

Il problema dolore: storia della chiave di volta

The pain problem: history of the keystone

Desiree Biccirè¹, Davide Varenni¹, Biancamaria Fraccaro^{1,2}

¹SIMG macroarea fragilità, ²SIMG segretario Veneto



Nell'era dell'EBM siamo abituati a far riferimento a raccomandazioni e linee guida per gestire le patologie che quotidianamente incontriamo. Eppure, vi sono delle problematiche riguardo le quali la letteratura rimane contrastante e lacunosa nelle proposte terapeutiche.

Il paradosso vuole che proprio per il problema dolore, caratterizzato da un'elevata prevalenza, la letteratura non sia poi così chiara. L'ACP ha elaborato nel 2017 le Linee Guida "Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain"¹. Si sono voluti indagare i benefici ed i danni comparativi di diverse classi farmacologiche, tra cui FANS, paracetamolo e corticosteroidi. La classificazione del dolore si è basata prevalentemente sul criterio temporale (dolore acuto, subacuto e cronico) e tra gli outcomes valutati troviamo la riduzione del dolore ed il recupero della funzionalità. Ebbene, nelle conclusioni si possono trovare solo prove di bassa e moderata qualità. Per il dolore acuto e subacuto prove di moderata qualità mostrano solo piccoli miglioramenti nell'intensità del dolore nel gruppo trattato con FANS vs quello trattato con placebo (anche se alcuni RCT smentiscono anche questo, non mostrando differenze significative), mentre prove di bassa qualità non riportano nessuna differenza riguardo l'intensità del dolore nei gruppi paracetamolo vs placebo ed in quelli corticosteroidi vs placebo.

I risultati sono simili per il dolore cronico. Per quello che riguarda invece i danni comparativi delle diverse classi farmacologiche, i FANS confermano i loro eventi avversi noti (GI, renali e CV), che tradotto significa: benefici dubbi, rischi certi. Com'è possibile? Come possiamo allora affrontare un problema, come il LBP, che affligge un quarto della popolazione?¹

Nel 2019 le stesse classi farmacologiche vengono prese in esame nel documento "Pain management: best practice"² mentre i corticosteroidi vengono trattati nelle procedure interventistiche, come le infiltrazioni intrarticolari, il paracetamolo viene descritto come potenzialmente efficace nel dolore

da lieve a moderato, mentre per i FANS si descrive un potenziale significativo sollievo dal dolore in caso di infiammazione, a fronte degli eventi avversi ribaditi come noti. Abbiamo incontrato il primo risultato significativo: quindi i FANS sono da preferirsi nella gestione del dolore? In realtà il primo risultato significativo lo abbiamo riscontrato non nei FANS, bensì in una correlazione eziologica: si fa riferimento alla causa, cioè l'infiammazione, e non ad un criterio temporale o all'intensità del dolore.

Nel 2020 una *Comparative Effectiveness Review*³ esplicita in uno dei messaggi chiave gli effetti dei FANS a breve termine: i FANS hanno un aumentato rischio di gravi eventi avversi GI, epatici e CV, a fronte di piccoli miglioramenti del dolore nell'artrite infiammatoria e nell'osteoartrosi. Infatti, se è vero che i risultati non sono significativi, è anche vero che torniamo ad ignorare l'eziopatogenesi (il dolore da osteoartrosi non è un dolore infiammatorio, e l'osteoartrosi non è sovrapponibile all'artrite infiammatoria). I corticosteroidi vengono citati di nuovo solo come intrarticolari, mentre i risultati riguardanti il paracetamolo vengono confinati all'osteoartrosi, descritti come non significativi a breve termine.

Sempre nel 2020 l'ACP, questa volta insieme all'A-AFP, stila le linee guida per il management del dolore acuto da lesioni muscolari non lombari⁴ negli adulti. Sono stati esaminati in totale 32959 pazienti, e tra questi le patologie più rilevanti erano le distorsioni (29%) e le lesioni definite "muscoloscheletriche", che riguardavano il 48% della popolazione esaminata.

Da questo studio sono derivate 3 raccomandazioni che vedono: come terapia di prima linea l'applicazione di FANS topici, come seconda linea l'assunzione per via orale di FANS o paracetamolo (come se fossero intercambiabili) e come terza linea gli oppioidi. Finora, in definitiva, è emerso che l'intensità del dolore riferito dal paziente e la malattia di base costituiscono i soli elementi su cui ci si basa per la scelta iniziale del trattamento, che raramente esita in un miglioramento significativo della sintomatologia dolore e nel recupero della funzionalità.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Il problema dolore: storia della chiave di volta
Rivista SIMG 2024;31 (03):18-20.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Silenziosamente però, dal 2010, alla letteratura presa in esame s'inizia ad affiancare un modo diverso di vedere le cose. Woolf, nel suo "What is this thing called pain?"⁵ classifica il dolore come: 1) nocicettivo fisiologico 2) infiammatorio (acuto e cronico) 3) patologico (neuropatico e disfunzionale). Questo significa che per ogni dolore così classificato si sono ravvisate delle violazioni specifiche del sistema nocicettivo, che hanno portato in definitiva alla percezione del dolore e che possono essere contrastate farmacologicamente. Cercare l'evento fisiopatologico responsabile significa trovare il vero "generatore" del dolore (il Pain Generator), per poterlo contrastare.

