetto di dolore multimorfico, che può evolvere in relazione ai diversi fattori, siano essi legati alla malattia e alla sua gestione. La comprensione dei meccanismi sottostanti aiuterà a orientare le scelte terapeutiche. Fornendo un supporto scientifico utile ai clinici e agli operatori sanitari coinvolti nella gestione del PD, lo scopo di questa revisione è stato quello di portare suggerimenti pratici e prospettive cliniche sullo sviluppo di un approccio multimodale guidato da un intervento clinico multidisciplinare attraverso una combinazione di approcci farmacologici e riabilitativi, per gestire il dolore e migliorare la qualità di vita delle persone con PD.

1 | INTRODUZIONE

La malattia di Parkinson (PD) è uno dei più comuni disturbi neurologici degenerativi, caratterizzato da anomalie motorie e non motorie (Archibald et al., 2013). La perdita di neuroni dopaminergici nella pars compacta della substantia nigra (Lees et al., 2009) modifica le funzioni dei gangli della base, in particolare del putamen, coinvolto nel controllo della stazione eretta (Magrinelli et al., 2016; Takakusaki, 2017), della performance in termini di movimento (Desmurget & Turner, 2008), dell'apprendimento motorio (Doyon et al., 2009; Obeso et al., 2009) e del controllo motorio (Ferrazzoli et al., 2018; Takakusaki, 2017). Di conseguenza, il quadro clinico

della malattia è dominato dai tipici disturbi motori, dopamina-dipendenti, tra cui acinesia, rigidità, tremore a riposo, disturbi posturali e dell'andatura (Ferrazzoli et al., 2018; Konczak et al., 2009). Questi pazienti sviluppano anche disturbi più complessi, meno rispondenti alla dopamina: disturbi dell'andatura, dell'equilibrio e della postura, che contribuiscono in larga misura al deficit motorio e al rischio di cadute (Doherty et al., 2011) e incidono direttamente sulla loro qualità di vita (Mirelman et al., 2019). Tra i sintomi motori, quelli derivanti da disturbi del controllo posturale sono complessi. Sono principalmente a carico di vie non dopaminergiche, e non sono del tutto compresi (Rinalduzzi et al., 2015; Viseux, Delval, et al., 2020). Oltre ai disturbi motori, sono comuni segni e sintomi non motori, classificati

come autonomici, neuropsichiatrici e sensoriali (Bayulkem & Lopez, 2001; Park & Stacy, 2009; Simuni & Sethi, 2008).

Il dolore cronico colpisce l'85% delle persone con PD precoce/moderata (Silverdale et al., 2018). Può comparire in qualsiasi momento della malattia e può essere presente prima della diagnosi (fase prodromica) (Tolosa et al., 2007). Si manifesta in diverse parti del corpo e sono stati descritti diversi tipi di dolore. Una meta-analisi condotta da Thompson et al. (2017) ha rilevato che: (1) la soglia generale del dolore è più bassa nei soggetti affetti da PD, il che indica una maggiore sensibilità al dolore, (2) il dolore sopra soglia è più basso nella PD, (3) le soglie di dolore anormali nei soggetti con PD durante lo stato OFF sono significativamente ridotte, ma non completamente normalizzate durante lo stato ON prodotto dai farmaci dopaminergici e (4) le soglie di dolore anormali non sono significativamente influenzate dalla gravità dei sintomi, dalla durata della malattia, dal sesso o dall'età.

Infatti, il dolore nel PD comporta una complessa fisiopatologia e può essere direttamente correlato alla malattia o essere il risultato di una patologia secondaria causata dalla malattia stessa. Di conseguenza, non è stato raggiunto un consenso sulla classificazione del dolore nel PD e la classificazione proposta segue generalmente l'eziologia del dolore (Beiske et al., 2009; Defazio et al., 2008; Hanagasi et al., 2011; Nègre-Pagès et al., 2008). Sebbene sia stata dimostrata una relazione tra PD e dolore, non c'è nemmeno alcun consenso sui meccanismi del dolore nel PD (Fil et al., 2013; Rana et al., 2013; Truini et al., 2013; Wasner & Deuschl, 2012). Il dolore nel PD è un processo dinamico con un'eziologia multifattoriale (Martinez Martin & Ray Chaudhuri, 2018), la cui gestione dovrebbe seguire approcci multimodali attraverso una combinazione di farmaci e interventi non farmacologici, in base all'intensità del dolore, alla complessità dei sintomi, alla fisiopatologia del dolore e alle comorbidità (Cuomo et al., 2019).

L'argomento sembra essere particolarmente complesso a causa delle difficoltà di valutazione del dolore, della molteplicità delle caratteristiche cliniche e della questione relativa alla scelta della strategia terapeutica più appropriata.

L'obiettivo principale di questa revisione completa è stato quello di fornire una panoramica del dolore nei pazienti con PD, identificando le diverse caratteristiche cliniche e i potenziali meccanismi. La seconda parte del documento presenta alcuni dati sulla valutazione e sulla gestione del dolore nel PD. Infine, questa revisione mira a fornire un supporto scientifico e suggerimenti pratici utili per i clinici e gli operatori sanitari coinvolti nella gestione del dolore nel PD, un problema comune ma trascurato. Questo potrebbe potenzialmente portare prospettive cliniche rilevanti per lo sviluppo di strategie di intervento per gestire il dolore e contribuire a migliorare la qualità di vita delle persone con PD.

1.1 | Caratteristiche cliniche del dolore nel PD

Il dolore nei pazienti con PD ha un'eziologia multifattoriale (Martinez-Martin & Ray Chaudhuri, 2018), con un processo dinamico basato sull'intensità del dolore, sulla complessità dei sintomi, sulla fisiopatologia del dolore e sulla presenza di comorbidità (Cuomo et al., 2019). Il dolore nocicettivo dovuto a un danno tissutale che porta all'attivazione dei nocicettori, il dolore neuropatico dovuto a una lesione o a una malattia del sistema nervoso somatosensoriale e il dolore nociplastico derivante da una disfunzione del sistema nervoso centrale senza alcuna evidenza di lesione potrebbero essere proposti come diversi meccanismi di dolore nella PD, in accordo con l'Associazione internazionale per lo studio del dolore (IASP) (Loeser & Treede, 2008). Inoltre, il dolore nel PD risponde anche al concetto di dolore multimorfo che si riferisce alla possibilità di adottare più forme contemporaneamente e di

cambiare forma (Lemaire et al., 2019). Questo tipo di dolore può effettivamente evolvere, in relazione ai diversi fattori, siano essi legati alla malattia e alla sua gestione. La comprensione dei meccanismi sottostanti aiuterà a orientare le scelte terapeutiche.

1.2 | Dolore nocicettivo

Il dolore nocicettivo descrive "il dolore derivante dall'attivazione dei nocicettori" (Loeser & Treede, 2008). Fino al 90% del dolore riferito nella PD è di tipo muscoloscheletrico, solitamente descritto come dolore e crampi nei muscoli o nelle sedi articolari in diverse regioni del corpo (Ferini-Strambi et al., 2018; Lin et al., 2016). Il dolore muscoloscheletrico è contemporaneamente la conseguenza di rigidità, acinesia e anomalie posturali (Truini et al., 2013). Tra le condizioni dolorose muscoloscheletriche, sono state segnalate deformità spinali, lombalgia, artralgia e dolore alla spalla (osservato precocemente nell'evoluzione della malattia), compresa la capsulite della spalla congelata o capsulite adesiva (Kim & Jeon, 2013), che spesso porta a diagnosi errate e a trattamenti sbagliati (Stamey & Jankovic, 2008).

La regione lombare è maggiormente coinvolta nel dolore muscoloscheletrico e la prevalenza della lombalgia è superiore al 50% nei pazienti con PD. Questa elevata prevalenza di lombalgia cronica nella PD, che è da due a tre volte superiore rispetto ai soggetti di controllo di pari età (Broetz et al., 2007; Ozturk & Kocer, 2018), può essere causata da cambiamenti nella postura durante il decorso della malattia o da un'attività neuromuscolare asimmetrica che causa un carico articolare eccessivo (Etchepare et al., 2006). Le deformazioni posturali, come l'anterocollo, la camptocormia, la sindrome di Pisa, la scoliosi e le deformazioni striatali di mani e piedi, rappresentano altre fonti di dolore nocicettivo nella PD. Queste anomalie posturali possono essere presenti, in alcuni casi, già nelle fasi iniziali della malattia e progredire fino a stadi avanzati con conse-

guente dolore significativo, grave disabilità, scarsa qualità di vita (Pandey & Gara, 2016) e riduzione del controllo dell'equilibrio (Viseux, Delval, et al., 2020).

Con il progredire della PD, aumentano le anomalie muscolo-scheletriche, con conseguente aumento della frequenza e della gravità del dolore (Stamey & Jankovic, 2008). Sebbene i disturbi muscolo-scheletrici siano un'importante fonte di comorbidità spesso sono sottotrattati nei pazienti con PD (Stamey & Jankovic, 2008).

1.3 | Dolore neuropatico

Secondo la tassonomia dell'Associazione internazionale per lo studio del dolore (Loeser & Treede, 2008), il dolore neuropatico è definito come "dolore che insorge come conseguenza diretta di una lesione o di una malattia che colpisce il sistema somatosensoriale". La diagnosi definitiva di dolore neuropatico richiede una lesione dimostrabile o una malattia sottostante che soddisfi i criteri diagnostici neurologici stabiliti (Finnerup et al., 2016; Loeser & Treede, 2008). Il dolore neuropatico è generalmente descritto come un dolore lancinante o bruciante, si irradia direttamente lungo il decorso di una radice nervosa spinale e può essere associato a disfunzioni sensoriali e/o motorie. I segni clinici includono perdita di sensibilità, dolore spontaneo e ipersensibilità (Attal et al., 2008). Il dolore neuropatico radicolare è per lo più indotto da anomalie posturali e da deformazioni della colonna vertebrale nella PD che causano la compressione e l'irritazione della radice sensoriale o del ganglio della radice dorsale di un nervo spinale. I pazienti con neuropatia periferica descrivono una perdita della sensazione tattile, della propriocezione e della sensibilità termica (Azhar et al., 2010). In questo contesto, la neuropatia periferica si traduce spesso in un'alterazione funzionale specifica, come un ridotto controllo posturale e un aumento del rischio di caduta (Stolze et al., 2004).

La prevalenza della neuropatia periferica nei pazienti con PD varia dal 37,8 al 55% (Adewusi et al., 2018; Park et al., 2017), maggiore rispetto ai controlli di pari età (Onofrij et al., 2009). Romagnolo et al. (2018) hanno osservato una prevalenza del 30,2% di neuropatia periferica nei pazienti trattati con somministrazione orale di levodopa e del 42,1% in quelli trattati con somministrazione di levodopa per infusione intestinale. I casi di neuropatia periferica associati alla levodopa orale erano per lo più caratterizzati da una neuropatia assonale lentamente progressiva che coinvolgeva selettivamente le fibre sensoriali, mentre i casi di neuropatia periferica associati alla somministrazione di levodopa per infusione intestinale mostravano un'insorgenza acuta o subacuta nel 35,7% dei casi e spesso coinvolgevano sia le componenti motorie che sensoriali del sistema nervoso periferico.

È noto che il catabolismo della levodopa è associato alla carenza di vitamina B12 e ad un'elevata omocisteina sierica (Andreasson et al., 2017), nonché a livelli elevati di acido metilmalonico sierico (precursore della vitamina B12), che sono stati correlati positivamente con la scala del dolore da neuropatia in pazienti affetti da PD con neuropatia periferica (Park et al., 2017). La degenerazione dei nervi sensoriali di piccolo diametro e il deposito di α -sinucleina fosforilata nei nervi cutanei sensoriali e autonomici si verificano nella fase iniziale dei pazienti affetti da PD (Donadio et al., 2014; Wang et al., 2013). Questo danno ai nervi periferici induce risposte strutturali e funzionali persistenti e disadattive nel sistema somatosensoriale, caratterizzate da velocità e ampiezze di conduzione anomale (Azhary et al., 2010). Sebbene la patogenesi rimanga incerta, sembrano essere coinvolti diversi meccanismi distinti, tra cui la neurodegenerazione di componenti selezionati del sistema nervoso periferico, l'effetto infiammatorio periferico o iatrogeno delle terapie dopaminergiche con carenza di vitamina B12.

1.4 | Dolore nociplastico

La tassonomia IASP distingue il dolore nociplastico dal dolore nocicettivo e dal dolore neuropatico. Il dolore nociplastico è definito come "dolore risultante da un'alterazione della nocicezione nonostante la mancanza di chiare prove di un danno tissutale attuale o potenziale che provochi l'attivazione dei nocicettori periferici o di prove di malattia o lesione del sistema somatosensoriale che causi il dolore" (Kosek et al., 2016; Loeser & Treede, 2008; Marques et al., 2019). Le condizioni di dolore nociplastico sono dovute ad alterazioni dell'elaborazione nocicettiva, probabilmente nel sistema nervoso centrale, come ad esempio l'aumento della capacità di eccitazione centrale e/o la diminuzione dell'inibizione centrale, spesso definita sensibilizzazione centrale.

Diverse strutture danneggiate nella PD, come i nuclei del rafe, l'ipotalamo, la materia grigia periaqueduttale e il locus coeruleus, svolgono un ruolo chiave nel controllo del segnale del dolore. Diversi studi neurofisiologici e di neuroimaging, che hanno esaminato le risposte cerebrali al dolore in pazienti con PD in fase iniziale, hanno rivelato un'ipersensibilità al dolore (Thompson et al., 2017), una soglia del dolore più bassa (Prell, 2018) e una diminuzione dell'ampiezza dei potenziali evocati laser senza abolizione delle risposte a favore di una perdita di funzione (Lin et al., 2016; Tinazzi et al., 2009). Tuttavia, Lin et al. (2016) hanno riscontrato che i pazienti con ampiezze anomale dei potenziali di calore di contatto presentavano anche una diminuzione della densità delle fibre C intraepidermiche, il che depone a favore di un meccanismo neuro-patologico più che di un meccanismo nociplastico, sebbene entrambi possano essere coinvolti. Alcuni studi che valutano la percezione del dolore hanno riportato che le soglie nocicettive soggettive ed oggettive sono più basse in individui con PD, anche se provano dolore (Brefel Courbon et al., 2013; Slaoui et al., 2007). Inoltre, le soglie nocicettive soggettive si

abbassano preferenzialmente dal lato più colpito dalla malattia (Djaldetti et al., 2007), mentre tornano alla soglia normale dopo la somministrazione di levodopa (Brefel Courbon et al., 2013; Slaoui et al., 2007). In effetti, i modelli di attivazione cerebrale nella PD in stato-off rivelano un'attività maggiore di alcune strutture cerebrali coinvolte nel controllo del dolore, come la corteccia prefrontale omolaterale, la corteccia insulare omolaterale e la corteccia cingolata anteriore controlaterale, rispetto ai soggetti di controllo (Brefel Courbon et al., 2005). Questa iperattivazione predomina nei circuiti nocicettivi, responsabili della componente affettiva ed emotiva del dolore. Altri sistemi neurotrasmettitoriali potrebbero essere coinvolti nella modulazione delle informazioni nocicettive nella PD (Chudler & Dong, 1995; Pertovaara, 2006). In effetti, studi sperimentali su animali suggeriscono l'esistenza di un'interazione tra i recettori noradrenergici α_2 e i recettori dopaminergici D2 dello striato, che sarebbero coinvolti nella modulazione della nocicezione (Pertovaara, 2006). In questo contesto, la somministrazione di duloxetina, un inibitore della ricaptazione della noradrenalina e della serotonina, ridurrebbe significativamente i punteggi del dolore clinico nella PD (Djaldetti et al., 2007). Infine, potrebbe essere coinvolto anche il sistema oppioide, con alte concentrazioni di recettori oppioidi nei gangli della base, in particolare nel nucleo caudato, nel putamen e nel globo pallido (Chudler & Dong, 1995).

Questi risultati hanno suggerito un meccanismo di elaborazione del dolore centrale alterato e un'integrazione anomala tra il sistema dolorifico e quello motorio (Suppa et al., 2017), che portano a sintomi di dolore cronico nel PD.

1.5 | Classificazione del dolore

Ci sono stati diversi tentativi di classificare il dolore nella PD. La classificazione del dolore più comunemente utilizzata proposta da Ford (Ford, 1998) clas-

sifica il dolore correlato alla PD in cinque gruppi: dolore muscoloscheletrico, dolore da distonia, dolore neuropatico, dolore centrale e dolore da acatisia. Sebbene gran parte del dolore nella PD sia direttamente correlato alla malattia, una proporzione di dolore è indipendente dalla PD. Pertanto, Nègre-Pagès et al. (2008) e successivamente Mylius et al. (2015) hanno suggerito una prima distinzione tra dolore correlato alla PD e dolore non correlato alla PD. Il dolore correlato alla PD soddisfa i seguenti criteri: (1) dolore che si manifesta insieme al primo sintomo motorio, (2) dolore che si manifesta/aggrava durante la fase "Off" della malattia, (3) dolore che si verifica contemporaneamente alla discinesia coreica e (4) dolore migliorato dal trattamento dopaminergico (Chaudhuri et al., 2006; Quinn et al., 1986; Thompson et al., 2017). Inoltre, il dolore correlato alla PD può essere suddiviso in dolore direttamente correlato, cioè non attribuito ad alcun altro problema di salute, e dolore indirettamente correlato, ad esempio il dolore causato da un'altra malattia ma aggravato dalla PD (Nègre-Pagès et al., 2008). Per quanto riguarda il dolore non correlato alla PD, si tratta di un dolore che non è né causato né aggravato dalla malattia (Mylius et al., 2015). In una stessa entità di malattia, il dolore può essere causato da meccanismi diversi, per cui la diagnosi e il trattamento non sono guidati dall'eziologia, ma piuttosto dal meccanismo (Attal et al., 2008). Wasner e Deuschl (2012) hanno originariamente proposto il dolore neuropatico e nocivo come principali descrittori meccanicistici. Successivamente, Marques et al. (Marques et al., 2019) hanno proposto il dolore nociplastico come terzo descrittore meccanicistico. Infine, Mylius, Möller, et al. (2021) e Mylius, Perez Lloret, et al. (2021) hanno proposto una classificazione basata sui meccanismi per differenziare il dolore correlato alla PD da quello non correlato alla PD, prima di suddividerlo in tre tipi di dolore secondo i descrittori meccanicistici (nocicettivo, neuropatico e nociplastico) come menzionato sopra (Figura 1).

CHRONIC PAIN IN PARKINSON'S DISEASE

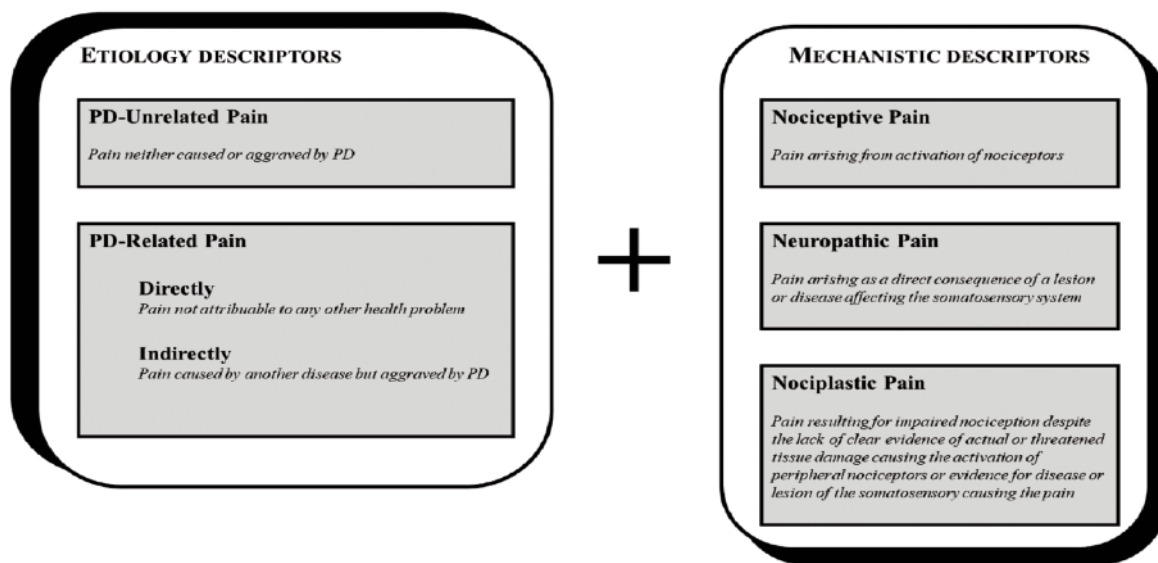


FIGURA 1 Panoramica della classificazione del dolore cronico nella malattia di Parkinson.

1.6 | Fisiopatologia del dolore nella PD

La PD è una malattia degenerativa e progressiva multifocale e potrebbe influenzare il processo del dolore a più livelli. La neurodegenerazione dei nocicettori (Reichling & Levine, 2011), la denervazione cutanea nelle biopsie cutanee (Nolano et al., 2017) o la ridotta densità di fibre nervose non mielinizzate (Kanda et al., 1996) supportano l'ipotesi di un contributo del sistema nervoso periferico nella presenza di alcuni tipi di dolore nella PD. Anomalie nell'elaborazione nocicettiva associate a ridotti livelli di dopamina nei gangli basali evidenziano un'alterazione dei meccanismi centrali del dolore (Chudler & Dong, 1995).

1.7 | Il ruolo delle vie dopaminergiche discendenti nella modulazione del dolore

La modulazione discendente del dolore è mediata principalmente da vie monoaminergiche, tra cui le proiezioni discendenti mediate da dopamina, noradrenalina e serotonina (Benarroch, 2008; Lopez Alvarez et al., 2018). Nell'ambito di questa rassegna, ci concentriamo solo sulla discussione delle vie dopaminergiche discendenti.

I neuroni dopaminergici provengono principalmente dal cervello medio, compresa l'area tegmentale ventrale, la substantia nigra e l'ipotalamo (Wood, 2008). Nel cervello esistono otto vie della dopamina (Li et al., 2019). Alcune di esse, tra cui le vie mesolimbiche, mesocorticali e nigrostriali, sono coinvolte in modo differenziato nelle proiezioni ascendenti (Björklund & Dunnett, 2007) e sono correlate alla cognizione della ricompensa e alla regolazione delle funzioni motorie (Ashby et al., 2015; Narayanan et al., 2013). Oltre a queste proiezioni ascendenti, alcuni gruppi di cellule dopaminergiche, sono coinvolti nelle vie discendenti e svolgono un ruolo critico nella regolazione della funzione locomotoria (Sharple et al., 2014) e nella modulazione del dolore (Abdallah et al., 2015; Li et al., 2019).

Nei soggetti con PD, la degenerazione dopaminergica nella substantia nigra pars compacta potrebbe determinare un'alterata attivazione del "sistema discendente del dolore del tronco encefalico" che porta a un'anomala integrazione del dolore e del controllo motorio nel midollo spinale (Hagelberg et al., 2002; Magnusson & Fisher, 2000; Martikainen et al., 2005; Pertovaara et al., 2004; Scott et al., 2006). Il sistema dopaminergico centrale esercita un effetto inibitorio sugli stimoli provocati dal dolore, come

dimostrano le risposte neuronali della substantia nigra nei ratti durante gli stimoli nocivi (Chudler & Dong, 1995). Inoltre, gli stimoli dolorosi nelle scimmie anestetizzate hanno evocato una depressione dell'attività dei neuroni dopaminergici nigrostriatali, occasionalmente seguita da un'attivazione di rimbalzo (Schultz, 2007). Le prove a sostegno del ruolo della dopamina nel dolore sono fornite anche dalla disfunzione del sistema dopaminergico in altre condizioni dolorose ((Wood, 2008), tra cui la sindrome della bocca che brucia (Hagelberg et al., 2003), la fibromialgia (Wood et al., 2007) e la sindrome delle gambe a riposo (Allen, 2004; Allen et al., 2009). Altri report hanno dimostrato, in passato, un effetto analgesico della levodopa in altre cause di dolore, come il dolore da herpes zoster (Kernbaum & Hauchecorne, 1981), metastasi ossee (Dickey & Minton, 1972) e polineuropatia diabetica simmetrica dolorosa (Ertas et al., 1998).

Il ruolo del sistema dopaminergico nella fisiopatologia del dolore rimane poco chiaro. In primo luogo, diversi studi hanno riportato che la L-Dopa riduce la percezione del dolore con un innalzamento della soglia soggettiva del dolore da freddo, una diminuzione dell'intensità del dolore e una riduzione delle iperattivazioni cerebrali indotte dalla stimolazione sperimentale del dolore (Brefel-Courbon et al., 2005; Gerdelat-Mas et al., 2007; Nebe & Ebersbach, 2009; Schestatsky et al., 2007). Tuttavia, l'apomorfina, un agonista della dopamina, non ha modificato la soglia del dolore o le attivazioni cerebrali indotte dalla stimolazione del dolore (Dellapina et al., 2011). In secondo luogo, alcuni risultati di studi di imaging hanno suggerito l'esistenza di una rete di alterazioni regionali cerebrali specificamente associate al dolore (Brefel Courbon et al., 2013; Polli et al., 2016). Più precisamente, Polli et al. (2016) hanno evidenziato il contributo delle aree frontali, pre-frontali e insulari nella modulazione nocicettiva e nella disconnessione accumbens-ippocampo, in individui con PD e dolore persistente. Si ritiene che la matrice del dolore sia

responsabile dell'elaborazione corticale e dell'esperienza cosciente del dolore (Apkarian et al., 2005; Garcia-Larrea et al., 2003; Iannetti et al., 2005; Tracey & Mantyh, 2007) e che la maggior parte delle aree corticali che contribuiscono alla matrice del dolore, bersagliate da proiezioni dopaminergiche, abbiano un ruolo nella nocicezione (Braz et al., 2005; Tashev et al., 2001). Studi su animali e sull'uomo hanno indicato che i neuroni dopaminergici sono attivati da stimoli nocicettivi acuti (Brischoux et al., 2009; Budygin et al., 2012; Paparella et al., 2020; Scott et al., 2006) e che la risposta dopaminergica è alterata durante il dolore cronico (Wood et al., 2007). A questo proposito, utilizzando la tomografia a emissione di positroni, (Wood et al. 2007) hanno dimostrato che i soggetti sani di controllo rilasciavano dopamina nei gangli della base durante lo stimolo doloroso, rispetto ai soggetti con fibromialgia che non la rilasciavano. Allo stesso modo Paparella et al. (2020), utilizzando tecniche neurofisiologiche, hanno dimostrato che la stimolazione dolorosa fasica e tonica induce un aumento progressivo e specifico della frequenza di ammiccamento spontaneo, un affidabile biomarcatore non invasivo dell'attività dopaminergica centrale (Agostino et al., 2008; Karson et al., 1984), senza modificare il ciclo di recupero della frequenza dell'ammiccamento, riflettendo indirettamente un aumento del tono dopaminergico centrale. Hanno inoltre mostrato una correlazione inversa tra le variazioni della frequenza dell'ammiccamento spontaneo individuale e la percezione soggettiva del dolore, confermando le anomalie nella percezione del dolore osservate in condizioni patologiche umane caratterizzate da una riduzione del tono dopaminergico centrale, come la PD (Defazio et al., 2008; Gong et al., 2020; Truini et al., 2013). Nel complesso, questi risultati forniscono prove sul ruolo della dopamina nella nocicezione e suggeriscono che l'attività dopaminergica possa essere coinvolta nella modulazione del dolore. Nel PD, è stato osservato un aumento dell'attivazione indotta dal

dolore dell'insula destra, del prefrontale e dell'ACC sinistra nel periodo "off", ma un'attivazione ridotta nelle stesse aree corticali è stata osservata nello stato "on" della terapia (Brefel-Courbon et al., 2005). Nel complesso, questi risultati supportano l'ipotesi che nella PD le alterazioni delle vie dopaminergiche mesolimbiche e mesocorticali influenzino l'attivazione della matrice del dolore, portando infine a un'anomala integrazione corticale del controllo motorio del dolore.

In conclusione, le alterazioni della funzione dopaminergica con diminuzione della dopamina e riduzione dell'inibizione dopaminergica (Allen et al., 2009) possono contribuire a diverse condizioni di dolore cronico (Hagelberg et al., 2003; Jääskeläinen et al., 2001; Wood et al., 2007), compresa la malattia di Parkinson (Hagelberg et al., 2004; Wood, 2008). L'equilibrio complessivo tra facilitazione e inibizione del dolore mediato da queste vie dopaminergiche contribuisce alla modulazione del dolore top-down.

1.8 | Il ruolo dei gangli della base nella nocicezione e nel dolore

I gangli della base (BG) sono composti dallo striato (nucleo caudato, putamen e nucleo accumbens), dal globo pallido, dal nucleo subtalamico e dalla substantia nigra (Yelnik, 2008), tutti coinvolti nell'elaborazione neurale di segnali motori, cognitivi ed emotivi. L'integrazione multisensoriale implica il BG (Nagy et al., 2006), poiché questa struttura contribuisce all'esecuzione motoria (Herrero et al., 2002). Il BG riceve input da tutte le aree corticali (tra cui corteccia mediale e orbitale, prefrontale, dorsolaterale, premotoria e motoria, corteccia sensorimotoria e parietale) e dal talamo (Borsook et al., 2010). Le vie efferenti dei BG proiettano alle aree del lobo frontale attraverso il talamo, comprese le aree prefrontali, premotorie e motorie supplementari. Pertanto, il circuito somatosensoriale dei BG altera le attività cor-

ticali coinvolte nell'esecuzione motoria, nella previsione, nell'attenzione e nell'apprendimento (Herrero et al., 2002).

I segnali nocicettivi possono raggiungere i BG attraverso input diretti o indiretti provenienti dalla corteccia somatosensoriale, dalla porzione mediale le posteriore del talamo, dall'area parabrachiale, dai nuclei del rafe, dal collicolo superiore, dall'ipotalamo e dall'amigdala (Chudler & Dong, 1995). Successivamente, i BG elaborano le informazioni nocicettive. Di conseguenza, il circuito sensoriale BG contribuisce a scalare e adattare le risposte motorie per evitare comportamenti nocicettivi (Blanchet & Brefel-Courbon, 2018). Poiché i BG sono coinvolti nell'integrazione delle informazioni tra le regioni corticali e talamiche ed in particolare, nella maggior parte degli aspetti della produzione del dolore, tra cui la dimensione sensoriale discriminativa, emotiva/affettiva, cognitiva del dolore e la modulazione del dolore (Chudler & Dong, 1995), i BG svolgono un ruolo chiave nelle manifestazioni comportamentali del dolore cronico (Borsook et al., 2010). I loop disfunzionali cortico-BG-talamici possono contribuire al mantenimento del dolore cronico (Borsook et al., 2010). I pazienti affetti da PD presentano una patologia dei BG che può essere importante nella presentazione clinica del dolore centralizzato (Ford, 1998). Nei pazienti affetti da PD con dolore centrale, le misure elettrofisiologiche delle vie del dolore sono normali, ma si osserva un'iperalgia a stimoli ripetitivi, attenuata dalla L-dopa (Schestatsky et al., 2007). Dato che il dolore attiva le regioni cerebrali coinvolte nei sistemi di gratificazione (Becerra et al., 2001) e che il dolore cronico può essere una sindrome da deficit dei circuiti di gratificazione (Comings & Blum, 2000), la modulazione della dopamina può avere importanti possibilità di trattamento del dolore (Cheon et al., 2009; Schestatsky et al., 2007).

1.9 | Gestione del dolore nel PD: un approccio multimodale

Un approccio multimodale guidato da un intervento clinico multidisciplinare attraverso una combinazione di approcci farmacologici e riabilitativi (Geroïn et al., 2020) sarebbe una strategia più appropriata per gestire il dolore nel PD.

1.10 | Approcci farmacologici

Come già detto, l'evidenza clinica suggerisce un ruolo centrale della neurotrasmissione dopaminergica nella modulazione della percezione del dolore e dell'analgesia (Jarcho et al., 2012). Poiché la carenza di dopamina potrebbe alterare la trasmissione di stimoli potenzialmente dannosi dalle strutture periferiche a quelle centrali attraverso cambiamenti nella soglia del dolore (Nolano et al., 2017), l'ottimizzazione del trattamento con levodopa e altri agonisti dopaminergici può essere giustificata e sembra essere il primo passo farmacologico nella gestione del dolore legato alla PD (Gandolfi et al., 2017; Rukavina et al., 2019).

Uno dei farmaci più comunemente utilizzati nella PD è una combinazione di farmaci che comprende Carbidopa e Levodopa. La carbidopa è descritta come un inibitore della decarbossilasi che impedisce alla levodopa di scomporsi prima di raggiungere il cervello, consentendo così una dose inferiore di levodopa. La levodopa è un precursore della dopamina che viene convertito in dopamina nel SNC dall'enzima aromatico l-aminoacido decarbossilasi, noto anche come DOPA decarbossilasi.

Anche altri agenti dopaminergici, come la rotigotina, hanno mostrato effetti potenziali nel trattamento del dolore. La rotigotina è un agonista dei recettori dopaminergici con attività attraverso i recettori da D1 a D5, nonché in siti adrenergici e serotoninergici selezionati (Stockwell et al., 2009). L'uso della roti-

gotina ha dimostrato un miglioramento della gravità media del dolore (Rascol et al., 2016), della funzione motoria mattutina e dei disturbi del sonno notturno in pazienti con PD con un controllo insoddisfacente dei sintomi motori mattutini (Trenkwalder et al., 2011). Inoltre, sono stati riportati miglioramenti per altre misure di efficacia non motorie, tra cui una scala Likert standard del dolore (che misura qualsiasi tipo di dolore), i punteggi totali e di dominio della Non-Motor Symptoms Scale (NMSS), il punteggio totale della forma breve del Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) a 8 voci e il punteggio totale della Nocturnal Akinesia, Dystonia and Cramps (NADCS) (Trenkwalder et al., 2011).

Un'altra terapia antiparkinsoniana, la safinamide, ha sia proprietà dopaminergiche, ossia l'inibizione altamente selettiva e reversibile della monoamino ossidasi B, sia proprietà non dopamimetiche, ossia il blocco selettivo dei canali del sodio e la modulazione dei canali del calcio, con conseguente inibizione dell'eccessivo rilascio di glutammato (Fabbri et al., 2015). I risultati di alcuni studi hanno mostrato effetti positivi della safinamide sul dolore (Cattaneo et al., 2017, 2018; Geroïn et al., 2020; Santos Garcia et al., 2021).

Il dolore nel PD è spesso associato alle fluttuazioni motorie e al loro esaurimento, e la sua intensità può anche fluttuare durante il giorno (Tinazzi et al., 2006). Il dolore si presenta più frequentemente nei pazienti durante i periodi "off", il che è correlato a una bassa attività dopaminergica nel nucleo striato (Witjas et al., 2002).

