

# **Gestione del dolore cronico non maligno: aggiornamenti clinici e nuove frontiere**

Dr Med Edoardo Tasciotti – FMH Anestesia • SSIPM  
LOG Medica Pain & Regenerative Medicine



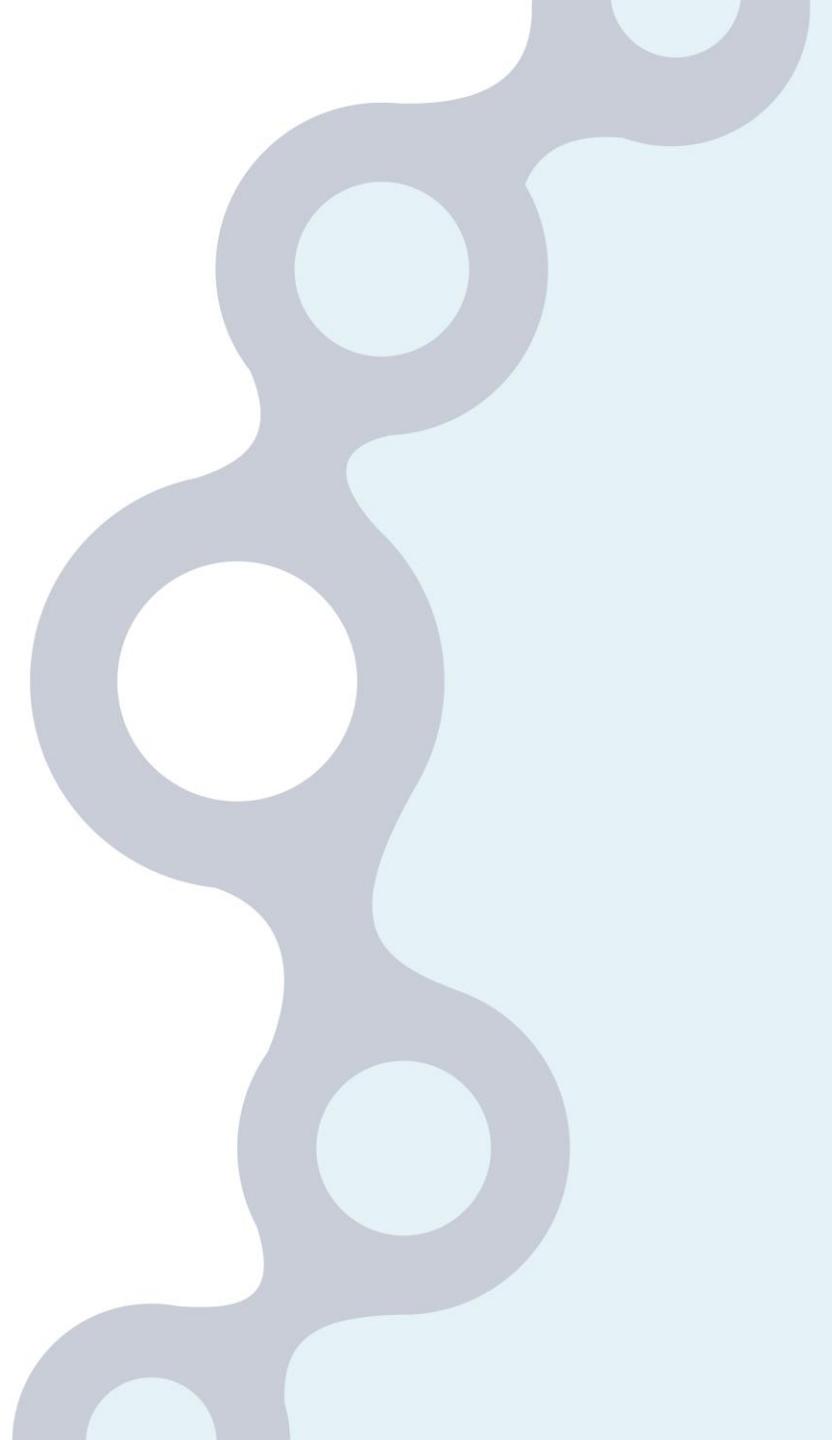
Questa foto di Autore è concesso in licenza CC BY-SA

# Disclosure

- Dichiaro di **non avere alcun conflitto di interessi** con aziende farmaceutiche, biotecnologiche o di dispositivi medici in relazione ai contenuti di questa presentazione.

