



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
Dottorato di Ricerca in “Scienze Biomediche Applicate”
(XXIII Ciclo)

ROSARIO MORANA

**ANALGESIA NON FARMACOLOGICA
DEL DOLORE POSTOPERATORIO**

TESI DI DOTTORATO

Relatore: *Chiar.mo Prof. A. Palmeri*

A.A. 2010-2011

Indice generale

Prefazione.....	3
Cap. 1 - La funzione sensitiva del SNC	5
1.1 I quattro attributi dello stimolo.....	5
1.2 Generalità sui recettori	6
1.3 Fibre sensitive.....	7
1.3.1 Classificazione di Erlanger e Gasser.....	7
1.3.2 Classificazione di Loyd.....	9
Cap. 2 - Il dolore	10
2.1 Vie sensitive del dolore.....	10
2.2 Vie alternative del dolore.....	15
2.3 Controllo di entrata del dolore.....	15
2.4 Dolore riferito.....	18
2.5 Tipi di dolore.....	20
2.5.1 Dolore nocicettivo.....	20
2.5.2 Dolore non nocicettivo.....	21
2.5.3 Dolore postoperatorio e reazione da stress.....	22
Cap. 3 – Farmacologia del dolore post-operatorio	28
3.1 FANS.....	29
3.2 Oppioidi.....	30
3.3 Anestetici locali.....	36
3.4 Adjuvanti.....	37
Cap. 4 – Principi dell'analgia non farmacologica non convenzionale	39
4.1 Agopuntura.....	39
4.2 Patch elettromagnetici.....	54
Cap. 5 – Utilizzo dei patch elettromagnetici nella terapia del dolore post- operatorio	56
5.1 Materiali e metodi.....	56
5.1.1 Valutazione del dolore.....	56
5.1.2 Campione.....	57
5.1.3 Trattamento antalgico non farmacologico.....	59
5.2 Risultati.....	63
5.3 Discussione.....	66
BIBLIOGRAFIA.....	70

Prefazione

È ormai accertato che un ottimo controllo del dolore acuto postoperatorio è indispensabile per favorire il recupero dello stato di salute ed accelerare la dimissione ospedaliera. Nonostante ciò, il trattamento del dolore postoperatorio è una prassi ancora poco diffusa. Studi anche recenti dimostrano che il 75% dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico ha comunque lamentato un dolore di intensità moderata o grave e che questo dolore è stato per lo più trattato in modo inadeguato. Nonostante l'esistenza di linee guida, protocolli ed un'aumentata sensibilità nei sanitari e nei pazienti, il dolore dopo un intervento chirurgico accompagna ancora oggi in senso negativo il decorso postoperatorio dei pazienti. Eppure la necessità del trattamento del dolore postoperatorio non è soltanto esigenza etica ed umana, ma esigenza di buona medicina e di corretto uso delle risorse, essendo universalmente riconosciuto che una adeguata gestione del dolore del paziente dopo un intervento chirurgico contribuisce sensibilmente alla diminuzione della morbidità perioperatoria, in quanto produce:

- minor numero di complicanze (Ballantyne et al, 1998)
- minor numero di giorni di ricovero
- maggior soddisfazione del paziente (Savoia et al, 2002)

La presenza di dolore non controllato può ritardare il recupero, favorendo alterazioni della funzione polmonare, ipossia, immobilità e conseguente aumento del rischio tromboembolico, specialmente nei pazienti ad alto

rischio (ASA III-V), sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore [Livello A (1)].

Inoltre i pazienti in attesa di intervento sono molto preoccupati per la possibilità di provare dolore dopo la chirurgia (Van den Bosch, 2006).

Certamente, è da dire che il trattamento farmacologico del dolore postoperatorio non è scevro da effetti collaterali che a volte ne consigliano un cauto impiego, quando non rappresentano addirittura vere e proprie controindicazioni (in base al paziente considerato).

Il presente lavoro, partendo dalle basi fisiopatologiche del dolore, si propone di considerare due metodiche non farmacologiche per il trattamento del dolore acuto postoperatorio:

1. il trattamento con agopuntura
2. il trattamento con dispositivi topici elettromagnetici

Tutto ciò allo scopo di verificare e confrontare sul campo l'efficacia di metodiche che potrebbero superare il problema delle limitazioni date dagli effetti collaterali delle tradizionali metodiche farmacologiche, citate nel presente lavoro.

Cap. 1 - La funzione sensitiva del SNC

1.1 I quattro attributi dello stimolo

Le sensazioni percepite arrivano, tramite vie di conduzione, alle zone di elaborazione; questi sono i sistemi sensoriali, che mediano i quattro attributi di uno stimolo, i quali possono essere correlati ad una sensazione:

1. *Modalità del segnale* (termica, tattile, luminosa, chimica). Questo attributo è riferibile ai recettori ed alle fibre che essi mettono in moto, vie dedicate per ogni specifico stimolo. Queste fibre arrivano al SNC, dove contattano strutture diverse a seconda del tipo di stimolo.
2. *Intensità*. Può essere codificata con un codice di frequenze: all'aumentare della frequenza dello stimolo, ne aumenta l'intensità.
3. *Durata*. Non sempre la durata viene ritrasmessa dai recettori, in quanto questi ultimi possono avere un certo grado di adattamento (lento, rapido). Così, ci sono recettori che scaricano per tutta la durata dello stimolo (a lento adattamento), mentre altri scaricano solo all'inizio ed alla fine dello stimolo (risposta ON-OFF), come succede per i recettori tattili (a rapido adattamento), che, dopo l'adattamento, segnalano solo le variazioni dello stimolo. I recettori a lento adattamento indicano funzioni toniche, mentre quelli rapidi indicano funzioni fasiche. Ci sono recettori ad adattamento intermedio, come i termocettori, che si adattano, variando la

sensazione termica. I nocicettori sono a lento adattamento e segnalano lo stimolo intero, finchè dura.

4. *Localizzazione*. È una caratteristica che viene segnalata in maniera diversa. Alcuni recettori (ad esempio tattili) danno una esatta localizzazione, mentre altri (ad esempio i nocicettori) localizzano in maniera imprecisa.

1.2 Generalità sui recettori

La percezione sensoriale inizia con uno stimolo (di varia natura) che determina l'attivazione dei recettori. Questi recettori possono essere rappresentati da *cellule a T*, da cui diparte una ramificazione centrale (che va al SNC) ed una periferica (che funge da recettore): questi sono i recettori più semplici, o di *1° tipo*. In altri casi, non è la fibra afferente a svolgere funzioni di recettore, ma *cellule specializzate*, da cui lo stimolo viene trasdotto, attivando la terminazione sensoriale: sono i recettori di *2° tipo*; infine, troviamo nella retina degli elementi specializzati (coni e bastoncelli) che però non sono in contatto diretto con le terminazioni sensitive, ma troviamo intercalati altri elementi neuronali: sono i recettori di *3° tipo*.

All'arrivo dello stimolo, si ha, nel recettore, una trasduzione del segnale, generandosi così un potenziale d'azione che segue lo stimolo, il "potenziale del recettore" (che in quelli di *1° tipo* si chiama anche "potenziale generatore").