In questo contesto, l'obiettivo dell'ottimizzazione degli agenti dopaminergici è quello di ridurre al minimo i periodi di "OFF" e di diminuire la percezione del dolore (Chen et al., 2017). Tuttavia, la levodopa aumenta la soglia del dolore per la stimolazione nocicettiva acuta (Antonini et al., 2018; Gandolfi et al., 2017; Rukavina et al., 2019).

Una volta ottimizzata la terapia dopaminergica nei

pazienti con dolore correlato alla PD, occorre valutare e trattare i restanti sintomi del dolore (Gandolfi et al 2017; Rukavina et al., 2019) e utilizzare altri agenti farmacologici. Tra questi, i farmaci anti-infiammatori non steroidei come l'ibuprofene e il diclofenac (Buhmann et al., 2020), gli oppioidi e i farmaci simili agli oppioidi come l'ossicodone, la morfina, il tramadolo e la codeina (Freo et al. 2018, Geroin et al, 2019; Rukavina et al, 2019; Trenkwalder et al., 2015), gli inibitori della cicloossigenasi-2 (Buhmann et al., 2020) o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina come la duloxetine (Djaldetti et al., 2007). Ad esempio, il tapentadolo è un analgesico orale ad azione centrale con proprietà oppioidi e noradrenergiche combinate, che lo rendono potenzialmente adatto a un'ampia gamma di condizioni di dolore, in particolare quando è presente una componente di dolore neuropatico (Freo et al., 2019). In uno studio retrospettivo che ha valutato gli effetti di un trattamento di 6 mesi con tapentadolo in pazienti affetti da PD, Freo et al. (2018) hanno evidenziato una significativa riduzione dell'intensità del dolore, associata a un miglioramento dei sintomi di ansia e depressione e della qualità di vita.

Infine, i trattamenti localizzati come le iniezioni di tossina botulinica possono essere un utile complemento o alternativa ai trattamenti sistemici sopra menzionati, riducendo l'iperattività neuromuscolare (Bruno et al., 2016; Tassorelli et al., 2014). e può esercitare effetti analgesici diretti (Sim, 2011).

In conclusione, dopo aver ottimizzato la terapia dopaminergica, è stato suggerito di affrontare il trattamento del dolore nei pazienti con PD eseguendo una corretta diagnosi meccanicistica (Mylius, Möller, et al., 2021 & Mylius, Perez Lloret, et al. 2021). Una diagnosi precisa, che permetta di differenziare la componente nocicettiva, neuropatica e nociplastica del dolore, potrebbe migliorare il trattamento farmacologico del dolore.

1.11 | Approcci non farmacologici

1.11.1 | Stimolazione cerebrale profonda

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) del nucleo subtalamico (STN) è un trattamento efficace utilizzato da tempo per trattare i sintomi motori della PD (Benabid et al., 2009). È noto che la STN-DBS produce miglioramenti motori e influenza una serie di sintomi non motori, tra cui il dolore legato alla PD (Cury et al., 2014). Le regioni cerebrali responsabili dell'elaborazione centrale del dolore sono correlate negativamente con l'efficacia della STN-DBS nel migliorare l'intensità del dolore e il dolore da freddo indotto, il che significa che maggiore è l'influenza della STN su queste aree, minore è il miglioramento del dolore spontaneo o indotto dopo l'intervento chirurgico (Cury et al., 2016). Da un punto di vista anatomico e funzionale, il STN viene comunemente segmentato in sottoregioni sensorimotorie, associative e limbiche sulla base della sua connessione all'interno di circuiti paralleli ganglio basale-talamocorticali (Aziz & Pereira, 2021). Il STN è un piccolo nucleo con fibre proiettanti verso entrambe le divisioni pallidali e la substantia nigra e utilizza il neurotrasmettitore eccitatorio glutammato per mediare la sua funzione (Mavridis et al., 2013). Nella PD, la perdita dell'inibizione esterna del Globus Pallidus sul STN culmina con un'attività di alto livello in questo nucleo, che porta ai distinti disturbi motori riscontrati nella PD. L'erogazione di impulsi elettrici ad alta frequenza al STN dorsolaterale attraverso la DBS interferisce con il funzionamento del STN e ne riduce l'output, alleviando i sintomi (effetto ortodromico). Oltre alla diminuzione dell'output del STN, la DBS modula le fibre di passaggio e i terminali afferenti, compresi quelli provenienti dalla corteccia (effetto antidromico). La stimolazione delle fibre in entrata potrebbe attivare antidromicamente diverse aree corticali in modo retrogrado, portando a effetti

diffusi ed eterogenei nei siti distali (Li et al., 2014). Pertanto, l'STN può rappresentare un bersaglio efficace per la modulazione dei circuiti dei gangli della base che influenzano l'elaborazione e la percezione del dolore nella PD. La STN-DBS può indurre cambiamenti diffusi nel metabolismo del glucosio nelle regioni corticali cerebrali sensomotorie, associative e limbiche, comprese quelle responsabili dell'elaborazione del dolore (Hilker et al., 2004). Inoltre, la STN-DBS è associata a una riduzione delle risposte emodinamiche corticali cerebrali al calore nocivo nella corteccia somatosensoriale primaria e nell'insula in pazienti con dolore centrale (Dellapina et al., 2012). In una delle più ampie serie di pazienti con PD valutati per il dolore, la STN-DBS ha migliorato il McGill Pain Questionnaire consentendo una valutazione multidimensionale del dolore (Pellaprat et al., 2014). Modulando i circuiti sensomotori dei BG, la stimolazione cerebrale profonda dei nuclei subtalami è un trattamento efficace per i sintomi motori dei soggetti con PD avanzato (Krack et al., 2003). La stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico altera le connessioni subtalamo-pallido-talamiche, riducendo la percezione del dolore (Kim et al., 2008). È stato suggerito che la stimolazione cerebrale profonda moduli l'elaborazione del dolore nei pazienti affetti da PD modificando la via laterale del dolore associata alla discriminazione sensoriale del dolore (Dellapina et al., 2012; Pellaprat et al., 2014). Inoltre, interagisce con la via mediale del dolore associata alla dimensione affettiva e motivazionale del dolore (Pellaprat et al., 2014). Altri studi neurofisiologici o di neuroimmagine sostengono un effetto positivo della STN-DBS per alleviare il dolore: la percezione termica, compromessa nella PD, è migliorata una volta attivata la stimolazione (Maruo et al., 2011). Esistono anche prove che la DBS moduli l'attivazione della matrice del dolore durante le stimolazioni meccaniche nocicettive. Utilizzando la fMRI, sono state osservate differenze nell'attivazione di S1

e del talamo nei pazienti che hanno ottenuto un sollievo dal dolore quando la stimolazione è stata attivata (Di Marzio et al., 2019).

Recentemente, i dati combinati di una coorte prospettica a lungo termine di pazienti affetti da PD con STN-DBS hanno mostrato che (1) la connessione tra il volume di tessuto attivato e una rete distribuita di regioni cerebrali sensoriali (cioè, corteccia prefrontale, insulare e cingolata e giro postcentrale) era inversamente correlata con il miglioramento dell'intensità del dolore e (2) la forza della connessione con la rete supplementare dell'area motoria è correlata positivamente con il miglioramento della soglia motoria e del dolore (Cury et al., 2020). Questi dati suggeriscono che il modello di connessione tra la regione stimolata e una specifica area corticale cerebrale potrebbe essere responsabile, in parte, del successo del controllo dei sintomi motori e del dolore da parte dell'STN-SDB nella PD.

I pazienti affetti da PD hanno una prevalenza del dolore più elevata e soglie del dolore abbastanza normali rispetto ai controlli e le aree sovraspinali coinvolte nel processo nocicettivo sono, nel complesso, iperattivate. La stimolazione cerebrale profonda migliora l'intensità del dolore e diminuisce la sensibilità al dolore da freddo e, in parte, l'entità di questo cambiamento avviene attraverso l'attivazione antidromica della SMA (un'area correlata all'analgesia) ed è associata ad evitare l'attivazione delle aree dei circuiti sensoriali sottocorticali/corticali (Cury et al., 2020).

1.11.2 | Approcci riabilitativi

La riabilitazione è la procedura più comunemente utilizzata per trattare i disturbi del movimento nelle persone con PD (Abbruzzese et al., 2016), fornendo benefici clinicamente importanti, in particolare per la deambulazione e l'equilibrio (Abbruzzese et al., 2016; Smania et al., 2010).

Sebbene gli approcci riabilitativi siano spesso utilizzati per migliorare i sintomi motori nella PD, questi approcci hanno rivelato alcuni benefici soprattutto nel miglioramento del dolore muscoloscheletrico (Buhmann et al., 2017; Reuter et al., 2011). Attraverso uno studio randomizzato e controllato su 90 pazienti affetti da PD, Reuter et al. (2011) hanno confrontato gli effetti della camminata, del nordic walking (ovvero la camminata con due bastoncini appositamente progettati per far lavorare la parte superiore del corpo, impegnare più muscoli e aumentare l'intensità dell'esercizio di camminata) e dei programmi di flessibilità e rilassamento. In questo studio è stato dimostrato che i gruppi di persone che camminano hanno avuto una maggiore riduzione dell'intensità del dolore rispetto ai programmi di flessibilità e rilassamento e hanno portato a una diminuzione del numero di pazienti con dolore al collo, all'anca e all'articolazione sacroiliaca.

Sono state proposte diverse teorie per spiegare i meccanismi di riduzione del dolore dovuti alla riabilitazione. Tra queste, l'attivazione dei meccanismi di controllo dell'andatura, l'azione inibitoria e l'attivazione degli oppioidi endogeni (Law & Sluka, 2017). Gli esercizi di rilassamento muscolare e la camminata regolare possono migliorare la flessibilità e ridurre le sensazioni di dolore associate ai sintomi motori (Gandolfi et al., 2017). Inoltre, l'esercizio fisico può promuovere la neuroplasticità nelle persone con PD, con cambiamenti neuroplastici osservati in seguito a camminata/corsa su tapis roulant (Fisher et al., 2013) ed esercizi di equilibrio (Sehm et al., 2014). Gli esercizi possono anche promuovere cambiamenti nei meccanismi anatomici, fisiologici e funzionali del cervello in risposta a cambiamenti nel comportamento o nell'ambiente di una persona (Mattson, 2014); (Petzinger et al., 2013). Gli effetti neurofisiologici dell'esercizio fisico, come la neuroplasticità, il ripristino neurologico e l'attivazione dell'inibizione dopaminergica e non dopaminergica del dolore, fornisco-

no un solido fondamento biologico per l'impiego dell'esercizio fisico nella gestione del dolore (Allen et al., 2015).

Le deformità posturali, tra cui la camptocormia e la sindrome di Pisa, o i disturbi posturali come la discinesia assiale, l'ipotensione ortostatica, i disturbi sensoriali legati all'età e la capacità subottimale di elaborare le informazioni sensomotorie rappresentano complicazioni dolorose nei pazienti con PD. L'instabilità posturale è uno dei segni più comuni e impegnativi, poiché aumenta la frequenza delle cadute (Mak & Pang, 2009). Il circuito sensomotorio del BG svolge un ruolo critico nel controllo posturale.

Dal momento che il BG è ipodopaminergico nella PD, questa condizione altera il controllo posturale (Maetzler et al., 2013). La terapia dopaminergica può contribuire a migliorare il controllo posturale e a ridurre il dolore, alterando la diffusione dei segnali nocicettivi (Jarcho et al., 2012). Tuttavia, alcuni individui affetti da instabilità posturale non rispondono alla terapia dopaminergica (Grimbergen et al., 2009), il che supporta l'ipotesi che siano coinvolti meccanismi non dopaminergici. In effetti, l'instabilità posturale è una complicanza dolorosa, invalidante e resistente ai farmaci della PD. Di fronte a un'alterazione dei meccanismi sensomotori, diversi studi hanno dimostrato l'effetto benefico del feedback sensoriale periferico a livello della pianta del piede per migliorare la stabilità posturale nelle persone con PD (Viseux, Delet et al., 2020). Poiché è la sola e diretta interfaccia tra il corpo e il suolo, i piedi forniscono informazioni sensomotorie cruciali ai meccanismi che controllano le oscillazioni del corpo (Viseux, 2020). Il feedback somatosensoriale derivante dai meccanocettori della pianta del piede e dalle terminazioni dei fusi muscolari all'interno dei muscoli del piede informa il cervello circa la forza esercitata tra la pianta del piede ed il suolo. Inoltre, le afferenze cutanee plantari trasmettono informazioni spaziotemporali cruciali sulle variazioni di pressione e sullo

stiramento cutaneo esercitato sulla pianta del piede (Viseux, 2020). In risposta a questo feedback sensoriale, il sistema neuromuscolare degli arti inferiori evoca risposte posturali correttive (Saeki et al., 2015; Tosovic et al., 2012).

Alcuni studi hanno evidenziato l'importanza del feedback sensoriale periferico applicato alla pianta del piede (Viseux et al., 2018, 2019; Viseux, Martins, et al., 2020) e hanno migliorato i sintomi clinici nei pazienti parkinsoniani, compresa la riduzione dell'instabilità posturale, attraverso la stimolazione della pianta del piede (Brogna & Cauli, 2020; Viseux, Delval, et al., 2020). Data la relazione lineare tra l'intensità del dolore percepito e l'instabilità posturale caratterizzata dalla velocità e dall'ampiezza dello spostamento del centro di pressione (Lihavainen et al.; 2010; Ruhe et al., 2011, 2013), questi risultati offrono nuove prospettive cliniche per lo sviluppo di strategie di intervento per la gestione dell'instabilità posturale e la riduzione del dolore nei pazienti con PD. Infine, diversi approcci complementari, tra cui la terapia del massaggio (Angelopoulou et al., 2020), l'agopuntura (Shulman et al., 2002) o lo yoga (Myers et al., 2019), sono stati studiati per alleviare il dolore nella PD. Questi approcci complementari sono sicuri e ben tollerati e la letteratura attuale, sebbene limitata, suggerisce di includere queste proposte aggiuntive come componente di un approccio multimodale al trattamento del dolore.

2 | CONCLUSIONE

Il dolore è uno dei sintomi non molto comuni nei pazienti con PD, con una fisiopatologia e una gestione complessa. Rappresenta un processo dinamico con una complessa fisiopatologia direttamente correlata alla malattia o secondaria alla malattia stessa. La sua gestione dovrebbe seguire approcci multimodali attraverso una combinazione di interventi farmacologici e non farmacologici, in base all'intensità del

dolore, alla complessità dei sintomi, alla fisiopatologia del dolore e anche alle comorbidità. Fornendo un supporto scientifico utile per i clinici e gli operatori sanitari coinvolti nella gestione del PD, questa rassegna porta suggerimenti pratici e prospettive cliniche sullo sviluppo di strategie di intervento multidisciplinari per gestire il dolore e contribuire a migliorare la qualità della vita delle persone con PD.

Traduzione a cura di Caterina Aurilio

Contributi degli autori

F.J.F.V., A.D. e L.D. si sono occupati della concettualizzazione. F.J.F.V., A.D. e M.B. si sono occupati della metodologia. F.J.F.V., A.D., M.S. e M.B. hanno partecipato alla stesura della bozza originale. F.J.F.V., A.D., M.S. e L.D. hanno contribuito alla stesura, alla revisione e all'editing. Tutti gli autori hanno letto e approvato la versione pubblicata del manoscritto.

Informazioni sul finanziamento

Questa ricerca non ha ricevuto alcun finanziamento esterno.

Dichiarazione sul conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

ORCID

Marc-Henri Louis <https://orcid.org/0000-0002-5438-4332>

Valéry Legrain <https://orcid.org/0000-0002-4744-8596>

ORCID

Frederic J. F. Viseux <https://orcid.org/0000-0002-4141-8716>

BIBLIOGRAFIA

- Abbruzzese, G., Marchese, R., Avanzino, L., & Pelosin, E. (2016). Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22(Suppl 1), S60–S64.
- Abdallah, K., Monconduit, L., Artola, A., Luccarini, P., & Dallel, R. (2015). GABAergic inhibition or dopamine denervation of the A11 hypothalamic nucleus induces trigeminal analgesia. *Pain*, 156, 644–655.
- Adewusi, J. K., Hadjivassiliou, M., Vinagre-Aragon, A., O'Connor, K. R., Khan, A., Grünewald, R. A., & Zis, P. (2018). Peripheral neuropathic pain in idiopathic Parkinson's disease: Prevalence and impact on quality of life; a case controlled study. *Journal of the Neurological Sciences*, 392, 3–7.
- Agostino, R., Bologna, M., Dinapoli, L., Gregori, B., Fabbrini, G., Accornero, N., & Berardelli, A. (2008). Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23, 669–675.
- Allen, N. E., Moloney, N., van Vliet, V., & Canning, C. G. (2015). The rationale for exercise in the management of pain in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 5, 229–239.
- Allen, R. (2004). Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndromes (RLS). *Sleep Medicine*, 5, 385–391.
- Allen, R. P., Connor, J. R., Hyland, K., & Earley, C. J. (2009). Abnormally increased CSF 3-Ortho-methyl-dopa (3-OMD) in untreated restless legs syndrome RLS patients indicates more severe disease and possibly abnormally increased dopamine synthesis. *Sleep Medicine*, 10, 123–128.
- Andreasson, M., Brodin, L., Laffita-Mesa, J. M., & Svenningsson, P. (2017). Correlations between methionine cycle metabolism, COMT genotype, and polyneuropathy in L-Dopa treated Parkinson's disease: A preliminary cross-sectional study. *Journal of Parkinson's Disease*, 7, 619–628.
- Angelopoulou, E., Anagnostouli, M., Chrousos, G. P., & Bougea, A. (2020). Massage therapy as a complementary treatment for Parkinson's disease: A systematic literature review. *Complementary Therapies in Medicine*, 49, 102340.
- Antonini, A., Moro, E., Godeiro, C., & Reichmann, H. (2018). Medical and surgical management of advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 33, 900–908.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, 9, 463–484.
- Archibald, N., Miller, N., & Rochester, L. (2013). Neurorehabilitation in Parkinson disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 110, 435–442.
- Ashby, F. G., Valentin, V. V., & von Meer, S. S. (2015). Differential effects of dopamine-directed treatments on cognition. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 1859–1875.
- Attal, N., Fermanian, C., Fermanian, J., Lanteri-Minet, M., Alchaar, H., & Bouhassira, D. (2008). Neuropathic pain: Are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain*, 138, 343–353.
- Azhary, H., Farooq, M. U., Bhanushali, M., Majid, A., & Kassab, M. Y. (2010). Peripheral neuropathy: Differential diagnosis and management. *American Family Physician*, 81, 887–892.
- Aziz, T., & Pereira, E. A. C. (2021). In S. Standring (Ed.), *Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice* (42nd ed., pp. 503–511). Elsevier.
- Bayulkem, K., & Lopez, G. (2001). Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: Clinical spectrum and classification. *Journal of the Neurological Sciences*, 289, 89–92.
- Becerra, L., Breiter, H. C., Wise, R., Gonzalez, R. G., & Borsook, D. (2001). Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron*, 32, 927–946.
- Beiske, A. G., Loge, J. H., Ronningen, A., & Svensson, E. (2009). Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain*, 141, 173–177.
- Benabid, A. L., Chabardes, S., Mitrofanis, J., & Pollak, P. (2009). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 8, 67–81.
- Benarroch, E. E. (2008). Descending monoaminergic pain modulation: Bidirectional control and clinical relevance. *Neurology*, 71, 217–221.
- Björklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in brain: An update. *Trends in Neurosciences*, 30, 194–202.
- Blanchet, P. J., & Brefel-Courbon, C. (2018). Chronic pain and pain processing in Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 87, 200–206.
- Borsook, D., Upadhyay, J., Chudler, E. H., & Becerra, L. (2010). A key role of the basal ganglia in pain and analgesia—insights gained through human functional imaging. *Molecular Pain*, 6, 27.
- Braz, J. M., Nassar, M. A., Wood, J. N., & Basbaum, A. I. (2005). Parallel “pain” pathways arise from subpopulations of primary afferent nociceptor. *Neuron*, 47, 787–793.
- Brefel-Courbon, C., Ory-Magne, F., Thalamas, C., Payoux, P., & Rascol, O. (2013). Nociceptive brain activation in patients with neuropathic pain related to Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19, 548–552.
- Brefel-Courbon, C., Payoux, P., Thalamas, C., Ory, F., Quélven, L., Chollet, F., Montastruc, J. L., & Rascol, O. (2005). Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: A clinical and positron emission tomography study. *Movement Disorders*, 20, 1557–1563.
- Brischoux, F., Chakraborty, S., Brierley, D. L., & Ungless, M. A. (2009). Phasic excitation of dopamine neurons in ventral VTA by noxious stimuli. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 4894–4899.
- Broetz, D., Eichner, M., Gasser, T., Weller, M., & Steinbach, J. P. (2007). Radicular and non-radicular back pain in Parkinson's disease: A controlled study. *Movement Disorders*, 22, 853–856.
- Brogna, L., & Cauti, O. (2020). Mechanical plantar foot stimulation in Parkinson's disease: A scoping review. *Diseases*, 8, 12.
- Bruno, V. A., Fox, S. H., Mancini, D., & Miyasaki, J. M. (2016). Botulinum toxin use in refractory pain and other symptoms in parkinsonism. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 43, 697–702.
- Budygin, E. A., Park, J., Bass, C. E., Grinevich, V. P., Bonin, K. D., & Wightman, R. M. (2012). Aversive stimulus differentially triggers subsecond dopamine release in reward regions. *Neuroscience*, 201, 331–337.
- Buhmann, C., Kassubek, J., & Jost, W. H. (2020). Management of pain in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 10, S37–S48.
- Buhmann, C., Wrobel, N., Grashorn, W., Freundt, O., Wesemann, K., Diedrich, S., & Bingel, U. (2017). Pain in Parkinson disease: A cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. *Journal of Neurology*, 264, 758–769.
- Cattaneo, C., Barone, P., Bonizzoni, E., & Sardina, M. (2017). Effects of safinamide on pain in fluctuating Parkinson's disease patients: A post-hoc analysis. *Journal of Parkinson's Disease*, 7, 95–101.
- Cattaneo, C., Kulisevsky, J., Tubazio, V., & Castellani, P. (2018). Long-term efficacy of safinamide on Parkinson's disease chronic pain. *Advances in Therapy*, 35, 515–522.
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., Schapira, A. H. V., & National Institute for Clinical Excellence. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *Lancet Neurology*, 5, 235–245.
- Chen, J., & Dashtipour, K. (2017). Parkinson disease. In J. Di Piro, R. Talbert, G. Yee, G. Matzke, B. Wells, & L. Posey (Eds.), *Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach* (10th ed.). McGraw-Hill.
- Cheon, S. M., Park, M. J., Kim, W. J., & Kim, J. W. (2009). Non-motor off symptoms in Parkinson's disease. *Journal of Korean Medical Science*, 24, 311–314.
- Chudler, E. H., & Dong, W. K. (1995). The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*, 60, 3–38.
- Comings, D. E., & Blum, K. (2000). Reward deficiency syndrome: Genetic aspects of behavioral disorders. *Progress in Brain Research*, 126, 325–341.
- Cuomo, A., Crispo, A., Truini, A., Natoli, S., Zanetti, O., Barone, P., & Cascella, M. (2019). Toward more focused multimodal and multidisciplinary approaches for pain management in Parkinson's disease. *Journal of Pain Research*, 12, 2201–2209.
- Cury, R. G., Galhardoni, R., Fonoff, E. T., Dos Santos Ghilardi, M. G., Fonoff, F., Arnaut, D., Myczkowski, M. L., Marcolin, M. A., Bor-Seng-Shu, E., Barbosa, E. R., Teixeira, M. J., & Ciampi De Andrade, D. (2014). Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology*, 83, 1403–1409.
- Cury, R. G., Galhardoni, R., Fonoff, E. T., Perez Lloret, S., Dos Santos Ghilardi, M. G., Barbosa, E. R., Teixeira, M. J., & Ciampi de Andrade, D. (2016). Sensory abnormalities and pain in Parkinson disease and its modulation by treatment of motor symptoms. *European Journal of Pain*, 20, 151–165.
- Cury, R. G., Teixeira, M. J., Galhardoni, R., Silva, V., Iglesias, R., França, C., Arnaut, D., Fonoff, E. T., Barbosa, E. R., & de Andrade, D. C. (2020). Connectivity patterns of subthalamic stimulation influence pain outcomes in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 11, 9.
- Defazio, G., Berardelli, A., Fabbrini, G., Martino, D., Fincati, E., Fiaschi, A., Moretto, G., Abbruzzese, G., Marchese, R., Bonucelli, U., Del Dotto, P., Barone, P., De Vivo, E., Albanese, A., Antonini, A., Canesi, M., Lopiano, L., Zibetti, M., Nappi, G., ... Tinazzi, M. (2008). Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: Evidence from a case-control study. *Archives of Neurology*, 65, 1191–1194.
- Dellapina, E., Gerdelat-Mas, A., Ory-Magne, F., Pourcel, L., Galitzky, M., Calvas, F., Simonetta-Moreau, M., Thalamas, C., Payoux, P., & Brefel-Courbon, C. (2011). Apomorphine effect on pain threshold in Parkinson's disease: A clinical and positron emission tomography study. *Movement Disorders*, 26, 153–157.
- Dellapina, E., Ory-Magne, F., Regragui, W., Thalamas, C., Lazorthes, Y., Rascol, O., Payoux, P., & Brefel-Courbon, C. (2012). Effect of subthalamic deep brain stimulation on pain in Parkinson's disease. *Pain*, 153, 2267–2273.

Desmurget, M., & Turner, R. S. (2008). Testing basal ganglia motor functions through reversible inactivations in the posterior internal globus pallidus. *Journal of Neurophysiology*, 99, 1057–1076.

Dickey, R. P., & Minton, J. P. (1972). Levodopa relief of bone pain from breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 13(286), 843.

DiMarzio, M., Rashid, T., Hancu, I., Fiveland, E., Prusik, J., Gillogly, M., Madhavan, R., Joel, S., Durphy, J., Molho, E., Hanspal, E., Shin, D., & Pilitsis, J. G. (2019). Functional MRI signature of chronic pain relief from deep brain stimulation in Parkinson Disease Patients. *Neurosurgery*, 85, E1043–E1049.

Djaldetti, R., Yust-Katz, S., Kolianov, V., Melamed, E., & Dabby, R. (2007). The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clinical Neuropharmacology*, 30, 201–205.

Doherty, K. M., van de Warrenburg, B. P., Peralta, M. C., Silveira-Moriyama, L., Azulay, J. P., Gershnik, O. S., & Bloem, B. R. (2011). Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 10, 538–549.

Donadio, V., Incensi, A., Leta, V., Giannoccaro, M. P., Scaglione, C., Martinelli, P., Capellari, S., Avoni, P., Baruzzi, A., & Liguori, R. (2014). Skin nerve alpha-synuclein deposits: A biomarker for idiopathic Parkinson disease. *Neurology*, 82, 1362–1369.

Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., LeHéricy, S., & Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural Brain Research*, 199, 61–75.

Ertas, M., Sagduyu, A., Arac, N., Uludag, B., & Ertekin, C. (1998). Use of levodopa to relieve pain from painful symmetrical dia-betic polyneuropathy. *Pain*, 75, 257–259.

Etchepare, F., Rozenberg, S., Mirault, T., Bonnet, A. M., Lecorre, C., Agid, Y., Bourgeois, P., & Fautrel, B. (2006). Back problems in Parkinson's disease: An underestimated problem. *Joint, Bone, Spine*, 73, 298–302.

Fabrizi, M., Rosa, M. M., Abreu, D., & Ferreira, J. J. (2015). Clinical pharmacology review of safinamide for the treatment of Parkinson's disease. *Neurodegenerative Disease Management*, 5, 481–496.

Ferini-Strambi, L., Carli, G., Casoni, F., & Galbiati, A. (2018). Restless legs syndrome and Parkinson disease: A causal relationship between the two disorders? *Frontiers in Neurology*, 9, 551.

Ferrazzoli, D., Orтели, P., Madeo, G., Giladi, N., Petzinger, G. M., & Frazzitta, G. (2018). Basal ganglia and beyond: The interplay between motor and cognitive aspects in Parkinson's disease rehabilitation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 90, 294–308.

Fil, A., Cano-de-la-Cuerda, R., Munoz-Hellin, E., Vela, L., Ramiro-Gonzalez, M., & Fernandez-de-Las-Penas, C. (2013). Pain in Parkinson disease: A review of literature. *Parkinsonism Related Disorders*, 19, 285–294.

Finnerup, N. B., Haroutounian, S., Kamerman, P., Baron, R., Bennett, D. L. H., Bouhassira, D., Cruccu, G., Freeman, R., Hansson, P., Nurmiikko, T., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Serra, J., Smith, B. H., Treede, R. D., & Jensen, T. S. (2016). Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain*, 157, 1599–1606.

Fisher, B. E., Li, Q., Nacca, A., Salem, G. J., Song, J., Yip, J., Hui, J. S., Jakowec, M. W., & Petzinger, G. M. (2013). Treadmill exercise elevates striatal dopamine D2 receptor binding potential in patients with early Parkinson's disease. *NeuroReport*, 24, 509–514.

Ford, B. (1998). Pain in Parkinson's disease. *Clinical Neuroscience*, 5, 63–72.

Freo, U., Furnari, M., & Ori, C. (2018). Effects of tapentadol on pain, motor symptoms and cognitive functions in Parkinson's disease. *Journal of Pain Research*, 11, 1849–1856.

Freo, U., Romualdi, P., & Kress, H. G. (2019). Tapentadol for neuropathic pain: A review of clinical studies. *Journal of Pain Research*, 12, 1537–1551.

Gandolfi, M., Geroin, C., Antonini, A., Smiana, N., & Tinazzi, M. (2017). Understanding and treating pain syndromes in Parkinson's disease. *International Review of Neurobiology*, 134, 827–858.

Garcia-Larrea, L., Frot, M., & Valeriani, M. (2003). Brain generators of laser-evoked potentials: From dipoles to functional significance. *Neurophysiologie Clinique*, 33, 279–292.

Gerdelat-Mas, A., Simonetta-Moreau, M., Thalam, C., Ory-Magne, F., Slaoui, T., Rascol, O., & Brefel-Courbon, C. (2007). Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: A RIII reflex study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78, 1140–1142.

Geroin, C., Di Vico, I. A., Squintani, G., Seggati, A., Bovi, T., & Tinazzi, M. (2020). Effects of safinamide on pain in Parkinson's disease with motor fluctuations: An exploratory study. *Journal of Neural Transmission*, 127, 1143–1152.

Geroin, C., Gandolfi, M., Bruno, V., Smiana, N., & Tinazzi, M. (2016). Integrated approach for pain management in Parkinson disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16, 28.

Gong, S., Xu, M., Tao, Y., Jin, H., Liu, Y., Sun, X., Wang, S., Yang, X., Wang, Y., Yuan, L., & Song, W. (2020). Comparison of subthalamic nucleus and globus pallidus internus deep brain stimulation surgery on Parkinson disease related pain. *World Neurosurgery*, 15, e94–e99.

Grimbergen, Y. A. M., Langston, J. W., Roos, R. A. C., & Bloem, B. R. (2009). Postural instability in Parkinson's disease: The adrenergic hypothesis and the locus coeruleus. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9, 279–290.

Hagelberg, N., Forsell, H., Rinne, J. O., Scheinin, H., Taiminen, T., Aalto, S., Luutonen, S., Nagren, K., & Jääskeläinen, S. (2003). Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. *Pain*, 101, 149–154.

Hagelberg, N., Jääskeläinen, S. K., Martikainen, I. K., Mansikka, H., Forsell, H., Scheinin, H., Hietala, J., & Pertovaara, A. (2004). Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: A review. *European Journal of Pharmacology*, 500, 187–192.

Hagelberg, N., Martikainen, I. K., Mansikka, H., Hinkka, S., Nagren, K., Hietala, J., Scheinin, H., & Pertovaara, A. (2002). Dopamine D2 receptor binding in the human brain is associated with the response to painful stimulation and pain modulatory capacity. *Pain*, 99, 273–279.

Hanagasi, H. A., Akat, S., Gurvit, H., Yazici, J., & Emre, M. (2011). Pain is common in Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 113, 11–13.

Herrero, M. T., Barcia, C., & Navarro, J. M. (2002). Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nervous System*, 18, 386–404.

Hilker, R., Voges, J., Weisenbach, S., Kalbe, E., Burghaus, L., Ghaemi, M., Lehrke, R., Koulousakis, A., Herholz, K., Sturm, V., & Heiss, W. D. (2004). Subthalamic nucleus stimulation restores glucose metabolism in associative and limbic cortices and in cerebellum: Evidence from a FDG-PET study in advanced Parkinson's disease. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 24, 7–16.

Iannetti, G. D., Zambreanu, L., Cruccu, G., & Tracey, I. (2005). Operculoinsular cortex encodes pain intensity at the earliest stages of cortical processing as indicated by amplitude of laser-evoked potentials in humans. *Neuroscience*, 131, 199–208.

Jääskeläinen, S. K., Rinne, J. O., Forsell, H., Tenovu, O., Kaasinen, V., Sonminen, P., & Bergman, J. (2001). Role of the dopaminergic system in chronic pain—a fluorodopa-PET study. *Pain*, 90, 257–260.

Jarcho, J. M., Mayer, E. A., Jiang, Z. K., Feier, N. A., & London, E. D. (2012). Pain, affective symptoms, and cognitive deficits in patients with cerebral dopamine dysfunction. *Pain*, 153, 744–754.

Kanda, T., Tsukagoshi, H., Oda, M., Miyamoto, K., & Tanabe, H. (1996). Changes of unmyelinated nerve fibers in sural nerve in amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Acta Neuropathologica*, 91, 145–154.

Karson, C. N., Burns, R. S., LeWitt, P. A., Foster, N. L., & Newman, R. P. (1984). Blink rates and disorders of movement. *Neurology*, 34, 677–678.

Kernbaum, S., & Hauchecorne, J. (1981). Administration of levodopa for relief of herpes zoster pain. *JAMA*, 246, 132–134.

Kim, H. J., Paek, S. H., Kim, J. Y., Lee, J. Y., Lim, Y. H., Kim, M. R., Kim, D. G., & Jeon, B. S. (2008). Chronic subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson disease. *Journal of Neurology*, 255, 1889–1894.

Kim, Y. E., & Jeon, B. S. (2013). Musculoskeletal problems in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 120, 537–542.

Konczak, J., Corcos, D. M., Horak, F., Poizner, H., Shapiro, M., Tuite, P., Volkmann, J., & Maschke, M. (2009). Proprioception and motor control in Parkinson's disease. *Journal of Motor Behavior*, 41, 543–552.

Kosek, E., Cohen, M., Baron, R., Gebhart, G. F., Mico, J. A., Rice, A. S. C., Rief, W., & Sluka, A. K. (2016). Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*, 157, 1382–1386.

Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., Koudsie, A., Limousin, P. D., Benazzouz, A., Lebas, J. F., Benabid, A. L., & Pollak, P. (2003). Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 349, 1925–1934.