# Obiettivi della presentazione

- Comprendere i **meccanismi neurofisiologici** del dolore cronico non maligno
- Analizzare le **evidenze cliniche** più recenti
- Valutare il ruolo dei **trattamenti multimodali** e ortobiologici
- Discutere l'impatto **socio-economico** e i percorsi di cura personalizzati



# Epidemiologia ed Impatto socio-economico

- Il dolore cronico colpisce circa **1 persona su 5** in Europa
- Prima causa di disabilità negli adulti
- In Svizzera, i costi diretti e indiretti superano **2–3 miliardi CHF/anno**
- Necessario un approccio integrato e sostenibile

# Dolore cronico in Europa e Svizzera

- Malattie muscoloscheletriche = ~18,8 % degli YLD\* (2019)
- Impatto economico: costi sanitari + perdita di produttività
- In Svizzera: burden crescente nel low back pain e osteoartrosi
- Condozione complessa che richiede cure integrate

\* YLD ( attesa di vita corretta per disabilità) = misura la gravità globale di una malattia

# Low-back Pain

- Disturbo cronico più frequente
- Picco tra **35–64 anni**, più nelle **donne**
- Prevalenza annua > 20 % (fino a 40 % > 65 anni)
- Costi diretti ≈ 2,5 mld CHF = 6 % della spesa sanitaria
- 1<sup>a</sup> causa di assenteismo e disabilità

# Artrosi del ginocchio

- Prevalenza 8–9 %; picco > 60 anni
- Maggiore nelle donne
- ~5 000 DALYs/anno in Svizzera
- Terapie conservative ritardano la chirurgia  
L'approccio conservativo (fisioterapia, infiltrazioni, PRP, neuromodulazione) ha costi più bassi per caso e può **ritardare o evitare l'intervento.**
- Gli studi di costo-efficacia mostrano che i trattamenti **interventistici e multimodali** sono spesso **più sostenibili** a medio termine.

# Costi: chirurgia vs conservativo

- **TKA**  $\approx$  20–30 000 CHF (incl. riabilitazione)
- **Approcci conservativi/interventistici:** costi inferiori per episodio
- Strategia multimodale può **ritardare TKA** e mantenere funzionalità

# Cervicalgia cronica e cefalee correlate

- Coinvolge **15–20 % adulti**, più frequente < 45 anni
- Cefalee cervicogeniche = 15–20 % delle cefalee croniche
- 200 milioni giorni lavorativi persi/anno in Europa
- Alto impatto su produttività e salute mentale
- Costi indiretti > 1 miliardo €/anno stimati in Svizzera e Germania insieme.

# Impatto sulla qualità di vita

- Riduzione della **mobilità** e della **capacità lavorativa**
- **Disturbi del sonno**, affaticamento cronico, irritabilità
- **Depressione e ansia** in oltre il 40 % dei pazienti con dolore persistente
- Compromissione della **vita sociale e relazionale**
- Peggioramento dell'autostima e dell'immagine corporea

# Strumenti di valutazione e impatto economico

- Questionari validati: **EQ-5D, SF-36, Brief Pain Inventory**
- L'**EQ-5D** mostra riduzioni marcate nei domini “mobilità” e “attività quotidiane”
- Il dolore cronico riduce la **produttività** e aumenta le giornate di malattia
- Nei paesi europei occidentali → costi indiretti pari al **2–3 % del PIL**
- Nei pazienti in età lavorativa, perdita media: **30–40 giorni di lavoro/anno**

# Neurofisiologia del dolore

- Stimoli meccanici, termici o chimici attivano i **nocicettori** periferici (fibre A $\delta$  e C).
- Il segnale entra nel **corno dorsale** del midollo spinale, dove viene modulato.  
Modulazione spinale e discendente
- Le vie ascendenti **spinotalamiche** e **spinoreticolari** trasmettono l'impulso al talamo e alla corteccia somatosensoriale.
- Involgimento del **sistema limbico**: emozione e percezione soggettiva del dolore.

# Modulazione spinale e discendente

- **Gate Control Theory (Melzack & Wall, 1965)**: il midollo spinale regola l'ingresso dei segnali dolorosi.
- Vie discendenti inibitorie: **serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA)** riducono la trasmissione nocicettiva.
- Le aree coinvolte comprendono **PAG (periaqueductal gray)** e **nuclei del rafe**.
- Attivazione tramite **farmaci SNRI, opioidi, neuromodulazione e CBT**.

# Sensibilizzazione periferica



L'infiammazione attiva i **nocicettori silenti** e aumenta l'espressione di canali  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$ .