1.3 Fibre sensitive

Lo stimolo viene condotto tramite le fibre sensitive, specifiche per ogni forma di stimolazione. Come distinguiamo i vari tipi di fibre? Se analizziamo un potenziale d'azione composto di un nervo, osserviamo che, stimolando il nervo, attiviamo al suo interno un potenziale d'azione in tutte, o quasi, le sue fibre. Vicino al sito di stimolazione, l'elettrodo rileva proprio questa "folla" di potenziali d'azione, che dà origine ad un'onda, una deflessione elettrica, abbastanza omogenea. Aumentando la distanza dal sito di stimolazione, osserviamo delle onde più complesse, perché non tutte le fibre conducono alla stessa velocità, per cui registreremo prima i potenziali d'azione delle fibre più veloci. Un primo gruppo di onde (le più veloci) definiscono la classe A delle fibre, quindi seguono, meno veloci, le onde che definiscono la classe B; infine, le onde più lente definiscono la classe C delle fibre (quanto detto valga come esempio, non tutti i nervi contengono tutt'e tre i tipi di fibre). Osservando le onde di classe A, si nota che queste si suddividono in altre onde che definiscono delle sottoclassi della classe A, chiamate, dalla più veloce alla meno veloce, α , β , γ e δ . Questo ci dimostra la specificità della conduzione delle fibre.

1.3.1 Classificazione di Erlanger e Gasser

Dallo studio di queste classi e sottoclassi è nata la classificazione generale delle fibre:

Classe		Velocità (m/s)	Diametro (μ)
A mieliniche	α - Propriocezione, innervazione somatica motrice	70-120	12-20
	β - Tatto, pressione	30-70	5-12
	γ - Fibre motrici per i fusi neuromuscolari	15-30	3-6
	δ - Dolore puntorio, sensibilità termica	12-30	2-5
B mieliniche	Fibre del SN Simpatico, fibre pregangliari	3-15	< 3
C amieliniche	• Fibre delle radici dorsali, dolore urente, risposte riflesse	0,5-2	0,4-1,2
	• Fibre del SN Simpatico, fibre postgangliari	0,7-2,3	0,3-1,3

Fibre A:

Le A α contengono sia fibre *sensitive* che *motorie*, entrambe mieliniche. Le fibre sensitive provengono da fusi neuromuscolari, organi muscolo-tendinei.

Le fibre motorie sono quelle dei motoneuroni α . Sono le più veloci.

Le A β contengono le fibre sensitive dei recettori tattili (sensibilità veloce, fine, discriminativa) e pressori. Sono fibre mieliniche.

Nella classe A γ abbiamo le fibre motrici dei fusi neuromuscolari, che innervano le fibre muscolari intrafusali. L'innervazione proviene dai motoneuroni γ (motoneuroni fusimotori). Sono fibre mieliniche.

Le A δ sono fibre sensitive e si collegano in periferia ai termocettori e ai nocicettori (dolore di tipo puntorio). Sono fibre mieliniche. In presenza di uno stimolo doloroso, queste fibre sono reclutate per prime e danno origine al cosiddetto "primo dolore" che identifica la componente discriminativa: compare immediatamente dopo l'applicazione dello stimolo e si mantiene per la durata dello stesso. La soglia del "primo dolore" è nota ed uguale per qualsiasi individuo. Se lo stimolo è sufficientemente intenso, entrano in campo anche le fibre C (v. dopo).

Fibre B:

Vi troviamo le fibre del simpatico pregangliare, fibre motrici che si interrompono nei gangli. Nell'insieme, queste fibre pregangliari compongono i rami comunicanti bianchi. Sono fibre mieliniche.

Fibre C:

Vi troviamo le fibre del simpatico postgangliare. Troviamo anche fibre sensitive che trasportano il dolore di tipo urente. Sono fibre amieliniche e questo spiega la latenza di 40 ms già a 6 cm di distanza dal punto di stimolazione. Sono fibre connesse a recettori a lento adattamento. Come detto, se lo stimolo è sufficientemente intenso, dopo l'attivazione delle A δ ("primo dolore"), vengono attivate le fibre C, che sono responsabili del "secondo dolore", il quale esprime la componente affettivo-emozionale, ha una latenza maggiore, si prolunga al di là della durata dello stimolo doloroso; la tolleranza al "secondo dolore" varia molto da individuo ad individuo.

1.3.2 Classificazione di Loyd

Altra classificazione è quella di Loyd, che si riferisce alle sole fibre sensitive:

Tipo		Class. di Erlanger e Gasser
I A	Terminazioni anulospirali	A α
I B	Organi miscolo-tendinei di Golgi	A α
II	Terminazioni a fiorami dei fusi neuromuscolari, recettori di tatto	A β
III	Nocicettori (dolore puntorio) e termocettori	A δ
IV	Nocicettori (dolore urente) ed altri recettori	C

Cap. 2 - Il dolore

2.1 Vie sensitive del dolore

Le fibre sensitive penetrano nel SNC; la maggior parte penetra coi nervi spinali, altre con i nervi craniali. Abbiamo tipicamente una staffetta di tre neuroni che trasporta lo stimolo fino a livello centrale. A seconda della loro posizione nella via sensitiva, abbiamo neuroni di 1°, 2° e 3° ordine.

1° neurone: Nel decorso tipico di un sistema sensoriale, il 1° neurone sta nei gangli delle radici dorsali (o lo troviamo nel ganglio di Gasser, nel caso delle fibre trigeminali, nel ponte), la cui branca centrale penetra nel midollo, dove contattano il neurone di 2° ordine (nel midollo, nel ponte, o nel bulbo, come nel caso del nucleo della radice discendente del sistema trigeminale, in cui troviamo il neurone di 2° ordine della via dolorifica). Dal neurone di 2° ordine parte una fibra che sale fino al talamo, dove troviamo il neurone di 3° ordine; dal talamo si dipartono le diramazioni talamo-corticali. Si usa prendere in considerazione la posizione e la proiezione del neurone di 2° ordine per distinguere un sistema dall'altro (ad esempio, se il 2° neurone è nel midollo spinale e la sua proiezione è verso il talamo, parliamo di sistema spino-talamico).

Uno stimolo doloroso attiva il nocicettore, depolarizzando la sua membrana (trasduzione). Il fenomeno della trasduzione è diverso in dipendenza della natura dello stimolo. Mentre per stimoli lievi, non dolorosi, il recettore possiede una specificità elevata, una notevole capacità di amplificazione ed

un rapido adattamento, per quelli dolorosi il recettore non possiede alcuna specificità e risponde a stimoli di natura diversa (sono detti per questo recettori *polimodali*), purché sufficientemente intensi, in quanto, in questo caso, la priorità non è quella di riconoscere immediatamente la natura dello stimolo, ma piuttosto quella di provocare una rapida risposta di difesa, indipendentemente dalla natura specifica dello stimolo. Per questi recettori polimodali non esiste fenomeno di adattamento, ma l'esatto contrario, ossia la *sensibilizzazione*, cioè per uno stimolo doloroso ripetuto si verifica diminuzione della soglia di attivazione della risposta, comparsa di attività spontanea.

La risposta ad uno stimolo doloroso che non provoca danno tessutale viene mediata da un aminoacido eccitatorio, il glutammato, che interagisce coi recettori *α -amino-3-hydroxy-5-Methylisoxazole Propionic Acid* (AMPA). Con il procedere della stimolazione o quando, invece, si ha un coinvolgimento del tessuto colpito, viene coinvolto un secondo recettore per il glutammato, l'NMDA (*N-Methyl-D-Aspartate*), che, in condizioni normali, è bloccato dal magnesio. L'attivazione di questo recettore provoca:

a) aumento di eccitabilità dei neuroni del corno dorsale posteriore, dando luogo al fenomeno della *sensibilizzazione centrale*: con questa definizione si indica la presenza di una *dissociazione* tra eventi *periferici* ed attività *centrale* (quest'ultima non è più commisurata alla prima). Questa sensibilizzazione centrale ha 3 conseguenze importanti: 1) risposte esagerate, nella frequenza e nel tempo, per stimoli di normale intensità

(*wind up*, v. dopo); 2) espansione dei campi recettoriali; 3) riduzione della soglia di attivazione anche per stimoli non nocivi.

b) modificazione dei campi recettivi periferici.

c) induzione della trascrizione genica.