Law, L. F., & Sluka, K. A. (2017). How does physical activity modulate pain? *Pain*, 158, 369–370.

Lees, A. J., Hardy, J., & Revesz, T. (2009). Parkinson's disease. *Lancet*, 373, 2055–2066.

Lemaire, A., George, B., Maindet, C., Burnod, A., Allano, G., & Minello, C. (2019). Opening up disruptive ways of management in cancer pain: The concept of multimorphic pain. *Support Care Cancer*, 27, 3159–3170.

Li, C., Liu, S., Lu, X., & Tao, F. (2019). Role of descending dopaminergic pathways in pain modulation. *Current Neuropharmacology*, 17, 1176–1182.

Li, Q., Qian, Z. M., Arbuthnot, G. W., Ke, Y., & Yung, W. H. (2014). Cortical effects of deep brain stimulation: Implications for pathogenesis and treatment of Parkinson disease. *JAMA Neurology*, 71, 100–103.

Lihavainen, K., Sipilä, S., Rantanen, T., Sihvonen, S., Sulkava, R., & Hartikainen, S. (2010). Contribution of musculoskeletal pain to postural balance in community-dwelling people aged

75years and older. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 65, 990-996.

Lin, C. H., Chao, C. C., Wu, S. W., Hsieh, P. C., Feng, F. P., Lin, Y. H., Chen, Y. M., Wu, R. M., & Hsieh, S. T. (2016). Pathophysiology of small-fiber sensory system in Parkinson's disease: Skin innervation and contact heat evoked potential. *Medicine*, 95, e3058.

Loeser, J. D., & Treede, R. D. (2008). The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain*, 137, 473-477.

Lopez-Alvarez, V. M., Puigdomenech, M., Navarro, X., & Cobiainchi, S. (2018). Monoaminergic descending pathways contribute to modulation of neuropathic pain by increasing-intensity treadmill exercise after peripheral nerve injury. *Experimental Neurology*, 299, 42-55.

Maetzler, W., Domingos, J., Srujiles, K., Ferreira, J. J., & Bloem, B. R. (2013). Quantitative wearable sensors for objective assessment of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28, 1628-1637.

Magnusson, J. E., & Fisher, K. (2000). The involvement of dopamine in nociception: The role of D(1) and D(2) receptors in the dorsolateral striatum. *Brain Research*, 855, 260-266.

Magrinelli, F., Picelli, A., Tocco, P., Federico, A., Roncari, L., Smania, N., Zanette, G., & Tamburin, S. (2016). Pathophysiology of motor dysfunction in Parkinson's disease as the rationale for drug treatment and rehabilitation. *Parkinson's Disease*, 2016, 98328.

Mak, M. K., & Pang, M. Y. (2009). Balance confidence and functional mobility are independently associated with falls in people with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 256, 742-749.

Marques, A., Attal, N., Bouhassira, D., Moisset, X., Cantagrel, N., Rascol, O., Durif, F., & Brefel-Courbon, C. (2019). How to diagnose parkinsonian central pain? *Parkinsonism & Related Disorders*, 64, 50-53.

Martikainen, I. K., Hagelberg, N., Mansikka, H., Hietala, J., Nagren, K., Scheinin, H., & Pertovaara, A. (2005). Association of striatal dopamine D2/D3 receptor binding potential with pain but not tactile sensitivity or placebo analgesia. *Neuroscience Letters*, 376, 149-153.

Martinez-Martin, P., & Ray Chaudhuri, K. (2018). Comprehensive grading of Parkinson's disease using motor and non-motor assessments: Addressing a key unmet need. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 18, 41-50.

Maruo, T., Saitoh, Y., Hosomi, K., Kishima, H., Shimokawa, T., Masayuki, H., Goto, T., Morris, S., Harada, Y., Yanagisawa, T., Aly, M. M., & Yoshimine, T. (2011). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves temperature sensation in patients with Parkinson's disease. *Pain*, 152, 860-865.

Mattson, M. P. (2014). Interventions that improve body and brain bioenergetics for Parkinson's disease risk reduction and therapy. *Journal of Parkinson's Disease*, 4, 1-13.

Mavridis, I., Boviatsis, E., & Anagnostopoulou, S. (2013). Anatomy of the human subthalamic nucleus: A combined morphometric study. *Anatomy Research International*, 2013, 319710.

Mirelman, A., Bonato, P., Camicioli, R., Ellis, T. D., Giladi, N., Hamilton, J. L., Hass, C. J., Hausdorff, J. M., Pelosin, E., & Almeida, Q. J. (2019). Gait impairments in Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 18, 697-708.

Myers, P. S., Harrison, E. C., Rawson, K. S., Horin, A. P., Sutter, E. N., McNeely, M. E., & Earhart, G. M. (2019). Yoga improves balances and low back pain, but not anxiety, in people with Parkinson's disease. *International Journal of Yoga Therapy*, 30, 41-48.

Mylius, V., Ciampi de Andrade, D., Cury, R. G., Teepker, M., Ehr, U., Eggert, K. M., Beer, S., Kesselring, J., Stamelou, M., Oertel, W. H., Möller, J. C., & Lefaucheur, J. P. (2015). Pain in Parkinson's disease: Current concepts and new diagnostic algorithm. *Movement Disorders Clinical Practice*, 2, 357-364.

Mylius, V., Möller, J. C., Bohlhater, S., Ciampi de Andrade, D., & Perez Lloret, S. (2021). Diagnosis and Management of pain in Parkinson's disease: A new approach. *Drugs & Aging*, 38, 559-577.

Mylius, V., Perez Lloret, S., Cury, R. G., Teixeira, M. J., Barbosa, V. R., Barbosa, E. R., Moreira, L. L., Listik, C., Fernandes, A. M., de Lacerda Veiga, D., Barbour, J., Hollenstein, N., Oechsner, M., Walch, J., Brugger, F., Hägele-Link, S., Beer, S., Rizos, A., Chaudhuri, K. R., ... Ciampi de Andrade, D. (2021). The Parkinson disease pain classification system: Results from an international mechanism-based classification approach. *Pain*, 162, 1201-1210.

Nagy, A., Eördögh, G., Parocz, Z., Markus, Z., & Benedek, G. (2006). Multisensory integration in the basal ganglia. *The European Journal of Neuroscience*, 24, 917-924.

Narayanan, N. S., Rodnitsky, R. L., & Uc, E. Y. (2013). Prefrontal dopamine signaling and cognitive symptoms of Parkinson's disease. *Reviews in the Neurosciences*, 24, 267-278.

Nebe, A., & Ebersbach, G. (2009). Pain intensity on and off levodopa in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24, 1233-1237.

Nègre-Pagès, L., Regragui, W., Bouhassira, D., Grandjean, H., Rascol, O., & DoPaMiP Study Group. (2008). Chronic pain in Parkinson's disease: The cross-sectional French DoPaMiP survey. *Movement Disorders*, 23, 1361-1369.

Nolano, M., Provitera, V., Manganelli, F., Iodice, R., Stancanelli, A., Caporaso, G., Saltalamacchia, A., Califano, F., Lanzillo, B., Picillo, M., Barone, P., & Santoro, L. (2017). Loss of cutaneous large and small fibers in naive and l-dopa treated PD patients. *Neurology*, 89, 776-784.

Obeso, J. A., Jahanshahi, M., Alvarez, L., Macias, R., Pedrosa, I., Wilkinson, L., Pavon, N., Day, B., Pinto, S., Rodriguez-Oroz, M. C., Tejero, J., Artieda, J., Talleli, P., Swayne, O., Rodriguez, R., Bhatia, K., Rodriguez-Diaz, M., Lopez, G., Guridi, J., & Rothwell, J. C. (2009). What can man do without basal ganglia motor output? The effect of combined unilateral subthalamotomy and pallidotomy in a patient with Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 220, 283-292.

Onofrij, M., Bonanni, L., Cossu, G., Manca, D., Stocchi, F., & Thomas, A. (2009). Emergencies in parkinsonism: Akinetic crisis, life-threatening dyskinesias, and polyneuropathy during L-Dopa gel treatment. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15, S233-S236.

Ozturk, E. A., & Kocer, B. G. (2018). Predictive risk factors for chronic low back pain in Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 164, 190-195.

Pandey, S., & Garg, H. (2016). Postural and striatal deformities in Parkinson's disease: Are these rare? *The Indian Journal of Medical Research*, 143, 11-17.

Paparella, G., Di Stefano, G., Fasolino, A., Di Pietro, G., Colella, D., Truini, A., Cruccu, G., Berardelli, A., & Bologna, M. (2020). Painful stimulation increases spontaneous blink rate in healthy subjects. *Scientific Reports*, 10, 20014.

Park, A., & Stacy, M. (2009). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 256, 293-298.

Park, J. S., Park, D., Ko, P. W., Kang, K., & Lee, H. W. (2017). Serum methylmalonic acid correlates with neuropathic pain in idiopathic Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 38, 1799-1804.

Pellaprat, J., Ory-Magne, F., Canivet, C., Simonetta-Moreau, M., Lotterie, J. A., Radji, F., Arbus, C., Gerdelat, A., Chaynes, P., & Brefel-Courbon, C. (2014). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves pain in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20, 662-664.

Pertovaara, A. (2006). Noradrenergic pain modulation. *Progress in Neurobiology*, 80, 53-83.

Pertovaara, A., Martikainen, I. K., Hagelberg, N., Mansikka, H., Nagren, K., Hietala, J., & Scheinin, H. (2004). Striatal dopamine D2/D3 receptor availability correlates with individual response characteristics to pain. *The European Journal of Neuroscience*, 20, 1587-1592.

Petzinger, G. M., Fisher, B. E., McEwen, S., Beeler, J. A., Walsh, J. P., & Jakowec, M. W. (2013). Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 12, 716-726.

Polli, A., Weis, L., Biundo, R., Thacker, M., Turolla, A., Koutsikos, K., Chaudhuri, K. R., & Antonini, A. (2016). Anatomical and functional correlates of persistent pain in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 31, 1854-1864.

Prell, T. (2018). Structural and functional brain patterns of non-motor syndromes in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 9, 138.

Quinn, N. P., Koller, W. C., Lang, A. E., & Marsden, C. D. (1986). Painful Parkinson's disease. *Lancet*, 1, 1366-1369.

Rana, A. Q., Kabir, A., Jesudasan, M., Siddiqui, I., & Khondker, S. (2013). Pain in Parkinson's disease: Analysis and literature review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115, 2313-2317.

Rascol, O., Zesiewicz, T., Chaudhuri, K. R., Asgharnejad, M., Surmann, E., Dohin, E., Nilius, S., & Bauer, L. (2016). A randomized controlled exploratory pilot study to evaluate the effect of Rotigotine transdermal patch on Parkinson's disease-Associated chronic pain. *Journal of Clinical Pharmacology*, 56, 852-861.

Reichling, D. B., & Levine, J. D. (2011). Pain and death: Neurodegenerative disease mechanisms in the nociceptor. *Annals of Neurology*, 69, 13-21.

Reuter, I., Mehnert, S., Leone, P., Kaps, M., Oechsner, M., & Engelhardt, M. (2011). Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and nordic walking on Parkinson's disease. *Journal of Aging Research*, 2011, 232473.

Rinalduzzi, S., Trompetto, C., Marinelli, L., Alibardi, A., Missori, P., Fattapposta, F., Pierelli, F., & Curra, A. (2015). Balance dysfunction in Parkinson's disease. *BioMed Research International*, 2015, 434683.

Romagnolo, A., Merola, A., Artusi, C. A., Rizzone, M. G., Zibetti, M., & Lopiano, L. (2018). Levodopa-induced neuropathy: A systematic review. *Movement Disorders Clinical Practice*, 6, 96-103.

Ruhe, A., Fejer, R., & Walker, B. (2011). Center of pressure excursion as a measure of balance performance in patients with non-specific low back pain compared to healthy controls: A systematic review of literature. *European Spine Journal*, 20, 358-368.

Ruhe, A., Fejer, R., & Walker, B. (2013). On the relationship between pain intensity and postural sway in patients with non-specific neck pain. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 26, 401-409.

Rukavina, K., Leta, V., Sportelli, C., Buhidma, Y., Duty, S., Malcangio, M., & Chaudhuri, K. R. (2019). Pain in Parkinson's disease: New concepts in pathogenesis and treatment. *Current Opinion in Neurology*, 32, 579-588.

Saeki, J., Tojima, M., & Torii, S. (2015). Clarification of functional differences between the hal-

lux and lesser toes during the single leg stance: Immediate effects of conditioning contraction of the toe plantar flexion muscles. *Journal of Physical Therapy Science*, 27, 2071–2074.

Santos Garcia, D., Yanez Bana, R., Labandeira Guerra, C., Cimas Hernando, M. I., Cabo Lopez, I., Paz Gonzalez, J. M., Alonso Losada, M. G., Gonzalez Palmas, M. J., Bartolomé, C. C., & Martinez Miro, C. (2021). Pain improvement in Parkinson's disease patients treated with safinamide: Results from the SAFINONMOTOR study. *Journal of Personalized Medicine*, 11, 798.

Schestatsky, P., Kumru, H., Valls-Solé, J., Valdeoriola, F., Martí, M. J., Tolosa, E., & Chaves, M. L. (2007). Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology*, 69, 2162–2169.

Schultz, W. (2007). Multiple dopamine functions at different time courses. *Annual Review of Neuroscience*, 30, 259–288.

Scott, L., Zelenin, S., Malmersjo, S., Kowalewski, J. M., Markus, E. Z., Nairn, A. C., Greengard, P., Brismar, H., & Aperia, A. (2006). Allosteric changes of the NMDA receptor trap diffusible dopamine 1 receptors in spines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 762–767.

Sehm, B., Taubert, M., Conde, V., Weise, D., Classen, J., Dukart, J., Draganski, B., Villringer, A., & Ragert, P. (2014). Structural brain plasticity in Parkinson's disease induced by balance training. *Neurobiology of Aging*, 35, 232–239.

Sharples, S. A., Koblinger, K., Humphreys, J. M., & Whelan, P. J. (2014). Dopamine: A parallel pathway for the modulation of spinal locomotor networks. *Frontiers in Neural Circuits*, 8, 55.

Shulman, L. M., Wen, X., Weiner, W. J., Bateman, D., Minagar, A., Duncan, R., & Konefal, J. (2002). Acupuncture therapy for the symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 17, 799–802.

Silverdale, M. A., Kobylecki, C., Kass-Illyya, L., Martinez-Martin, P., Lawton, M., Cotterill, S., Chaudhuri, K. R., Morris, H., Baig, F., Williams, N., Hubbard, L., Hu, M. T., Grosset, D. G., & UK Parkinson's Pain Study Collaboration. (2018). A detailed clinical study of pain in 1957 participants with early/moderate Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 56, 27–32.

Sim, W. S. (2011). Application of botulinum toxin in pain management. *Korean Journal of Pain*, 24, 1–6.

Simuni, T., & Sethi, K. (2008). Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 64, 65–80.

Slaoui, T., Mas-Gerdelat, A., Ory-Magne, F., Rascol, O., & Brefel-Courbon, C. (2007). Levodopa modifies pain thresholds in Parkinson's disease patients. *Revista de Neurologia*, 163, 66–71.

Smania, N., Corato, E., Tinazzi, M., Stanzani, C., Fiaschi, A., Girardi, P., & Gandolfi, M. (2010). Effect of balance training on postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 24, 826–834.

Stamey, W., & Jankovic, J. (2008). Impulse control disorders and pathological gambling in patients with Parkinson disease. *The Neurologist*, 14, 89–99.

Stockwell, K. A., Scheller, D., Rose, S., Jackson, M. J., Tavarini-Binazit, K., Iravani, M. M., Smith, L. A., Olanow, C. W., & Jenner, P. (2009). Continuous administration of rosiglitone to MPTP-treated common marmosets enhances anti-parkinsonian activity and reduces dyskinesia induction. *Experimental Neurology*, 219, 533–542.

Stolze, H., Klebe, S., Zechlin, C., Baecker, C., Friegle, L., & Deuschl, G. (2004). Falls in frequent neurological diseases: Prevalence, risk factors and aetiology. *Journal of Neurology*, 251, 79–84.

Suppa, A., Leone, C., Di Stasio, F., Marsili, L., Di Santo, A., Biasiotta, A., La Cesa, S., Truini, A., Cruccu, G., & Berardelli, A. (2017). Pain-motor integration in the primary motor cortex in Parkinson's disease. *Brain Stimulation*, 10, 806–816.

Takakusaki, K. (2017). Functional neuroanatomy for posture and gait control. *J Mov Disord*, 10, 1–17.

Tashev, R., Belcheva, S., Milenov, K., & Belcheva, I. (2001). Antinociceptive effect of somatostatin microinjected into caudate putamen. *Peptides*, 22, 1079–1083.

Tassorelli, C., De Icco, R., Alfonsi, E., Bartolo, M., Serrao, M., Avenali, M., De Paoli, I., Conte, C., Pozzi, N. G., Bramanti, P., Nappi, G., & Sandrini, G. (2014). Botulinum toxin type A potentiates the effect of neuromotor rehabilitation of Pisa syndrome in Parkinson disease: A placebo controlled study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20, 1140–1144.

Thompson, T., Gallop, K., Correll, C. U., Carvalho, A. F., Veronese, N., Wright, E., & Stubbs, B. (2017). Pain perception in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of experimental studies. *Ageing Research Reviews*, 35, 74–86.

Tinazzi, M., Del Vesco, C., Fincati, E., Ottaviani, S., Smania, N., Moretto, G., Fiaschi, A., Martino, D., & Defazio, G. (2006). Pain and motor complications in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77, 822–825.

Tinazzi, M., Recchia, S., Simonetto, S., Defazio, G., Tamburin, S., Moretto, G., Fiaschi, A., Miliucci, R., & Valeriani, M. (2009). Hyperalgesia and laser evoked potentials alterations in hemi-parkinson: Evidence for an abnormal nociceptive processing. *Journal of the Neurological Sciences*, 276, 153–158.

Tolosa, E., Compta, Y., & Gaig, C. (2007). The premotor phase of Parkinson's disease.

Parkinsonism & Related Disorders, (Suppl 13): S2–S7.

Tosovic, D., Ghebremedhin, E., Glen, C., Gorelick, M., & Brown, J. (2012). The architecture and contraction time of intrinsic foot muscles. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 22, 930–938.

Tracey, I., & Mantyh, P. W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 55, 377–391.

Trenkwalder, C., Chaudhuri, K. R., Garcia Ruiz, P. J., Lewitt, P., Katzenschlager, R., Sixel-Döring, F., Henriksen, T., Sesar, A., Poewe, W., Expert Consensus Group for Use of Apomorphine in Parkinson's Disease, Baker, M., Ceballos-Baumann, A., Deuschl, G., Drapier, S., Ebersbach, G., Evans, A., Fernandez, H., Isaacson, S., van Laar, T., ... Wenzel, K. (2015). Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease—Clinical practice recommendations. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21, 1023–1030.

Trenkwalder, C., Kies, B., Rudzinska, M., Fine, J., Nikl, J., Honczarenko, K., Dioszeghy, P., Hill, D., Anderson, T., Myllyla, V., Kassubek, J., Steiger, M., Zucconi, M., Tolosa, E., Poewe, W., Surmann, E., Whitesides, J., Boroojerdi, B., Chaudhuri, K. R., & Recover Study Group. (2011). Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo controlled study (RECOVER). *Movement Disorders*, 26, 90–99.

Truini, A., Frontoni, M., & Cruccu, G. (2013). Parkinson's disease related pain: A review of recent findings. *Journal of Neurology*, 260, 330–334.

Viseux, F., Barbier, F., Villeneuve, P., Lemaire, A., Charpentier, P., & Leteneur, S. (2018). Low additional thickness under the toes could change upright balance of healthy subjects. *Neurophysiologie Clinique*, 48, 397–400.

Viseux, F., Lemaire, A., Barbier, F., Charpentier, P., Leteneur, S., & Villeneuve, P. (2019). How can the stimulation of plantar cutaneous receptors improve postural control? Review and clinical commentary. *Neurophysiologie Clinique*, 49, 263–268.

Viseux, F. J. F. (2020). The sensory role of the sole of the foot: Review and update on clinical perspectives. *Neurophysiologie Clinique*, 50, 55–68.

Viseux, F. J. F., Delval, A., Defebvre, L., & Simoneau, M. (2020). Postural instability in Parkinson's disease: Review and bottom-up rehabilitative approaches. *Neurophysiologie Clinique*, 50, 479–487.

Viseux, F. J. F., Martins, D. F., Villeneuve, P., Charpentier, P., de Sant'Anna, E. S. L., Salgado, A. S. I., & Lemaire, A. (2020). Effect of sensory stimulation applied under the great toe on postural ability in patients with fibromyalgia. *Somatosensory & Motor Research*, 37, 172–179.

Viseux, F. J. F., Simoneau, M., & Billot, M. (2022). A comprehensive review of pain interference on postural control: From experimental to chronic pain. *Medicina*, 58, 212.

Wang, N., Gibbons, C. H., Lafo, J., & Freeman, R. (2013). α-Synuclein in cutaneous autonomic nerves. *Neurology*, 81, 1604–1610.

Wasner, G., & Deuschl, G. (2012). Pains in Parkinson disease—many syndromes under one umbrella. *Nature Reviews Neurology*, 8, 284–294.

Witjas, T., Kaphan, E., Azulay, J. P., Blin, O., Ceccaldi, M., Pouget, J., Poncet, M., & Cherif, A. A. (2002). Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: Frequent and disabling. *Neurology*, 59, 408–413.

Wood, P. B. (2008). Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8, 781–797.

Wood, P. B., Schweinhardt, P., Jaeger, E., Dagher, A., Hakyemez, H., Rabiner, E. A., Bushnell, M. C., & Chizh, B. A. (2007). Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *The European Journal of Neuroscience*, 25, 3576–3582.

Yelnik, J. (2008). Modeling the organization of the basal ganglia. *Revista de Neurologia*, 164, 969–976.

Come citare l'articolo: Viseux, F. J. F., Delval, A., Simoneau, M., & Defebvre, L. (2023). Pain and Parkinson's disease: Current mechanism and management updates. *European Journal of Pain*, 27, 553–567. <https://doi.org/10.1002/ejp.2096>

Attività fisica ed esercizio per affrontare il dolore acuto e cronico

- **Giovanni Berardi, DPT, PhD**, Department of Physical Therapy and Rehabilitation Science, Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, IA, United States
- **Laura Stone, PhD**, Department of Anesthesiology, University of Minnesota, Minneapolis, MN, United States
- **Josimari DeSantana, PhD**, Department of Physical Therapy, Federal University of Sergipe, Aracaju/Se, Brazil

Definizione di attività fisica ed esercizio fisico

L'attività fisica è definita come qualsiasi movimento corporeo prodotto dai muscoli scheletrici che richiede un dispendio di energia [1] e comprende attività mirate eseguite con routine quotidiane e programmi di esercizio strutturati dedicati al miglioramento o al mantenimento della forma fisica, della salute e del benessere. L'esercizio fisico è un tipo di attività fisica pianificata, strutturata e spesso associata a movimenti ripetitivi. L'attività fisica e l'esercizio fisico svolgono un ruolo fondamentale nella prevenzione, nella gestione e nella riabilitazione di molteplici processi patologici, in combinazione con altri comportamenti di vita sani e trattamenti medici. [2]

Le prove a sostegno dei benefici di un'attività fisica regolare nella prevenzione e nel trattamento delle malattie croniche hanno portato a una maggiore integrazione e promozione dell'attività fisica come parte standard della prevenzione delle malattie e del trattamento medico.

L'esercizio fisico può migliorare la forma fisica cardio-respiratoria (aerobica) e muscolare, la mobilità/flessibilità e la composizione corporea. [1-3] Quando si prescrive un programma di esercizio fisico individualizzato si considerano diverse componenti, tra cui la frequenza (quanto spesso), l'intensità (quanto dura), il tempo (durata o quanto a lungo), il tipo (modalità o tipo) e la progressione (avanzamento o regressione dell'esercizio). Tuttavia, il tipo o la quantità di esercizio ottimale per la gestione del dolore varia da indivi-

duo a individuo. Non tutti gli individui rispondono all'intervento di esercizio in modo simile e alcuni soggetti con dolore cronico possono sperimentare un'esacerbazione del dolore dopo un esercizio intenso. Si può prevedere un lieve aumento del dolore di breve durata dopo un esercizio intenso, in particolare in coloro che non hanno esperienza con l'attività fisica. Questa aspettativa dovrebbe essere discussa con i pazienti e gestita dal team di terapia integrativa del dolore. Inoltre, dovrebbero essere presi in considerazione adattamenti al programma di esercizi in base alle caratteristiche individuali come lo stato di salute, l'abilità fisica, l'età e le condizioni cliniche piuttosto che l'interruzione del trattamento. I predittori di esito sfavorevole includono elevata intensità del dolore, durata del dolore più lunga, dolore in più sedi, precedenti episodi di dolore, ansia/depressione, maggiore angoscia, scarse strategie di coping, minore supporto sociale, età avanzata, maggiore disabilità di base, maggiore limitazione del movimento, dolore intenso catastrofizzante e forte paura del movimento/dolore. [4-7] Gli individui con queste caratteristiche possono richiedere un supporto aggiuntivo e possono trarre beneficio da un programma che progredisce lentamente. È importante ricordare che le attività fisiche o i programmi di esercizio possono essere svolti individualmente o in gruppo con altre persone con condizioni simili, il che aggiunge una componente sociale e tende ad aumentare la motivazione e a creare un ambiente più incoraggiante.

Meccanismi d'azione dell'attività fisica e dell'esercizio fisico

L'esercizio fisico produce effetti multimodali in tutto lo spettro biopsicosociale. Le ricerche condotte sugli animali indicano che l'esercizio fisico può portare ad alterazioni del sistema nervoso centrale e periferico, dei tessuti periferici e del sistema immunitario. [8,9] La letteratura conferma questi risultati, in quanto coloro che praticano regolarmente attività fisica dimostrano una riduzione del dolore, una minore infiammazione e una migliore guarigione dei tessuti. [9-12] Inoltre, è stato dimostrato che l'esercizio fisico regolare migliora le comorbidità psicologiche (paura del movimento, ansia, depressione), l'umore, la qualità del sonno e la funzione fisica e cognitiva. [1,2,13]

Evidenze cliniche dell'effetto dell'attività fisica e dell'esercizio sul dolore

L'aumento dell'attività fisica attraverso l'esercizio è raccomandato come misura preventiva per ridurre il rischio di sviluppare dolore cronico e come trattamento di prima linea per ridurre il dolore e migliorare la funzione e la qualità della vita nelle persone che vivono con dolore cronico (vedi Figura 1). [14]



Prevenzione: L'inattività fisica e il comportamento sedentario sono dannosi per la salute [13,15] e sono fattori di rischio per lo sviluppo del dolore cronico; ad esempio, coloro che svolgono regolarmente attività fisica riferiscono meno dolore nell'arco di 12 mesi e hanno meno probabilità di sviluppare dolore cronico

rispetto ai soggetti sedentari. [16] Inoltre, l'attività fisica e l'esercizio fisico regolari aiutano a prevenire altre malattie non trasmissibili come le malattie cardiache, l'ictus, il diabete, diversi tipi di cancro, la salute mentale, la qualità della vita e il benessere.

Trattamento: Diverse review hanno dimostrato che l'attività fisica e l'esercizio fisico portano a miglioramenti favorevoli nel dolore auto-riferito, nella funzione fisica, nella funzione psicologica e nella qualità della vita in diverse condizioni di dolore, tra cui l'osteoartrite, la lombalgia, la fibromialgia e altre. [13] Sebbene in letteratura esistano risultati e dimensioni dell'effetto variabili, le incongruenze possono essere potenzialmente attribuite a piccole dimensioni del campione, a studi poco potenti, a un limitato follow-up a lungo termine, all'aderenza e alla durata dell'intervento di esercizio.

Operatori che promuovono e prescrivono attività fisica ed esercizio fisico

Molti professionisti educano i pazienti sui benefici dell'attività fisica e dell'esercizio fisico per la gestione del dolore e la salute, mentre altri prescrivono attivamente, modificano e fanno progredire raccomandazioni specifiche di esercizio fisico ai pazienti come parte del loro piano di cura (fisioterapisti, chiropratici, professionisti dell'educazione fisica, altri). L'integrazione dell'attività fisica e dell'esercizio fisico come parte di un piano di gestione globale richiede che tutti gli operatori incoraggino l'attività fisica e l'esercizio fisico come intervento e comprendano la necessità di un approccio individualizzato e centrato sulla persona. È importante sottolineare che un programma di esercizio terapeutico dovrebbe avere una certa supervisione professionale per selezionare attività che siano significative, realizzabili e piacevoli per ogni persona e per ridurre la possibilità di effetti avversi come l'esacerbazione del dolore, il sovraccarico o le lesioni muscolari/articolari. [3,17]

Attività fisica ed esercizio fisico nell'ambito di un approccio assistenziale integrato

Tutti i medici che fanno parte di team sanitari integrati devono comprendere i benefici dell'attività fisica e dell'intervento sull'esercizio e che la risposta a un allenamento acuto può variare tra i pazienti. L'équipe di cura integrata del dolore deve affrontare le barriere generali e specifiche che ostacolano l'impegno nell'attività fisica e nell'esercizio, tra cui il dolore con l'attività, l'affaticamento/la stanchezza, il non sapere quale sia il dosaggio o il tipo di attività ottimale, la preferenza per l'attività, le convinzioni individuali e le aspettative negative nei confronti dell'attività fisica e dell'esercizio derivanti da esperienze precedenti. Mentre alcuni pazienti sperimentano una riduzione o nessun cambiamento del dolore, altri possono sperimentare un aumento del dolore dopo aver eseguito un singolo allenamento di attività fisica o esercizio. Il dolore in risposta all'esposizione iniziale all'attività e all'esercizio rappresenta un ostacolo all'aderenza e molti pazienti hanno difficoltà a mantenere l'attività fisica di routine e l'esercizio fisico prescritto dagli operatori sanitari. La risposta del dolore all'attività e all'esercizio fisico acuti deve essere anticipata e gestita dal team di cura integrato. L'uso di strategie motivazionali, di interventi di modifica del comportamento, di supporto sociale, di definizione degli obiettivi, di esercizi a ritmo individuale, di educazione e di preferenze individuali migliorano l'aderenza all'esercizio. [18] Ulteriori modalità terapeutiche fornite nell'ambito di un modello di gestione del dolore integrato possono aiutare a gestire i sintomi indotti dall'esercizio fisico, tra cui la stimolazione elettrica transcutanea dei nervi, le terapie manuali, l'agopuntura, le terapie termali e altre. Appuntamenti periodici di follow-up durante un periodo di esercizio fisico supervisionato possono consentire la risoluzione dei problemi e la formulazione di raccomandazioni per ridurre al minimo le barriere che ostacolano la progressione dell'esercizio e il mantenimento del comportamento di esercizio, poiché anche piccole quantità di attività fisica sono benefiche. [19]

Un programma completo di trattamento del dolore dovrebbe includere un programma di esercizio fisico incentrato sulla persona, che sia adattato alle esigenze, alle aspettative e alle capacità individuali del paziente e che contribuisca a ridurre gli ostacoli all'aumento dell'attività fisica, in particolare al dolore con l'esercizio. L'obiettivo del trattamento dovrebbe essere quello di stabilire un programma di esercizio a lungo termine che porti a benefici a lungo termine di miglioramento del dolore, della funzione, dell'umore e della qualità della vita.

Per promuovere la compliance e raggiungere gli obiettivi a lungo termine, i pazienti dovrebbero ricevere trattamenti del dolore complementari per affrontare il disagio con l'esercizio, e l'educazione e le aspettative da parte di tutti gli operatori del team integrato del dolore dovrebbero essere coerenti. Ricevere pareri clinici congruenti, narrazioni di aspettative realistiche e modifiche alla prescrizione di esercizi da parte del team integrato del dolore contribuirà a promuovere la compliance e a ridurre le convinzioni negative associate all'intervento di esercizio.

Bibliografia

1. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva: World Health Organization 2020.; 2020.
2. American College of Sports Medicine Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 10th Edition ed: Wolters Kluwer; 2017.
3. Thompson WR, Sallis R, Joy E, Jaworski CA, Stuhr RM, Trilk JL. Exercise Is Medicine. *Am J Lifestyle Med.* 2020;14(5):511-23.
4. Leeuw M, Goossens ME, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JW. The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med.* 2007;30(1):77-94.
5. Shaw WS, Means-Christensen AJ, Slater MA, Webster JS, Patterson TL, Grant I, et al. Psychiatric disorders and risk of transition to chronicity in men with first onset low back pain. *Pain Med.* 2010;11(9):1391-400.
6. Lewis GN, Rice DA, McNair PJ, Kluger M. Predictors of persistent pain after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2015;114(4):551-61.
7. Edwards RR, Dworkin RH, Sullivan MD, Turk DC, Wasan AD. The Role of Psychosocial Processes in the Development and Maintenance of Chronic Pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society.* 2016;17(9 Suppl):T70-92.
8. Lesnak JB, Sluka KA. Mechanism of exercise-induced analgesia: what we can learn from physically active animals. *Pain Rep.* 2020;5(5):e850.
9. Sluka KA, Frey-Law L, Hoeger Bement M. Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation. *Pain.* 2018;159 Suppl 1(Suppl 1):S91-S7.
10. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci.* 2019;8(3):201-17.
11. Wun A, Kollias P, Jeong H, Rizzo RR, Cashin AG, Bagg MK, et al. Why is exercise prescribed for people with chronic low back pain? A review of

the mechanisms of benefit proposed by clinical trialists. *Musculoskeletal science & practice*. 2021;51:102307.

12. Beckwée D, Vaes P, Cnudde M, Swinnen E, Bautmans I. Osteoarthritis of the knee: why does exercise work? A qualitative study of the literature. *Ageing Res Rev*. 2013;12(1):226-36.
13. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD011279.
14. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016. *JAMA*. 2016;315(15):1624-45.
15. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380(9838):219-29.
16. Landmark T, Romundstad PR, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O.

Longitudinal associations between exercise and pain in the general population—the HUNT pain study. *PLoS One*. 2013;8(6):e65279.

17. Ferreira GE, Howard K, Zadro JR, O’Keeffe M, Lin CC, Maher CG. People considering exercise to prevent low back pain recurrence prefer exercise programs that differ from programs known to be effective: a discrete choice experiment. *J Physiother*. 2020;66(4):249-55.
18. Meade LB, Bearne LM, Sweeney LH, Alageel SH, Godfrey EL. Behaviour change techniques associated with adherence to prescribed exercise in patients with persistent musculoskeletal pain: Systematic review. *British journal of health psychology*. 2019;24(1):10-30.
19. Coleman CJ, McDonough DJ, Pope ZC, Pope CA. Dose-response association of aerobic and muscle-strengthening physical activity with mortality: a national cohort study of 416 420 US adults. *Br J Sports Med*. 2022.

Sei Socio dell’Associazione Italiana per lo Studio del Dolore?