Si genera **iperalgesia periferica** e **allodinia**.



I mediatori (bradicinina, prostaglandine, NGF) abbassano la soglia di attivazione.

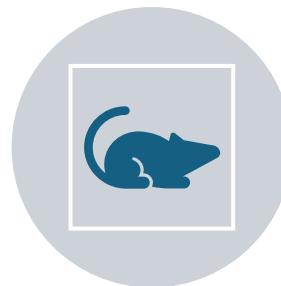


I blocchi anestetici ripetuti possono interrompere temporaneamente questa iperattività.

# Sensibilizzazione centrale



L'attivazione ripetuta dei nocicettori induce **iperattività neurale nel midollo spinale**.



Coinvolti recettori **NMDA, microglia e citochine** (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ).



Risultato: amplificazione del segnale e **dolore sproporzionato allo stimolo**.



Meccanismo chiave del dolore **nociplastico e neuropatico cronico**.

- Woolf CJ, *Pain* 2023.
- Latremoliere A, *Neuron* 2022.
- Thapa & Ang, *Cleve Clin J Med* 2025.

# Plasticità e memoria del dolore

- Il dolore cronico è il risultato di **cambiamenti sinaptici e gliali** nel SNC.
- La ripetizione dello stimolo induce una **memoria del dolore**.
- Coinvolgimento di **aree limbiche e prefrontali** → emozione, attenzione, paura.
- La gestione deve mirare a “**riprogrammare**” questi circuiti (desensibilizzazione centrale).

# Trattamenti farmacologici

- Valutazione **biopsicosociale** del paziente.
- Gli obiettivi realistici sono: riduzione del dolore  $\geq 30\%$  e miglioramento funzionale.
- La **multimodalità terapeutica** integra farmaci, procedure e riabilitazione.
- Evitare la “terapia ad accumulo”: ogni farmaco deve avere una finalità precisa.

# Terapia orale di prima linea

- **FANS e paracetamolo:** efficaci nel dolore nocicettivo, da usare a cicli brevi.
- **SNRI (duloxetina, venlafaxina) e TCA (amitriptilina):** riducono dolore neuropatico.
- **Anticonvulsivanti ( gabapentin, pregabalin):** modulano canali  $\text{Ca}^{2+}$  nei nervi sensoriali.
- Attenzione agli effetti collaterali cumulativi e alla politerapia non mirata.

# Oppioidi: uso mirato e monitorato

- Riservati a **casi selezionati** di dolore severo refrattario.
- Necessaria **valutazione periodica** di efficacia e rischio dipendenza.
- Evitare uso cronico in assenza di beneficio funzionale.
- Fenomeni di **tolleranza e iperalgesia indotta da oppioidi (OIH)**.
- Implementare contratti terapeutici e monitoraggio.

# Terapie infusionsi endovenose: Ketamina

- **Antagonista dei recettori NMDA** → riduce la sensibilizzazione centrale.
- Indicata per **dolore neuropatico refrattario, CRPS, fibromialgia**.
- Dose tipica: **0.3–0.5 mg/kg** in infusione lenta (45–60 min).
- Durata dell'effetto: **4–8 settimane**.
- Possibili effetti collaterali: nausea, vertigini, dissociazione, allucinazioni lievi.

# Criticità dell'uso di Ketamina

- Evidenze scientifiche **eterogenee** e spesso di bassa qualità metodologica.
- Beneficio clinico **transitorio**, in media 1–2 mesi.
- Mancanza di standardizzazione di dosi e protocolli.
- Possibile **neurotoxicità** o alterazioni percettive in caso di uso ripetuto.
- Necessità di studi RCT a lungo termine.

# Terapie infusionsi EV alternative

- **Lidocaina EV:** blocco canali  $\text{Na}^+$ ; utile nel dolore neuropatico diffuso.
- **Magnesio solfato EV:** modulatore NMDA, riduce ipereccitabilità neuronale.
- **Vitamina C:** azione antiossidante, indicata come supporto nella CRPS.
- **Vitamina B12 e  $\text{NAD}^+$ :** ruolo coadiuvante in rigenerazione nervosa e affaticamento cronico.
- Tutte le infusionsi richiedono **monitoraggio clinico** e selezione dei candidati.