Data la prevalenza del problema dolore e le necessità di natura pratica, che obbligano il medico di medicina generale ad operare in tempi brevi e contingentati, alcuni autori hanno sviluppato il così detto "Metodo SIMG"⁶, utile per tipizzare il dolore ed individuare una terapia su base eziopatogenetica, facendo riferimento al Pain Generator.

FANS, cortisonici e paracetamolo trovano così una loro precisa collocazione all'interno di questo algoritmo, anche in combinazione tra loro e con altri farmaci. Conoscerne i meccanismi d'azione, le indicazioni, i punti di forza e di debolezza, significa poter improntare una terapia ottimale, rapportando il tutto alla realtà clinica del paziente, spesso comorbile ed in politerapia.

Il Pain Generator, nell'approccio al dolore, appare effettivamente come la chiave di volta per la risoluzione del problema.

Corticosteroidi

Sono ad oggi i farmaci di prima scelta nella terapia del mixed-pain (caratterizzato dalla presenza dell'edema) e di seconda scelta nel trattamento del dolore nocicettivo infiammatorio, ma solo se utilizzati nei modi e tempi adeguati.⁷ Non stupisce quindi come le linee guida dall'ACP¹ non raccomandino l'uso dei corticosteroidi sistemici nel LBP acuto e subacuto. Infatti, gli studi presi in esame valutano solo l'efficacia tra placebo vs singola iniezione intramuscolare di metilprednisolone, o tra placebo vs 5 giorni di terapia orale con prednisolone, non trovando differenze significative, o ancora, vengono considerati come singola terapia iniettiva intrarticolare.²

E' naturale quindi che i corticosteroidi non possono dimostrare efficacia se la causa del dolore non è caratterizzata dall'edema e dall'infiammazione a livello del nocicettore periferico, e se questi non vengono scelti in base alle loro caratteristiche ed utilizzati per un tempo adeguato all'attivazione dei meccanismi genomici (7-10 giorni), oltre che non genomici rapidi.

Fans

Sono farmaci di prima linea nel dolore nocicettivo infiammatorio (con e senza sensibilizzazione spinale) e nel dolore meccanico-strutturale, se c'è ipotesi d'infiammazione. Infatti, nei tessuti infiammati vengono prodotte citochine e prostaglandine: diminuendo la concentrazione di quest'ultime i FANS ripristinano una soglia fisiologica del dolore. L'obiettivo quando si usano i FANS è massimizzarne l'efficacia riducendone gli eventi avversi: dobbiamo capire se c'è effettivamente indicazione⁶ per poi valutare i rischi specifici del paziente.

Ricordiamo brevemente come i FANS interferiscano con l'ASA, con conseguente aumento del rischio di trombosi e relative complicanze. Inoltre, l'uso concomitante di FANS ed ASA a basse dosi aumenta significativamente il rischio di EA GI, ed ancora, gli antinfiammatori devono essere attentamente valutati in pazienti che assumono anticoagulanti, antipertensivi, glucocorticoidi o SSRI. I FANS, insieme ad antibiotici ed anticoagulanti, sono tra

i farmaci più frequentemente implicati in accessi in PS ed ospedalizzazioni⁸. Gli eventi avversi aumentano tanto più l'uso dei FANS si fa frequente ed inappropriato.

Paracetamolo

E' il farmaco di prima scelta nel trattamento del dolore nocicettivo meccanico-strutturale (es. artrosi) e trova indicazione anche



in altri tipi di dolore, in combinazione con altri farmaci. Superata la barriera ematoencefalica, una volta metabolizzato, è in grado sia di potenziare il tono endocannabinoide, sia di amplificare i meccanismi delle vie inibitorie discendenti. Il suo uso è controindicato in caso di ipersensibilità, malnutrizione importante ed alcolismo. La sua dose massima giornaliera autorizzata è 3 g/24 h per os o 4 g/24 h per via rettale.

In un lavoro sul trattamento della lombalgia in pazienti adulti, in cui sono state incluse 7 revisioni Cochrane che comprendevano 103 studi (22.238 partecipanti), parlando di LBP i risultati riguardo il dolore si sono mostrati almeno moderatamente soddisfacenti per gli effetti del paracetamolo e degli oppioidi, ma meno promettenti per gli effetti di altri farmaci (ad esempio FANS, antidepressivi, miorilassanti e benzodiazepine)⁹.