Hai diritto all’abbonamento online all’European Journal of Pain



www.efic.org



Fotobiomodulazione e termoterapie

- **Érika Patrícia Rampazo, PT, PhD**, Physiotherapeutic Resources Research Laboratory, Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos (UFSCar), São Carlos/SP, Brazil
- **Hernán Andrés de la Barra Ortiz, PT**, Exercise and Rehabilitation Sciences Institute, School of Physical Therapy, Faculty of Rehabilitation Sciences, Universidad Andres Bello, Santiago de Chile, Chile
- **Richard Eloin Liebano, PT, PhD**, Physiotherapeutic Resources Research Laboratory, Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos (UFSCar); Department of Rehabilitation Sciences, University of Hartford, West Hartford, CT, USA

La fotobiomodulazione (PBM) e le termoterapie sono comunemente utilizzate nella pratica clinica per alleviare il dolore. Lo scopo di questo testo è descrivere questi interventi, i meccanismi d'azione e le evidenze cliniche. Inoltre, menzioniamo i professionisti che li utilizzano e come questi interventi possono essere integrati in un approccio di cura integrato.

Fotobiomodulazione (PBM)

Il termine terapia di fotobiomodulazione è definito come "Una forma di terapia della luce che utilizza forme non ionizzanti di sorgenti luminose, inclusi laser, LED e luce a banda larga, nello spettro visibile e infrarosso". È un processo non termico che coinvolge cromofori endogeni che sono molecole fotosensibili all'interno delle membrane delle cellule e degli organi sensibili a specifiche lunghezze d'onda della luce. Questo processo provoca eventi fotochimici. I fotoni vengono assorbiti dai cromofori mitocondriali e, di conseguenza, si verifica un aumento dell'attività della catena respiratoria, una maggiore sintesi di adenosina trifosfato (ATP), specie reattive dell'ossigeno e il rilascio di ossido nitrico [8].

Il meccanismo d'azione coinvolto nell'efficacia analgesica del laser PBM a basso livello non è completa-

mente compreso; tuttavia, sembra avere una relazione con l'effetto antinfiammatorio prodotto dal declino dei marcatori infiammatori come la prostaglandina E2, l'interleuchina 1 β e il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α :) [5], diminuendo lo stress ossidativo [5]; aumento dei livelli di serotonina [12] e un'inibizione selettiva nelle fibre A δ e C responsabili della trasmissione delle informazioni nocicettive [5]. Alcune revisioni sistematiche hanno osservato l'efficacia analgesica della terapia PBM in diverse condizioni dolorose, come dolore al collo acuto e cronico [5], disturbi dell'articolazione temporo-mandibolare [1], tendinopatia della spalla [11] e osteoartrite del ginocchio [3].

Terapie termiche

I termini "caldo" o "freddo" si riferiscono alla maggiore o minore entità dell'energia cinetica della materia (movimento molecolare), che viene percepita dalla pelle attraverso termorecettori (corpuscoli di Ruffini e bulbi di Krause) e innesca diverse risposte fisiologiche per mantenere l'omeostasi nel corpo umano [4]. La termoterapia è definita come l'applicazione di agenti termici sulla pelle a scopo terapeutico, favorendo il riscaldamento superficiale o profondo dei tessuti, mentre la crioterapia è il termine per diverse risorse fredde applicate sulla pelle, con effetti superficiali o

profondi a seconda del tempo di applicazione, spessore del tessuto adiposo sottocutaneo e modalità del freddo [2,4]. A seconda della modalità, diversi agenti termici scambiano energia con il corpo umano attraverso meccanismi di conduzione, convezione o irraggiamento [4].

Gli effetti fisiologici del calore includono vasodilatazione, aumento del metabolismo, aumento della viscoelasticità dei tessuti e aumento della velocità di conduzione nervosa, che è terapeuticamente utile nel promuovere la riparazione dei tessuti, aumentare la gamma di movimento, il rilassamento muscolare e il sollievo dal dolore. Il freddo, d'altra parte, ha effetti fisiologici antagonisti, evidenziando vasocostrizione, diminuzione del metabolismo e della velocità di conduzione nervosa, che è descritta terapeuticamente per il controllo dell'infiammazione, la riduzione del dolore e lo spasmo muscolare [2,4].

Il meccanismo d'azione coinvolto nell'efficacia analgesica del calore è supportato dalla rimozione dei mediatori infiammatori aumentando il flusso sanguigno e diminuendo l'attività dei nocicettori [4]. Inoltre, è stata descritta l'analgesia indotta dalla desensibilizzazione dei recettori TRPV-1, che partecipano alla trasmissione nocicettiva [6]. Inoltre, gli impulsi di calore intermittenti con picchi di 45 °C hanno riportato maggiori benefici analgesici rispetto al calore continuo (37 °C), un effetto equivalente a quello dei farmaci antinfiammatori non steroidei e degli oppioidi [6]. In aggiunta, il calore continuo e a basso livello fornisce sollievo dal dolore, migliora la forza muscolare e aumenta la flessibilità [6]. D'altra parte, l'analgesia fredda è supportata da una ridotta attivazione dei nocicettori periferici e da una ridotta scarica dalle fibre afferenti primarie, soprattutto quando si raggiunge un calo di 4°C nella pelle, riducendo gli input al sistema nervoso centrale [4,10].

Sebbene le modalità caldo e freddo siano ampiamente utilizzate nella pratica clinica, la loro evidenza è limitata. Attualmente prove moderate supportano l'uso della termoterapia superficiale per la gestione della lombalgia e del dolore al collo/spalla e il caldo o il fred-

do come terapie palliative nell'artrite reumatoide [6,10]. L'evidenza suggerisce che l'applicazione del freddo nell'osteoartrosi (OA) può favorire la riduzione dell'edema e aumentare l'ampiezza del movimento, sebbene i suoi effetti analgesici non siano così chiari [2,14]. Inoltre, ci sono poche prove a favore della termoterapia profonda che raccomandi l'uso della diatermia pulsata a onde corte per ridurre il dolore e migliorare le prestazioni muscolari nell'osteoartrosi del ginocchio e degli ultrasuoni terapeutici per la rigidità mattutina e il dolore nell'artrite reumatoide [7,15].

Professionisti che utilizzano la fotobiomodulazione e la termoterapia

In generale, l'uso della terapia PBM e delle modalità termiche (caldo o freddo) si è diffuso nei settori della terapia fisica, della medicina fisica, della chiropratica, dei preparatori atletici e della terapia sportiva; tuttavia, sono i fisioterapisti ad essere formati nell'applicazione di queste risorse [2,4,8].

Come questi interventi possono essere integrati in un approccio assistenziale integrato

L'uso di queste risorse può essere integrato in un piano per ridurre il dolore, l'infiammazione e l'edema in condizioni dolorose acute o croniche. Principalmente, in condizioni dolorose croniche, l'aggiunta del PBM agli esercizi può promuovere ulteriori miglioramenti del dolore e della capacità funzionale [9,11,13]. In generale, l'applicazione del PBM viene eseguita nelle cliniche da fisioterapisti. Tuttavia, esistono dispositivi PBM da banco. Quindi, i pazienti istruiti su come utilizzare l'apparecchiatura PBM, possono acquistarla e applicare la PBM da soli. Molti trattamenti a freddo vengono applicati alla fine di una sessione quando l'infiammazione si verifica con l'esercizio o l'allenamento [1]. D'altra parte, il calore può essere utilizzato come agente analgesico per migliorare la gamma di movimento e la flessibilità muscolare associata alla terapia manuale o agli esercizi terapeutici [2,4,10]. Inoltre, i metodi di applicazione del caldo e del freddo possono essere utilizzati come

strategie di auto-cura per la gestione del dolore nei pazienti che sono stati istruiti al loro utilizzo da un fisioterapista [16].

Bibliografia

1. Becker WC, DeBar LL, Heapy AA, Higgins D, Krein SL, Lisi A, Makris UE, Allen KD. A Research Agenda for Advancing Non-pharmacological Management of Chronic Musculoskeletal Pain: Findings from a VHA State-of-the-art Conference. *J Gen Intern Med* 2018;33:11–15.
2. Bove GM, Chapelle SL, Barrigar MJ, Barbe MF. Manual Therapy Research Methods in Animal Models, Focusing on Soft Tissues. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 2022:57.
3. Coffey CS. Adaptive design across stages of therapeutic development. *Clinical Trials in Neurology: Design, Conduct, & Analysis*. Cambridge University Press, 2012, Vol. 91. p. 100.
4. Corey SM, Vizzard MA, Bouffard NA, Badger GJ, Langevin HM. Stretching of the Back Improves Gait, Mechanical Sensitivity and Connective Tissue Inflammation in a Rodent Model. *PLOS ONE* 2012;7:e29831.
5. Hohenschurz-Schmidt D, Draper-Rodi J, Vase L, Scott W, McGregor A, Soliman N, MacMillan A, Olivier A, Cherian CA, Corcoran D, Abbey H, Freigang S, Chan J, Phalip J, Nørgaard Sørensen L, Delafin M, Baptista M, Medforth NR, Ruffini N, Skøtt Andresen S, Ytier S, Ali D, Hobday H, Santosa AANAA, Vollert J, Rice ASC. Blinding and sham control methods in trials of physical, psychological, and self-management interventions for pain (article I): a systematic review and description of methods. *PAIN* 2023;164:469.
6. Hohenschurz-Schmidt D, Draper-Rodi J, Vase L, Scott W, McGregor A, Soliman N, MacMillan A, Olivier A, Cherian CA, Corcoran D, Abbey H, Freigang S, Chan J, Phalip J, Sørensen LN, Delafin M, Baptista M, Medforth NR, Ruffini N, Andresen SS, Ytier S, Ali D, Hobday H, Ngurah Agung Adhyoga Santosa AA, Vollert J, Rice ASC. Blinding and sham control methods in trials of physical, psychological, and self-management interventions for pain (article II): a meta-analysis relating methods to trial results. *PAIN* 2023;164:509.
7. Hohenschurz-Schmidt D, Kleykamp BA, Draper-Rodi J, Vollert J, Chan J, Ferguson M, McNicol E, Phalip J, Evans SR, Turk DC, Dworkin RH, Rice ASC. Pragmatic trials of pain therapies: a systematic review of methods. *PAIN* 2022;163:21.
8. Holzer KJ, Veasley C, Kerns RD, Edwards RR, Gewandter JS, Langford DJ, Yaeger LH, McNicol E, Ferguson M, Turk DC, Dworkin RH, Haroutounian S. Partnering with patients in clinical trials of pain treatments: a narrative review. *PAIN* 2022;163:1862–1873.
9. Hutting N, Caneiro JP, Ong'wen OM, Miciak M, Roberts L. Patient-centered care in musculoskeletal practice: Key elements to support clinicians to focus on the person. *Musculoskeletal Science and Practice* 2022;57:102434.
10. Jonas WB. Building an evidence house: challenges and solutions to research in complementary and alternative medicine. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2005;12:159–167.
11. Kazdin AE. *Research Design in Clinical Psychology*. Cambridge University Press, 2021.
12. Keefe FJ, Jensen MP, Williams AC de C, George SZ. The yin and yang of pragmatic clinical trials of behavioral interventions for chronic pain: balancing design features to maximize impact. *PAIN* 2022;163:1215–1219.
13. Kerns RD, Krebs EE, Atkins D. Making Integrated Multimodal Pain Care a Reality: A Path Forward. *J GEN INTERN MED* 2018;33:1–3.
14. Nikles J, Onghena P, Vlaeyen JWS, Wicksell RK, Simons LE, McGree JM, McDonald S. Establishment of an International Collaborative Network for N-of-1 Trials and Single-Case Designs. *Contemp Clin Trials Commun* 2021;23:100826.
15. Tate RL, Perdices M. Research Note: Single-case experimental designs. *J Physiother* 2020;66:202–206.
16. Williams AC de C, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Evidence-based psychological interventions for adults with chronic pain: precision, control, quality, and equipoise. *PAIN* 2021;160:2149–2153.

Terapie manuali integrate

- **Mary Barbe, PhD**, Fellow of the American Association of Anatomists, Fellow of the American Society for Bone and Mineral Research, Center for Translational Medicine, Temple University
- **Jerry Draper-Rodi, PhD**, PhD, National Council for Osteopathic Research, University College of Osteopathy, London, UK
- **Dave Newell, PhD, FRCC**, Integrated Musculoskeletal Healthcare, Anglo European College of Chiropractic University College, Dorset, UK

Descrizione dell'intervento

La terapia manuale è un termine che descrive una serie di interventi utilizzati da un gruppo eterogeneo di professionisti clinici. In teoria, si potrebbe considerare che tutti gli incontri terapeutici includono potenzialmente una componente manuale se si considera il semplice tocco (attraverso l'esame fisico, la rassicurazione terapeutica o il sostegno). Tuttavia, ai fini di questa scheda informativa, limiteremo la descrizione degli interventi terapeutici manuali a quelli in cui i medici utilizzano le mani o gli strumenti per fornire un input fisico al corpo del paziente e in cui i medici considerano tali trattamenti un elemento definibile dell'incontro professionale.

Operatori che utilizzano le terapie manuali

La terapia manuale è associata soprattutto a chiropratici, massaggiatori, osteopati e fisioterapisti; è utilizzata anche da preparatori atletici e da alcuni terapisti occupazionali. Alcuni operatori sono liberi professionisti dell'assistenza sanitaria primaria (ad esempio, chiropratici, osteopati e fisioterapisti/terapisti fisici nei Paesi anglosassoni), mentre altri lavorano sotto la direzione di un medico e dipendono dal sistema sanitario.

Meccanismi d'azione

Le sedute di terapia manuale implicano una serie di

fattori che possono avere un impatto sui risultati. Come per tutte le interazioni cliniche, il meccanismo d'azione della terapia manuale comprende effetti "specifici" e contestuali. Gli effetti contestuali possono essere considerati gli effetti sulla condizione di una persona che derivano dall'interazione umana, dalle credenze e dalle aspettative e dal senso di sicurezza. Pertanto, i modelli animali di terapia manuale possono fornire informazioni sugli effetti "specifici", in quanto sono meno influenzati da alcuni di questi fattori contestuali (Bialosky, J. E., et al., 2009). Ad esempio, le prove ottenute da modelli animali che utilizzano una varietà di metodi manuali o di mobilizzazione hanno mostrato effetti locali, tra cui la modulazione dell'infiammazione e la riduzione della fibrosi (Barbe, Harris et al. 2021). Nei soggetti umani, 30 minuti di terapia di massaggio hanno riportato i livelli sierici di diverse citochine pro-infiammatorie ai livelli basali in atleti maschi sani dopo un esercizio di sprint e hanno migliorato i sintomi del dolore associato alla patologia del nervo mediano (White 2020). Anche l'indolenzimento muscolare post-sforzo è migliorato dopo il massaggio (White 2020). La terapia manipolativa spinale (SMT), l'intervento predominante utilizzato da osteopati e chiropratici e da alcuni fisioterapisti, è un buon esempio della natura multifattoriale dei meccanismi alla base dei miglioramenti clinici osservati (Bialosky, Bishop et al. 2009). L'evidenza dei fattori biomeccanici legati agli esiti clinici è inconsistente (Wong, Parent et al. 2015). Al contrario, le evidenze emergenti suggeriscono sempre più spesso che i fat-

tori psicosociali (Sherriff 2022), come le aspettative e la relazione tra operatore e paziente, sono variabili chiave alla base dei cambiamenti negli esiti clinici (Bialosky, Bishop et al. 2009, Sherriff 2022).

Evidenze cliniche

La terapia manuale è raccomandata nella maggior parte delle linee guida cliniche per la gestione del

dolore muscolo-scheletrico non specifico, sia per il dolore acuto che per quello persistente (per esempio, si veda Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force Report, 2019) e per diverse condizioni (ad esempio, linea guida NICE [NG59] per la lombalgia, linea guida NICE [NG226] per l'osteoartrite).

Le prove per le diverse condizioni sono sintetizzate nella Tabella 1.

Tabella 1 - Effetto della terapia manuale sul dolore e sulla funzione per		
	Dimensione dell'effetto dolore (forza dell'evidenza)	Dimensione dell'effetto funzione (forza dell'evidenza)
Tensione cronica da cefalea	Moderato (+) A breve e lungo termine	Moderato † (+) A breve termine
Fibromialgia	Da poco† a moderata° (+) A lungo termine	Da poco† a moderata° (+) A medio termine
Dolore lombare (acuto)	Moderato (+)°	Moderato (+)°
Dolore lombare (persistente)	Poco (++)† A breve termine: massaggio intermedio: manipolazioni	Poco (+)† per entrambi i termini breve e intermedio
Dolore lombare (gravidanza/post-partum)	Gravidanza: Moderato (+)° Post-partum: Scarso (++)°	Gravidanza: Moderato (+)° Post-partum: Scarso (+)°
Dolore al collo (persistente)	Da scarso (+)† a moderato (+)° Breve termine	Moderato (+)†,° Breve termine
Dolore da osteoartrite al ginocchio	Moderato (+/++)† A breve e moderato termine	Scarso (+)† Effetti a breve termine
Dolore da osteoartrite all'anca	Scarso (+)† Breve termine	Scarso (+)† A termine breve e intermedio

Tabella 1 - Effetto della terapia manuale sul dolore e sulla funzione per

A breve termine: Da 1 a <6 mesi; Intermedio: da ≥6 a <12 mesi; Lungo termine: ≥12 mesi

Dimensione dell'effetto: nessuno, scarso, moderato o grande miglioramento

Forza dell'evidenza: + = bassa, ++ = moderata, +++ = alta

° (Baggiolo 2022); † (Skelly, Chou et al. 2020) - queste due revisioni sono state scelte per la loro ampiezza e qualità.

Un approccio terapeutico integrato

Le linee guida cliniche esistenti promuovono l'integrazione della terapia manuale nel trattamento con altre modalità (Kamper Apeldoorn et al. 2014). Esistono alcune evidenze a sostegno dell'assistenza integrativa transdisciplinare, che prevede l'utilizzo della terapia manuale insieme a interventi psicologici (per esempio, Acceptance and Commitment Therapy) (Abbey, Nanke et al. 2021; Ariza-Mateos, Cabrera-Martos et al. 2019; Coronado, Brintz et al. 2020). L'offerta di terapia manuale in un modello di cura di questo tipo può favorire un'erogazione efficiente dei servizi, con particolare beneficio nei casi in cui l'accesso a cure multidisciplinari è limitato.

Bibliografia

Abbey, H., et al. (2021). "Developing a psychologically-informed pain management course for use in osteopathic practice: The OsteoMAP cohort study." *International Journal of Osteopathic Medicine* 39: 32-40.

Ariza-Mateos, M. J., Cabrera-Martos, I., Ortiz-Rubio, A., Torres-Sánchez, I., Rodríguez-Torres, J., & Valenza, M. C. (2019). Effects of a patient-centered graded exposure intervention added to manual therapy for women with chronic pelvic pain: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 100(1), 9-16.

Bagaiolo, D. R., D. Borrelli, F. (2022). "Efficacy and safety of osteopathic

manipulative treatment: an overview of systematic reviews." *BMJ open* 12(4): p.e053468.

Barbe, M., et al. (2021). "Key indicators of repetitive overuse-induced neuromuscular inflammation and fibrosis are prevented by manual therapy in a rat model." *BMC Musculoskelet Disord* 22(1): 417.

Bialosky, J. E., et al. (2009). "The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model." *Manual therapy* 14(5): 531-538.

Coronado, R. A., Brintz, C. E., McKernan, L. C., Master, H., Motzny, N., Silva, F. M., ... & Archer, K. R. (2020). Psychologically informed physical therapy for musculoskeletal pain: current approaches, implications, and future directions from recent randomized trials. *Pain Reports*, 5(5).

Kamper, S., et al. (2014). "Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 9: [Online] Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD14000963.pub14651853/full>.

Sherriff, B., Clark, C., Killingback, C. Newell, D. (2022). "Impact of contextual factors on patient outcomes following conservative low back pain treatment: systematic review." *Chiropr Man Therap* 30(1): 1-29.

Skelly, A., et al. (2020). "Noninvasive Nonpharmacological Treatment for Chronic Pain: A Systematic Review Update. Comparative Effectiveness Review No. 227." AHRQ Publication No. 20-EHC009(Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality).

White, G. W., SL. Caterini, JE. Di Battista, AP. Rhind, SG. Wells, GD. (2020). "Massage Therapy Modulates Inflammatory Mediators Following Sprint Exercise in Healthy Male Athletes." *J Funct Morphol Kinesiol* 5(1): 9.

Wong, A., et al. (2015). "Do participants with low back pain who respond to spinal manipulative therapy differ biomechanically from nonresponders, untreated controls or asymptomatic controls?" *Spine* 40(17): 1329-1337.



Principi di terapia comportamentale per il dolore persistente

- **Jordi Miro, PhD**, Department of Psychology, Chair of Pediatric Pain, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain.
- **Romy Parker, PhD**, Department of Anaesthesia and Perioperative Medicine, Pain Team, Faculty of Health Science, Groote Schuur Hospital and University of Cape Town, South Africa.
- **Jerry Draper-Rodi, PhD**, National Council for Osteopathic Research, University College of Osteopathy, London, UK.
- **Anne Soderlund, PhD**, Section of Physiotherapy, School of Health, Care and Social Welfare, Mälardalen University, Västerås, Sweden
- **Michele Sterling, PhD, MPhty, BPhy, FACP**, RECOVER Injury Research Centre, The University of Queensland, Brisbane, Australia.

Le persone che convivono con il dolore persistente spesso presentano comportamenti e cognizioni legati al dolore che sono generalmente disadattivi, non utili e provocatori, in particolare nei casi di problemi di dolore persistente ad alto impatto (per esempio, movimenti lenti e controllati, pensieri eccessivi o catastrofici sul dolore) [10; 12]. Gli operatori sanitari possono utilizzare una serie di interventi per influenzare questi soggetti verso un miglioramento delle funzioni fisiche, psicologiche e sociali e della qualità della vita [9]. Gli interventi comportamentali possono essere brevi (ad esempio, il programma Making Every Contact Count) o più lunghi e strutturati (ad esempio, la terapia cognitivo-comportamentale - CBT), ma sono tutti non revocabili (cioè, il loro effetto continua anche dopo la fine dell'incontro terapeutico) [2].

Evidenze per interventi terapia comportamentale nel dolore persistente

Sono stati sviluppati numerosi interventi di modifica del comportamento per le persone con dolore persistente. Sebbene abbiano ognuno un proprio rationale e principi, essi portano a risultati (positivi) comparabili, probabilmente influenzando ciò che gli individui pensano, come pensano e cosa fanno [8]. Questi fattori si influenzano reciprocamente, per cui anche se un

intervento si rivolge a un fattore specifico, l'influenza su di esso produrrà probabilmente cambiamenti anche negli altri. I cambiamenti in tutte e tre le variabili potrebbero quindi influenzare i risultati legati al dolore e spiegare la somiglianza dei risultati con interventi lievemente differenti. Gli interventi di tipo comportamentale possono essere utilizzati in trattamenti individuali o in contesti di gruppo in cui possono essere incorporati modelli tra pari, apprendimento vicario e persuasione sociale.

L'evidenza per gli interventi di modifica del comportamento è mista e a volte può essere difficile da confrontare tra gli studi a causa dell'uso di risultati diversi (ad esempio, riduzione dell'intensità del dolore, aumento dell'attività). Tuttavia, una revisione Cochrane su tali terapie in adulti con dolore persistente [14] ha riportato effetti piccoli o molto piccoli della CBT sul dolore, la disabilità e l'angoscia; e nessuna evidenza della terapia comportamentale e della terapia di accettazione e impegno rispetto al controllo attivo o al trattamento come di consueto.

Nei bambini e negli adolescenti le evidenze sono più scarse. Un recente aggiornamento di una revisione sistematica Cochrane [5] ha riportato che alcuni interventi di modifica del comportamento, come i trattamenti psicologici, sembrano efficaci per ridurre il dolore nelle condizioni di cefalea e di dolore persi-

stente misto al post-trattamento e per ridurre la disabilità nelle condizioni di dolore persistente misto al post-trattamento e al follow-up, nonché per le cefalee al follow-up.

Principi di intervento comportamentale per i clinici

Le teorie di Bandura sull'apprendimento sociale e sull'autoefficacia forniscono utili pilastri per i medici che implementano interventi di cambiamento del comportamento per le persone con dolore persistente [1]. L'aumento dell'autoefficacia è una componente chiave del cambiamento comportamentale che si basa su quattro pilastri: esperienze personali di padronanza, padronanza osservata per via vicaria, persuasione sociale sotto forma di feedback incoraggiante e feedback fisiologico di emozioni positive [1]. L'utilizzo di abilità comunicative che incorporano i principi del colloquio motivazionale per stabilire una relazione terapeutica sono utili punti di partenza per il clinico. La fase 1 consiste nell'identificare i ruoli di vita significativi e le attività collegate a questi ruoli che la persona con dolore vorrebbe intraprendere. La fase 2 consiste nel definire un obiettivo di attività o di comportamento utilizzando i principi della facilitazione, come gli obiettivi SMART (specifici, misurabili, raggiungibili, realistici/rilevanti, limitati nel tempo). In questa fase il medico utilizza strategie di coinvolgimento facilitanti che consentono alla persona con dolore di portare le proprie conoscenze ed esperienze nelle discussioni, utilizzando i principi dell'apprendimento degli adulti che si collegano all'esperienza di vita e agli interessi. La fase 3 consiste nell'apprendimento esperienziale di nuove attività o comportamenti, prima con la supervisione, poi trasferiti per applicare nuove abilità e comportamenti nel contesto. Nella fase 4, il medico fornisce un feedback e un incoraggiamento o una ricompensa quando gli obiettivi vengono rivisti. Un passo fondamentale per aumentare l'autoefficacia non è solo la ricompensa per il raggiungimento dell'obiettivo, ma anche l'approccio alla risoluzione dei problemi utilizzato quando gli obiettivi non vengono raggiunti. La fase 4 potrebbe non essere una ricompensa, ma un feedback: l'individuo con dolore e il medico colla-

borano per esplorare le ragioni del mancato raggiungimento di un obiettivo. Potrebbe essere necessario che il medico fornisca ulteriori rassicurazioni cognitive sul perché l'obiettivo è sicuro e raggiungibile prima che l'individuo con dolore stabilisca un nuovo obiettivo. Man mano che ogni obiettivo viene raggiunto, l'individuo con dolore viene incoraggiato a fissarne uno nuovo che lo porti a impegnarsi in ruoli e attività significative della vita nonostante il dolore persistente.

Cambiamento del comportamento dei medici

Molti soggetti affetti da dolore persistente non ricevono un'assistenza ottimale basata sull'evidenza, il che può portare a cure di scarso valore [7], ad esempio una diagnostica per immagini di routine inappropriata per la lombalgia, che può provocare ulteriori cure mediche non necessarie e aumentare il rischio di esiti negativi per la salute [6]. Modificare il comportamento dei medici è impegnativo ma importante per garantire che alle persone con dolore persistente venga fornita un'assistenza di alto valore basata sull'evidenza. Gli interventi multimodali che includono una serie di strategie come l'educazione, il tutoraggio, i campioni locali o l'audit hanno dimostrato una certa efficacia nel modificare il comportamento dei medici [4].

Supportare l'aderenza e il mantenimento del cambiamento comportamentale

L'adesione agli interventi di assistenza integrativa è un prerequisito per ottenere risultati positivi in un contesto di dolore persistente. Il mantenimento dei risultati positivi per la salute si basa sul mantenimento dei comportamenti legati all'intervento dopo la fine dello stesso (per esempio, la continuazione degli esercizi e dell'attività fisica o la pratica della mindfulness e così via). Le meta-analisi (ad esempio, [3] [11]) hanno concluso che gli interventi di esercizio fisico in soggetti con dolore cervicale aspecifico persistente [3] e la CBT e la mindfulness, parte di una cura integrativa, di soggetti con dolore lombare persistente [11] hanno mostrato un modesto mantenimento degli effetti a breve termine ma non a lungo termine (12-15 mesi),

come la diminuzione del dolore e l'aumento della qualità della vita. La mancanza di mantenimento dei risultati è probabilmente legata in parte alla mancanza di aderenza all'intervento e in parte alla mancanza di mantenimento dei comportamenti legati all'intervento dopo l'intervento.

Le tecniche di cambiamento del comportamento per sostenere l'aderenza e il mantenimento sono state studiate poco, alcune esistono negli adulti anziani. In una scoping review è stato studiato il supporto dell'aderenza e del mantenimento dei comportamenti di autogestione negli anziani con dolore muscoloscheletrico [13]. Le tecniche di supporto al cambiamento sono state classificate come tecniche di capacità, motivazione e opportunità [9]. La capacità considera le abilità e le conoscenze psicologiche e fisiche necessarie per il comportamento target e consiste in tecniche quali l'educazione al dolore, gli esercizi supervisionati graduati, l'identificazione delle situazioni di rischio per una ricaduta e le abilità di problem-solving. La motivazione comprende il processo decisionale cognitivo ed emotivo per facilitare il comportamento target con tecniche quali l'identificazione della disponibilità al cambiamento, la definizione degli obiettivi, l'autocontrollo e le abilità di autoregolazione. L'opportunità comprende i fattori esterni che stimolano il comportamento target con tecniche quali il feedback, il supporto sociale e l'identificazione dei fattori scatenanti la ricaduta. Tuttavia, l'evidenza di quali siano le tecniche più efficaci per sostenere l'aderenza e il mantenimento negli interventi di cura integrativa che mirano a qualsiasi tipo di cambiamento del comportamento in un contesto di dolore è scarsa e deve essere ulteriormente studiata. Tuttavia, si può raccomandare l'uso delle tecniche sopra menzionate per sostenere l'adesione e il mantenimento del cambiamento di comportamento nella gestione dei pazienti con condizioni di dolore persistente.

Take home message

Le tecniche di cambiamento comportamentale possono essere apprese durante le interazioni cliniche in gruppi o a tu per tu e comportano un'autogestione in

cui gli individui affetti da dolore devono mettere in atto consigli al di fuori della stanza di cura, ma l'autogestione non è una cura in solitaria. L'adesione e il mantenimento dei comportamenti desiderati (ad esempio, l'autogestione in condizioni di dolore persistente) devono essere supportati in modo specifico con interventi di modifica del comportamento.

Bibliografia

1. Bandura A. Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review* 1977;84:191-215.
2. Caneiro JP, Smith A, Linton SJ, Moseley GL, O'Sullivan P. How does change unfold? an evaluation of the process of change in four people with chronic low back pain and high pain-related fear managed with Cognitive Functional Therapy: A replicated single-case experimental design study. *Behav Res Ther* 2019;117:28-39.
3. Castellini G, Pillastrini P, Vanti C, Barger S, Giagio S, Bordignon E, Fasciani F, Marzoni F, Innocenti T, Chiarotto A, Gianola S, Bertozzi L. Some conservative interventions are more effective than others for people with chronic non-specific neck pain: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Physiotherapy* 2022;68(4):244-254.
4. Cunningham BP, Bakker CJ, Parikh HR, Johal H, Swiontkowski MF. Physician Behavior Change: A Systematic Review. *Journal of Orthopaedic Trauma* 2019;33.
5. Fisher E, Law E, Dudeney J, Palermo TM, Stewart G, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;9(9):Cd003968.
6. Foster NE, Anema JR, Cherkin D, Chou R, Cohen SP, Gross DP, Ferreira PH, Fritz JM, Koes BW, Peul W, Turner JA, Maher CG, Buchbinder R, Hartvigsen J, Cherkin D, Foster NE, Maher CG, Underwood M, van Tulder M, Anema JR, Chou R, Cohen SP, Menezes Costa L, Croft P, Ferreira M, Ferreira PH, Fritz JM, Genevay S, Gross DP, Hancock MJ, Hoy D, Karpainen J, Koes BW, Kongsted A, Louw Q, Öberg B, Peul WC, Pransky G, Schoene M, Sieper J, Smeets RJ, Turner JA, Woolf A. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. *The Lancet* 2018;391(10137):2368-2383.
7. Hartvigsen J, Kamper SJ, French SD. Low-value care in musculoskeletal health care: Is there a way forward? *Pain Pract* 2022;22 (Suppl 2):65-70.
8. Jensen MP. Psychosocial approaches to pain management: an organizational framework. *Pain* 2011;152(4):717-725.
9. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: A new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implementation Science* 2011;6(1):42.
10. Miró J, Roman-Juan J, Sánchez-Rodríguez E, Solé E, Castarlenas E, Jensen MP. Chronic Pain and High Impact Chronic Pain in Children and Adolescents: A Cross-Sectional Study. *J Pain* 2022.
11. Petrucci G, Papalia GF, Russo F, Vadalà G, Piredda M, De Marinis MG, Papalia R, Denaro V. Psychological Approaches for the Integrative Care of Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2021;19(1).
12. Pitcher MH, Von Korff M, Bushnell MC, Porter L. Prevalence and Profile of High-Impact Chronic Pain in the United States. *J Pain* 2019;20(2):146-160.
13. Söderlund A, von Heideken Wågert P. Adherence to and the Maintenance of Self-Management Behaviour in Older People with Musculoskeletal Pain—A Scoping Review and Theoretical Models. *Journal of Clinical Medicine* 2021;10(2):303.
14. Williams ACC, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8(8):Cd007407.

Le tecniche mente corpo

- **Chantal Berna, PhD**, Center for Integrative and complementary medicine, Division of anesthesiology, Lausanne University Hospital, Switzerland
- **Jordi Miró, PhDD**, Department of Psychology, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain
- **Pierre Rainville, PhD**, Faculty of Dentistry of the Université de Montréal, Canada

Cosa sono le tecniche mente-corpo?

Le tecniche mente-corpo sono attività definite dall'attenzione alle interazioni tra cervello/mente, corpo e comportamento e dal loro obiettivo di migliorare il benessere e la qualità della vita, con possibili benefici per la salute (Garland et al., 2019). Alcune di queste pratiche prevedono movimenti del corpo (ad esempio, tecniche come pilates, tai chi, yoga, danzaterapia), respirazione controllata (ad esempio, ipnosi, meditazione, yoga) e/o tocco terapeutico. Una caratteristica comune di queste pratiche è quella di lavorare con la capacità del cervello e della mente di modulare il funzionamento fisico o le percezioni corporee e promuovere un miglioramento della salute. Alcune di queste comportano l'esperienza di uno stato di coscienza non ordinario (ad esempio, lo stato di trance) (Timmermann et al., 2023), sia che questo stato sia uno strumento esplicito dell'intervento (ad esempio, ipnosi, meditazione) o più un sottoprodotto che il terapeuta potrebbe utilizzare o meno (ad esempio, arte terapia, immagini guidate, yoga). Queste pratiche sono tipicamente somministrate o insegnate da un operatore esperto, con l'incoraggiamento a praticarle autonomamente, in quanto possono essere utilizzate per migliorare il repertorio di strategie per la gestione dei sintomi e l'autocura. È importante notare che, sebbene i potenziali benefici delle pratiche mente-corpo siano generalmente riconosciuti per migliorare il benessere globale, le raccomandazioni per la loro implementazione nella pratica clinica devono essere basate su un'efficacia dimostrata e, idealmente, su teorie empiricamente supportate delle interazioni mente-corpo. Alcune di queste prati-

che si concentrano maggiormente sulla mente, cioè sulle cognizioni e sulle emozioni per migliorare le funzioni fisiche e psicologiche di un individuo (come la terapia cognitivo-comportamentale (CBT)) o più sul continuum corpo (come il massaggio) e sono trattate in altre schede informative.