# Blocchi anestetici ripetuti

- Effetto **diagnostico e terapeutico**: aiutano a identificare l'origine del dolore.
- Riduzione della **sensibilizzazione centrale** e miglioramento funzionale.
- Possono essere ripetuti a intervalli di 2–4 settimane.
- Tecniche ecoguidate o fluoroscopiche: maggiore precisione e sicurezza.
- Indicazioni: dolore faccettario, radicolare, articolare o neuropatico.

# Mesoterapia antalgica

- **riduce la sensibilizzazione periferica e centrale, senza carico farmacologico sistemico**

# Mesoterapia antalgica

- Tecnica infiltrativa **intradermica o sottocutanea superficiale** (2–4 mm).
- Permette la **somministrazione localizzata** di farmaci antinfiammatori, anestetici e miorilassanti.
- Effetto combinato **farmacologico + meccanico + riflessogeno**.
- Utilizzata in **lombalgie, cervicalgic, gonalgie, tendinopatie e sindromi miofasciali**.
- Riduce il dosaggio sistematico dei farmaci e gli effetti collaterali.

Crenna P et al., *Pain Research & Management* 2024 – “Mesotherapy in musculoskeletal pain: clinical evidence and mechanisms.”

Cattaneo A, Aloisi AM. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023 – “Mesotherapy in chronic low back pain: results of a controlled trial.”

EULAR Recommendations for Local Therapies in Pain Medicine, 2024.

Cozzolino A et al., *Journal of Pain Research* 2023 – “Comparative study of mesotherapy vs systemic NSAIDs in knee osteoarthritis.”

UpToDate (2025), *Localized injection therapies for musculoskeletal pain*.

SSIPM Practical Guidelines (2024) – “Intradermal and subcutaneous approaches to localized pain management.”

# Come agisce la mesoterapia?

- **Blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti ( $\text{Na}_v1.7-1.9$ )**  
→ inibizione della depolarizzazione delle fibre C e A $\delta$  (anestetici locali).
- **Inibizione dei canali TRP (TRPV1, TRPA1, TRPM8)**  
→ riduzione della sensibilità termica e chimica nocicettiva.
- **Modulazione dei recettori purinergici (P2X<sub>3</sub>, P2Y)**  
→ riduzione della risposta infiammatoria e neurogena locale.
- **Attivazione di meccanocettori A $\beta$  e recettori di Merkel**  
→ effetto riflessogeno inibitorio segmentario (“Gate Control”).
- **Riduzione dei mediatori neuropeptidici (Substance P, CGRP, IL-6)**  
→ azione anti-infiammatoria e desensibilizzante.

# Radiofrequenza pulsata e continua

- **Radiofrequenza pulsata (PRF)**: campi elettrici a 42°C → modulazione senza neurolesione.
- **Radiofrequenza continua (CRF)**: 80–90°C → ablazione controllata delle fibre nocicettive.
- Target frequenti: **nervi genicolati, rami medioli lombari, ganglio dorsale**.
- Durata dell'effetto: **6–12 mesi**, rinnovabile.
- Indicata per dolore articolare cronico e sindromi radicolari.

# Neuromodulazione centrale e spinale

- **Stimolazione midollare (SCS):** impulsi elettrici che bloccano la trasmissione nocicettiva.
- **Stimolazione ganglio dorsale (DRG):** mirata a radici nervose specifiche.
- **Stimolazione cerebrale profonda (DBS):** in casi selezionati refrattari.
- Efficacia comprovata nel **dolore neuropatico refrattario** e CRPS.
- Riduzione del consumo di opioidi e miglioramento funzionale.

# Approcci multimodali e sinergici

- Le migliori evidenze derivano da **combinazioni terapeutiche**.
- Fisioterapia attiva + blocchi o RF → riduzione sensibilizzazione.
- CBT, agopuntura e ipnosi migliorano l'autoregolazione del dolore.
- L'educazione al dolore riduce la paura del movimento (“kinesiophobia”).
- Il trattamento integrato è più efficace della monoterapia in tutti i RCT principali.

# Dolore e plasticità cognitiva

- Il dolore cronico modifica le **reti cerebrali limbiche e prefrontali**.
- Terapie psicologiche mirate possono **rimodulare la percezione dolorosa**.
- Esempio: *Personal Danger Signals Reprocessing (PDSR)* – rielaborazione cognitiva del dolore.
- Tecniche come **mindfulness, CBT e ipnosi clinica** agiscono su ansia e catastrofizzazione.
- Il risultato è una riduzione dell'attività nelle aree corticali del dolore.