Inoltre, più del 50% degli Italiani oltre i 75 anni presenta 3 o più patologie croniche e conseguentemente è in politerapia, con un'alta probabilità di interazioni farmacologiche ed eventi avversi. In queste situazioni è stata riconosciuta l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza del paracetamolo nel trattamento del dolore meccanico strutturale, sottolineando inoltre la sicurezza dello stesso in specifiche situazioni cliniche: gravidanza e allattamento, patologie CV, renali e presenza di elevato rischio di sanguinamento GI.

Il farmaco è incluso nell'elenco dei medicinali essenziali dell'OMS. Numerose sono le Consensus e le linee guida che ritengono il paracetamolo un analgesico efficace e sicuro, anche per terapie molto protratte nel tempo.¹⁰

Conclusioni

L'importanza della tipizzazione del dolore ci spiega perché, nella letteratura presa in esame, solo quando si è correlato il farmaco con l'eziologia del dolore si è visto un miglioramento significativo della sintomatologia (in questo caso FANS nel dolore nocicettivo infiammatorio)².

Appare anche chiaro perché le terapie saranno inevitabilmente fallimentari se, come da linee guida⁴, tutto quello che possiamo fare nel dolore muscoloscheletrico è scegliere tra FANS o paracetamolo, senza un razionale eziopatogenetico. Anche qui il metodo SIMG dimostra ancora una volta l'importanza della tipizzazione⁶: per esempio, fare la diagnosi differenziale tra dolore muscolare di tipo "lesivo" e quello di tipo "riparativo" è fondamentale, perché se nel primo tipo di dolore sono utili gli antinfiammatori, nel secondo questi non sono né utili né opportuni, a differenza degli analgesici come il paracetamolo.

Se nel 2010 Woolf è stato il pioniere della tipizzazione del dolore, nel 2023 egli ci catapulta in un nuovo concetto, quello de "Lo sviluppo della terapia del dolore di precisione"¹¹, dove si studiano le variabili fenotipiche (fattori psicologici, sonno, ecc...): una sorta di "ultratipizzazione".

Da tutto ciò si evince come di certo non si può più tornare indietro rispetto al concetto di tipizzazione del dolore, che restituisce ad ogni dolore i suoi farmaci, con indicazione specifica, aumentando le probabilità di successo terapeutico e riducendo gli eventi avversi: una chiave di volta per l'approccio al problema dolore. Tuttavia, ad oggi, non tutti i medici conoscono ed applicano i metodi corretti per la tipizzazione del dolore. Pertanto, nelle condizioni in cui la componente flogistica è sicuramente assente o di bassa intensità (come accade in presenza di osteo-artro-mialgie diffuse in corso di sindromi febbrili, oppure localizzate, da patologia artrosica), soprattutto nell'anziano, l'uso di farmaci a prevalente azione analgesica, rispetto a quelli francamente antinfiammatori, è da preferire.

Abbreviazioni:

AAFP	◆	American Academy of Family Physicians
ACP	◆	American College of Physicians
ASA	◆	acido acetilsalicilico
CV	◆	cardiovascolari
EA	◆	eventi avversi
EBM	◆	Evidence Based Medicine
FANS	◆	farmaci antinfiammatori non steroidei
GI	◆	gastrointestinali
HHS	◆	Health and Human Service
HPA	◆	asse ipotalamo-ipofisi-surrene
LBP	◆	low back pain
RCT	◆	randomized controlled trial

Bibliografia

1. Qaseem A, et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166:514-30.
2. Department of Health and Human Services Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force. Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force Report: Updates, Gaps, Inconsistencies, and Recommendations. Final Report. Washington, DC: Content created by Assistant Secretary for Health (ASH); 2019. <https://www.hhs.gov/ash/advisory-committees/pain/reports/index.html>; Accessed August 30, 2019.
3. Nonopioid Pharmacologic Treatments for Chronic Pain. Comparative Effectiveness Review Number 228. AHRQ Publication No. 20-EHC010 April 2020.
4. Qaseem A, et al. Nonpharmacologic and pharmacologic management of acute pain from non-low back, musculoskeletal injuries in adults: a clinical guideline from the American College of Physicians and American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2020;173:739-48.
5. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest* 2010;120:3742-44.
6. Bonezzi C, et al. La diagnosi di dolore: metodo SIMG. *Rivista SIMG* 2021;28.
7. Bonezzi C, et al. Pharmacological management of adults with chronic non-cancer pain in general practice. *Pain Ther* 2020;9(Suppl 1):17-28.
8. Lombardi N, et al. Italian emergency department visits and hospitalizations for outpatients' adverse drug events: 12-year active pharmacovigilance surveillance (The MEREAFaPS Study). *Front Pharmacol* 2020;11:412.
9. Cashin AG, et al. Pharmacological treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;4:CD013815.
10. Magni A, et al. Paracetamolo e osteoartrosi: "facciamo il punto". *Rivista SIMG* 2017;5:48-51
11. Edwards RR, et al. Optimizing and accelerating the development of precision pain treatments for chronic pain: IMMPACT review and recommendations. *J Pain* 2023;24:204-225.