Meccanismi d'azione delle pratiche mente-corpo

Esistono due approcci principali per stabilire i meccanismi delle pratiche mente-corpo per la gestione del dolore. Uno si concentra sullo studio dei processi attivati dall'intervento mente-corpo stesso e mira a fornire un quadro concettuale più ampio per spiegare come l'intervento possa produrre una serie di effetti, tra cui il miglioramento del dolore. Il secondo è incentrato sui risultati mirati del dolore, fornendo misurazioni complementari rilevanti per i processi sottostanti legati al dolore (per esempio, l'attività fisiologica nocicettiva, l'infiammazione) per valutare la validità del criterio, al di là delle auto-segnalazioni di sollievo dal dolore. La comprensione scientifica dei meccanismi alla base degli effetti delle pratiche mente-corpo è agli albori, ma sono stati fatti notevoli progressi su diversi fronti.

Data la diversità delle pratiche mente-corpo, è probabile che nessuna teoria scientifica unificante possa spiegare tutti i possibili effetti sulla salute. Molti approcci prevedono un'attenzione focalizzata sulle sensazioni o sui movimenti del corpo, compresi quelli della respirazione, l'impegno delle funzioni esecutive cerebrali alla base della meta-consapevolezza dei contenuti mentali e il coltivare un atteggiamento non giudicante, caratteristico degli approcci basati sulla

mindfulness o di altre pratiche contemplative (Timmermann et al., 2023). Varie prove suggeriscono che queste pratiche possono produrre miglioramenti nelle risposte autonome e ormonali allo stress, nell'attività immunitaria, infiammatoria ed epigenetica e nella regolazione della telomerasi, con cambiamenti osservati nella morfologia e nella funzione cerebrale che si verificano con una pratica intensiva o a lungo termine (Muehsam et al., 2017). Le prove disponibili forniscono un quadro teorico plausibile che giustifica la sperimentazione della loro efficacia nella gestione del dolore.

Un approccio che è stato studiato più a fondo nel corso di diversi decenni è l'ipnosi. Tecniche specifiche sono state adattate alla gestione del dolore e sono supportate da studi sperimentali che esplorano i meccanismi sottostanti. Una meta-analisi ha fornito una forte evidenza di come l'ipnosi riduca la percezione del dolore acuto e le risposte fisiologiche evocate da stimoli nocicettivi (Thompson et al., 2019) (Fernandez, Urwicz, Vuilleumier, & Berna, 2022). Studi di imaging funzionale hanno dimostrato che l'ipnosi coinvolge le regioni cerebrali alla base dei sistemi di controllo esecutivo e può modulare le risposte cerebrali agli stimoli dolorosi (Landry, Lifshitz, & Raz, 2017). Sono stati condotti meno studi meccanicistici in popolazioni affette da dolore cronico, ma le prove disponibili rivelano interessanti effetti modulatori nella rete cortico-limbica, un sistema funzionale associato agli aspetti emotivi/motivazionali del dolore e che contribuisce alla cronicizzazione del dolore (Bicego, Rousseaux, Faymonville, Nyssen, & Vanhaudenhuyse, 2022). Questi studi forniscono prove meccanicistiche plausibili per cui le pratiche mente-corpo, e l'ipnosi in particolare, possono contribuire a migliorare la gestione del dolore cronico.

Prove cliniche a favore delle pratiche mente-corpo nel dolore cronico

C'è un ampio uso pragmatico delle pratiche mente-corpo nel tentativo di autogestire il dolore, nonostante le limitate evidenze dei benefici (Lee, Crawford, &

Hickey, 2014). Tuttavia, è possibile sottolineare un'importante variabilità nelle evidenze disponibili, a seconda della terapia specifica in esame e della condizione di dolore trattata, come illustrato più avanti.

In questa sede presenteremo brevemente alcune delle tecniche più validate, a titolo di illustrazione della ricerca in corso e senza pretendere di essere esaustivi. L'ipnosi, la meditazione e lo yoga hanno il più forte supporto scientifico tra le pratiche mente-corpo per il dolore cronico. La ricerca ha dimostrato che, rispetto alle cure standard, l'ipnosi può fornire un significativo sollievo dal dolore, sia nei pazienti adulti (Langlois et al., 2022; Milling, Valentine, LoStimolo, Nett, & McCarley, 2021; Pathak, Sharma, & Jensen, 2020) che in quelli pediatrici (Tome-Pires & Miro, 2012). Esistono prove di effetti di media entità sia sulla gravità del dolore che sull'interferenza in pazienti affetti da cancro (Sheinfeld Gorin et al., 2012) e sull'intensità del dolore e sulla funzione in adulti con osteoartrite del ginocchio (Selfe & Innes, 2009). È interessante notare che esistono prove preliminari del fatto che un formato di gruppo potrebbe essere un sistema efficace per insegnare l'ipnosi per la gestione del dolore cronico (McKernan et al., 2022). Esistono inoltre prove forti dell'efficacia a breve termine e moderate dell'efficacia a lungo termine dello yoga per la lombalgia cronica (Anheyer, Haller, Lauche, Dobos, & Cramer, 2022), nonché un impatto sulla frequenza e sull'intensità delle cefalee di tipo tensivo (Anheyer, Klose, Lauche, Saha, & Cramer, 2020). Esistono prove di bassa qualità sul fatto che la meditazione mindfulness sia associata a una piccola diminuzione del dolore (Hilton et al., 2017), che, almeno per quanto riguarda la lombalgia, è di breve durata (Schmidt & Pilat, 2023). Una revisione sistematica e una meta-analisi delle pratiche mente-corpo per i pazienti con dolore cronico in terapia con oppioidi hanno rilevato miglioramenti di dimensioni da moderate a grandi nei risultati del dolore per la meditazione e l'ipnosi (Garland et al., 2019). Una recente revisione sistematica degli studi sulle pratiche mente-corpo per la fibromialgia ha rilevato alcune prove di bassa qualità di effetti favorevoli sul dolore rispetto alle cure abituali (Theadom, Cropley, Smith, Feigin, & McPherson,

2015). I risultati hanno mostrato prove di qualità molto bassa per il biofeedback, le terapie basate sul rilassamento e sul movimento e nessun vantaggio per la mindfulness, rispetto ai controlli delle cure abituali per gruppi specifici di pazienti. Nel complesso, le dimensioni dell'effetto si collocano al massimo nella fascia media di riduzione del dolore (Theadom et al., 2015). Ci sono importanti avvertenze che devono essere sottolineate e che riguardano le sfide metodologiche e l'ottimizzazione (vedi il documento "Generazione e valutazione di evidenze per gli approcci integrativi nella gestione del dolore"). La qualità metodologica degli studi può essere problematica (ad esempio, dimensioni ridotte del campione) o segnalata come tale (ad esempio, la richiesta di un controllo completo con placebo o in cieco come negli studi farmacologici, anche se ciò potrebbe non essere del tutto appropriato (Hohenschurz-Schmidt et al., 2023)). Per molti approcci mente-corpo, sono ancora necessari dati clinici di alta qualità per determinare l'efficacia e la generalizzabilità in diverse popolazioni di dolore cronico. Tuttavia, bisogna tenere presente che l'assenza di prove di efficacia su un criterio specifico (per esempio, l'intensità del dolore) non è una prova di inefficacia più generale. Sulla base di queste evidenze, si possono raccomandare diverse tecniche mente-corpo per la gestione del dolore.

Chi sono gli operatori?

Diverse persone possono essere addestrate all'uso delle pratiche mente-corpo. Nella maggior parte dei Paesi, i titoli degli operatori del corpo-mente non sono regolamentati (ad esempio, chiunque può definirsi "ipnoterapeuta" o "coach in mindfulness"). Esiste un progressivo sviluppo di standard di pratica, di insegnamenti universitari e di associazioni professionali che stabiliscono criteri rigorosi di pratica. Le raccomandazioni etiche di queste associazioni di professionisti della salute prevedono che gli operatori rimangano nella loro area di formazione e competenza (ad esempio, il codice etico della Società Internazionale di Ipnosi). Di conseguenza, solo gli operatori con una conoscenza del dolore cronico

dovrebbero trattare questi pazienti con le pratiche mente-corpo. Si tratta di uno standard elevato, poiché, a seconda della regione, può essere difficile trovare, ad esempio, un terapeuta yoga con conoscenze specifiche sul dolore cronico. Tuttavia, l'obiettivo delle cure integrative è quello di lavorare a un tale livello di competenza condivisa, o di costruirlo progressivamente attraverso discussioni incentrate sul paziente. I pazienti devono essere istruiti su questi diversi livelli di comprensione della loro condizione e sostenuti nel processo decisionale, quando sono disponibili diversi professionisti.

Infine, mentre le pratiche mente-corpo sono considerate globalmente sicure se praticate da operatori sanitari ben addestrati, esistono alcuni rischi potenziali di lesioni nelle pratiche fisicamente impegnative (ad esempio, le posizioni dello yoga). Anche i rischi per la salute mentale associati agli interventi di mindfulness sono stati discussi negli ultimi anni (Britton, Lindahl, Cooper, Canby, & Palitsky, 2021), sebbene non nel contesto specifico della terapia del dolore.

Come si possono includere queste pratiche in un approccio di cura integrato?

La decisione di incorporare le pratiche mente-corpo in un approccio assistenziale integrato per la gestione del dolore cronico dovrebbe basarsi su un'attenta considerazione dei rischi e dei benefici, comprese le esigenze e le preferenze del paziente (che sono legate alle sue convinzioni e ai suoi atteggiamenti riguardo al dolore cronico e alla sua gestione). Argomentare contro o a favore di queste pratiche con i pazienti e/o i familiari senza informarli dei rischi e dei benefici può compromettere la relazione e i risultati del trattamento. Pertanto, è importante che il paziente faccia parte del team che decide cosa è meglio fare. Inoltre, è fondamentale dare al paziente la possibilità di prendere decisioni e incoraggiarlo a riferire i risultati (positivi e negativi) di queste pratiche, in modo che si possano prendere nuove e migliori decisioni per aiutare a raggiungere gli obiettivi del paziente. Sebbene le pratiche mente-corpo siano presenti e ampiamente utilizzate nell'assistenza

sanitaria da decenni, la loro piena integrazione nella gestione del dolore, soprattutto nell'ambito delle cure primarie, è ben lungi dall'essere realizzata. È necessaria una maggiore istruzione e formazione degli operatori sanitari, affinché siano a proprio agio e ben equipaggiati con una rete interprofessionale e di dialogo. Inoltre, cambiamenti sistematici per ridurre la pressione sui tempi degli ambulatori e per facilitare le politiche di rimborso potrebbero contribuire a diminuire le barriere e a facilitare l'integrazione di pratiche mente-corpo ben validate nell'assistenza sanitaria. Le pratiche di assistenza primaria integrativa o le cliniche del dolore, dove le pratiche mente-corpo come l'ipnosi, i gruppi di mindfulness o i corsi di chi gong sono offerti per specifiche indicazioni di gestione del dolore supportate dall'EBM, potrebbero anche facilitare l'accesso e l'integrazione tra le pratiche e gli operatori.

Bibliografia

- Anheyer, D., Haller, H., Lauche, R., Dobos, G., & Cramer, H. (2022). Yoga for treating low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 163(4), e504-e517. doi:10.1097/j.pain.0000000000002416
- Anheyer, D., Klose, P., Lauche, R., Saha, F. J., & Cramer, H. (2020). Yoga for Treating Headaches: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 35(3), 846-854. doi:10.1007/s11606-019-05413-9
- Bicego, A., Rousseaux, F., Faymonville, M. E., Nyssen, A. S., & Vanhaudenhuyse, A. (2022). Neurophysiology of hypnosis in chronic pain: A review of recent literature. *Am J Clin Hypn*, 64(1), 62-80. doi:10.1080/00029157.2022.01869517
- Britton, W. B., Lindahl, J. R., Cooper, D. J., Canby, N. K., & Palitsky, R. (2021). Defining and measuring meditation-related adverse effects in mindfulness-based programs. *Clin Psychol Sci*, 9(6), 1185-1204. doi:10.1177/2167702621996340
- Fernandez, A., Urwicz, L., Vuilleumier, P., & Berna, C. (2022). Impact of hypnosis on psychophysiological measures: A scoping literature review. *Am J Clin Hypn*, 64(1), 36-52. doi:10.1080/00029157.2021.1873099
- Garland, E. L., Brintz, C. E., Hanley, A. W., Roseen, E. J., Atchley, R. M., Gaylord, S. A., . . . Keefe, F. J. (2019). MindBody Therapies for Opioid-Treated Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2019.4917
- Hilton, L., Hempel, S., Ewing, B. A., Apaydin, E., Xenakis, L., Newberry, S., Maglione, M. A. (2017). Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*, 51(2), 199-213. doi:10.1007/s12160-016-9844-2
- Hohenschurz-Schmidt, D., & al. (2023). Recommendations for the Development, Implementation, and Reporting of Control Interventions in Efficacy and Mechanistic Trials of Physical, Psychological, and Self-Management Therapies – The CoPPS Statement. *Br Med J*.
- Landry, M., Lifshitz, M., & Raz, A. (2017). Brain correlates of hypnosis: A systematic review and meta-analytic exploration. *Neurosci Biobehav Rev*. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.02.020
- Langlois, P., Perrochon, A., David, R., Rainville, P., Wood, C., Vanhaudenhuyse, A., Billot, M. (2022). Hypnosis to manage musculoskeletal and neuropathic chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 135, 104591. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104591
- Lee, C., Crawford, C., & Hickey, A. (2014). Mind-body therapies for the self-management of chronic pain symptoms. *Pain Med*, 15 Suppl 1, S21-39. doi:10.1111/pme.12383
- McKernan, L. C., Finn, M. T. M., Crofford, L. J., Kelly, A. G., Patterson, D. R., & Jensen, M. P. (2022). Delivery of a Group Hypnosis Protocol for Managing Chronic Pain in Outpatient Integrative Medicine. *Int J Clin Exp Hypn*, 70(3), 227-250. doi:10.1080/00207144.2022.2096455
- Millington, L. S., Valentine, K. E., LoStimolo, L. M., Nett, A. M., & McCarley, H. S. (2021). Hypnosis and the Alleviation of Clinical Pain: A Comprehensive Meta-Analysis. *Int J Clin Exp Hypn*, 69(3), 297-322. doi:10.1080/00207144.2021.1920330
- Muehsam, D., Lutgendorf, S., Mills, P. J., Rickhi, B., Chevalier, G., Bat, N., Gurfein, B. (2017). The embodied mind: A review on functional genomic and neurological correlates of mind-body therapies. *Neurosci Biobehav Rev*, 73, 165-181. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.12.027
- Pathak, A., Sharma, S., & Jensen, M. (2020). Hypnosis for clinical pain management: A scoping review of systematic reviews. *OBM Integrative and Complementary Medicine*, 5(1), 1-18.
- Schmidt, H., & Pilat, C. (2023). Effects of meditation on pain intensity, physical function, quality of life and depression in adults with low back pain – A systematic review with meta-analysis. *Complement Ther Med*, 72, 102924. doi:10.1016/j.ctim.2023.102924
- Selke, T. K., & Innes, K. E. (2009). Mind-Body Therapies and Osteoarthritis of the Knee. *Curr Rheumatol Rev*, 5(4), 204-211. doi:10.2174/1573339709790192512
- Sheinfeld Gorin, S., Krebs, P., Badr, H., Janke, E. A., Jim, H. S., Spring, B., Jacobsen, P. B. (2012). Meta-analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer. *J Clin Oncol*, 30(5), 539-547. doi:10.1200/JCO.2011.37.0437
- Theadom, A., Cropley, M., Smith, H. E., Feigin, V. L., & McPherson, K. (2015). Mind and body therapy for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(4), Cd001980. doi:10.1002/14651858.CD001980.pub3
- Thompson, T., Terhune, D. B., Oram, C., Sharangparni, J., Rouf, R., Solmi, M., Stubbs, B. (2019). The effectiveness of hypnosis for pain relief: A systematic review and meta-analysis of 85 controlled experimental trials. *Neurosci Biobehav Rev*, 99, 298-310. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.02.013
- Timmermann, C., Bauer, P. R., Gosseries, O., Vanhaudenhuyse, A., Vollenweider, F., Laureys, S., . . . Lutz, A. (2023). A neurophenomenological approach to non-ordinary states of consciousness: hypnosis, meditation, and psychedelics. *Trends Cogn Sci*, 27(2), 139-159. doi:https://doi.org/10.1016/j.tics.2022.11.006
- Tome-Pires, C., & Miró, J. (2012). Hypnosis for the management of chronic and cancer procedure-related pain in children. *Int J Clin Exp Hypn*, 60(4), 432-457. doi:10.1080/00207144.2012.701092
- Wolsko, P. M., Eisenberg, D. M., Davis, R. B., & Phillips, R. S. (2004). Use of mind-body medical therapies. *J Gen Intern Med*, 19(1), 43-50. doi:10.1111/j.1525-1497.2004.21019.x

Generazione e valutazione di evidenze per gli approcci integrativi alla gestione del dolore

- **David Hohenschurz-Schmidt, M. Sc.**: Department of Surgery and Cancer, Faculty of Medicine, Imperial College London, United Kingdom
- **Michele Sterling, PhD, MPhty, BPhy, FACP**: National Health and Medical Research Council Centre for Research Excellence in Better Health Outcomes for compensable Injury, The University of Queensland, Brisbane, Australia; School of Policy Studies, Director, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada
- **Anne Soderlund, PhD**, Pain and Rehabilitation Center, and Department of Health, Medicine and Caring Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden
- **Laura Stone, PhD**, Department of Anesthesiology, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States

Opportunità e sfide

Gli approcci integrativi alla gestione del dolore includono trattamenti multipli, spesso provenienti da diverse aree della medicina complementare/alternativa, della medicina tradizionale o di entrambe. I singoli trattamenti possono essere l'autogestione del dolore, le terapie psicosociali, fisiche (comprese quelle manuali) e tradizionali (ad esempio, meditazione, yoga, agopuntura, ayurveda), spesso in combinazione con gli approcci medici tradizionali, come i farmaci per il dolore [12]. Nonostante l'uso diffuso, esistono prove limitate e di alta qualità dell'efficacia di molti interventi individuali non farmacologici e di alcuni farmacologici. Le combinazioni di interventi, come nei modelli di cura integrativi, sono ancor meno studiate.

La ricerca sugli interventi non farmacologici presenta sfide uniche. Come per gli studi farmacologici, il gold-standard della ricerca è lo studio controllato randomizzato in doppio cieco. Questi disegni in cieco sono difficili quando interventi complessi comportano interazioni prolungate con gli operatori, e non affrontano l'efficacia clinica del mondo reale o le inte-

razioni nell'ambito delle cure integrative. Lo studio della terapia del dolore integrativa richiede quindi l'uso di metodi di ricerca diversi da quelli utilizzati per studiare gli interventi farmacologici per rispondere a domande pertinenti.

In questa sede, esaminiamo i fattori da considerare quando si progettano e si valutano gli studi di ricerca e sottolineiamo il loro ruolo nella costruzione delle prove di efficacia per gli approcci integrativi alla gestione del dolore [10,1].

Capire la validità interna ed esterna

La validità interna riguarda la fiducia che possiamo avere nel fatto che l'intervento studiato sia responsabile dei cambiamenti osservati nei risultati di uno studio di ricerca e non di fattori confondenti. Le variabili confondenti possono essere le convinzioni personali dello sperimentatore e la selezione dei partecipanti che possono rispondere in modo ottimale al trattamento, il passare del tempo o i cambiamenti naturali nei sintomi dei pazienti. Molti metodi di ricerca mirano a limitare tali pregiudizi e quindi ad aumentare la validità interna. Ad esempio, la randomizzazione dei

pazienti in gruppi diversi (per es., il trattamento sperimentale e un controllo) può bilanciare alcune variabili confondenti.

La validità esterna riguarda la capacità di generalizzare i risultati dello studio a popolazioni, ambienti e contesti che non sono studiati direttamente nello studio. Gli studi randomizzati sono spesso condotti in setting "laboratoristici" (ad esempio, un ospedale universitario ben attrezzato) e riducono i pregiudizi limitando rigorosamente quali pazienti vengono arruolati e come vengono trattati. Pertanto, generalizzare i risultati di tali studi ai contesti del mondo reale può essere problematico. Gli studi pragmatici tentano di replicare la pratica clinica "reale" e hanno maggiori probabilità di essere generalizzabili, ma possono avere una validità interna inferiore. Replicare gli studi in diverse popolazioni, contesti e circostanze è quindi importante ma spesso non viene effettuato [11].

Prospettive dell'utente finale

Molte terapie che fanno parte della cura integrativa del dolore sono centrate sulla persona, affrontano fattori biopsicosociali e implicano comunicazione ed educazione per promuovere l'autogestione [9]. I punti di vista e le esperienze delle persone che convivono con il dolore sono fondamentali per informare i programmi di ricerca e il processo decisionale clinico. Pertanto, il coinvolgimento dei pazienti interessati nella ricerca sta diventando sempre più comune e deve essere accolto con favore [8]. Sforzi di ricerca specifici possono aumentare la nostra comprensione delle esperienze dei pazienti includendo focus group, interviste e sondaggi pre e post studio. Sebbene i metodi qualitativi non siano discussi in dettaglio in questa sede, tutti i progetti di ricerca clinica beneficiano del contributo dei pazienti.

Studi randomizzati e controllati (RCT)

Negli studi sui farmaci, le pillole "fittizie" vengono somministrate a un gruppo di pazienti per bilanciare l'aspettativa di beneficio del trattamento tra i gruppi di studio. Tali pillole placebo hanno lo stesso aspetto

delle pillole contenenti il farmaco reale e vengono utilizzate per "accecare" i partecipanti allo studio, se fanno parte del gruppo di trattamento o di quello di controllo. Poiché l'aspettativa di miglioramento del paziente può influenzare i risultati del trattamento, questo disegno può distinguere tra gli effetti specifici di un farmaco e gli effetti benefici delle aspettative del paziente. Questa progettazione altamente controllata garantisce inoltre che le interazioni con i medici e altro personale siano le stesse in tutti i gruppi di studio. Al contrario, i trattamenti non farmacologici sono complessi e contengono molti più elementi rispetto ai trattamenti farmacologici che potrebbero influenzare i risultati dei pazienti, comprese le interazioni più personali con gli operatori. Applicare l'idea di base del disegno della sperimentazione sui farmaci placebo ad alcuni interventi può quindi essere difficile. Un dispositivo a ultrasuoni attivo potrebbe essere paragonato a un "trattamento" con un dispositivo a ultrasuoni spento, ma un tale trattamento di controllo "finto" sarà più difficile da progettare e interpretare per un esercizio o un intervento psicologico [5,6]. Sebbene controverso, è spesso considerato importante capire se gli interventi forniscano benefici oltre l'effetto placebo prima di integrare i singoli interventi in pacchetti di cura più ampi (come avviene nella cura integrativa del dolore), e diversi interventi comunemente utilizzati hanno prove limitate a questo riguardo [16].

Altri metodi di ricerca possono quindi essere utilizzati per valutare se i trattamenti funzionano nel mondo clinico reale o quanto siano efficaci i pacchetti di trattamenti combinati. Un esempio di tali metodi è il cosiddetto processo "pragmatico". Si tratta di studi che replicano più fedelmente o sono integrati nella pratica del mondo reale (ad esempio, potrebbe esserci maggiore flessibilità nel modo in cui i trattamenti vengono somministrati). Le sperimentazioni pragmatiche facilitano quindi il processo decisionale nelle cliniche o rendono i trattamenti accessibili a popolazioni più ampie [12]. Gli studi pragmatici sono spesso anche studi di "efficacia comparativa", che confrontano un intervento di prova non con il placebo ma con il non fare nulla, il ricevere cure abituali o un

altro trattamento stabilito [7], che sono spesso domande rilevanti per la cura integrativa del dolore. Disegni di sperimentazioni più creativi possono aiutare a comprendere percorsi di cura personalizzati o combinazioni di interventi [3], come si vede nella cura integrativa del dolore.

Disegni sperimentali a caso singolo (SCED)

Gli SCED (un tipo di soggetto singolo o disegno "N-di-1") mirano a testare l'effetto di un intervento utilizzando un paziente come controllo [15]. Gli SCED raccolgono in modo prospettico i dati di un individuo misurando ripetutamente e sistematicamente i risultati (ad esempio, i risultati riferiti dal paziente) in due o più condizioni. La misurazione sistematica e frequente fornisce rigore scientifico. Applicando e/o ritirando in sequenza l'intervento/i in un singolo partecipante, si possono trarre conclusioni specifiche per quel partecipante. L'utilizzo di una serie di SCED con lo stesso protocollo consente di mettere in comune i dati tra i partecipanti. Gli SCED stanno ricevendo maggiore attenzione poiché cresce l'interesse per l'assistenza centrata sulla persona [14]. I punti di forza degli SCED includono la possibilità di effettuare ricerche di alta qualità con un numero limitato di partecipanti, l'inclusione di partecipanti eterogenei che sono spesso esclusi dagli RCT e l'esplorazione di problemi clinici in cui gli interventi ottimali sono incerti o quando si prevedono differenze individuali significative nella risposta. Poiché non è richiesto alcun gruppo di controllo abbinato, questo approccio rimuove il dilemma etico di negare l'intervento ai pazienti (come negli studi con placebo). Gli SCED sono particolarmente adatti agli ambienti clinici e possono consentire ai medici di fornire cure più personalizzate. I limiti degli SCED includono difficoltà nell'identificazione di misure di esito appropriate e valide per somministrazioni frequenti, onere dei partecipanti dovuto all'elevato numero di misure ripetute necessarie per alimentare sufficientemente lo studio e limitata generalizzabilità a popolazioni esterne allo studio, sebbene ciò possa essere mitigato mediante la replicazione utilizzando una serie di SCED [13,15].

Studi preclinici

La rilevanza nel mondo reale della ricerca di base con modelli animali o soggetti umani sani è molto dibattuta. Sebbene nessuno dei due riproduca completamente la complessità delle condizioni di dolore cronico umano, possono fornire prove a sostegno dell'efficacia, rivelare i meccanismi sottostanti e supportare l'ottimizzazione terapeutica. Dovrebbe essere prioritario l'uso di modelli clinicamente rilevanti che riflettono il decorso naturale della malattia nell'uomo.

Studi di ricerca di base su animali e altri sistemi modello possono fornire prove di efficacia in assenza di effetti placebo confondenti. Inoltre, l'uso di sistemi a modello cellulare consente lo studio di effetti molecolari e cellulari che potrebbero non essere possibili negli esseri umani, come l'effetto dei trattamenti sulle cellule del sistema nervoso centrale.

La scienza occidentale tradizionale si concentra sui processi biologici. Mentre l'esplorazione di interventi non farmacologici complessi come la meditazione può essere difficile nei modelli preclinici, possiamo esplorare i meccanismi alla base dell'apprendimento e della valutazione cognitiva, l'impatto dello stress e l'importanza delle interazioni sociali, ad esempio, sull'esperienza del dolore utilizzando modelli preclinici o volontari umani. Inoltre, è possibile studiare sugli animali interventi quali l'agopuntura, lo stretching e il massaggio [4,2]. Sebbene la comprensione dei meccanismi non sia un prerequisito per l'uso clinico, gli approcci terapeutici basati su meccanismi noti o associati a cambiamenti biologici potrebbero avere maggiori probabilità di essere accettati da pazienti, operatori sanitari e assicuratori.

Infine, gli studi preclinici che esaminano il trasporto, il metabolismo e la biodisponibilità dei prodotti naturali, per esempio, possono guidare l'uso ottimale negli esseri umani, e gli studi sulla tossicità possono contribuire alle linee guida sulla sicurezza. I modelli preclinici possono essere utilizzati anche per esplorare le interazioni tra trattamenti integrativi che posso-

no produrre effetti sinergici se utilizzati insieme clinicamente, tuttavia gli studi preclinici hanno studiato quasi esclusivamente i trattamenti isolatamente.

Conclusioni

Diversi metodi di ricerca o una loro combinazione contribuiscono a costruire una base di evidenze multiforme per la gestione integrativa del dolore, informata e incentrata sulle persone con dolore. La validità interna deve essere considerata quando si traggono conclusioni sugli effetti dell'intervento. Allo stesso tempo, è importante considerare se le condizioni specifiche dello studio potrebbero influire sulla generalizzabilità dei risultati dell'intervento. Nel processo di valutazione degli interventi non farmacologici per le raccomandazioni cliniche, le meta-analisi e le revisioni sistematiche spesso sottovalutano gli studi che non sono studi randomizzati in doppio cieco o ignorano le differenze necessarie rispetto agli studi sui farmaci. Sempre più spesso, i valori e le prospettive dei pazienti guidano la ricerca clinica e questi sono fattori importanti nel decidere le componenti della cura integrativa personalizzata del dolore. Nel complesso, quando si progettano studi o si valutano le prove esistenti per approcci integrativi alla gestione del dolore, considerazioni importanti includono la validità interna ed esterna, le prove provenienti dalla scienza di base e i punti di forza e i limiti dei diversi disegni di studio.

Bibliografia

1. Becker WC, DeBar LL, Heapy AA, Higgins D, Krein SL, Lisi A, Makris UE, Allen KD. A Research Agenda for Advancing Non-pharmacological Management of Chronic Musculoskeletal Pain: Findings from a VHA State-of-the-art Conference. *J Gen Intern Med* 2018;33:11–15.
2. Bove GM, Chapelle SL, Barrigar MJ, Barbe MF. Manual Therapy Research Methods in Animal Models, Focusing on Soft Tissues. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 2022:57.
3. Coffey CS. Adaptive design across stages of therapeutic development. *Clinical Trials in Neurology: Design, Conduct, & Analysis*. Cambridge University Press, 2012, Vol. 91. p. 100.
4. Corey SM, Vizzard MA, Bouffard NA, Badger GJ, Langevin HM.

- Stretching of the Back Improves Gait, Mechanical Sensitivity and Connective Tissue Inflammation in a Rodent Model. *PLOS ONE* 2012;7:e29831.
5. Hohenschurz-Schmidt D, Draper-Rodi J, Vase L, Scott W, McGregor A, Soliman N, MacMillan A, Olivier A, Cherian CA, Corcoran D, Abbey H, Freigang S, Chan J, Phalip J, Nørgaard Sørensen L, Delafin M, Baptista M, Medforth NR, Ruffini N, Skøtt Andresen S, Ytier S, Ali D, Hobday H, Santosa AANAA, Vollert J, Rice ASC. Blinding and sham control methods in trials of physical, psychological, and self-management interventions for pain (article I): a systematic review and description of methods. *PAIN* 2023;164:469.
 6. Hohenschurz-Schmidt D, Draper-Rodi J, Vase L, Scott W, McGregor A, Soliman N, MacMillan A, Olivier A, Cherian CA, Corcoran D, Abbey H, Freigang S, Chan J, Phalip J, Sørensen LN, Delafin M, Baptista M, Medforth NR, Ruffini N, Andresen SS, Ytier S, Ali D, Hobday H, Ngurah Agung Adhiyoga Santosa AA, Vollert J, Rice ASC. Blinding and sham control methods in trials of physical, psychological, and self-management interventions for pain (article II): a meta-analysis relating methods to trial results. *PAIN* 2023;164:509.
 7. Hohenschurz-Schmidt D, Kleykamp BA, Draper-Rodi J, Vollert J, Chan J, Ferguson M, McNicol E, Phalip J, Evans SR, Turk DC, Dworkin RH, Rice ASC. Pragmatic trials of pain therapies: a systematic review of methods. *PAIN* 2022;163:21.
 8. Holzer KJ, Veasley C, Kerns RD, Edwards RR, Gewandter JS, Langford DJ, Yaeger LH, McNicol E, Ferguson M, Turk DC, Dworkin RH, Haroutounian S. Partnering with patients in clinical trials of pain treatments: a narrative review. *PAIN* 2022;163:1862–1873.
 9. Hutting N, Caneiro JP, Ong'wen OM, Miciak M, Roberts L. Patient-centered care in musculoskeletal practice: Key elements to support clinicians to focus on the person. *Musculoskeletal Science and Practice* 2022;57:102434.
 10. Jonas WB. Building an evidence house: challenges and solutions to research in complementary and alternative medicine. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2005;12:159–167.
 11. Kazdin AE. *Research Design in Clinical Psychology*. Cambridge University Press, 2021.
 12. Keefe FJ, Jensen MP, Williams AC de C, George SZ. The yin and yang of pragmatic clinical trials of behavioral interventions for chronic pain: balancing design features to maximize impact. *PAIN* 2022;163:1215–1219.
 13. Kerns RD, Krebs EE, Atkins D. Making Integrated Multimodal Pain Care a Reality: A Path Forward. *J GEN INTERN MED* 2018;33:1–3.
 14. Nikles J, Onghena P, Vlaeyen JWS, Wicksell RK, Simons LE, McGree JM, McDonald S. Establishment of an International Collaborative Network for N-of-1 Trials and Single-Case Designs. *Contemp Clin Trials Commun* 2021;23:100826.
 15. Tate RL, Perdicies M. Research Note: Single-case experimental designs. *J Physiother* 2020;66:202–206.
 16. Williams AC de C, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Evidence-based psychological interventions for adults with chronic pain: precision, control, quality, and equipoise. *PAIN* 2021;160:2149–2153

Terapie digitali nel trattamento del dolore

- **Marta Čeko, PhD**, Institute of Cognitive Science, University of Colorado, Boulder, CO, USA.
- **David Hohenschurz-Schmidt, MSc**, Pain Research, Department of Surgery & Cancer, Faculty of Medicine, Imperial College London, United Kingdom; Research Centre, University College of Osteopathy, London, United Kingdom.
- **Serge Marchand, PhD**, Department of Surgery, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada; Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CRCHUS), Sherbrooke, Québec, Canada.

Definizioni e status quo

Le terapie digitali (DTx), ("software as medical device",[1]) sono definite dalla Digital Therapeutics Alliance (DTA) come "interventi terapeutici basati sull'evidenza e guidati da programmi software di alta qualità per trattare, gestire o prevenire una malattia o un disturbo. Vengono utilizzati indipendentemente o di concerto con farmaci, dispositivi o altre terapie per ottimizzare la cura del paziente e i risultati di salute" [24]. Per il dolore, i DTx utilizzano tipicamente software per registrare la percezione del dolore e i segnali fisiologici (ad esempio, la frequenza cardiaca o l'ossigenazione del sangue) o per gestire i problemi di salute legati al dolore, come il sonno o l'umore [14]. Le applicazioni per smartphone o online possono fornire contenuti specifici per il trattamento, tra cui programmi educativi o psicologici, o l'interazione con chatbot [2,20]. I dispositivi indossabili possono essere utilizzati per guidare diversi parametri dello stile di vita legati alla riduzione del dolore, come l'esercizio fisico e lo stress [8,20,21]. Un tipo di DTx sempre più diffuso e promettente per il trattamento del dolore è la realtà virtuale immersiva (VR), sperimentata da Hoffman e colleghi per il controllo del dolore acuto durante la cura delle ferite nei pazienti ustionati [9].