# Fisioterapia e neuroplasticità

- L'esercizio regolare induce **desensibilizzazione centrale** e migliora la soglia del dolore.
- **Esercizio graduato:** incrementi progressivi evitano flare-up e rinforzano la fiducia nel movimento.
- Migliora **funzione muscolare, propriocezione e circolazione.**
- Riduce la “fear-avoidance” e favorisce il recupero funzionale.
- Benefici dimostrati in LBP, fibromialgia, OA e dolore post-chirurgico.

# Educazione al dolore

- L'educazione modifica le convinzioni errate (“il dolore = danno”).
- Programmi di **Pain Neuroscience Education (PNE)** riducono la catastrofizzazione.
- Migliorano l'aderenza ai programmi riabilitativi e l'autoefficacia.
- Supporti efficaci: colloquio individuale, opuscoli, video, gruppi di educazione.
- Integrare sempre con fisioterapia attiva e CBT.

# Approccio multidisciplinare

- Team composto da **medico del dolore, fisioterapista, psicologo, infermiere, ortopedico e nutrizionista.**
- Riunioni di caso e **piani terapeutici condivisi.**
- Monitoraggio periodico con indicatori di outcome (VAS, EQ-5D, Oswestry Index).
- Migliora l'efficienza terapeutica e la continuità di cura.
- Riduzione significativa dei costi e dei ricoveri inutili.

# Dalla terapia antalgica alla medicina rigenerativa

- Le terapie biologiche agiscono sui **meccanismi infiammatori e degenerativi**.
- **PRP (plasma ricco di piastrine)** → rilascio di fattori di crescita e citochine antinfiammatorie.
- **Cellule mesenchimali (MSC)** → modulazione immunitaria e rigenerazione tissutale.
- **Monociti e Vascular Stromal Fraction (SVF)** → effetto paracrino e trofico.
- Indicazioni: artrosi, tendinopatie, discopatie, dolore muscoloscheletrico cronico.

# Cosa dicono gli studi recenti su PRP e MSC

- Meta-analisi 2024: riduzione media della VAS > **2 punti** nei pazienti con OA di ginocchio.
- PRP superiore a HA e cortisone a 6 mesi; risultati stabili fino a 12 mesi.
- MSC: miglioramento strutturale (MRI) e funzionale (WOMAC) in artrosi iniziale.
- Effetto combinato PRP + MSC = potenziamento della risposta biologica.
- Sicurezza elevata, nessuna reazione sistemica significativa.

# Monociti e terapie cellulari emergenti

- I **monociti CD14+** rilasciano citochine anti-infiammatorie e fattori di crescita.
- Promuovono la **risoluzione dell'infiammazione e la riparazione tissutale**.
- Studi in corso su **artrosi, condropatie, lombalgia cronica e tendinopatie**.
- Effetto antalgico legato alla riduzione di IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e PGE2.
- Approccio autologo e sicuro, privo di rischio immunologico.

# Intelligenza artificiale e medicina del dolore

- Algoritmi di **machine learning (ML)** identificano pattern di dolore da imaging e referti clinici.
- L'**analisi del linguaggio naturale (NLP)** consente di riconoscere descrizioni soggettive di dolore nei pazienti.
- L'IA supporta la **personalizzazione della terapia** (fenotipi di dolore e risposta ai trattamenti).
- Studi in corso su correlazioni tra biomarcatori, imaging funzionale e outcome clinici.

# Selezione del paziente e biomarcatori

- Distinzione fra **nocicettivo, neuropatico e nociplastico**.
- Test di soglia del dolore (QST) e neuroimaging funzionale.
- Biomarcatori: IL-6, CRP, BDNF correlati alla risposta terapeutica.
- Permettono di guidare la scelta tra approcci farmacologici, interventistici o rigenerativi.

# Sfide attuali della ricerca

- Eterogeneità dei protocolli clinici e dei campioni di studio.
- Mancanza di **follow-up a lungo termine** (>12 mesi).
- Pochi studi comparativi su approcci multimodali.
- Scarsa integrazione tra ricerca biologica, psicologica e riabilitativa.
- Necessità di modelli predittivi basati su IA e biomarcatori.

# Conclusioni

- Il dolore cronico non maligno è una **condizione multifattoriale e autonoma**.
- Richiede una **valutazione globale** del paziente: biologica, psicologica e sociale.
- Le migliori evidenze supportano un approccio **multimodale e personalizzato**.
- Le **tecniche interventistiche e rigenerative** ampliano oggi le possibilità terapeutiche.
- Obiettivo finale: **ripristino funzionale, non solo analgesia**.