Per stimoli di maggiore intensità, e con danno tissutale, si ha un riarrangiamento chimico locale, in quanto la depolarizzazione generata nei nocicettori determina la conduzione di uno stimolo che, alle prime vie collaterali, ritorna in maniera antidromica in periferia, determinando nelle terminazioni la liberazione di sostanze chimiche, neuromediatori del dolore, come la sostanza P, un piccolo peptide che viene rilasciato al livello centrale nelle sinapsi, per la trasmissione del dolore, ma che, in periferia, aumenta l'attività dei recettori NMDA (cui si accompagna anche aumento del calcio intracellulare, che a sua volta determina induzione genica e aumentata sintesi di ossido nitrico e di prostaglandine), provoca vasodilatazione, attiva le mastcell per il rilascio di istamina, la quale, insieme a bradichinina, serotonina, prostaglandine e ioni potassio, mantengono la sensazione dolorifica a livello locale. L'ossido nitrico (NO) aumenta la liberazione presinaptica di glutammato e di sostanza P, facilitando la trasmissione dell'impulso. L'aumento della concentrazione di diverse sostanze chimiche nella zona di stimolazione nocicettiva è alla base del fenomeno della *sensibilizzazione periferica*, caratteristico del dolore patologico, di cui il dolore postchirurgico è un tipico esempio. Alcune di queste sostanze stimolano direttamente il nocicettore, altre invece determinano variazioni

della soglia di stimolazione del recettore stesso, come le prostaglandine che, aumentando i livelli di AMPc, determinano una riduzione della soglia di stimolazione del nocicettore (i FANS, che bloccano l'azione della ciclossigenasi, riducono la produzione di prostaglandine e quindi i fenomeni di sensibilizzazione).

Lo stimolo dolorifico che procede verso il centro, a seconda del tipo di stimolo (puntorio o urente) viaggia su fibre A δ o C. In ogni caso, queste fibre arrivano nel midollo spinale, al corno dorsale, facendo sinapsi col 2° neurone. Qui possiamo trovare almeno 2 tipi di cellule.

a) Uno è costituito dai neuroni “a risposta dinamica ampia” (WDR, *wide dynamic range*), che rispondono non solo a stimoli dolorosi, ma anche a stimoli lievi e sono capaci di aumentare la frequenza di scarica all'aumentare dell'intensità dello stimolo; sono situati soprattutto nella lamina V ed in quelle contigue (IV e VI). Essi rispondono ad afferenze di tipo A δ e C e presentano il fenomeno del *wind up* (traducibile con “amplificazione”): in seguito ad una stimolazione ripetitiva (con frequenza > 0,5 Hz) i neuroni WDR aumentano progressivamente la loro frequenza di risposta; questo fenomeno è da attribuire alla stimolazione dei recettori NMDA a opera del glutammato (gli oppioidi sono in grado di prevenire questo fenomeno quando vengono somministrati prima che il *wind up* si verifichi, mentre non sono in grado di eliminarlo una volta che si è instaurato).

b) Il secondo tipo di cellule è rappresentato da neuroni nocicettivi specifici, che rispondono esclusivamente a stimoli dolorosi, la cui sede è rappresentata dalla lamina I.

Così, a queste due popolazioni neuronali possiamo associare le fibre A δ (lamina I e V e contigue) e le fibre C (lamina V), per cui ogni tipo di informazione (puntoria o urente) segue una via diversa. Da questi gruppi neuronali si dipartono fibre dirette al talamo (dal quadrante anterolaterale, dopo incrociamiento nel mielomero, anche se non tutte le fibre si incrociano, alcune rimangono ipsilaterali), per cui si parla di sistema spino-talamico., con una distinzione al suo interno di :

- Fibre della I lamina (fascio neospinotalamico, per il dolore puntorio, “primo dolore”)
- Fibre della V lamina (fascio paleospinotalamico, per il dolore urente, “secondo dolore”)

Nel talamo, il fascio neospinotalamico arriva al complesso ventrobassale (come il sistema lemniscale), oltre a nuclei del gruppo posteriore; il fascio paleospinotalamico arriva ai nuclei intralaminari, dorso mediali, centromediano, nuclei aspecifici del talamo, contrariamente ai nuclei ventrobassali che trasmettono in modo somatotopico specifico. Così il dolore puntorio è localizzabile, proprio perché è trasportato in maniera specifica da nuclei talamici specifici verso la corteccia somato-sensoriale (lobo parietale), mentre la funzione della proiezione talamo-corticale aspecifica,

verso la corteccia frontale, sarebbe quella di creare una sensazione di allerta, mettendo in moto le reazioni adeguate (ad esempio, ci si sveglia in seguito ad uno stimolo dolorifico).

È stato supposto che il dolore sia una sensibilità sottocorticale; infatti, ledendo l'area sensitiva primaria, non si ha abolizione del dolore, neanche ledendo tutte le aree corticali.

2.2 Vie alternative del dolore

Oltre a queste vie, abbiamo vie “gregarie” ridondanti, che entrano in funzione quando il sistema principale deficiata. Via via che il sistema spino-talamico sale, abbiamo delle collaterali che prendono contatto con neuroni della sostanza reticolare, da cui dipartono proiezioni dirette al talamo (sistema spino-reticolo-talamico: pare essere quella che trasporta la sensazione del dolore più cupo, sordo). Alla localizzazione del dolore partecipa anche il sistema lemniscale.

2.3 Controllo di entrata del dolore

Ciò che arriva a livello centrale non è completamente ciò che parte dai recettori. Il dolore può essere modulato dal suo punto di origine, nelle varie giunzioni sinaptiche, fino al SNC. Una delle forme più eclatanti è rappresentata dalla Teoria del Cannello. In caso di dolore, istintivamente stringiamo la zona dolente, attenuando la sensibilità dolorifica. Questo avviene in quanto le fibre afferenti, che trasportano gli stimoli tattili (fibre

A β) e dolorifici (fibre C), entrano nel midollo spinale attraverso le radici posteriori e terminano nella sostanza grigia del corno posteriore, contraindole sinapsi eccitatorie con i neuroni di proiezione del midollo spinale (spinothalamici). Prima di contrarre sinapsi con questi neuroni di proiezione, però, le terminazioni intramidollari delle fibre afferenti emettono collaterali che contraggono sinapsi con piccoli interneuroni del corno posteriore, gli interneuroni G, nella II lamina (sostanza gelatinosa di Rolando). Gli assoni di questi interneuroni sembrano agire a livello della sinapsi tra la fibra C afferente ed il neurone di proiezione, sia sul terminale presinaptico (con inibizione presinaptica della fibra sensitiva afferente), che sul neurone postsinaptico (di proiezione), con sommazione spaziale, rilasciando endorfine, attenuando la trasmissione sinaptica con entrambi i meccanismi, poiché ci sono recettori per le endorfine sia pre- che postsinapticamente. A causa del rilascio di endorfine, nella membrana presinaptica il potenziale di azione dura di meno, con susseguente minore rilascio di mediatore chimico del dolore; nella membrana postsinaptica, l'applicazione di endorfine causa una ampiezza ridotta del potenziale postsinaptico, con conseguente attenuazione del dolore, determinando modulazione della sensazione del dolore. Quando questo interneurone è silente, il dolore viene trasmesso (Cancello Aperto alla sensibilità dolorifica), quando è attivo, la trasmissione è attenuata (Cancello Chiuso). Cosa determina l'attivazione o meno dell'interneurone G ? Uno dei meccanismi è quello delle fibre A β (della sensibilità tattile), le quali, nel midollo spinale, attivano l'interneurone G,

che così, come visto, inibisce la trasmissione del dolore sia a livello presinaptico che postsinaptico. Le fibre C, invece, hanno effetto inibitorio sull'interneurone G, che quindi non può scaricare sulla sinapsi fra fibra sensitiva e neurone di proiezione. L'entità della informazione nocicettiva, in definitiva, dipende dall'entità dell'inibizione presinaptica delle fibre A β e C e postsinaptica dei neuroni di proiezione da parte delle cellule della sostanza gelatinosa. Così, quando istintivamente si stringe la parte dolente, non si fa altro che applicare un stimolo tattile che attiva le fibre A β , la cui scarica va ad attivare l'interneurone G, con modulazione del dolore percepito.