Da allora, le applicazioni di VR hanno dimostrato una solida efficacia per la gestione del dolore acuto e come trattamento aggiuntivo per il dolore da ustione e altre procedure mediche dolorose [6,12,22,23]. Più recentemente, la VR è emersa come trattamento autonomo con il potenziale di ottenere un sollievo duraturo nel dolore cronico, come la lombalgia [4] o l'endometriosi [15]. La promessa della VR e di altri DTx di fornire valide aggiunte o alternative alle opzioni farmacologiche soggette a effetti collaterali si riflette nella recente approvazione da parte della FDA di un dispositivo VR per il trattamento del dolore cronico [3,4,16].

Potenziali benefici per la salute integrativa

Come già sottolineato da Keefe e colleghi una decina di anni fa [13], la DTx potrebbe migliorare i risultati clinici del dolore in diversi modi [6,12,22,23]. Questi includono metodi basati sulla distrazione, con maggiori effetti di trattamento osservati per la DTx immersiva ad alta tecnologia che utilizza input sensoriali multipli (aptici, audio, visivi); agendo sui modelli di movimento legati al dolore (ad esempio, nei disturbi da dolore cronico con pronunciata cinesiofobia); e simulando il movimento di parti del corpo evitate o

mancanti (ad esempio, CRPS o dolore da arto fantasma) in ambienti sicuri (virtuali). Inoltre, la DTx può avere effetti neuromodulatori diretti [6,22] e indiretti sul dolore, migliorando i risultati sull'umore [12,23]. Sfruttando le opportunità offerte dalla DTx per promuovere l'aderenza al trattamento e l'individualizzazione [20], la DTx può essere integrata con interventi comportamentali basati sull'evidenza per fornire un intervento sul dolore più coinvolgente ed esperienziale. Questo approccio ha il potenziale per migliorare l'efficacia e i benefici a lungo termine di tali interventi [13], nonché per ridurre i costi e migliorare l'accesso alle cure [17].

Ad oggi, i DTx sono utilizzati principalmente come interventi autonomi, spesso richiesti dai pazienti stessi, e il confine con le applicazioni per il benessere è spesso labile. I medici possono occasionalmente consigliare singoli DTx o utilizzarli per fornire schede di esercizi digitali o contenuti educativi. L'uso della teleassistenza, un altro approccio digitale alla gestione del dolore, è stato accelerato dalla pandemia COVID-19 [10] e continua a essere utilizzato come sostituto dell'assistenza di persona [18]. Per i modelli integrativi di cura del dolore, tuttavia, la DTx e altri strumenti digitali hanno il potenziale per essere utilizzati come componenti del trattamento integrato accanto all'assistenza di persona, come piattaforme in cui i pazienti possono interagire con i fornitori o sperimentare il supporto dei pari, per monitorare i progressi del paziente e per sostenere l'autogestione una volta completata la terapia di persona. Inoltre, le cartelle cliniche elettroniche sono importanti per armonizzare le cure tra i vari fornitori, soprattutto in contesti interdisciplinari. Con lo sviluppo della tecnologia, i DTx iniziano a influenzare l'assistenza clinica, la ricerca e la politica sanitaria [11].

Problemi potenziali e bisogni futuri

Negli Stati Uniti e in Europa, i DTx stanno diventando sempre più regolamentati, con le prime applicazioni legate al dolore già approvate per la prescrizione e il rimborso [11]. La regolamentazione ha anche

introdotto standard più elevati per la valutazione scientifica dei DTx attraverso gli studi clinici [25], con l'obiettivo di migliorare le prove di efficacia dei DTx. Per la ricerca, la raccolta di dati attraverso le applicazioni per smartphone e i dispositivi indossabili promette di fornire dati su larga scala ad alta densità provenienti dal mondo reale. Questo non solo può rendere più fattibili gli studi clinici di grandi dimensioni [19], ma l'analisi di questi set di dati può anche migliorare la comprensione scientifica delle differenze individuali nel dolore e negli interventi. Gli sviluppatori di app e i medici cercheranno quindi di utilizzare queste informazioni per personalizzare l'assistenza ai singoli individui. Anche le aziende farmaceutiche sono molto attive nello spazio DTx, ad esempio esplorando opzioni per aumentare l'aderenza ai farmaci [7]. Resta da vedere se questi sforzi promuoveranno anche l'integrazione con le cure non farmacologiche.

Nonostante gli sviluppi rapidi e promettenti, l'uso diffuso di soluzioni tecnologiche nell'assistenza sanitaria pone delle sfide, tra cui l'allocazione delle risorse, le questioni etiche (tra cui la privacy e la sicurezza dei dati), la governance, lo sviluppo di competenze digitali e una cultura favorevole alla tecnologia [5].

Nella gestione del dolore, come in altre aree delle malattie croniche, il potenziale di personalizzazione, maggiore accessibilità e migliore assistenza è significativo. Affinché il DTx e altre soluzioni digitali possano essere efficacemente integrate con l'assistenza di persona, tuttavia, continuano a essere necessari sforzi congiunti da parte degli sviluppatori, degli operatori sanitari, della ricerca e dei responsabili politici.

Bibliografia

1. Center for Devices, Radiological Health. Software as a Medical Device (SaMD). US Food and Drug Administration n.d. Available: <https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence/software-medical-device-samd>. Accessed 3 Jan 2023.
2. Gandy M, Pang STY, Scott AJ, Heriseanu AI, Bisby MA, Dudeney J, Karin E, Titov N, Dear BF. Internet-delivered cognitive and behavioural based interventions for adults with chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain* 2022;163:e1041– e1053. doi:10.1097/j.pain.0000000000002606.
3. Garcia LM, Birkhead BJ, Krishnamurthy P, Mackey I, Sackman J, Salmasi V, Louis R, Maddox T, Darnall BD. Three-Month Follow-Up Results of a Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial of 8-Week Self-Administered At-Home Behavioral Skills-Based Virtual Reality (VR) for Chronic Low Back Pain. *J Pain* 2022;23:822–840.
4. Garcia LM, Birkhead BJ, Krishnamurthy P, Sackman J, Mackey IG, Louis RG, Salmasi V, Maddox T, Darnall BD. An 8-week self-administered at-home behavioral skills-based virtual reality program for chronic

- low back pain: double-blind, randomized, placebo-controlled trial conducted during COVID-19. *J Med Internet Res* 2021;23:e26292.
5. van Gemert-Pijnen JL. Implementation of health technology: Directions for research and practice. *Front Digit Health* 2022;4:1030194.
 6. Gupta A, Scott K, Dukewich M. Innovative Technology Using Virtual Reality in the Treatment of Pain: Does It Reduce Pain via Distraction, or Is There More to It? *Pain Med* 2017;19:151–159.
 7. Hackett A, Hung A, Leclerc O, Velamoor S. The promise of digital therapeutics. 2020. Available: <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/the-promise-of-digital-therapeutics>. Accessed 3 Jan 2023.
 8. Hickey BA, Chalmers T, Newton P, Lin C-T, Sibbritt D, McLachlan CS, Clifton-Bligh R, Morley J, Lal S. Smart Devices and Wearable Technologies to Detect and Monitor Mental Health Conditions and Stress: A Systematic Review. *Sensors* 2021;21. doi:10.3390/s21103461.
 9. Hoffman HG, Doctor JN, Patterson DR, Carrougher GJ, Furness TA 3rd. Virtual reality as an adjunctive pain control during burn wound care in adolescent patients. *Pain* 2000;85:305–309.
 10. Hohenschurz-Schmidt D, Scott W, Park C, Christopoulos G, Vogel S, Draper-Rodi J. Remote management of musculoskeletal pain: a pragmatic approach to the implementation of video and phone consultations in musculoskeletal practice. *PAIN Reports* 2020;5:e878. doi:10.1097/pr9.0000000000000878.
 11. Hong JS, Wasden C, Han DH. Introduction of digital therapeutics. *Comput Methods Programs Biomed* 2021;209:106319.
 12. Honzel E, Murthi S, Brawn-Cinani B, Colloca G, Kier C, Varshney A, Colloca L. Virtual reality, music, and pain: developing the premise for an interdisciplinary approach to pain management. *Pain* 2019;160:1909–1919.
 13. Keefe FJ, Huling DA, Coggins MJ, Keefe DF, Rosenthal ZM, Herr NR, Hoffman HG. Virtual reality for persistent pain: a new direction for behavioral pain management. *Pain* 2012;153:2163–2166.
 14. Leroux A, Rzasa-Lynn R, Crainiceanu C, Sharma T. Wearable Devices: Current Status and Opportunities in Pain Assessment and Management. *Digit Biomark* 2021;5:89–102.
 15. Merlot B, Dispersyn G, Husson Z, Chanavaz-Lacheray I, Dennis T, Greco-Vuilloud J, Fougère M, Potvin S, Cotty-Eslous M, Roman H, Marchand S. Pain reduction with an immersive digital therapeutic tool in women living with endometriosis-related pelvic pain: Randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2022;24:e39531.
 16. Office of the Commissioner. FDA Authorizes Marketing of Virtual Reality System for Chronic Pain Reduction. US Food and Drug Administration n.d. Available: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-virtual-reality-system-chronic-pain-reduction>. Accessed 13 Dec 2022.
 17. Pearl R, Wayling B. The telehealth era is just beginning. *Harv Bus Rev* 2022. Available: <https://cmham.org/wp-content/uploads/2022/05/HBR-Telehealth-Article-05.2022.pdf>.
 18. Rennie K, Taylor C, Corriero AC, Chong C, Sewell E, Hadley J, Ardani S. The Current Accuracy, Cost-Effectiveness, and Uses of Musculoskeletal Telehealth and Telerehabilitation Services. *Curr Sports Med Rep* 2022;21:247–260.
 19. Roundtable on Value and Science-Driven Health Care, Board on Health Sciences Policy, Forum on Drug Discovery, Development, and Translation, Institute of Medicine. Large Simple Trials and Knowledge Generation in a Learning Health System: Workshop Summary. National Academies Press, 2013.
 20. Shetty A, Delanerolle G, Zeng Y, Shi JQ, Ebrahim R, Pang J, Hapangama D, Sillem M, Shetty S, Shetty B, Hirsch M, Raymont V, Majumder K, Chong S, Goodison W, O'Hara R, Hull L, Pluchino N, Shetty N, Elneil S, Fernandez T, Brownstone RM, Phiri P. A systematic review and meta-analysis of digital application use in clinical research in pain medicine. *Front Digit Health* 2022;4:850601.
 21. Sommer B, Pauli C, McCaskey M, Behrendt F, Schuster-Amft C, Graf ES. Biomechanical comparison of walking with a new, wearable rehabilitation training device to Nordic walking and regular walking in people with chronic low back pain. *Assist Technol* 2022. doi:10.1080/10400435.2022.2138634.
 22. Tack C. Virtual reality and chronic low back pain. *Disabil Rehabil Assist Technol* 2021;16:637–645.
 23. Trost Z, France C, Anam M, Shum C. Virtual reality approaches to pain: toward a state of the science. *Pain* 2021;162:325–331.
 24. Understanding DTx. Digital Therapeutics Alliance 2021. Available: <http://dtxalliance.org/understanding-dtx/>. Accessed 13 Dec 2022.
 25. Unsworth H, Dillon B, Collinson L, Powell H, Salmon M, Oladapo T, Ayiku L, Shield G, Holden J, Patel N, Campbell M, Greaves F, Joshi I, Powell J, Tonnel A. The NICE Evidence Standards Framework for digital health and care technologies – Developing and maintaining an innovative evidence framework with global impact. *DIGITAL HEALTH* 2021;7:205520762110186. doi:10.1177/20552076211018617.

La pratica della medicina tradizionale in tutta l'Asia, esempi di approcci non occidentali

- **Nantthasorn Zinboonyahgoon, MD**, Siriraj Pain Management Center, Department of Anesthesiology, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand
- **Saurab Sharma, Ph.D**, Faculty of Medicine and Health, University of New South Wales and Centre for Pain IMPACT, Neuroscience Research Australia, Sydney, Australia
- **Xuejun Song, MD, Ph.D.**, SUSTech Center for Pain Medicine, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, China

In tutto il mondo la medicina tradizionale è stata utilizzata per varie condizioni di dolore, fin dalla preistoria. Sebbene la medicina tradizionale abbia gradualmente perso la sua utilità con l'avvento della medicina occidentale, la medicina tradizionale è ancora praticata in diverse parti del mondo a vari livelli. Un uso equilibrato e integrato della medicina tradizionale con la medicina occidentale può fornire un sollievo efficace per determinate condizioni di dolore cronico. Le persone che hanno vissuto esperienze di dolore e i medici che trattano condizioni di dolore dovrebbero considerare l'efficacia degli interventi integrati, la sicurezza e il rapporto costo-efficacia sulla base di prove disponibili solide e di alta qualità. Come discusso in altre schede informative, la decisione di combinare la medicina tradizionale dovrebbe essere basata sull'evidenza, che implica l'esperienza e la competenza dei medici nell'uso di queste terapie e le preferenze dei pazienti, oltre alle prove disponibili. Al giorno d'oggi, la limitazione della "medicina occidentale standard" nell'affrontare la natura multidimensionale del dolore cronico fa sì che le persone riutilizzino [1] e studino nuovamente la medicina tradizionale, in modo sistematico

Pratica della medicina tradizionale nell'Asia orientale

La pratica della medicina tradizionale nell'Asia orientale comprende principalmente la medicina tradizionale cinese, la medicina Kampo giapponese e la medicina coreana. La medicina Kampo giapponese e la medicina coreana hanno avuto origine in gran parte dalla medicina tradizionale cinese e si sono ben sviluppate in combinazione con le rispettive culture e pratiche. Queste medicine tradizionali in Cina, Giappone e Corea hanno elementi comuni e simili. Includono principalmente prescrizioni a base di erbe, terapie tecniche tra cui agopuntura, moxibustione, massaggi, naprapatia, coppettazione, varie forme di terapia fisica, terapia sportiva (per es. Taiji, ecc.), Qigong e terapia alimentare, nonché la medicina tradizionale cinese integrata alla medicina occidentale, molto popolare in Cina. La medicina cinese tibetana e la medicina mongola hanno alcune caratteristiche uniche. La medicina tradizionale nell'Asia orientale ha i suoi sistemi completi di istruzione, pratica, ricerca e formazione speciale in tutto il paese. Ad esempio, ci sono un totale di 34 università di medicina tradizionale cinese e oltre 60mila importanti ospedali di medicina tradizionale cinese nella Cina continentale. La ricerca clinica e di base ha dimostrato, tra gli altri, i benefici significativi della medicina tradizionale nel dolore muscolo-scheletrico per la riduzione del dolore e il miglioramento

della disabilità, della tensione muscolare, della flessibilità, dell'ansia e del trattamento delle malattie che causano dolore [7,9,10].

Pratica della medicina tradizionale nell'Asia meridionale

Le pratiche di medicina tradizionale dell'Asia meridionale hanno una lunga storia di oltre 2000 anni. Si può sostenere che queste pratiche di medicina tradizionale hanno contribuito a far avanzare la moderna medicina occidentale. Attualmente, le pratiche medicinali tradizionali dell'Asia meridionale hanno subito la globalizzazione e sono frequentemente utilizzate in diverse parti del mondo, compreso il mondo occidentale [8]. Le medicine e le terapie dell'Asia meridionale includono Ayurveda, yoga, meditazione, mindfulness, naturopatia, omeopatia, Sowa Rigpa, Siddha, Unani e diverse erbe medicinali specifiche per diverse regioni e culture. In base al tipo di terapie, vengono fornite da terapisti yoga, naturopati o professionisti omeopati. Alcune di queste, come la meditazione, lo yoga e la mindfulness, sono state ampiamente studiate e sono frequentemente utilizzate per diverse condizioni di dolore cronico, incluse ma non limitati a lombalgia cronica, dolore al collo, fibromialgia, mal di testa e artrite [2,6]. Queste terapie vengono fornite anche da fisioterapisti, psicoterapeuti, terapisti occupazionali e algologi.

I meccanismi d'azione della fitoterapia, gli eventi avversi e le interazioni con altri prodotti erboristici e con medicine occidentali, tuttavia, sono poco conosciuti [3]. Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere queste importanti informazioni prima di utilizzare i prodotti erboristici nella cura dei pazienti per la gestione del dolore e l'assistenza sanitaria in generale.

Pratica della medicina tradizionale nel sud-est asiatico

Le pratiche di medicina tradizionale nella regione del sud-est asiatico come Tailandia, Malesia, Indonesia,

Laos Myanmar, Vietnam e Filippine, sono influenzate da altre regioni asiatiche come le regioni dell'Asia orientale e dell'Asia meridionale [5]. Queste pratiche si sono evolute nel corso degli anni, hanno sviluppato una propria filosofia e ora sono state tramandate a molte generazioni.

Un esempio di medicina tradizionale del sud-est asiatico è la medicina tradizionale thailandese, che comprende medicine a base di erbe thailandesi e massaggio tradizionale thailandese. Una revisione sistematica della letteratura sul massaggio tradizionale thailandese per il dolore muscoloscheletrico suggerisce che è utile nel ridurre il dolore e migliorare la disabilità fisica, la tensione muscolare, la flessibilità e l'ansia [4]. Attualmente, il massaggio tradizionale thailandese praticato da professionisti autorizzati è stato considerato un trattamento ed è coperto da alcuni piani di benefit sanitari. La medicina tradizionale thailandese ha ancora un ruolo importante nel fornire assistenza sanitaria nella società thailandese. Ad esempio, la Thailandia attualmente consente l'uso della cannabis medicinale e del Kratom nella pratica medica. Tuttavia, questa pratica ad oggi è ancora controversa a causa dei potenziali danni a lungo termine e del rischio di abuso, che necessitano di ulteriori indagini prima di integrarla nelle cure di routine [11]

Riepilogo

Sebbene in questa scheda informativa abbiamo incluso solo la medicina tradizionale della regione asiatica, la saggezza locale delle medicine tradizionali è disponibile in ogni cultura e in ogni regione del mondo. Queste pratiche di medicina tradizionale sono utilizzate da migliaia di anni e sono sempre più globalizzate. Mentre le prove per alcune sono in evoluzione, altre necessitano di ulteriori sviluppi e test. I consumatori, i medici e i politici dovrebbero preoccuparsi dell'efficacia, dei costi e dei potenziali eventi avversi di queste pratiche prima di utilizzarle o raccomandarle. L'uso di queste terapie potrebbe anche essere culturalmente specifico, pertanto, l'evidenza della loro efficacia e sicurezza in una cultura non conferma

necessariamente che queste sarebbero efficaci e sicure in tutte le culture. I medici, i pazienti e i decisori dovrebbero considerare l'evidenza di queste terapie, l'esperienza del medico e le preferenze del paziente utilizzando procedure decisionali condivise e integrando nel piano di cura integrativa per il dolore cronico.

Glossario

Kratom: *Mitragyna speciosa*, un albero tropicale originario del sud-est asiatico, è stato utilizzato come medicina erboristica locale.

Sowa Rigpa: sistema di medicina tradizionale del Tibet e di altre regioni e Paesi come il Bhutan. Incorpora una combinazione di cultura, buddismo e filosofia.

Siddha: uno dei più antichi sistemi di medicina tradizionale dell'India originario dell'India meridionale. Utilizza cinque elementi base (cioè terra, acqua, fuoco, aria e cielo) come terapie per il trattamento delle malattie.

Unani: praticato nelle culture musulmane dell'Asia meridionale, si basava sui principi di trattamento di Ippocrate, più recentemente influenzati dalle pratiche mediche indiane e cinesi. La base scientifica di que-

sto approccio e della sicurezza è stata recentemente messa in discussione.

Bibliografia

1. Chiaramonte D, Morrison B, D'adamo C. The integrative approach to pain management. In: Benzon H, Rathmell J, Wu C, Turk D, Argoff C, Hurlley R, editors. *Practical management of pain*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022. p.809-822
2. Hilton L, Hempel S, Ewing BA, Apaydin E, Xenakis L, Newberry S, Colaiaico B, Maher AR, Shanman RM, Sorbero ME, Maglione MA. *Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis*. *Ann Behav Med*. 2017 Apr;51(2):199-213.
3. Jahromi B, Pirvulescu I, Candido KD, Knezevic NN. *Herbal Medicine for Pain Management: Efficacy and Drug Interactions*. *Pharmaceutics*. 2021 Feb 11;13(2):251.
4. Keeratitanont K, Jensen MP, Chatchawan U, Auvichayapat P. The efficacy of traditional Thai massage for the treatment of chronic pain: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract*. 2015 Feb;21(1):26-32.
5. Liu CX. Overview on development of ASEAN traditional and herbal medicines. *Chin Herb Med*. 2021 Sep 9;13(4):441-450.
6. National Center for Complimentary and Integrative Health. *Yoga for Pain: What the Science Says* [internet] 2020 [cited 2022 Dec12].
7. Shenbin Liu, Zhifu Wang, Yangshuai Su, Lu Qi, Wei Yang, Mingzhou Fu, Xianghong Jing, Yanqing Wang, Qiufu Ma. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis *Nature*. 2021 October; 598(7882): 641-645
8. Sujatha, V. Globalisation of South Asian Medicines: Knowledge, Power, Structure and Sustainability. *Society and Culture in South Asia*, 6(1), 7-30.
9. White P. A background to acupuncture and its use in chronic painful musculoskeletal conditions. *The Journal of The Royal Society for the Promotion of Health*. 2006;126(5):219-227
10. Yihan He, Xinfeng Guo, Brian H. May, Anthony Lin Zhang, Yihong Liu, Chuanjian Lu, Jun J. Mao, MD, Charlie Changli Xue, Haibo Zhang. Clinical Evidence for Association of Acupuncture and Acupressure with Improved Cancer Pain. A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2019.5233
11. Zinboonyahgoon N, Srisuma S, Limsawart W, Rice ASC, Suthisisang C. Medicinal cannabis in Thailand: 1-year experience after legalization. *Pain*. 2021 Jul 1;162 (Suppl 1):S105-S109



L'agopuntura per il sollievo dal dolore

- **Supraanee Niruthisard, MD**, 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 muscolo-scheletrico 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 con-

trolli 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'analgesia 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 muscolo (11). La risposta cerebrale alla stimolazione dell'agopuntura, utilizzando tecniche come la risonanza magnetica funzionale (fMRI), ha rilevato che la stimo-

lazione 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 pre-

senza 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. doi: 10.1038/nn.2562.
6. Han JS. Acupuncture analgesia: areas of consensus and controversy. *Pain* 2011;152:S41-S48. doi: 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, Kaptchuk 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 γ -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, Gerdl 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. 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.

Revisori della scheda

- 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



Le altre schede informative sono state pubblicate sul numero 2/2023 di Dolore aggiornamenti clinici



Anniversario della fondazione IASP

International Association for the Study of Pain

L'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) celebra il 50° anniversario dalla sua fondazione. Per l'occasione, la IASP® ha pubblicato un'edizione speciale di PAIN, con una serie di articoli che fanno il punto sui progressi e sui contributi apportati alla medicina del dolore negli ultimi 50 anni.

Nel sito AISD c'è una preziosa testimonianza del prof. Paolo Procacci che ricorda come si arrivò all'idea di creare una associazione internazionale dedicata al dolore. Ne citiamo alcuni stralci, la versione integrale la potete leggere nel sito AISD (percorso: dal menu in homepage "Chi siamo" si sceglie "Storia e statuto").



Firenze 1975, 1° Congresso IASP: al microfono John Bonica, da destra: Paolo Procacci e Denise Albe-Fessard, al suo fianco

Come nacquero la International Association for the Study of Pain e l'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore nel racconto di Paolo Procacci

Nel 1972 organizzai a Firenze un congresso su 'Recent advances on pain, pathophysiology and clinical aspects', che fu il primo, o quanto meno uno dei primi tenuti in Italia su questo argomento. Il congresso fu tenuto in una palazzina che era stata abitata nel 1821 da Lamartine e poco tempo dopo ricostruita come splendida villa neo-classica dalla famiglia Strozzi. Proprio quell'anno l'Azienda del Turismo di Firenze aveva completamente ristrutturato la palazzina come Palazzo dei Congressi, con un grande auditorio e alcune salette originali. La palazzina era in un grande parco a pochi metri dalla stazione ferroviaria di Santa Maria Novella. Faccio presente questo perché John Bonica fu impressionato dalla bellezza e dalla praticità della struttura.

Al congresso del 1972 parteciparono per invito numerosi studiosi stranieri e italiani: John Bonica, Patrick

Wall, Ainsley Iggo, Raymond Houde, Gaetano Benedetti (svizzero di origine italiana), io, con i miei giovani collaboratori Zoppi e Maresca, Carlo Alberto Pagni, Enrico Ciocatto, Guido Moricca, Renato Galletti, Paolo Arcangeli, Federigo Sicuteri, Mario Tiengo e numerosi altri. Proposi a Bonica di fare il 'chief editor' insieme a Pagni ed a me. Bonica accettò e il congresso fu pubblicato da Thomas con buon successo. In casa mia, in cui stava molto più volentieri che all'Hotel Excelsior, Bonica, telefonando a importanti uffici di Washington, riuscì ad ottenere 5 milioni di dollari, allora veramente una bella cifra, per organizzare l'anno seguente un congresso, o meglio un'assemblea costituente, con lo scopo di fondare un'associazione internazionale per lo studio del dolore.

L'anno seguente, 1973, Bonica invitò ad Issaquah, in un convento di monache francesi su una sperduta

collina a 30 km da Seattle, un gran numero di studiosi del dolore di ogni disciplina. In tale sede fu fondata la **International Association for the Study of Pain (IASP)**, ancora oggi la più importante società in questo campo, che doveva pubblicare il giornale 'Pain', gli atti dei congressi e un certo numero di testi su vari argomenti concernenti il dolore, come fa tuttora. Fu deciso che si sarebbe tenuto un congresso mondiale ogni 3 anni. Per sede del primo congresso Bonica scelse Firenze e il Palazzo dei Congressi, che aveva visto l'anno prima. Un secondo punto importante che Bonica sollecitò nella riunione a Issaquah fu la fondazione di capitoli nazionali dell'associazione madre. Questi capitoli potevano rivolgersi a un grande numero di studiosi che non avevano una sufficiente pratica per la conversazione in inglese, lingua ufficiale della IASP.

Indice degli articoli del numero speciale di Pain per il 50° anniversario

- **Message From the President of the International Association for the Study of Pain**
by Catherine Bushnell, PhD (USA)
- **A PAIN Supplement Commemorating the 50th Anniversary of the International Association for the Study of Pain**
by Karen Davis, PhD (Canada); and Barry Sessle, MDS, PhD (Canada)
- **Introduction and a Brief Historical Overview of the International Association for the Study of Pain**
by Barry Sessle, MDS, PhD (Canada)
- **Educational Initiatives and Achievements of the International Association for the Study of Pain**
by Michael Nicholas, PhD (Australia); Mary Cardosa, MD (Malaysia); and Judith Turner, PhD (USA)
- **Fifty Years of Pain Research and Clinical Advances: Highlights and Key Trends**
by Allan Basbaum, PhD (USA); Troels Jensen, MD (Denmark); and Francis Keefe, PhD (USA)
- **The Role of Evolving Concepts and New Technologies and Approaches in Advancing Pain Research, Management, and Education Since the Establishment of the International Association for the Study of Pain**
by Herta Flor, PhD (Germany); Koichi Noguchi, MD, PhD (Japan); Rolf-Detlef Treede, MD, PhD (Germany); and Dennis Turk, PhD (USA)
- **Beyond the Study of Pain: the Evolving Role of the International Association for the Study of Pain in Global Advocacy**
by Lars Arendt Nielsen, Dr. Med, PhD (Denmark); Joletta Belton, MSc (USA); and Mary Cardosa, MD (Malaysia)
- **International Association for the Study of Pain Publications Over the 50-year Span**
by Karen Davis, PhD (Canada); Allan Basbaum, PhD (USA); Catherine Bushnell, PhD (USA); David Yarnitsky, MD (Israel); and Howard Fields, MD, PhD (USA)
- **The Value of the International Association for the Study of Pain to Career Development: Perspectives of Trainee and Early Career Members**
by Saurab Sharma, PhD (Australia); Kathryn Birnie, PhD, RPsych (Canada); Shan Wang, PhD (China); Francisco Isaac Fernandes Gomes, DDS, MS (Brazil); Jennifer Gibbs, PhD (USA); and Manasi Murthy Mittinty, MD, PhD (Australia)
- **The Value of the International Association for the Study of Pain to Developing Countries**
by Olaitan Soyannwo M.Med, DA, FWACS, FICS (Nigeria); Pongparadee Chaudakshetrin, MD (Thailand); and Joao Batista Garcia, MD, PhD (Brazil)
- **Future Perspectives: the Next Fifty Years of the International Association for the Study of Pain**
by Claudia Sommer, MD (Germany); Margarita Calvo, MD, PhD (Chile); and Fernando Cervero, MD, PhD (UK)



Per leggere il numero: <https://journals.lww.com/pain/toc/2023/11001>

Per conoscere la storia del Capitolo italiano IASP, l'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore è possibile consultare il libro dedicato ai 30 anni AISD e il libro per il 40° anniversario. Entrambi sono scaricabili gratuitamente direttamente dal sito www.aisd.it













Roma Pain Days

JUNE 13-15, 2024



CONGRESS CENTER
Roma Eventi - Fontana di Trevi
HYBRID CONGRESS!





Andrea Calò

Osteoarthritis and nutraceuticals: a randomised double blind study

Coautori: S. Brauneis, E. Sorrentino, F. Araimo

Policlinico Umberto I, Roma

-



Antonio Corrente¹

A systematic review of literature: Analysis of painful neuropathy prevalence and associated risk factors in ART-experienced HIV Patients

Coautori: M.C. Pace¹, A. Alfieri², S. Di Franco¹, M.B. Passavanti¹, P. Sansone¹, M. Fiore¹

1 Department of Women, Child and General and Specialized Surgery, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples

2 Department of Elective Surgery, Postoperative Intensive Care Unit and Hyperbaric

Oxygen Therapy, A.O.R.N. Antonio Cardarelli, Naples

-



Adrianna Grabowska

Advancing Pain Management: Examining the Role of Spinal Cord Stimulation in CRPS 1 of the foot

Coautori: M. Giglio, A. Preziosa, F. Puntillo

Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

-



Maura Galletta¹

Observational study about the assessment and management of acute pain in the emergency department

Coautori: N. Anedda², G. Melis², M. Concas³, G. Piras⁴, G. Finco¹, I. Piras⁵

1 Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari, Cagliari, Italy

2 Università di Cagliari

3 Pronto Soccorso e OBI, Presidio Ospedaliero Duilio Casula, AOU Cagliari

4 AREUS, Azienda Regionale Emergenza Urgenza Sardegna, Cagliari

5 Settore Sperimentazioni Cliniche Direzione Medica, Ospedale Microcitemico "A. Cao", ASL Cagliari

-



Giuseppina Poni

Autologous infusion of mesenchymal cells (mscs) obtained from adipose tissue in the treatment of refractory knee pain from osteoarthritis: a case report

Coautori: A. Martini, P. Vendramin, E. Bonora, M. Nizzero, L. Villagrossi, N. Pozzobon,

M. Tomasi, V. Schweiger, E. Polati

Università degli Studi di Verona



Osteoarthritis and nutraceuticals: a randomised double blind study

Andrea Calò

in collaborazione con S. Brauneis, E. Sorrentino, F. Araimo
Policlinico Umberto I, Roma

Introduction

Osteoarthritis is the most common degenerative, chronic and progressive rheumatic joint disease over the age of 65. Hip and knee joints are the most frequently affected, with a small incidence of vertebral and small joints; the symptoms most frequently reported by the patient with osteoarthritis is pain and functional limitation. Boswellia, Curcuma, Myrrh, β -caryophyllene and piperine have demonstrated scientific validity regarding the control of osteo-articular pain, but their association has not yet been studied in double-blind randomized studies. The purpose of study is precisely to evaluate the effectiveness of this combination of nutraceuticals in addition to the standard drug therapy of osteoarthritis.

Methods

The study is configured as a double-blind, randomized interventional study. One-hundred and forty-four patients in our clinic suffering from osteoarthritis of hip and knee with NRS ≥ 6 were included in the study. In a randomized manner, the patients have been assigned to a prospective group and a control group (72 patients each), homogeneous for sex, age and pathology. Patients in the prospective and control group were administered drugs as per Table 1. Patients of both groups were evaluated in a first visit (T0) and a 1-month follow-up visit (T1) with administration of the WOMAC questionnaire (96 points) and NRS (10 points). The need to resort to rescue drugs during the 30 days was also assessed. Patients who interrupted or changed therapy at time T1 were excluded from the study. The occurrence of adverse events was assessed and recorded throughout the observation period.

Results

The 144 patients had at T0 values of NRS equal to 7.53 ± 1.145 and WOMAC values of 51.19 ± 13.054 , at T1 the values of NRS 4.41 ± 1.787 and WOMAC 41.43 ± 12.134 .

79.2% of patients in the prospective group presented a reduction in the NRS value between T0 and T1 equal to 46% (expected value). In the placebo group, 65.3% of patients had a 23% reduction in NRS between T0 and T1 (expected value).

29.2% of patients in the prospective group had a reduction in WOMAC value between T0 and T1 > 15 points (Expected value). 2.8% of patients in the placebo group had a reduction in WOMAC value between T0 and T1 > 15 points (expected value).

54 patients used rescue drugs during the observation time and 7 patients experienced adverse events during the same period.

The results show few differences between two groups. In both groups, the expected value of reduction of pain level, was reached by almost 60% of population. Patients which take the active drug show a greater pain control. Fewer patients in prospective group than in control group needed a rescue drug to control pain during therapy of observation.



No differences between two groups were observed in term of adverse effects, which resolved spontaneously and required no additional treatment.

A greater difference between two groups of patients were observed in WOMAC questionnaire. This test investigates the disability caused by pain, with question about daily life activities. Patients in prospective group show a marked improvement in disability.

Conclusions

This study shows that a dietary supplementation of nutraceutical products in patients affected by OA, in association with analgesic drugs, could be a valid strategy to improve pain and disability in middle term. More studies are needed to evaluate long term effect of supplementation for improvement of pain and disability and adverse effects.