Abbiamo altre forme di attenuazione del dolore, come la SIA (Stress Induced Analgesy): rabbia, stress...sono tutti fenomeni che possono indurre analgesia, attenuazione della sensazione dolorifica. Gli stati emozionali agiscono attraverso questi interneuroni G. Questo tipo di analgesia si avvale di vie discendenti del tronco encefalico che raggiungono il corno posteriore; sono particolarmente importanti quelle che provengono dalla sostanza grigia periacqueduttale (PAG), che invia efferenze al corno spinale posteriore, a ridosso delle lamine I, II e V: le fibre formano sinapsi con il 2° neurone, con interneuroni spinali e con le afferenze del nocicettore, con inibizione, quindi, sia presinaptica (modulazione della liberazione del neurotrasmettitore) che postsinaptica (eccitazione degli interneuroni locali inibitori o inibizione diretta del 2° neurone). Altre importanti vie provengono dai nuclei del rafe, vie rafe-spinali. I nuclei del rafe sono responsabili della liberazione di serotonina, che attiva gli interneuroni G;

inoltre provocano tranquillità del soggetto anche mediante vie ascendenti, con azioni rivolte verso il talamo, che così tende a sincronizzare le onde cerebrali. Altra attivazione degli interneuroni G si ha per attivazione, nei momenti di stress, di fibre noradrenergiche del locus coeruleus.

2.4 Dolore riferito

Il dolore può sorgere in assenza di attività dei nocicettori (ad esempio, in avulsione del plesso brachiale). È quello che succede nel cosiddetto “dolore dell’arto fantasma”, un dolore riferito, una sensazione che si sente in un dermatomero in assenza di stimoli (nell’ esempio, quando l’arto non c’è più). In questo caso, il dolore si pensa che insorga per iperattività del neurone del corno dorsale nelle regioni deafferentate, iperattività normalmente soppressa dall’interneurone G. Inoltre, le stesse fibre spino-talamiche del dermatomero possono essere attivate da afferenze viscerali (trasportate da fibre C) che però non hanno grossa rappresentazione corticale: si possono così avere fenomeni di “interferenze” tra le afferenze cutanee e quelle viscerali, riferendo così al segmento cutaneo il dolore viscerale; in entrambi i casi, mancando l’arto, manca la stimolazione tattile che attiva l’interneurone G, per cui non si ha la soppressione del dolore (l’iperattività spontanea del neurone del corno dorsale, il dolore viscerale, non sono più tenuti a freno, con conseguente attivazione della via spino-talamica che porta alla sensazione di dolore localizzato anche in un arto che non c’è più). Gioca quindi un ruolo fondamentale la mancanza di

stimolazione tattile, come quando, ad esempio, a causa di una particolare posizione seduta mantenuta troppo a lungo, si verifica il cosiddetto “addormentamento” di un arto (dato dalla ischemizzazione della zona e dalla conseguente ipossia a carico delle vie nervose); nel momento in cui si riattiva una normale circolazione del distretto interessato (ci si alza, si cambia posizione...), le fibre C, meno sensibili all’ipossia, si riattivano subito, prima delle A β (che soffrono di più l’ischemia e quindi, in quanto “addormentate”, non possono attivare l’interneurone G); di conseguenza, poggiando il piede “addormentato” per terra, si avverte un dolore pungente, perché le fibre C sono già attive mentre l’interneurone G non è stato ancora attivato (Cancello Aperto) per via della più lunga inattività delle fibre A β rispetto alle C: questa situazione si manterrà finché non si riattiveranno le fibre A β e quindi la stimolazione tattile.

Il dolore riferito si verifica, oltre che su soggetti amputati, anche in caso di eventi patologici a carico di visceri con potente attivazione delle fibre C, pur in presenza di una normale stimolazione tattile. In questo caso, il “cancello” dato dall’attivazione dell’interneurone G non può chiudere la trasmissione dello stimolo dolorifico, per cui si attiva il sistema spino-talamico, con rappresentazione corticale del dolore (di origine viscerale) a livello della parte cutanea innervata dallo stesso dermatomero. Questo succede, ad esempio, in caso di angina, in cui si riferisce dolore al braccio sinistro, ed è, in generale, un elemento fondamentale nell’indagine semeiologica.

2.5 Tipi di dolore

Nel dolore acuto fisiologico, il sistema nervoso è normalmente intatto: gli stimoli che lo provocano sono di elevata intensità e di breve durata. Nel dolore acuto patologico (o clinico), intervengono cambiamenti del sistema nervoso (in seguito alla patologia specifica, al trauma o all'intervento chirurgico) che modificano la percezione, cosicché stimoli non dolorosi, di bassa intensità, sono in grado di provocare dolore (iperalgisia).

Dal punto di vista neurofisiologico, il dolore viene classificato in *dolore nocicettivo* e *dolore non nocicettivo*. Il primo è provocato dall'attivazione dei nocicettori e si distingue, a sua volta, in dolore viscerale e dolore somatico. La forma non nocicettiva è rappresentata dal dolore neuropatico (da lesione nervosa centrale o periferica) e dal dolore psicogeno.

2.5.1 Dolore nocicettivo

Il *dolore nocicettivo di tipo somatico* (es., da lesione di cute, ossa, muscoli articolazioni) viene percepito come una sensazione pulsante, mordente, ben localizzata nell'area di lesione, accentuata dal movimento e attenuata dal riposo.

Il *dolore nocicettivo di tipo viscerale* (es., lesione di visceri ed organi interni) è difficile da localizzare e viene descritto come oppressivo, sordo o crampiforme: gli organi solidi (es., pancreas, fegato e milza) danno origine a dolore localizzato quando sono sede di un processo infiammatorio o quando

esiste una distensione della loro capsula. Gli organi cavi (es., stomaco, intestino) danno origine ad una sensazione dolorosa quando sono distesi o quando sono colpiti da un evento ischemico o infiammatorio. Il dolore viscerale è spesso riferito a zone diverse del corpo, spesso distanti da quella dove si trova l'organo coinvolto nel processo patologico. Ciò è dovuto alla convergenza dei nocicettori viscerali sui medesimi neuroni di secondo ordine sui quali si proiettano, in maggior numero, i nocicettori del dolore somatico. Il dolore viscerale è spesso accompagnato da reazioni di tipo autonomico.

2.5.2 Dolore non nocicettivo

Il *dolore neuropatico* è provocato dalla lesione o dall'irritazione del sistema nervoso centrale o periferico. È caratterizzato dalla presenza di sensazioni parossistiche lancinanti o urenti, o dalla sensazione dolorosa per stimoli non dolorosi (allodinia). Nei casi più gravi, può accompagnarsi a modificazioni del sistema nervoso simpatico, in grado di provocare sindromi cliniche complesse, caratterizzate da alterazioni della sensibilità tattile, termica, dolorosa e da parestesie.

Il *dolore psicogeno* non è associabile alle precedenti categorie e, in esso, sono implicate particolari alterazioni psichiche (ansia, depressione).

Il *dolore postoperatorio* può essere classificato come dolore nocicettivo, associato ad alterazioni del sistema nervoso periferico e centrale, in cui la

componente psichica può avere un peso variabile: è quindi una sindrome complessa che **richiede un trattamento multimodale**.

2.5.3 Dolore postoperatorio e reazione da stress

Il dolore acuto postoperatorio, non adeguatamente trattato, provoca una serie di riflessi che alterano l'omeostasi fisiologica:

1. segmentali: con aumento del tono muscolare dei muscoli situati in prossimità della ferita chirurgica (dolore di tipo miofasciale);
2. soprasegmentali: con increzione di ormoni catabolizzanti, in particolare amine simpatico mimetiche e steroidi, che possono essere responsabili di gravi ripercussioni emodinamiche, respiratorie, renali ed immunitarie;
3. reazioni di tipo corticale: con ansia, paura, agitazione e deprivazione di sonno.

Il controllo del dolore, riducendo o abolendo queste reazioni, contribuisce a diminuire morbilità e mortalità perioperatoria. Dal punto di vista puramente clinico, il trauma chirurgico si accompagna ad una sensazione dolorosa complessa, all'interno della quale si possono distinguere diverse componenti:

1. un dolore trafittivo ed urente, localizzato in sede di ferita chirurgica e nei territori circostanti: esso è costante (*background pain*), viene

accentuato da specifici movimenti (*incident pain*) ed è spesso evocato anche da stimoli tattili di lieve entità (allodinia);

2. un dolore che trae origine da zone distanti dalla sede della ferita chirurgica, mal definito, spesso di tipo osteo-muscolare, probabilmente legato alla posizione obbligata sul tavolo operatorio o anche a dolori preesistenti;
3. un dolore mal definibile, diffuso, legato con tutta probabilità all'ansia ed alla paura.

L'intensità del dolore postoperatorio dipende da diversi fattori, tra cui vanno ricordati almeno: la sede della ferita chirurgica, la tecnica utilizzata, il profilo psicologico, il sesso, il grado di istruzione del paziente, la presenza di dolori preesistenti e di patologie concomitanti.

Sede della ferita chirurgica

L'intensità del dolore postoperatorio è strettamente dipendente dalla sede dell'intervento chirurgico: ad esempio, il fabbisogno di oppioidi è più elevato nella chirurgia toracica ed addominale alta che non in quella del basso addome. La chirurgia della testa e del collo non si accompagna, in genere, a dolore postoperatorio di elevata intensità. Nella chirurgia ortopedica, la richiesta di analgesici è particolarmente elevata, soprattutto quando si interviene sulla spalla e sul ginocchio.

I pazienti sottoposti a chirurgia toracica avvertono dolore grave nelle prime 72-96 ore dall'intervento; è un dolore continuo, accentuato dal movimento, dall'inspirazione profonda e dalla tosse. La parete toracica è la fonte principale del dolore: gli stimoli algogeni originano dalle costole, dal diaframma e dai muscoli grande dorsale e dentato anteriore. Contribuiscono in maniera importante alla genesi del dolore anche l'irritazione della pleura parietale, dei recettori parenchimali (recettori J, cui afferiscono fibre di tipo C), dei lung irritant receptors (cui afferiscono fibre A δ , sensibili a stimoli meccanici o chimici). Il coinvolgimento del nervo frenico è probabilmente responsabile del dolore riferito alla spalla omolaterale all'intervento e compare nell'8% delle lobectomie, nel 75% delle pneumonectomie e nel 7% delle resezioni atipiche.

Il dolore che segue alla chirurgia addominale, come si è detto, è grave e protratto negli interventi che interessano l'addome superiore; è moderato-grave e di minore durata negli interventi che interessano il basso addome e la pelvi (con esclusione di quelli che interessano il tessuto osseo). Il dolore dopo interventi sull'addome proviene da 4 sedi fondamentali:

1. cute: dolore in corrispondenza dell'incisione, avvertito come bruciore;
2. muscoli, peritoneo parietale e strutture di supporto dei visceri interessati dall'intervento: è un dolore di tipo somatico profondo, ben localizzato, pungente, aggravato dai movimenti;

3. visceri e mesentere: dolorabilità sorda e diffusa, crampiforme, attenuata dal riposo e accompagnato da ipertono simpatico, cui consegue ipertensione, tachicardia, nausea, vomito, pallore, ansia;
4. dolore osseo localizzato, soprattutto in sede dorso-lombare: dovuto alla posizione obbligata sul letto operatorio, particolarmente accentuato nei pazienti già affetti da lombalgia o sciatalgia.

Il dolore indotto dalla chirurgia addominale maggiore determina importanti modificazioni respiratorie, inducendo una sindrome restrittiva di durata variabile da 7 a 14 giorni. In particolare, si verifica una riduzione dell'attività diaframmatica e degli altri muscoli respiratori. La logica conseguenza di ciò è rappresentata da alterazione del rapporto ventilazione/perfusione, maggiore probabilità di sviluppare ipercapnia, ipossia, atelettasie e fenomeni infiammatori polmonari.

Il dolore che caratterizza la chirurgia ortopedica deriva da strutture diverse, ognuna delle quali ha una propria innervazione sensitiva e un'estesa rappresentazione corticale. Il dolore, come negli altri tipi di chirurgia, dipende dalla reazione infiammatoria che segue al trauma chirurgico, dalla posizione forzata sul tavolo operatorio, dalla presenza di ematomi e di spasmi muscolari. In ortopedia, il trattamento del dolore ha anche significato di favorire la precoce mobilizzazione e riabilitazione del paziente. L'immobilità, infatti, aumenta notevolmente il rischio di trombosi venosa profonda e di embolia polmonare: i blocchi centrali e periferici,

specialmente se continui, facilitano la ripresa del movimento, migliorano il flusso di sangue negli arti operati e riducono il rischio di sindromi da dolore cronico.

Tecnica chirurgica

La tecnica chirurgica può incidere sull'intensità, la durata e le caratteristiche del dolore postoperatorio. La resezione del colon per via laparoscopica richiede una terapia analgesica aggressiva per un tempo inferiore rispetto a quello richiesto dallo stesso intervento eseguito per via laparotomica. La colecistectomia laparoscopica è meno dolorosa di quella laparotomica. Nella colecistectomia laparoscopica il dolore della ferita chirurgica (dolore incisionale) prevale su quello viscerale (dolore profondo e diffuso), che, a sua volta, è più intenso del dolore in regione deltoidea (da irritazione del nervo frenico). Il dolore postoperatorio raggiunge il suo apice nelle prime 4-8 ore, per ridursi rapidamente nelle ore successive. In alcuni pazienti, il dolore incisionale continua tuttavia per diversi giorni dopo l'intervento.

Età

L'età non modifica la percezione del dolore, ma eventualmente l'atteggiamento psicologico nei confronti del dolore: i pazienti giovani sono più insofferenti al dolore, rispetto agli anziani.