* * * * *

A systematic review of literature: Analysis of painful neuropathy prevalence and associated risk factors in ART-experienced HIV Patients

Antonio Corrente¹

in collaborazione con M.C. Pace¹, A. Alfieri², S. Di Franco¹, M.B. Passavanti¹, P. Sansone¹, M. Fiore¹

(1) Department of Women, Child and General and Specialized Surgery, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples

(2) Department of Elective Surgery, Postoperative Intensive Care Unit and Hyperbaric Oxygen Therapy, A.O.R.N. A, Cardarelli, Naples

Introduction

Painful neuropathy is a common pain condition among people infected with HIV, with a prevalence that in some studies is estimated to be one-third of the population affected by HIV;¹ the burden of the problem is dramatic considering that about 40 million people were living with HIV at the end of 2021.² Although HIV disease itself may cause painful neuropathy, comorbid conditions and medications, such as antiretroviral therapy (ART) has been associated with changes in the central and peripheral nervous systems. To investigate the prevalence and risk factors for painful neuropathy in ART-experienced patients we conducted a systematic review of the literature.

Methods

The protocol was prospectively registered in the International prospective register of systematic reviews (PROSPERO, CRD42020216369). The systematic review of the literature was performed according to the PRISMA guidelines.³ The search strategy was performed using two databases: PubMed and Embase. Only studies published in English were included with a range from inception to 29 June 2023. A total of 925 studies were retrieved in PubMed and 1889 in Embase. A total of 2600 papers were screened after the elimination of duplicates; of these, only 20 were included in the qualitative synthesis.

Results

Ageing is a risk factor for peripheral neuropathy. There is an association between plasma HIV-1 RNA levels and the severity of pain with peripheral neuropathy seems more likely to be associated with advanced HIV infection and lower CD4+ cell counts. Current stavudine and didanosine use continue to increase peripheral neuropathy risks with zidovudine and zalcitabine associated with the highest rate of distal symmetrical neuropathy. The acetyl-carnitine deficiency found in these subjects may contribute to the neurotoxicity of neurotoxic nucleoside analogues. The use of statin and non-insulin glucose-lowering drugs may prevent progression from asymptomatic to symptomatic peripheral neuropathy. High-dose coenzyme Q aggravated pain in patients with peripheral neuropathy.

Conclusions

There is no high-certainty evidence that using ART is more likely to be associated with neuropathy, this is because the old drugs that were more neurotoxic are no longer used and the benefit of suppression of the viral load produces improvement of the general condition and the progression of the disease. There is evidence that using drugs that improve metabolism reduces neuropathy. Evidence for the comparative safety and tolerability of different types of ART use is limited.

References

1. Adem KS, Janakiraman B, Gebremeskel BF, Chala MB, Gelaw AY, Alemu K. Epidemiology and factors associated with peripheral neuropathy among HIV infected patients in Gondar, Ethiopia: A cross-sectional study. PLoS One. 2019 Jan 29;14(1):e0211354. doi: 10.1371/journal.pone.0211354
2. The Global Health Observatory. WHO <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>
3. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71



Advancing Pain Management: Examining the Role of Spinal Cord Stimulation in CRPS 1 of the foot

Adrianna Grabowska

in collaborazione con M. Giglio, A. Preziosa, F. Puntillo

Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari

Complex regional pain syndrome (CRPS) is a debilitating condition characterized by unilateral continuous pain, allodynia, trophic changes, and dysfunction of the sudomotor and vasomotor systems. It is classified into two types: CRPS 1 lacks nerve injury while CRPS 2 has evidence of it. Diagnosis is typically based on clinical symptoms using the Budapest Criteria.

Treatment includes oral medications (anticonvulsants, antidepressants, opioids, NSAIDs, steroids, calcium channel blockers), topical treatments (lidocaine or capsaicin), intramuscular bisphosphonates, intranasal calcitonin, and recently botulinum toxin type A. Psychotherapy and interventional therapies like sym-



pathetic nerve blocks and neurolytic sympathetic blockade are also utilized.

New invasive treatment options for CRPS include spinal cord stimulation (SCS) and dorsal root ganglion stimulation (DRG). These techniques are based on the principle of neuromodulation, with SCS targeting the dorsal column of the spinal cord and DRG stimulation modulating pain signal pathways at the dorsal root level.

Both SCS and DRG stimulation are recommended for CRPS, with recent evidence suggesting that DRG stimulation may be more effective for lower limb CRPS in terms of pain reduction and quality of life.

Case presentation

70-years-old female with CRPS 1 of the right foot since 2 years, with right plantar foot hypoesthesia and excruciating spontaneous pain in the medial surface of the right ankle.

CRPS 1 was caused by arterial thrombosis of the femoro-popliteal axis treated with tibial vessels PTA, complicated with compartmental syndrome and multiple bone infarcts, followed by right femoropopliteal bypass and long term anticoagulant treatment.

Average daily pain NRS was 7 at rest, 10 at movement. DN4: 6. The patient was treated with pregabalin 150 mg/die and oxycodone 20 mg/day with poor pain control.

At physical examination: tactile and thermal hypoesthesia, no allodynia and digital ulcers involving 4th and 5th fingers. Impossibility to walk for more than 100 mts and need of a walker.

MR imaging: multiple bones infarcts in distal tibia, hindfoot and midfoot associated with osteonecrotic fracture of the anterior talus.

The patient was scheduled for a SCS implantation for a severe kyphoscoliosis.

A single paramedian octopolar catheter was inserted with the tip located at T9-T10 for a paresthetic coverage of the foot.

After SCS implantation the patient reported: average daily pain NRS of 3 at rest and 3 at movement; DN4: 2; ability to walk up to 1000 mts without support. Two months after final implantation a marked improvement of digital ulcers was observed.

Conclusion

SCS can be a valuable treatment option for drug-resistant and chronic CRPS 1 with neuropathic pain. SCS provides pain relief, functional improvement, and the potential to reduce anticoagulant drugs doses. While DRG stimulation is preferred for lower limb CRPS, this case suggests that traditional SCS can be equally effective in achieving pain control and restoring peripheral perfusion.

Bibliography

1. Harden RN et al. Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 5th Edition. Pain Med. 2022 Jun 10;23.
2. Prokopienko M et al. Spinal cord stimulation for treatment of complex regional pain syndrome: a single-centre retrospective case series study. Neurochir Pol. 2022;56.
3. Dey S et al. Complex Regional Pain Syndrome. StatPearls Publishing; 2023 Jan.

Observational study about the assessment and management of acute pain in the emergency department

Maura Galletta¹

in collaborazione con N. Anedda², G. Melis², M. Concas³, G. Piras⁴, G. Finco¹, I. Piras⁵

(1) Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari

(2) Università di Cagliari

(3) Pronto Soccorso e OBI, Presidio Ospedaliero Duilio Casula, AOU Cagliari

(4) AREUS, Azienda Regionale Emergenza Urgenza Sardegna, Cagliari

(5) Settore Sperimentazioni Cliniche Direzione Medica, Ospedale Microcitemico "A. Cao", ASL Cagliari

Introduction

In taking care of patients in the emergency department (ED), it is important to assess the pain and initiate early analgesic treatment. Management time often increases and can affect the optimal management of the patient and his/her pain. This study analyzes the pharmacological management of pain, patients' length of stay in the ED, and their satisfaction with pain treatment and caring.

Methods

In a sample of patients who arrived in an Italian emergency department from August and October 2022, pain intensity was measured using the PAINAD (Pain Assessment IN Advanced Dementia) rating scale in patients with cognitive impairment or communication difficulties and the NRS (Numeric Rating Scale) in all other patients. The assessments were conducted at three different times: triage (T0), at 30 minutes (T1) and at 60 minutes (T2) from triage. The administration of analgesic therapy and the time spent in the emergency department were also recorded. Patient satisfaction was assessed via five-point Likert scales. Analyses were conducted using SPSS software.

Results

A total of 400 patients aged 14-100 years were enrolled in the study. Among them, 204 were females (51%). Among 400 patients, 212 (53%) referred pain. Among them, patients who reported pain through NRS scale were 201 (95%) and those for whom pain could not be detected with NRS scale were 11 (5%). Patients evaluated with NRS mainly reported punctal pain (n=38, 19%) and gravative pain (n=30, 15%). Among patients with pain, 59.4% (n=126) had severe pain, 37.2% (n=79) moderate pain, and 3.3% (n=7) mild pain.

At T0 the mean level of pain reported by patients was 6.6 with NRS and 6.64 with PAINAD, at T1 it was 6.5 with NRS and 6.55 with PAINAD, at T2 it was 6.61 with NRS and 6.82 with PAINAD. Only 12 patients (6%), including 8 with severe pain and 4 with moderate pain, took analgesic therapy by T2.

In patients evaluated with NRS (n=201), 52% (n=105) referred to be dissatisfied with the reduction of their pain, 43% (n=86) were neither satisfied-nor dissatisfied, 1% (n=1) were very dissatisfied, and only 4% (n=9) were satisfied.

Fifty-three percent (n=108) referred to be neither satisfied/nor dissatisfied with received caring in ED, 43% (n=87) were dissatisfied, and 3% (n=6) were satisfied.

Finally, patients with pain (n=212) had an average time to stay in ED of 10 hours 9 minutes, while patients without pain (n=188) had an average ED time of 9 hours, 18 minutes.



Conclusions

The study results show that most patients with pain reported a severe level of pain. Across the three study times, the level of pain was unchanged, showing that take in charge of patients occurs with much delay or no pain-reducing intervention is performed.

Almost all patients report dissatisfaction or refer a stable condition (neither satisfied/nor dissatisfied) about pain reduction. Regarding satisfaction with caring, almost all patients report dissatisfaction or neutrality. In conclusion, the present survey suggests that in the ED studied, a nursing model of acute pain management is still poorly applied despite the guidance of the Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization. Organizational interventions are desirable to reduce waiting time and improve patient satisfaction.

* * * * *

Autologous infusion of mesenchymal cells (mscs) obtained from adipose tissue in the treatment of refractory knee pain from osteoarthritis: a case report

Giuseppina Poni

in collaborazione con A. Martini, P. Vendramin, E. Bonora, M. Nizzero, L. Villagrossi, N. Pozzobon, M. Tomasi, V. Schweiger, E. Polati
Università degli Studi di Verona

Background

The use of mesenchymal cells (MSCs), due to their multi-lineage differentiation, represents an emerging treatment for osteoarthritis. MSCs are able to differentiate into different cellular lines, such as osteoblasts, chondrocytes and adipocytes, and are characterized by high plasticity, limited reproductive capacity and immunosuppressive and anti-inflammatory properties. They also release growth factors, cytokines, bioactive lipids and micro-vesicles which have several beneficial effects including an angiopoietic and anti-apoptotic action. Some studies demonstrated the presence of MSCs in many different tissues, including adipose and muscle, dermis, periosteum, synovial membrane, synovial fluid and articular cartilage. With the aim of identify new strategies for the use of MSCs, the concept of “minimally manipulated cells” was developed, where MSCs are not expanded, but only manipulated in the operating room. Optyfat® is an innovative closed-circuit disposable device for collecting, micro-fragmenting and purifying a lipoaspirate intended for autologous implantation of MSCs without the use of enzymes or centrifuge. This technology preserves the entire architecture of the vascular-stromal niches of the lipoaspirate, increasing the bioavailability and the ability of cells to respond to regenerative stimulus.

Case description

A 52 years old female, BMI 37, ex-smoker, with previous left arthroscopy after a road accident at the age of 18. Left knee pain that started 10 years ago, right knee pain from February 2022 exacerbated by intense physical activity, with the appearance of swelling, NRS 10/10. After intra-articular steroid injections, pulsed RDF and PENS on both knees, pain resolved on right, persisted on left, in maximum intensity. MSCs intra-articular infusion of the left knee was performed with a different technique. The final result was ineffective due to inadequate amount of tissue. Due to high-intensity pain persistence, MSCs infusion according to Optyfat® technique was repeated on the left knee with 8 ml of autologous tissue. A progressive improvement of the pain in the following months allow to a reduction and finally suspension 3 months after the infusion. At the four-month follow-up, QoL and pain intensity significantly improved.

Discussion

MSCs intra-articular infusion with the Optyfat® is indicated in osteoarthritis in patients refractory to other conservative treatments and in early osteoarthritis of young subjects. The treatment has no particular contraindications and is suitable also in patients with comorbidities like heart disease or disease for whom prosthesis implantation is not indicated. This treatment is not recommended in patients with advanced osteoarthritis and in patients with too high healing expectations. The best clinical benefit is expected in the medium term, with the maximum result within 6 post-operative months. The available literature showed a clinical benefit also for several months.

Conclusions

MSCs infusion by Optifat® technique represents an effective, safe, long-lasting and minimally invasive conservative treatment. Although it does not allow the reconstruction of worn cartilage, it is useful for preserving residual cartilage, especially if included in a protocol that includes regular physical activity and a healthy diet.

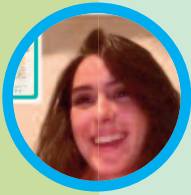


Vincenzo Damico

Nurses' role in improving the pain management in critically ill patients. Determinants and impact of the clinical therapeutic interventions on pain assessment, management and use of analgesia

Rn, PhD, Department of Anesthesia and Critical Care, ASST Lecco

-



Roberta Piredda

Le scale di valutazione del dolore in triage: studio nei pazienti con e senza difficoltà comunicative

*Università degli Studi di Cagliari
Corso di Laurea in infermieristica*



Carlo Alberto Tramacere

Il razionale del blocco del nervo grande occipitale nelle algie croniche cranio-facciali. Uno studio sull'efficacia nella pratica clinica

*Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"
Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia
Anno accademico 2021-2022*

-



Fabiana Puddu

Studio sulle differenze di genere nei pazienti con dolore acuto in Pronto Soccorso

*Università degli Studi di Cagliari
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Corso di Laurea in Infermieristica
Anno accademico 2021-2022*

Premio **Ischia**



Lorenzo Landini

Il ruolo dei canali TRPA1 e TRPV4 e dello stress ossidativo nelle sindromi dolorose associate a cancro

*Department of Health Sciences
Section of Clinical Pharmacology and Oncology
University of Florence*

Nurses' role in improving the pain management in critically ill patients. Determinants and impact of the clinical therapeutic interventions on pain assessment, management and use of analgesia

Vincenzo Damico

Rn, PhD, Department of Anesthesia and Critical Care, ASST Lecco

Pain is common in critical ill patients. Consequently, analgesic and sedation medications are frequently administered to critically ill patients to treat pain, to improve synchrony with mechanical ventilation, and to decrease the physiological stress response. We conducted a doctoral research program that had as its objective to expand knowledge on pain and to understand the impact of nursing practice on the improvement of pain assessment and management in critical ill patients. Nurses play a key role in implementing programs aimed at improving pain management because pain symptom detection is a specific task of their job. Preventing or minimizing pain in adult critical ill patients should be the goal of the health care professionals who operate in ICU units. There is great need for interdisciplinary education on pain assessment in the critical care setting. More studies, RCTs with larger and multicenter samples are need.

Background

Pain is: "an unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage". Pain should be routinely monitored, assessed, reassessed, and documented clearly to facilitate treatment and communication among health care clinicians. In patients who are unable to self-report pain, other measures must be used to detect pain and evaluate interventions. Pain is common in critical ill patients. Consequently, analgesic and sedation medications are frequently administered to critically ill patients to treat pain, to improve synchrony with mechanical ventilation, and to decrease the physiological stress response. Quality of care and patient outcomes are directly tied to the ability to effectively treat pain. A recent research found that inadequate knowledge of ICU nurses regarding pain management was significantly related to their education level, nursing clinical position, specific ICU and hospital accreditation category.

Aim

We conducted a doctoral research program that had as its objective to expand knowledge on pain and to understand the impact of nursing practice on the improvement of pain assessment and management in critical ill patients.

Conceptual Framework

The conceptual framework that has guided this Doctoral Program is the situation specific theory of Pain by Reade and Finfer (2014). According to this theory *(Figure 1), acute pain in ICU interacts with many other variables becoming the cause and consequence of worse outcomes during ICU stay.



Methods

We conducted 1) one longitudinal, observational study (including a total of 243 patients) to evaluate pain assessment in critical ill patients and to observe the presence of pain at rest and during nursing procedures; 2) one before and after study (including a total of 587 patients, 370 patients before and 217 after intervention) to test the efficacy of a clinical therapeutic intervention involving organizational changes in routine pain assessment and management aimed at improving pain management in critically ill, nonverbal ICU patients; 3) one before and after study (including a total of 261 patients, 126 patients before and 135 after intervention) to test the efficacy of an education program and the implementation of clinical practice guideline in order to reduce pain intensity for surgical patients treated in the ICU and to examine differences in ICU registered nurses' pain assessment practices and pain management practices.

Results

The pain incidence rate in 1,602 days of observation was 0.06 patient/day (59/1000 days of observation). The incidence rate of intense pain was 0.012 patient/day (12/1000 days of observation). Pain at rest was detected in 67 (27.6%) patients. Pain during procedures was found 134 (36.1%) times. In the 96 patients who were in pain the ICU stay (15.4 days + 7.8 vs 11.4 days + 5.6) and the days of mechanical ventilation (13.4 + 7.9 vs 9.7 + 4.9) was increased.

The introduction of a pain management protocol, combined with standardized training can have a positive impact on nurses' role and in the reduction of pain among ICU patients. Indeed, a significantly ($p = .037$) smaller proportion of patients treated after a pain protocol adoption recollected feeling severe pain (one year after discharge) compared with patients treated before the protocol was introduced. This group also received significantly ($p < .001$) fewer sedatives and significantly ($p = .0028$) more anti-inflammatory drugs and analgesics on an "as needed" basis. Analysis of the data with respect to pain relief and prevention during some nursing care activities revealed a significant increase in the use of fentanyl citrate ($p = .012$) and paracetamol ($p = .02$). The overall use of anti-inflammatory drugs and analgesics on an as needed basis also increased significantly ($p = .0028$) from 33.24% of patients ($n=123$) pre-intervention to 45.62% ($n = 99$) after protocol adoption.

After a training intervention and the implementation of a pain management protocol, a significant reduction was observed in pain intensity scores collected at 6 hours ($p=.016$), 12 hours ($p<.001$) and 48 hours ($p=.005$) also in surgical ICU patients. A significantly smaller proportion of patients treated after intervention received morphine ($p=.036$) and propofol ($p=.045$). Mechanical ventilation lasted longer before the intervention (3.67 days + 6.6 vs 2.44 days + 4.45) (MD = 1.23; 95% CI= -0.1541- 2.6141) ($p=.0415$).

Conclusions

Nurses play a key role in implementing programs aimed at improving pain management because pain symptom detection is a specific task of their job. Preventing or minimizing pain in adult critical ill patients should be the goal of the health care professionals who operate in ICU units. There is a great need for interdisciplinary education on pain assessment in the critical care setting. Suitably trained ICU nurses have the potential to exert a favorable influence on sedation and analgesia and on the adoption of pain relief interventions during nursing care activities. More studies, RCTs with larger and multicenter samples are need.

*In the article by Reade and Finfer (4) a figure is available that summarizes causes and Interactions of pain, agitation, and delirium.

Link: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1208705>

References

1. Damico V, Cazzaniga F, Murano L, Ciceri R, Nattino G, Dal Molin A. Impact of a Clinical Therapeutic Intervention on Pain Assessment, Management, and Nursing Practices in an Intensive Care Unit: A before-and-after Study. *Pain Management Nursing* 2018; 19(3):256-266.
2. Damico V, Macchi G, Murano L, Forastieri Molinari A. Incidence of pain at rest and during nursing procedures in ICU patients: a longitudinal observational study. *Annali Igiene* 2020; 32(4):407-418.
3. Damico V, Murano L, Manzoni L, Riggio M, Dal Molin A. The effects of a clinical therapeutic intervention in pain assessment and management in surgical ICU patients: a before-and-after intervention study on pain intensity and use of analgesia. *Professioni Infermieristiche* 2020; 73(2):106-115.
4. Reade MC, & Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2014; 30;370(5):444-54.



Le scale di valutazione del dolore in triage: studio nei pazienti con e senza difficoltà comunicative

Roberta Piredda

Università degli Studi di Cagliari
Corso di Laurea in infermieristica

Il dolore è definito come un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole, associata a un effettivo o potenziale danno tissutale o comunque descritta come tale. Rappresenta un'esperienza soggettiva e multidimensionale che comporta ripercussioni sia a livello fisico che psicologico.

La Legge 38/2010 (1) evidenzia l'importanza del dolore come quinto parametro vitale, che può essere descritto dal paziente in prima persona attraverso l'utilizzo di diverse scale validate, a differenza degli altri parametri (frequenza cardiaca, temperatura, frequenza respiratoria e pressione arteriosa) che vengono usualmente misurati dai professionisti. In particolare, nell'articolo 7 della norma viene introdotto l'obbligo di riportare il valore del livello di dolore nella cartella clinica del paziente, per una sua corretta gestione durante l'assistenza, come evidenziato anche nel codice deontologico dell'infermiere.

Nei Pronto Soccorso, circa l'80% degli accessi avviene poiché il paziente prova dolore, quindi è fondamentale una sua corretta, precisa e veloce valutazione già in Triage. Infatti, anche nelle ultime Linee Guida sul Triage intraospedaliero, il Ministero della Salute (2) specifica che il dolore è, tra gli altri, un aspetto da considerare nell'assegnazione del codice di priorità e durante la rivalutazione del paziente. Quindi, l'Infermiere di Triage dovrà fare in modo che ad elevati livelli di dolore riferiti dal paziente corrisponda un codice di priorità adeguato. Tale aspetto necessita di particolare attenzione in coloro che pre-



sentano difficoltà comunicative e non possono riferire autonomamente il livello e le altre caratteristiche del dolore qualora presente.

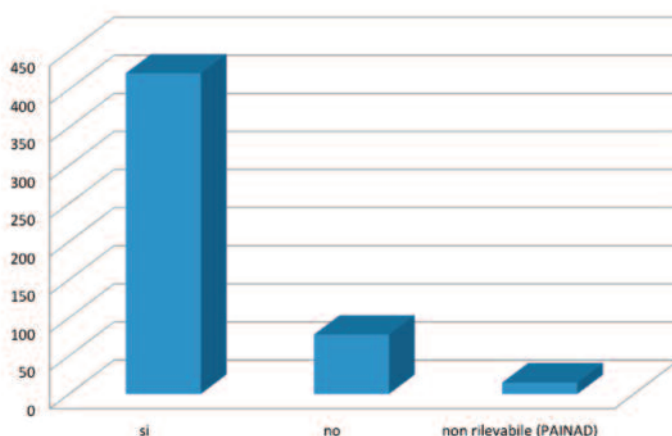
L'obiettivo di questo lavoro è stato individuare le differenze esistenti tra i livelli di dolore misurati con tre diverse scale (3) all'interno del contesto del triage del Pronto Soccorso e valutare il dolore delle persone con difficoltà comunicative tramite l'utilizzo di una scala specifica.

Disegno dello studio

Nel periodo di giugno-luglio 2022, è stata effettuata una raccolta dati in un triage di un Pronto Soccorso della Sardegna. L'indagine è stata svolta tramite una scheda di valutazione del dolore costruita ad hoc. Le tre scale di autovalutazione unidimensionali utilizzate nei pazienti che non hanno presentato difficoltà comunicative e/o cognitive sono le scale VAS (Visual Analogue Scale), CAS (Color Rating Scale) e NRS (Numeric Rating Scale), somministrate ai pazienti al tempo T0 (durante la prima valutazione in Triage), al tempo T1 (dopo 30 minuti) e al tempo T2 (dopo 60 minuti). Per la valutazione del sotto campione con difficoltà comunicative e/o cognitive è stata utilizzata la scala PAINAD (Pain Assessment IN Advanced Dementia), strumento di tipo multidimensionale utilizzato per pazienti con marcato decadimento cognitivo o non collaboranti.

Il campione studiato è rappresentato da 514 pazienti, la maggioranza è costituita da donne (51%). I soggetti selezionati hanno un'età compresa tra i 17 e i 99 anni.

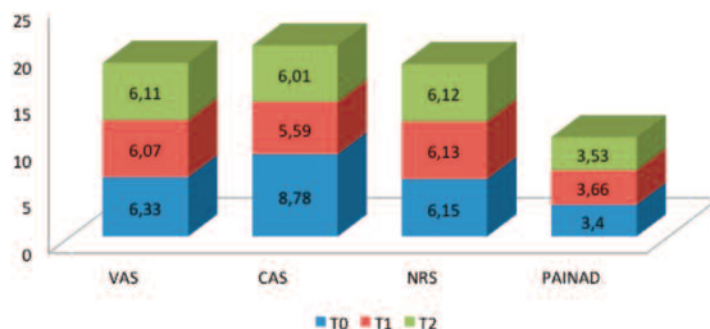
L'82% del campione (n=421) ha dichiarato di provare dolore in Triage, mentre nel 3% (n=15) inizialmente non è stato possibile rilevarlo, in quanto tali soggetti presentavano difficoltà comunicative come mostrato dal seguente grafico.



Risultati

Analizzando la media delle tre scale nei diversi tempi di valutazione, si può notare come le scale appaiano in generale in accordo, fatta eccezione per il tempo T0 dalla scala CAS dove si può notare un valore più elevato, e interscambiabili, con valori di dolore riferiti dai pazienti riconducibili a quello di tipo moderato (NRS 4-6). La scala PAINAD mostra medie molto inferiori (media a T0: 3,4), rispetto alle altre scale (media a T0: 6,33 VAS, 8,78 CAS, 6,15 NRS) in tutti i tempi di valutazione del dolore; infatti, si osserva nel seguen-

te istogramma come i suoi valori medi siano quasi dimezzati rispetto a quelli emersi con le scale di autovalutazione.



Conclusioni

Considerando i valori ottenuti si può affermare che i pazienti per cui è stata utilizzata la scala PAINAD avevano dolore lieve, a differenza del dolore moderato severo medio riferito dal campione generale. Il divario esistente tra i valori delle medie potrebbe derivare da una maggiore precisione e attendibilità degli strumenti di autovalutazione e da una possibile sovrastima del dolore da parte del paziente nell'auto-riferirlo, forse associato a una maggiore precedenza e quindi rapida presa in carico nell'area di trattamento del Pronto Soccorso.

In conclusione, le prime valutazioni hanno mostrato che tutte le scale di valutazione utilizzate sono adatte al contesto di Triage per accuratezza e rapidità di somministrazione. Ulteriori analisi e approfondimenti sono in corso per valutare meglio quanto emerso, al fine di ipotizzare strategie che migliorino l'approccio dei professionisti verso il dolore del paziente, per consentire una reale presa in carico globale durante l'intero percorso dell'assistito nel pronto soccorso.

Bibliografia

- Legge 15 marzo 2010, n. 38 "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore".
Gazzetta Ufficiale n. 65 del 19 marzo 2010.
- Linee di Indirizzo Nazionali sul Triage Intraospedaliero (2019).
Disponibile presso: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3145_allegato.pdf. Ultimo accesso: 28 Ottobre 2022.
- Bahreini M, Jalili M, & Moradi-Lakeh M. A comparison of three self-report pain scales in adults with acute pain.
The Journal of emergency medicine, 2015; 48(1), 10-18.

Ringraziamenti

Ringrazio l'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore e la famiglia Pagni Frette per aver dato questa opportunità ai giovani professionisti e per averci assegnato questo importante riconoscimento.

Un ringraziamento speciale è volto alla relatrice, la Dottoressa Ilenia Piras e alla co-relatrice, la Dottoressa Maura Galletta, per il supporto, l'aiuto e consigli fondamentali forniti durante il lavoro di ricerca tesi che hanno contribuito a rendere possibile la vincita del Premio 'Carlo Alberto Pagni'.



Il razionale del blocco del nervo grande occipitale nelle algie croniche cranio-facciali. Uno studio sull'efficacia nella pratica clinica.

Carlo Alberto Tramacere

Medico in formazione specialistica in Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

Introduzione

Il blocco terapeutico del nervo grande occipitale (NGO) nella gestione delle algie cranio-facciali è un argomento di crescente interesse clinico, come documentato dall'incremento della produzione scientifica a partire dall'esperienza di H. Carron del 1978, che lo impiegò con efficacia per trattare alcuni pazienti affetti da nevralgia occipitale.

Il NGO (o nervo di Arnold) è un nervo quasi totalmente sensitivo che origina dal ramo dorsale del secondo nervo cervicale (C2) e si dirige cranialmente, interposto fra i muscoli paravertebrali cervicali fino a portarsi in posizione sottocutanea in corrispondenza della regione occipitale dove si sfiocca in numerosi rami terminali. Raccoglie informazioni sensitive somatiche provenienti sia dalla regione parieto-occipitale sia dal primo e terzo nervo occipitale tramite un plesso anastomotico.

Il razionale fisiopatologico del blocco nervoso si basa sulla cosiddetta "convergenza funzionale trigemino-cervicale", ovvero sulla connessione funzionale tra i neuroni della sostanza grigia posteriore dei primi tre mielomeri cervicali e i neuroni di ritrasmissione sensitiva del nucleo spinale del trigemino. In questo modo si verifica una comunicazione tra la periferia trigeminale e il territorio di innervazione sensitiva dei primi tre nervi cervicali, di cui il NGO è l'attore principale.

Secondo la letteratura il blocco del NGO ha fornito un beneficio antalgico statisticamente significativo nei casi di emicrania cronica con e senza aura, cefalea a grappolo cronica, nevralgia occipitale e alcune cefalee secondarie, tra cui cefalea cervicogenica e cefalea post-puntura durale.

Il progressivo perfezionamento delle tecniche di imaging e il loro uso ormai routinario nella pratica clinica hanno portato a un'evoluzione nella procedura, con lo scopo di migliorare il successo tecnico e ridurre i potenziali effetti collaterali. Perciò si è passati dall'approccio "blind", condotto seguendo punti di repere macroscopici, a un approccio guidato da ecografia, tomografia computerizzata oppure - da ultima - risonanza magnetica. In questo senso si sono azzerate sia le possibilità di puntura dell'arteria occipitale adiacente al nervo sia gli effetti avversi legati ad infiltrazione di rami nervosi vicini.

Il presente studio ha avuto l'obiettivo di analizzare l'efficacia clinica e la sicurezza del blocco ecoguidato del nervo grande occipitale a livello C2 in pazienti affetti da algie cranio-facciali refrattarie ai trattamenti farmacologici seguiti negli ultimi due anni nel centro di Terapia del Dolore del Policlinico di Bari. L'outcome primario è stato la riduzione della VAS media e del numero delle crisi di dolore. Gli outcome secondari sono stati verificare la durata del blocco ecografico a C2, la riproducibilità del blocco e la comparsa di complicanze correlate alla procedura.

Materiali e metodi

Sono stati inclusi nello studio soggetti adulti affetti da emicrania cronica, cefalea a grappolo cronica, nevralgia occipitale e cefalea cervicogenica resistenti alle terapie farmacologiche, mentre sono stati esclusi pazienti con cefalee facciali atipiche e nevralgie del trigemino. Anche la malformazione di Chiari tipo I è stata un criterio di esclusione alla luce di un case-report in letteratura di sindrome cerebellare acuta reversibile insorta dopo blocco del NGO in una paziente affetta da tale condizione.

In tutti i casi è stato adottato l'approccio ultrasonografico a livello di C2; l'infiltrazione è stata condotta iniettando una miscela di 1 ml costituita da 0,5 mL di anestetico locale long-acting (Levobupivacaina 0,25%) associato a 0,5 mL di cortisonico (DepoMedrol 40 mg/mL), intercettando il nervo grande occipitale come formazione puntiforme iperecogena posta tra il muscolo semispinale e l'obliquo inferiore della testa (Figura 1).

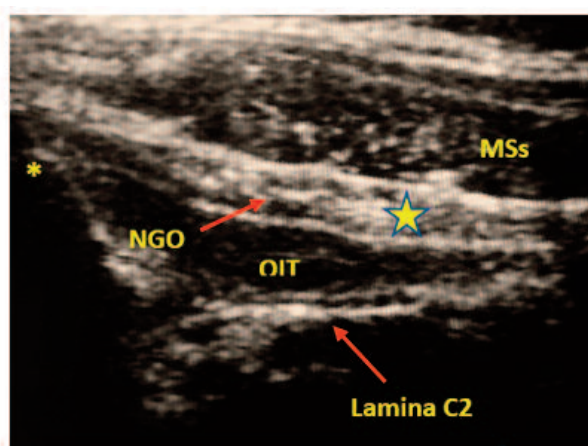


Figura 1.

Legenda:

- * tubercolo sinistro della vertebra C2.
- MSs: muscolo semispinale della testa.
- ★ Spazio di tessuto adiposo interposto tra i muscoli semispinale e obliquo.
- NGO: nervo grande occipitale.
- OIT: muscolo obliquo inferiore della testa.

I pazienti sono stati monitorati clinicamente nei 30 minuti successivi per identificare l'insorgenza di eventuali effetti collaterali precoci. Dopodiché è stata fissata una prima visita di controllo a distanza di 4 settimane e successivamente una visita di follow up ogni mese per i primi 6 mesi e poi ogni 3 mesi. La diagnosi di efficacia è stata valutata tramite la riduzione della scala analogico visiva (VAS) da 0 a 10, considerando efficace un blocco che abbia permesso di ridurre di oltre il 50% la VAS oppure il numero di crisi algiche.

Risultati

Il totale di pazienti arruolati è stato di 22, con una netta prevalenza del sesso femminile e un'età media di circa 65 (± 15) anni (vedi tabella 1), tutti già in terapia con una o più linee di trattamento per le cefalee e algie craniofacciali (grafico 1). Fra le comorbidità riscontrate nell'anamnesi si sono registrate in ordine decrescente: ipertensione arteriosa (9 su 22), disturbi del tono dell'umore dello spettro depressivo (7 su 22), malattie del metabolismo (7 su 22) e infine, malattie reumatologiche (4 su 22) di cui 3 casi associati a fibromialgia.

Tabella 1 –

Totale n.° pazienti (%):	22 (100%)
Genere, n.° (%):	
Maschi	6 (27%)
Femmine	16 (73%)
Età n.° (%):	
30-50 aa	4 (18%)
50-70 aa	10 (46%)
>70 aa	8 (36%)
Media (\pm dev. stand) aa	65 (± 15)

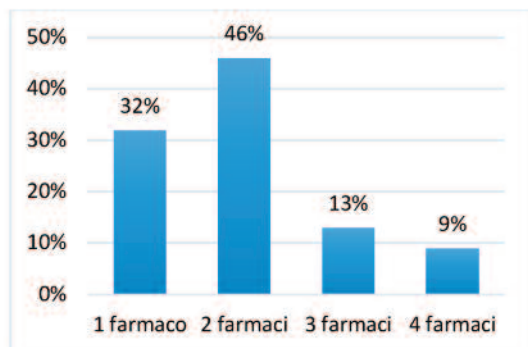


Grafico 1.

Le patologie trattate sono state emicrania cronica (8 su 22), cefalea a grappolo cronica (4 su 22), cefalea cervicogena (5 su 22) e nevralgia occipitale (5 su 22), un tempo medio dalla diagnosi iniziale di circa 9 anni (range: 1-30 anni), nell'80% dei soggetti la durata dei sintomi è stata superiore a 5 anni.