Fino a non molto tempo fa si pensava che i bambini, e soprattutto i prematuri, non avvertissero dolore per immaturità del sistema nocicettivo: al

contrario, è stato recentemente provato che i fasci ascendenti che conducono il dolore sono già sviluppati nel neonato, mentre le vie inibitrici discendenti sono meno attive rispetto all'adulto maturo, per cui il bambino è più sensibile allo stimolo doloroso rispetto all'adulto.

Profilo psicologico

L'ansia si accompagna a punteggi di dolore più elevati e a maggior consumo di farmaci analgesici nel periodo postoperatorio. Assai difficile è la comprensione della percezione del dolore che caratterizza i pazienti affetti da demenza.

Sesso e grado di istruzione

Il sesso ed il livello di istruzione possono influenzare la percezione del dolore e modificare il programma di analgesia postoperatoria. Il controllo del dolore è più facile quando il paziente viene adeguatamente informato.

Dolori cronici e malattie coesistenti

I dati anamnestici del paziente sono indispensabili per disegnare la strategia analgesica. I pazienti affetti da dolore cronico mostrano, in generale, un consumo più elevato di farmaci analgesici nel periodo postoperatorio, rispetto a coloro che invece non hanno mai fatto uso di tali sostanze.

Cap. 3 – Farmacologia del dolore post-operatorio

I farmaci analgesici che possono essere utilizzati nel controllo del dolore acutopostoperatorio appartengono a quattro classi principali:

1. farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
2. oppioidi
3. anestetici locali
4. adiuvanti

L'analgesia viene, in generale, ottenuta somministrando farmaci diversi con azione sinergica, ottenendo in questo modo almeno tre vantaggi: miglior controllo del dolore, riduzione delle dosi complessive di ogni singolo farmaco, diminuzione degli effetti collaterali.

Nella sede della ferita chirurgica compare una reazione infiammatoria che può essere mitigata dalla somministrazione di FANS. La conduzione del dolore lungo le fibre nervose sensitive afferenti viene bloccata dall'iniezione perinervosa di anestetici locali a bassa concentrazione. Infine gli oppioidi, iperpolarizzando il secondo neurone, impediscono la progressione centrale dello stimolo doloroso.

3.1 FANS

Inibiscono la sintesi delle prostaglandine, responsabili della sensibilizzazione dei nocicettori periferici. Sono caratterizzati da un “effetto tetto”, cioè oltre una determinata dose l’effetto terapeutico non cambia, mentre aumentano gli effetti collaterali. La durata d’azione dei FANS è variabile: dalle 4-6 ore dell’ibuprofene, alle 12 ore del piroxicam. I farmaci con maggiore durata d’azione sembrano avere maggiori effetti collaterali. I FANS sono adatti per l’analgesia dopo interventi chirurgici caratterizzati da dolore lieve; riducono del 20-30% il consumo di oppioidi negli interventi caratterizzati da dolore moderato o grave; attenuano il dolore miofasciale che compare nei territori distanti dal sito chirurgico. In generale, la somministrazione postoperatoria di FANS non dovrebbe protrarsi per più di 3-5 giorni. . Gli effetti collaterali più comuni (lesioni della mucosa gastrica, problemi renali, allungamento del tempo di sanguinamento) sono da attribuire all’azione non selettiva sulla ciclossigenasi e sulla sintesi del tromboxano A₂. Questi disturbi sono più frequenti quando si associano tra loro diversi FANS o quando si usano FANS e paracetamolo insieme. Il rischio di complicanze renali è maggiore nei pazienti con malattie cardiache o epatiche, malattie del collagene e nel paziente ipovolemico.

Paracetamolo

Possiede attività analgesica ed antipiretica, ma non antinfiammatoria, perché agisce quasi esclusivamente sulle ciclossigenasi presenti nel sistema nervoso

centrale: questo rende meno probabili gli effetti collaterali sulla funzione gastrica e renale e sulla crisi ematica. Il paracetamolo ha anche un effetto di risparmio sul consumo di morfina negli interventi caratterizzati da dolore moderato-grave. La soluzione endovenosa, propacetamolo, può essere usata in luogo dei FANS. È utilizzato soprattutto nel controllo del dolore lieve in chirurgia pediatrica. Il suo impiego è sconsigliato nei pazienti affetti da insufficienza epatica, deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, epatopatia alcolica.

Nefopam

Farmaco ad azione centrale che riduce del 30% il consumo di morfina durante *patient controlled analgesia* (PCA). Quando viene somministrato per via endovenosa, riduce il consumo di morfina in pazienti sottoposti a resezione epatica. Il farmaco deve essere somministrato lentamente, nell'arco di un'ora per ridurre la frequenza di nausea, ipotensione e sudorazione. Il farmaco è controindicato nel paziente con epilessia.

3.2 Oppioidi

Dal punto di vista terminologico, si deve distinguere tra:

1. *oppiacei*: riferito ai derivati dall'oppio (es. morfina e codeina) ed altri semisintetici (es., tebaina);

2. *oppiodi*: il gruppo include tutti gli agonisti puri e gli agonisti-antagonisti di sintesi che possiedono un meccanismo d'azione simile a quello della morfina;
3. *oppioidi endogeni*: il termine descrive peptidi endogeni con funzione analgesica quali encefaline, dinorfina ed endorfine.

Sito d'azione

Gli oppioidi agiscono a tre differenti livelli:

1. *sopraspinale*: in corrispondenza del nucleo del rafe mediano e della sostanza grigia periacqueduttale;
2. *midollo spinale*: la maggior parte dei recettori degli oppioidi è concentrata nelle lamine I e II del corno posteriore;
3. *tessuti periferici*: i recettori degli oppioidi sono presenti anche a livello periferico. La sintesi dei recettori degli oppioidi avviene nel ganglio del corno dorsale. Questi recettori vengono poi trasportati in due direzioni: quelli che migrano verso il midollo diventano recettori presinaptici, quelli che migrano verso la terminazione libera diventano attivi solo in caso di infiammazione.

Recettori degli oppioidi

Esistono diversi tipi di recettori degli oppioidi: μ , κ , δ , σ , ϵ , ognuno dei quali possiede dei sottotipi. Il legame degli oppioidi con questi recettori provoca effetti diversi:

- μ : le β endorfine agiscono su questa classe di recettori. I recettori μ sono distinti in due sottoclassi: μ_1 e μ_2 . La morfina provoca analgesia spinale agendo sui recettori μ_2 e analgesia soprspinale agendo sui recettori μ_1 . Il legame della morfina con questi recettori è responsabile di effetti collaterali quali bradicardia, miosi, prurito, nausea e vomito;
- κ : la dinorfina agisce su questi recettori, distinti in tre sottoclassi: κ_1 (analgesia spinale); κ_2 e κ_3 (probabile analgesia soprspinale per i recettori κ_3 , ignota per i κ_2). L'attivazione dei recettori κ provoca anche miosi e sedazione;
- δ : le encefaline agiscono sui recettori δ (che esistono nelle forme δ_1 e δ_2) provocando analgesia spinale e soprspinale. L'attivazione di questi recettori è responsabile di midriasi e disforia;
- σ : l'attivazione di questi recettori provoca analgesia modesta e comparsa di effetti allucinatori, tachicardia e ipertensione;
- ϵ : azione non conosciuta.

Meccanismo d'azione

Gli oppioidi vengono normalmente classificati in agonisti puri o morfinomimetici e agonisti-antagonisti. Gli agonisti puri come la morfina hanno fondamentalmente tre siti d'azione:

- presinaptico: dove riducono la liberazione di neurotrasmettitori;

- postsinaptico: dove iperpolarizzano la membrana cellulare;
- a livello dei neuroni inibitori, che vengono attivati.

Questi effetti sono la conseguenza del legame con i recettori specifici appena descritti, che da una parte attivano l'apertura dei canali del potassio e, dall'altra, chiudono i canali del calcio.

Morfina

È il capostipite degli oppioidi. È scarsamente liposolubile; è metabolizzata per lo più nel fegato e viene eliminata attraverso il rene e la bile. La somministrazione intramuscolare o sottocutanea è caratterizzata da un assorbimento rapido, ma alquanto imprevedibile e questo spiega l'incostanza dell'azione analgesica quando il farmaco viene utilizzato per queste vie. Dopo somministrazione orale, il farmaco raggiunge un picco plasmatico entro 30 minuti e rimane a livelli efficaci per circa 4 ore. La somministrazione endovenosa permette il raggiungimento in pochi minuti di una concentrazione massimale dato che la captazione polmonare è scarsa; l'emivita plasmatica è di due-tre ore.

Codeina

Agonista puro, viene utilmente associato ad altri farmaci analgesici non narcotici. Nel fegato la codeina è demetilata a morfina, tramite l'enzima epatico CYP2D6, che è parte del citocromo P450: esso manca nel 10% della

popolazione e questo può spiegare l'assenza di effetto analgesico. La codeina viene somministrata per via orale per il controllo del dolore lieve-moderato.

Oxicodone

È un agonista puro, derivato dalla tebaina, utilizzato in associazione con il paracetamolo per il trattamento del dolore moderato. Il suo metabolita, oximorfone, possiede elevata attività analgesica. La soluzione iniettabile viene utilizzata anche per il dolore grave.

Tramadolo

È un analgesico di tipo centrale con doppia azione: legame con i recettori μ e blocco della ricaptazione centrale di serotonina e noradrenalina. Proprio per questa sua azione centrale, è particolarmente utile nel trattamento del dolore neuropatico, in associazione con antidepressivi o antiepilettici. Possiede una maggiore affinità per i recettori μ che per i κ e δ : questo meccanismo d'azione porterebbe a classificare il farmaco come un agonista parziale e potrebbe spiegare la minor frequenza di depressione respiratoria, disforia e ileo. Viene metabolizzato nel fegato ed escreto per la maggior parte attraverso il rene. Può aumentare l'incidenza di nausea e vomito (effetto minimizzato con somministrazione in perfusione continua, dopo una adeguata dose di carico infusa lentamente).

Meperidina

Agonista puro liposolubile, 10 volte meno potente della morfina. L'alterazione della funzione epatica riduce la clearance mentre l'insufficienza renale è responsabile dell'accumulo di normeperidina, un metabolita neurotossico, capace di indurre disforia, convulsioni e coma. La meperidina, in dosi equipotenti, provoca una depressione cardiovascolare maggiore degli altri oppioidi; possiede un effetto atropino-simile che spiega il minor grado di miosi e l'assenza di scialorrea nei casi di sovradosaggio. Può essere somministrata per brevi periodi di tempo.

Fentanyl e sufentanil

Il fentanyl è un agonista puro liposolubile, con un rapporto di potenza rispetto alla morfina di 100:1. L'azione è di breve durata, ma il tempo di eliminazione è molto lungo: il farmaco viene metabolizzato nel fegato ed è escreto per via renale. Dei derivati del fentanyl, solo il sufentanil è usato nell'analgesia postoperatoria e provoca un'analgesia residua di durata maggiore rispetto ad altri oppioidi.

Buprenorfina

Derivato semisintetico della tebaina, agisce come agonista-antagonista sui recettori μ . La buprenorfina esercita un ottimo effetto analgesico alla dose di 4-6 $\mu\text{g}/\text{kg}$, che è equipotente a 100-200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ di morfina. L'effetto è massimo entro 30-60 minuti e si protrae per circa 8 ore. A dosi equipotenti,

possiede gli stessi effetti collaterali della morfina (depressione respiratoria, non antagonizzabile con naloxone, nausea e vomito). Può precipitare crisi di astinenza.

3.3 Anestetici locali

Esistono due classi di anestetici locali: gli amino esteri, di raro impiego nell'odierna pratica clinica; gli aminoamidi, più usati. Gli anestetici locali, in base alle proprietà di potenza e durata d'azione, vengono classificati in farmaci a:

1. bassa potenza-breve durata: procaina, 2-cloroprocaina;
2. potenza intermedia-durata intermedia: lidocaina, mepivacaina, prilocaina;
3. elevata potenza-lunga durata: bupivacaina, levobupivacaina, tetracaina, ropivacaina.

Gli anestetici locali agiscono sulla permeabilità della membrana cellulare al sodio: innalzano la soglia del potenziale d'azione, rallentano la progressione della propagazione dell'impulso, riducono l'ampiezza del potenziale d'azione e bloccano la conduzione dello stimolo. L'effetto dell'anestetico sulla conduzione delle fibre nervose dipende dalla dose del farmaco e dal diametro della fibra nervosa: in generale tanto maggiore è il diametro, tanto maggiore è la quantità di anestetico necessario per ottenere il blocco nervoso (le fibre B fanno eccezione a questa regola, essendo sensibili anche

a minime dosi, come le fibre C e A δ). Questo permette, utilizzando dosi adeguate, di ottenere un blocco differenziale sensitivo motorio, allo scopo di permettere al paziente operato di muoversi, tossire e respirare profondamente in assenza di dolore.

3.4 Adjuvanti

Clonidina

L'effetto analgesico degli α_2 agonisti è stato più volte dimostrato: la clonidina induce iperpolarizzazione della membrana delle cellule del corno posteriore del midollo spinale, potenzia l'azione degli oppioidi e possiede un'azione anestetica intrinseca. Nel dolore acuto postoperatorio, la clonidina è stata impiegata soprattutto per via epidurale, insieme con gli anestetici locali e gli oppioidi.

Dexmedetomidina

E' un α_2 agonista a breve durata d'azione: per il momento esistono pochi studi sull'utilità del farmaco nel controllo del dolore postoperatorio.

Inibitori dell'NMDA

Questi recettori sarebbero coinvolti non solo nel dolore di origine infiammatoria, ma anche in quello di origine neuropatica, ischemica ed infine nel dolore postoperatorio. L'uso di farmaci che agiscono su questi

recettori non solo potrebbe prevenire la sensibilizzazione centrale ed il *wind up*, ma ridurrebbe la scarica neuronale in condizione di dolore già presente.

Il farmaco più conosciuto tra gli inibitori dell'NMDA è la ketamina; purtroppo, gli effetti psicomimetici da essa indotti ne restringono veramente la possibilità di impiego.

Ansiolitici e neurolettici

Raramente vengono usate sostanze ad azione ansiolitica nel periodo postoperatorio: quelli che possono trarre vantaggio dall'impiego di questi farmaci sono i pazienti che già fanno un uso abituale o quelli affetti da dolore postchirurgico con componente spastica. Associati agli oppioidi, possono provocare depressione respiratoria e ipotensione.

I neurolettici, in particolare il deidrobenzoperidolo, sono di scelta per combattere la nausea, il vomito e la disforia indotta dagli oppioidi (soprattutto nei pazienti anziani).

Cap. 4 – Principi dell'analgia non farmacologica non convenzionale

Fra i vari metodi di analgesia non farmacologica, si è affermato negli anni l'utilizzo dell'agopuntura, mentre, da pochissimo tempo, è disponibile una nuova metodologia che sfrutta i principi dell'agopuntura, senza averne i caratteri della seppur minima invasività, utilizzando dei patch adesivi. In questo capitolo verranno sinteticamente descritti i principi dell'agopuntura ed i suoi attuali limiti, insieme alla descrizione delle possibilità prospettate dall'utilizzo dei patch.