È stato eseguito un blocco monolaterale destro nel 50% dei casi, sinistro nel 32% e bilaterale nel 18% con un successo tecnico del 100%, ovvero in tutti i casi è stato possibile visualizzare ecograficamente il NGO ed eseguire l'infiltrazione. Il tempo procedurale medio, dal posizionamento del paziente prono, confezionamento del campo sterile, visualizzazione ecografica ed infiltrazione,

è stato di circa 15 minuti nel blocco unilaterale e circa 20 minuti in quello bilaterale. Non sono stati segnalati effetti collaterali né nel monitoraggio clinico immediatamente successivo né nel follow-up a distanza. Nella tabella 2 è rappresentata la riduzione della VAS a 4 settimane per singola patologia presa in esame.

I pazienti che hanno riportato un beneficio ottimale, inteso come riduzione della VAS di almeno il 50% a 1 mese, sono stati 14 su 22 (circa il 64%), mentre 3 su 22 (circa il 13%) hanno riferito un miglioramento parziale, ovvero una riduzione della VAS di circa il 30%. I casi in cui il blocco non ha avuto nessun successo sono stati 5 su 22 (circa il 23%), di cui 4 casi di emicrania cronica e 1 caso di nevralgia occipitale inveterata (oltre 20 anni dall'esordio). Il grafico 2 mostra la riduzione del numero delle crisi cefalalgiche al mese nei due gruppi cefalea a grappolo e emicrania cronica. La riduzione del numero delle crisi ha comportato una conseguente riduzione della terapia sintomatica utilizzata dai pazienti al bisogno.

Patologie	VAS pre	VAS post	P-value
Emicrania cronica	7,75 (±1,03)	6 (±2,01)	0,037
Cefalea a grappolo	8,25 (±0,95)	3,25 (±0,5)	0,00058
Nevralgia occipitale	7,4 (±0,54)	5,2 (±1,78)	0,031
Cefalea cervicogena	6,8 (± 0,83)	4,4 (± 0,89)	0,0046

Tabella 2 - Test di confronto delle medie per campioni appaiati. $\alpha=0,05$.

I pazienti che hanno riportato un beneficio ottimale, inteso come riduzione della VAS di almeno il 50% a 1 mese, sono stati 14 su 22 (circa il 64%), mentre 3 su 22 (circa il 13%) hanno riferito un miglioramento parziale, ovvero una riduzione della VAS di circa il 30%. I casi in cui il blocco non ha avuto nessun successo sono stati 5 su 22 (circa il 23%), di cui 4 casi di emicrania cronica e 1 caso di nevralgia occipitale inveterata (oltre 20 anni dall'esordio). Il grafico 2 mostra la riduzione del numero delle crisi cefalalgiche al mese nei due gruppi cefalea a grappolo e emicrania cronica. La riduzione del numero delle crisi ha comportato una conseguente riduzione della terapia sintomatica utilizzata dai pazienti al bisogno.

I pazienti che hanno riportato un beneficio ottimale, inteso come riduzione della VAS di almeno il 50% a 1 mese, sono stati 14 su 22 (circa il 64%), mentre 3 su 22 (circa il 13%) hanno riferito un miglioramento parziale, ovvero una riduzione della VAS di circa il 30%. I casi in cui il blocco non ha avuto nessun successo sono stati 5 su 22 (circa il 23%), di cui 4 casi di emicrania cronica e 1 caso di nevralgia occipitale inveterata (oltre 20 anni dall'esordio). Il grafico 2 mostra la riduzione del numero delle crisi cefalalgiche al mese nei due gruppi cefalea a grappolo e emicrania cronica. La riduzione del numero delle crisi ha comportato una conseguente riduzione della terapia sintomatica utilizzata dai pazienti al bisogno.

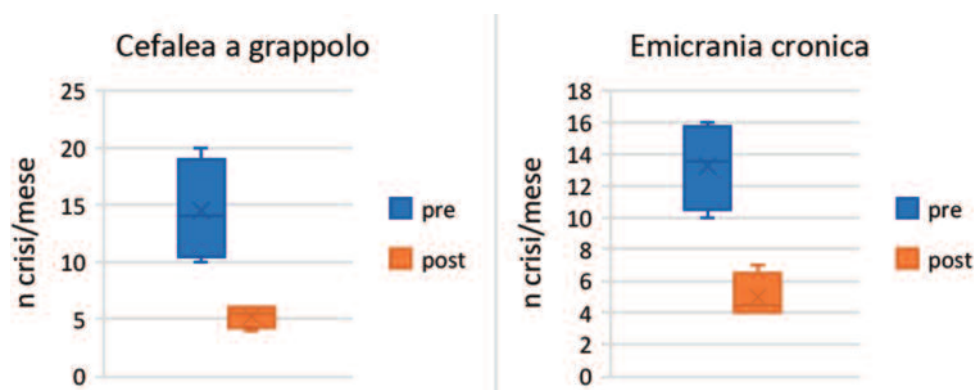


Grafico 2 - Numero delle crisi dolorose al mese prima e dopo il blocco

Nella maggior parte dei casi la durata del beneficio è stata di circa 4 settimane, mentre una durata superiore alle 12 settimane si è osservata solo in una bassa percentuale di soggetti (come riportato in grafico 3). Nei pazienti responder la procedura è stata ripetuta fino ad un massimo di 4 volte con un intervallo di tempo compreso tra 4 e 16 settimane (vedi grafico 4). Dopo quattro mesi di monitoraggio, nei pazienti responders è stato successivamente programmato un trattamento in RF del NGO.

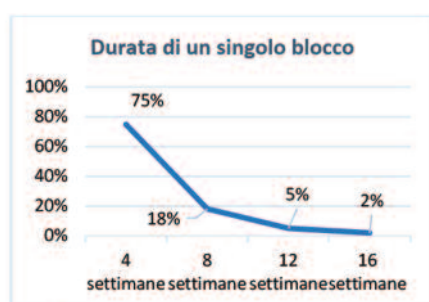


Grafico 3

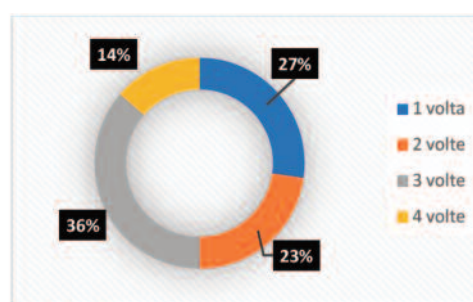


Grafico 4

Discussione

Il gruppo di pazienti preso in esame risulta eterogeneo sia per età (range: 30-84 anni) sia per comorbidità, con una significativa prevalenza di depressione (32%). Ciò suggerisce che tale disturbo possa rappresentare un fattore di rischio per la cronicizzazione della sintomatologia e la scarsa responsività alla terapia medica. Tuttavia, non si può escludere che il carattere pervasivo e spesso debilitante di queste condizioni possa contribuire, esso stesso, ad una deflessione del tono dell'umore creando così un circolo vizioso.

Si è trattato, infatti, di soggetti con un tempo medio dalla diagnosi iniziale di circa 9 anni (range: 1-30 anni), dei quali circa il 70% assumeva almeno 2 farmaci con scarsi risultati. Appare evidente, quindi, il carattere "challenging" di tali sintomatologie croniche, giacché anche una terapia farmacologica multipla può non essere efficace, esponendo, per di più, a rischi di interazione farmaco-farmaco e farmaco-paziente. Pertanto, è stato proposto il blocco del nervo grande occipitale per il controllo dei sintomi a breve termine. La procedura ha consentito di diminuire non solo la sintomatologia algica nel 77% dei soggetti ma anche il numero delle crisi cefalalgiche al mese.

Da segnalare come 3 dei 4 pazienti affetti da emicrania cronica non responder presentassero in comor-



bidità anche la diagnosi di fibromialgia. Tale risultato, diverge da quanto evidenziato da Ylmaz et al. (Cli Neur 2019) che aveva appunto dimostrato l'efficacia del blocco del NGO in pazienti con emicrania che avevano la fibromialgia come comorbidità. Pertanto, sono necessari ulteriori studi, con maggiori numerosità campionarie, per stabilire l'effettivo beneficio antalgico del blocco del NGO e il suo effetto sulla qualità di vita dei pazienti affetti da diversi tipi di emicrania e con la fibromialgia come comorbidità.

Conclusioni

Il nostro studio, pur con i limiti connessi alla piccola numerosità del campione, ha dimostrato che il blocco del NGO è efficace nel ridurre i sintomi a breve termine, il numero di crisi cefalalgiche al mese e la quantità di farmaci assunti dai pazienti affetti da algie cranio-facciali croniche resistenti.

La tecnica ecoguidata si è rivelata una procedura non solo rapida e ripetibile, ma anche gravata da bassi costi ed effetti collaterali trascurabili. Pertanto, sarebbe da preferire rispetto sia alla tecnica blind, in ragione della maggiore selettività, sia all'approccio RM- o TC-guidato in ragione dei tempi e dei costi inferiori. In conclusione, la complessa patogenesi e il carattere pervasivo e/o recidivante delle algie cranio-facciali resistenti impongono un trattamento multimodale, in cui le tecniche interventistiche, quale il blocco del NGO, sono delle valide opzioni terapeutiche da considerare a seconda della fase di malattia e delle esigenze del paziente.

Bibliografia essenziale

- H. Carron. Relieving pain with nerve blocks. *Geriatrics*, 1978 Apr; 33 (4): p. 49-57.
- Chloi et al. Neuralgias of the head: occipital neuralgia. *J Korean Med Sci*, 2016 Apr; 31(4): p. 479-488.
- EJ Piovesan et al. Referred pain after painful stimulation of the GON in humans: evidence of convergence of cervical afference on trigeminal nuclei. *Cephalalgia*, 2016 Nov.
- Ch. Debashish et al. Role of greater occipital nerve in headache disorders: a narrative review. *Neurology India*, 2021 May; 69 (7): p. 228 -256.
- M. J. Pingree et al. Clinical Efficacy of an Ultrasound-Guided Greater Occipital Nerve Block at the Level of C2. *Reg Anesth Pain Med*, 2017 Jan/Feb; 42 (1): p. 99-104.
- Ricquart Wandaele et al. CT-guided infiltration of greater occipital nerve for refractory craniofacial pain syndromes other than occipital neuralgia. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 2020 (101): p. 643- 648.
- Kastler et al. Greater occipital nerve infiltration under RM guidance: feasibility study and preliminary results. *European Radiology*, 2018 Feb.
- A. Pincherle et al. Cerebellar syndrome after occipital nerve block: a case-report. *Cephalalgia*, 2020 May.
- V. Ylmaz et al. Migraine in patients with fibromyalgia and outcomes of greater occipital nerve blockage. *Clin Neurol and Neurosurgery*, 2019; 181: p. 54-55.

Studio sulle differenze di genere nei pazienti con dolore acuto in Pronto Soccorso

Fabiana Puddu

Università degli Studi di Cagliari - Facoltà di Medicina e Chirurgia
Corso di Laurea in Infermieristica - Anno accademico 2021-2022

Il dolore rappresenta un fenomeno multidimensionale influenzato a vari livelli da fattori biologici, psicologici e sociali, e la sua percezione non è determinata solamente da una semplice attivazione del sistema nervoso. Infatti, costituisce un'esperienza sensitiva ed emotiva spiacevole, associata, o simile a quella associata, ad un danno tissutale reale o potenziale. In letteratura emerge che il genere influenzi in particolar modo la percezione e la risposta al dolore. Infatti, i soggetti di sesso femminile riportano livelli di dolore più intensi e frequenti rispetto ai maschi. Inoltre, pare che anche la risposta alla terapia del dolore sia collegata al sesso: le femmine assumono maggiormente farmaci analgesici rispetto alla controparte maschile. Grazie alla legge 38 del 2010, è stato sancito l'obbligo, per gli operatori sanitari, di monitoraggio e cura del dolore che diventa a pieno titolo il quinto parametro vitale da registrare nella documentazione clinico assistenziale, con una valutazione quotidiana. Anche il Codice deontologico degli infermieri sottolinea quanto la gestione del dolore rappresenti uno degli aspetti più importanti della presa in carico dei pazienti, sia dal punto di vista professionale che etico.

L'obiettivo di questo lavoro è stato indagare la presa in carico del paziente con dolore in Pronto soccorso, valutando la gestione dello stesso, in termini di interventi farmacologici, e le possibili differenze di genere nei pazienti trattati, nonché il loro grado di soddisfazione rispetto alla riduzione del dolore e all'assistenza ricevuta. Nel periodo tra giugno e luglio 2022, è stata eseguita la raccolta dati nel triage di un Pronto Soccorso della Sardegna. L'indagine è stata svolta tramite una scheda di valutazione del dolore costruita ad hoc per poter effettuare lo studio comparativo tra i due generi: è stata effettuata una raccolta dati del paziente, e dopo aver verificato l'eventuale presenza di dolore è stato chiesto al paziente se avesse assunto analgesici nelle 24h precedenti, andando ad analizzare il tipo di farmaco, e se ne avesse tratto beneficio. Dopodiché è stato valutato il dolore con tre apposite scale: VAS (Scala Analogica Visiva), CAS (Color Analogue Scale) e NRS (Numeric Rating Scale). Le analisi si sono concentrate sulla valutazione del dolore in triage mediante la scala NRS. Infine, è stato chiesto ai pazienti di esprimere il proprio grado di soddisfazione rispetto alla riduzione del dolore e all'assistenza ricevuta in pronto soccorso.

Il campione preso in esame è costituito da 421 pazienti, con età compresa tra i 17 e i 99 anni. Emerge una maggiore affluenza da parte delle femmine che rappresentano il 52% del campione.

Tra i 104 soggetti che avevano già assunto un antidolorifico nelle 24 ore precedenti all'arrivo in Pronto Soccorso, il 33% erano femmine. I farmaci maggiormente assunti risultano essere i FANS in entrambi i sessi, risultato atteso, visto che molti farmaci di tale classe farmaceutica sono cosiddetti "da banco", disponibili senza obbligo di prescrizione medica e quindi facilmente acquistabili. L'analisi relativa alle differenze di genere ha riguardato anche quante femmine con dolore rispetto ai maschi, e viceversa, siano stati trattati farmacologicamente durante la loro permanenza in Pronto Soccorso. In generale, è emerso che sono relativamente pochi i pazienti in cui il dolore è stato trattato in Pronto Soccorso con la somministrazione di farmaci specifici (n=38; 9%), considerando che l'89% dei pazienti presentavano dolore di livello moderato-severo. Tra l'altro, la maggior parte sono risultate essere femmine. Risultati non confor-



tanti poiché la terapia farmacologica per il dolore rappresenta un aspetto importante nel percorso di presa in carico del paziente, il che suggerisce, pertanto, un limite su cui ancora oggi l'equipe del pronto soccorso dovrebbe lavorare.

Infine, per quanto concerne il grado di soddisfazione relativo alla riduzione del dolore sono emerse delle divergenze, in quanto il sottogruppo dei Maschi ha confermato di essere più soddisfatto rispetto al sottogruppo delle Femmine. Per quanto riguarda il grado di soddisfazione rispetto all'assistenza ricevuta in Pronto Soccorso si sono riscontrate delle differenze che riconfermano un maggior numero di pazienti uomini più soddisfatti rispetto alle donne.

Alla luce delle differenze di genere e delle criticità emerse circa la gestione del dolore, si propone l'inserimento della valutazione del dolore, con idonei strumenti, durante tutte le fasi del percorso assistenziale in pronto soccorso. Inoltre, per una efficace gestione del dolore vi è la necessità di elaborare dei protocolli specifici in base alle caratteristiche dei pazienti, anche a iniziale gestione infermieristica, che rappresenterebbero un vantaggio per le tempistiche di trattamento del dolore, nonché sul grado di soddisfazione dei pazienti rispetto all'assistenza ricevuta. Sarebbe, inoltre, auspicabile effettuare ulteriori ricerche per chiarire i meccanismi alla base delle differenze di genere nella gestione del dolore.

Premio Ischia

Il ruolo dei canali TRPA1 e TRPV4 e dello stress ossidativo nelle sindromi dolorose associate a cancro

Lorenzo Landini

Department of Health Sciences
Section of Clinical Pharmacology and Oncology
University of Florence

Il dolore è un'esperienza sensitiva ed emotiva spiacevole, associata a un effettivo o potenziale danno tissutale o comunque descritta in rapporto a tale danno (1). Il dolore può essere classificato in base a diversi criteri basati sul meccanismo fisiopatologico (dolore nocicettivo, infiammatorio o patologico) (2, 3, 4), durata (dolore acuto, cronico, episodico), eziologia (maligno o non maligno) o la posizione anatomica (5). Il dolore di tipo cronico è un dolore che può persistere per anni ed è spesso associato a malattie di tipo infiammatorio, neuropatie periferiche e centrali, cancro e malattie idiopatiche. Si tratta di una condizione molto debilitante che colpisce il 25% degli adulti europei (6) e che ha un impatto enorme in termini di sofferenza, disabilità, assistenza sanitaria e costi sociali ed economici. I farmaci attualmente disponibili per il trattamento del dolore in patologie croniche portano spesso a risultati insoddisfacenti. Una sfida importante nella ricerca sul dolore è identificare i processi molecolari che portano all'insorgenza di dolore cronico (allodinia/iperalgesia) nel sistema nervoso periferico e centrale (rispettivamente SNP e SNC), in modo tale da poter sviluppare terapie che siano allo stesso tempo efficaci e sicure.

I canali TRP Transient Receptor Potential

A livello dei neuroni sensitivi, esistono molti recettori che reagiscono a stimoli dannosi, generando potenziali d'azione che vengono propagati per segnalare il dolore.

Tra questi recettori troviamo i canali TRP (Transient Receptor Potential). Essi appartengono a una vasta famiglia di canali ionici con più di 50 sottotipi, per lo più conservati dai nematodi agli esseri umani, dove svolgono un ruolo importante nelle funzioni omeostatiche (7,8). Nei mammiferi, la superfamiglia TRP è composta da 6 sottofamiglie e 28 membri che agiscono principalmente come canali permeabili ai cationi non selettivi.

Il canale TRPA1 è un canale cationico non selettivo espresso dai neuroni TRPV1-positivi e attivato da una grande varietà di stimoli, sia esogeni che endogeni (9). Esso svolge un ruolo importante in diversi modelli di dolore infiammatorio e neuropatico ed è bersaglio di una serie numerosa di molecole chimicamente diverse tra loro, comprese quelle generate dallo stress ossidativo. Tra i molti canali TRP espressi a livelli dei neuroni sensitivi primari, anche TRPV4, sembra avere un ruolo importante nello sviluppo di allodinia in seguito all'azione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) (10) (Figura 1). Entrambi i canali sono stati associati ai vari fenomeni dolorosi che caratterizzano la neuropatia periferica dipendente da chemioterapici (CIPN) e, in studi più recenti, viene evidenziata la loro funzione chiave in vari modelli di dolore neuropatico e di dolore da cancro. Oltre a ciò, prove crescenti indicano che i ROS siano i responsabili del mantenimento delle condizioni di ipersensibilità in molti modelli di dolore neuropatico, tra cui neuropatia diabetica (11), neuropatia periferica correlata al consumo di bevande alcoliche (12), lesioni ai nervi periferici (13) e CIPN (14).

Obiettivi dello studio

Lo scopo principale di questo studio triennale è stato quello di indagare, in varie condizioni dolorose, la capacità dei sottoprodotti dello stress ossidativo di attivare TRPA1 e TRPV4 sui nocicettori vicini e di avviare e mantenere condizioni di dolore spontaneo e di ipersensibilità, in diversi modelli di dolore, tra cui dolore da cancro.

In primo luogo abbiamo studiato come il consumo eccessivo di alcol sia associato a iperalgesia e allodinia e come i canali TRP siano implicati nelle risposte dolorose evocate dall'ingestione acuta e cronica di etanolo nei topi. Un prodotto del metabolismo dell'etanolo è l'acetaldeide, la quale viene prodotta dall'enzima alcol deidrogenasi. Questa, oltre a essere un'agonista del canale TRPA1, risulta avere un ruolo importante per lo sviluppo dei fenomeni allodinici nel topo. I nostri studi, infatti, confermano che sia l'inibizione dell'enzima alcol deidrogenasi che la delezione del canale TRPA1 prevengono l'allodinia indotta dall'ingestione di etanolo. In particolar modo l'attivazione del canale TRPA1, presente nelle cellule di Schwann che circondano i nocicettori, risulta essere una condizione necessaria perché si inneschi il meccanismo allodinico.

Sindrome dolorosa regionale complessa di tipo I

La sindrome dolorosa regionale complessa di tipo I (CRPS-I) è un altro esempio di una condizione patologica caratterizzata da dolore cronico intrattabile. La scarsa comprensione dei meccanismi alla base della CRPS-I spiega come l'attuale terapia sia insoddisfacente. È stato scoperto che gli antiossidanti e gli antagonisti del TRPA1 attenuano la nocicezione acuta e l'allodinia nei modelli animali di CRPS-I. In questi modelli, l'ischemia e la ri-perfusione (I/R) dell'arto posteriore nei roditori provoca un dolore cronico post



ischemico (CPIP). Tuttavia, non è noto come l'I/R possa portare al dolore cronico mediato da TRPA1. Nel presente modello murino di CRPS-I, abbiamo individuato i mediatori cellulari e biochimici che vengono rilasciati in seguito a I/R e che portano al mantenimento di condizioni di allodinia meccanica e di ipersensibilità al freddo, tramite l'attivazione del canale TRPA1.

Neuropatia periferica indotta da chemioterapici

In seguito, ci siamo concentrati sullo studio del meccanismo alla base dei sintomi del dolore associati alla neuropatia periferica indotta da chemioterapici (CIPN).

Talidomide, un vecchio farmaco sedativo e antiemetico che era stato vietato perché responsabile di provocare anomalie congenite nell'uomo, è stato recentemente riproposto per il trattamento della lebbra e di diversi tipi di cancro, tra cui il mieloma multiplo, la sindrome mielodisplastica e diversi tumori solidi. I derivati di talidomide, pomalidomide e lenalidomide, mostrano anch'essi attività antitumorale nei pazienti affetti da mieloma multiplo recidivo o che risultano refrattari ad altri trattamenti antitumorali. Sfortunatamente, come accade con altri agenti chemioterapici (farmaci a base di platino, taxani e bortezomib), talidomide e i suoi derivati causano una dolorosa polineuropatia periferica che spesso provoca un grave disagio che può portare addirittura alla sospensione del trattamento. Diversi risultati preclinici hanno dimostrato che nei roditori l'ipersensibilità meccanica e termica evocata dai chemioterapici è attenuata da trattamenti con antiossidanti (15), sottolineando l'idea che i ROS possano contribuire all'insorgenza della CIPN. Nel nostro studio abbiamo rivelato che, nel topo, il canale TRPA1 espresso a livello del sistema nervoso periferico e il canale TRPV4 espresso a livello del sistema nervoso centrale contribuiscono allo sviluppo e al mantenimento di allodinia e ipersensibilità al freddo provocata da talidomide e dai suoi analoghi.

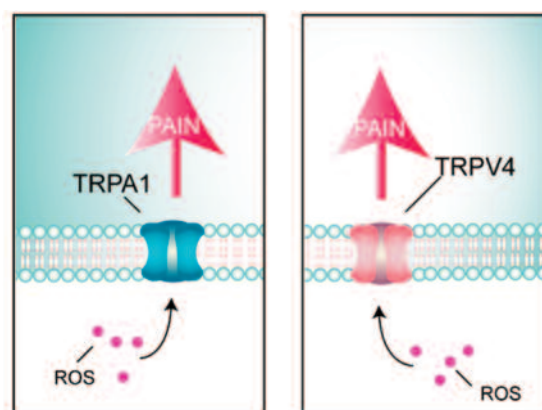


Figura 1 - Le specie reattive dell'ossigeno (ROS) possono agire sui canali TRPA1 e TRPV4, i quali poi mediano la segnalazione della sensazione dolorosa.

Ruolo dei canali TRP nel cancro

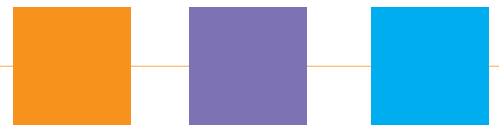
Successivamente, abbiamo valutato il ruolo dei canali TRP nel cancro, poiché esso rappresenta ancora un grave problema di salute pubblica in tutto il mondo. Come conseguenza del cancro, il dolore è uno dei sintomi più temuti e spiacevoli. La scarsa comprensione del meccanismo del dolore da cancro e la mancanza di bersagli selettivi rappresentano i limiti principali per lo sviluppo di nuovi farmaci efficaci e sicuri. In questo studio, abbiamo rivelato che, in un modello murino di dolore da cancro, i macrofagi hanno un ruolo importante perché possa svilupparsi allodinia meccanica, ipersensibilità al freddo o nocicezione spontanea. Inoltre, il canale TRPA1 presente nelle cellule di Schwann ha un ruolo prominente nel favorire l'espansione macrofagica, portando allo sviluppo di neuroinfiammazione e al mantenimento del dolore.

Conclusioni

Sulla base di quanto visto, è molto importante chiarire e continuare a investigare il ruolo dei canali TRP e dello stress ossidativo nelle sindromi dolorose associate a cancro e, più in generale, nelle neuropatie, anche con eziologia differente. Questo potrebbe avere notevole importanza clinica per i pazienti affetti da queste patologie, infatti lo sviluppo di nuove strategie farmacologiche, che comportano la somministrazione di antagonisti specifici che possono bersagliare questi canali, potrebbe portare al trattamento efficace di varie condizioni dolorose, come il dolore neuropatico, il dolore correlato al cancro, nonché la neuropatia derivata dal trattamento con farmaci antitumorali, migliorando di fatto la qualità della vita dei pazienti affetti da queste patologie.

Bibliografia

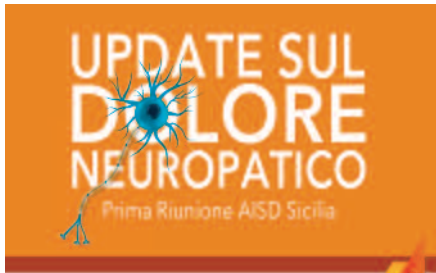
1. IASP. IASP taxonomy. <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576> 2019
2. Abd-Elseyed A, Deer TR. Pain. Springer; Cham: 2019. Different types of pain; pp. 15–16.
3. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci.* 2009;32:1–32.
4. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest.* 2010;120:3742–3744.
5. Porter J, Turk DC. Management of pain: best of times, worst of times? *Clin J Pain.* 2001;17:107–109.
6. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell.* 2009;139(2):267–84.
7. Nilius B, Appendino G, Owsianik G. The transient receptor potential channel TRPA1: from gene to pathophysiology. *Pflugers Arch.* 2012;464:425–458.
8. Clapham DE, Runnels LW, Strübing C. The TRP ion channel family. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:387–396.
9. Story GM, Peier AM, Reeve AJ, Eid SR, Mosbacher J, Hricik TR, et al. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell.* 2003;112(6):819–29.
10. Rodrigues P, Ruviano NA, Trevisan G. TRPV4 Role in Neuropathic Pain Mechanisms in Rodents. *Antioxidants (Basel).* 2022 Dec 22;12(1):24. doi: 10.3390/antiox12010024. PMID: 36670886; PMCID: PMC9855176.
11. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2001 Nov;44(11):1973–88. doi: 10.1007/s001250100001. PMID: 11719828.
12. De Logu F, Nassini R, Materazzi S, Carvalho Gonçalves M, Nosi D, Rossi Degl'Innocenti D, Marone IM, Ferreira J, Li Puma S, Benemei S, Trevisan G, Souza Monteiro de Araújo D, Patacchini R, Bunnnett NW, Geppetti P. Schwann cell TRPA1 mediates neuroinflammation that sustains macrophage-dependent neuropathic pain in mice. *Nat Commun.* 2017 Dec 1;8(1):1887. doi: 10.1038/s41467-017-01739-2. PMID: 29192190; PMCID: PMC5709495.
13. Trevisan G, Benemei S, Materazzi S, De Logu F, De Siena G, Fusi C, Fortes Rossato M, Coppi E, Marone IM, Ferreira J, Geppetti P, Nassini R. TRPA1 mediates trigeminal neuropathic pain in mice downstream of monocytes/macrophages and oxidative stress. *Brain.* 2016 May;139(Pt 5):1361–77. doi: 10.1093/brain/aww038. Epub 2016 Mar 16. PMID: 2698418
14. Trevisan G, Materazzi S, Fusi C, Altomare A, Aldini G, Lodovici M, Patacchini R, Geppetti P, Nassini R. Novel therapeutic strategy to prevent chemotherapy-induced persistent sensory neuropathy by TRPA1 blockade. *Cancer Res.* 2013 May 15;73(10):3120–31. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4370. Epub 2013 Mar 11. PMID: 23477783.
15. Joseph EK, Chen X, Bogen O, Levine JD. Oxaliplatin acts on IB4-positive nociceptors to induce an oxidative stress-dependent acute painful peripheral neuropathy. *J Pain.* 2008 May;9(5):463–72. doi: 10.1016/j.jpain.2008.01.335. Epub 2008 Mar 24. PMID: 18359667.



Prima riunione AISD Sicilia

Update sul dolore neuropatico e tavola rotonda su dolore e territorio

Palermo, 1° dicembre 2023



Si è svolto il 1° dicembre 2023 il primo convegno dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore, sezione Sicilia, coordinato dal Dottor Marcello Romano, neurologo dell'UOC di Neurologia e Stroke Unit di Palermo e dal prof. Stefano Tamburini neurologo dell'Università degli Studi

di Verona e vicepresidente AISD. Il convegno si è occupato di fisiopatologia e terapia del dolore neuropatico, di neuropatia delle piccole fibre (neuropatie dolorose autoimmuni, diabetiche, amiloidosi, ecc.) di difficile interpretazione diagnostica, di cefalea e dolore orofacciale nell'adulto e in età pediatrica, di fibromialgia, con i suoi aspetti psicoemotivi, di dolore e attività fisica. Presenti i maggiori esperti sul dolore in campo nazionale e regionale. Di particolare interesse la tavola rotonda "Dolore e territorio" che ha visto la partecipazione di Rosalba Muratore MMG, Valeria Arone di Valentino, Terapista del dolore Villa delle Ginestre, Palermo, Luca Vicari, Neurologo territoriale Ospizio Marino, Palermo, Manfredi Martorana, Fisiatra Buccheri La Ferla, Sara Rapisarda Terapista del dolore Catania, Monica Sapio, Terapista del dolore Buccheri La Ferla in quiescenza, Monica Alonge, Terapista del dolore AOUP Policlinico Palermo,

Mariella Lucia, Terapista del dolore AOOR Villa Sofia Cervello ex coordinatrice rete dolore, Marcello Romano, Neurologo AOOR Villa Sofia Cervello. La rete regionale di terapia del dolore è stata costituita in Sicilia nel 2017 con 3 centri hub e 18 centri spoke, ma presenta ancora alcuni problemi, come l'assenza di un osservatorio regionale sul dolore, il coinvolgimento solo di alcune figure professionali nella diagnosi e terapia del dolore, che dovrebbe essere maggiormente multidisciplinare, l'assenza di una cartella elettronica condivisa, le difficoltà nella gestione delle terapie domiciliari. L'auspicio dei partecipanti al convegno è quello di poter avere in AISD, tramite la sua sezione regionale, un riferimento, come società scientifica multidisciplinare con grande esperienza, per collaborare nell'ambito del coordinamento della rete regionale di terapia del dolore e per ottimizzare la gestione del paziente tra ospedale e territorio.





Fibromialgia: una malattia di genere

Interviste ai relatori

FIBROMIALGIA: UNA MALATTIA DI GENERE



In occasione del Convegno di Milano, 20 ottobre 2023, organizzato dal Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale dell'Università e dall'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore, la testata giornalistica Pharmastar ha intervistato i relatori. Potete vedere i video nel sito pharmastar.it

I soci AISD possono riascoltare le relazioni effettuando il login nel sito www.aisd.it per accedere poi alla pagina video del sito, dove, oltre al Convegno sulla fibromialgia, sono disponibili le relazioni dei più recenti Congressi AISD e dei Meet the expert.



RINNOVA LA QUOTA



ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE
Società scientifica multidisciplinare fondata nel 1976

Nel sito aisd.it, [sezione Video] (accessibile dal menu Documenti) i soci possono rivedere le registrazioni dei Congressi dal 2018 al 2023 e tutti i Meet the Expert. Occorre effettuare il login per accedere.



www.aisd.it

III edizione del Corso Live Surgery in terapia antalgica 7 al 9 novembre - Verona



Terzo appuntamento per il corso di live surgery in terapia antalgica presso il Policlinico Universitario G.B. Rossi. Relatori: Prof. Enrico Polati, Prof. Vittorio Schweiger, Dott. Pierluigi Manchiari, Dott. Alvise Martini, Dott. Massimo Parolini, Dott.ssa Patrizia Vendramin. L'organizzazione scientifica è a cura della Dott.ssa Eleonora Bonora. Obiettivo del corso di illustrare il know how di screening e metodica delle principali procedure disponibili nella gestione del dolore cronico. L'attività è stata programmata in tre giornate in cui, partendo da una breve introduzione degli argomenti e dei percorsi, i partecipanti sono stati divisi in gruppi per una doppia sessione di interventistica, i gruppi, in rotazione hanno potuto prendere visione delle tecniche presentate.



Terzo Meeting dei Centri di terapia del dolore del Triveneto



Si è svolto il 25 novembre a Verona il III Meeting dei Centri di terapia del dolore del Triveneto, organizzato dal Centro HUB di terapia del dolore dell'AOUI di Verona.

I lavori scientifici hanno trattato argomenti molto rilevanti quali la terapia del dolore cronico con farmaci oppiacei, la neuroinfiammazione e il dolore artrosico, la diagnosi e la terapia della fibromialgia.

La seconda parte della giornata ha visto importanti relazioni sul mal di schiena cronico e le problematiche del suo trattamento, sia farmacologico che non farmacologico, tra cui le tecniche invasive e fisiatriche.

All'evento hanno partecipato relatori provenienti da diversi Centri di terapia del dolore del Triveneto e di altre regioni, professionisti specialisti in trattamento delle dipendenze e circa 140 discenti.



19-21 SETTEMBRE 2024
SAVE THE DATE

www.aisd.it

CENTRO CONGRESSI
 GIOVANNI XXIII - BERGAMO

47°

CONGRESSO
 NAZIONALE
AISD

ASSOCIAZIONE ITALIANA
 PER LO STUDIO DEL DOLORE



Pain Nursing Magazine
 Italian Online Journal

EDITOR ROBERTO LATINA
 SENIOR EDITOR GIUSTINO VARRASSI

www.painnursing.it



Redazione web
 a cura del Gruppo di studio
 di infermieristica dell'Associazione
 Italiana per lo Studio
 del Dolore



GdS infermieristica



www.aisd.it

Per donare il 5x1000
Codice Fiscale 80027230483

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