4.1 Agopuntura

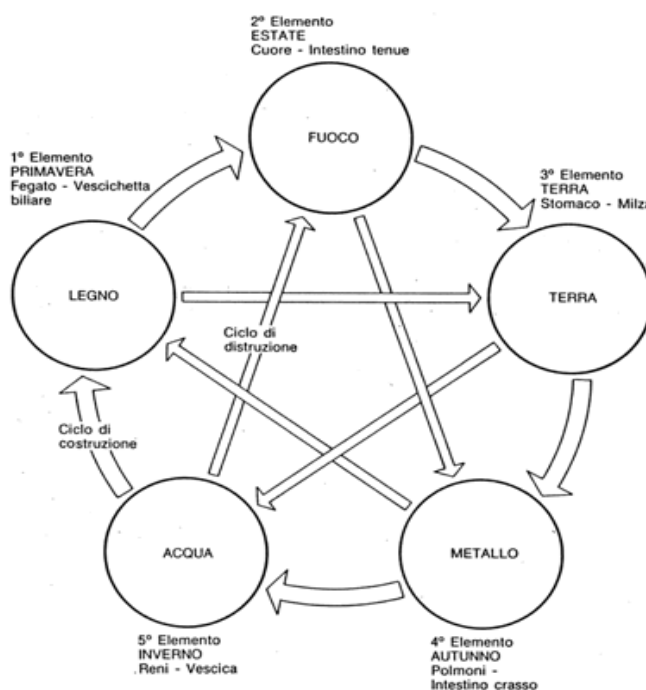
L'utilizzo a fini antalgici dell'agopuntura è solo uno degli aspetti di questa disciplina, la quale si basa sul concetto di equilibrio energetico del nostro corpo, equilibrio che si realizza tra le energie Yin e Yang (che insieme formano l'energia vitale, il Qi) che percorrono il nostro corpo tramite vasi energetici detti Meridiani (principali e secondari). Questi vasi energetici sono stati definiti come entità non corrispondenti ad alcuna struttura anatomica, quindi a niente di ciò che sia anatomicamente conosciuto. In realtà, diversi studi hanno già da anni messo in evidenza le cosiddette Vie Organiche di Superconduttività. A metà degli anni '80 il dott. Jean Claude Darras di Parigi evidenziò quelle strutture energetiche denominate canali o Meridiani di agopuntura, dove secondo la tradizione circola l'energia

denominata Qi. Lo studio è stato condotto presso l'ospedale Necker di Parigi, e consisteva nell'introdurre in un punto d'agopuntura del tecnezio radioattivo e di seguire il suo percorso attraverso una camera a scintillazione. Dopo l'introduzione della sostanza in punto del piede, si evidenziava la comparsa del canale, lungo la gamba, la coscia, cammino che avveniva secondo un canale già descritto dalla Medicina Tradizionale Cinese. Questa migrazione non varia da un soggetto all'altro. Il tragitto segnato dal tecnezio non corrisponde ad alcuna struttura anatomica attualmente conosciuta. La migrazione è stata studiata in soggetti sia normali che patologici; essa segue gli stessi tragitti e questi risultano analoghi a quelli identificati dalla MTC sotto il nome di canali o meridiani. Il carattere distintivo tra le vie dei canali e quelle vascolari, è che nel primo la migrazione avviene secondo un tragitto assiale analogo al canale conosciuto e non trasversalmente, come l'anatomia vascolare lo descrive. Inoltre iniettando del perclorato di sodio in un punto di agopuntura e nella vena dorsale del piede, la velocità di migrazione risulta maggiore nella via vascolare che lungo il tragitto dei canali. Analogamente lo studio è stato condotto simultaneamente sulle vie linfatiche e sui canali di agopuntura. Si è riscontrato che la sostanza specifica per la linfografia si diffondeva normalmente nei vasi linfatici, evidenziando anche le ghiandole linfatiche, mentre la sua iniezione nel punto di agopuntura non era seguita da migrazione e di conseguenza dalla comparsa del canale. Viceversa

utilizzando il percantato di sodio, si evidenziava il tragitto dei canali, ma non dei vasi linfatici.

Lungo questi vasi energetici si trovano dei particolari punti, gli agopunti, dove avviene l'infissione dell'ago. Gli agopunti sono dimostrabili elettricamente, poiché la resistenza elettrica dell'epidermide è nettamente inferiore in corrispondenza dei punti d'agopuntura rispetto a quella circostante. Tale differenza persiste nel cadavere e negli arti sezionati. Questi punti presentano senz'altro una resistenza elettrica inferiore, ed hanno una conducibilità elettrica maggiore. Altro elemento caratteristico degli agopunti è la presenza in 260 di loro la relazione con un grosso vaso, mentre 152 sono in relazione con un tronco nervoso

In definitiva, questo flusso energetico mette in interrelazione organi e visceri del nostro corpo, secondo le leggi dei 5 Movimenti:



A ciascuno di questi Movimenti appartiene una coppia organo/viscere (ad esempio, al Movimento Vento appartiene la coppia Fegato/Vescica Biliare, oppure al Movimento Metallo appartiene la coppia Polmone/Grosso Intestino; al Movimento Fuoco appartengono due coppie: Cuore/Intestino Tenue e Maestro del Cuore/Triplice Riscaldatore) ed ogni organo o viscere ha un suo Meridiano Principale con un preciso percorso nel corpo (ad esempio, nel movimento Vento abbiamo il Meridiano Principale dell'organo Fegato e il Meridiano Principale del viscere Vescica Biliare: questi si dicono Meridiani accoppiati, in quanto appartenenti ad una precisa coppia organo/viscere e tra di loro si stabiliscono importanti relazioni energetiche); ogni Movimento nutre (in senso energetico) il successivo in senso orario (ad esempio, il Movimento Terra nutre il Movimento Metallo, il Movimento Acqua nutre il Movimento Vento e così via). In questo modo, però, essendo un rapporto continuo circolare, si avrebbe un continuo e crescente nutrimento energetico, senza limiti in un vortice di crescita energetica alla fine incompatibile con la vita. Per tale motivo, un Movimento, mentre nutre il successivo, inibisce il successivo ancora (ad esempio, il Movimento Terra nutre il Movimento Metallo ed inibisce il Movimento Acqua). In questo modo si evita una crescita senza limiti dell'energia e si ha un costante equilibrio energetico fra i vari distretti dell'organismo.

Quindi, questo equilibrio energetico garantisce il buon funzionamento dell'organismo. Così, in estrema sintesi, secondo la Medicina Tradizionale Cinese sono gli squilibri energetici che avvengono nel nostro organismo a

determinare la comparsa di patologie e, questi squilibri energetici, possono avvenire per varie cause, interne (psichiche, alimentari...) o esterne (aggressione da microrganismi, da energie perverse quali Vento, Freddo, Fuoco, Umidità...), che determinano condizioni in alcuni punti di Vuoto ed in altri di Pienezza Energetica, cioè squilibrio. In presenza di una patologia, l'indirizzo terapeutico della MTC è duplice: da un lato, in senso più occidentale, tende a risolvere in maniera sintomatica la patologia mediante l'utilizzo di punti, per così dire, "standardizzati"; dall'altro, si cerca di capire l'origine dello squilibrio energetico, ma non in senso fisiopatologico occidentale, bensì cercando di individuare i Vuoti e le Pienezze e le energie perverse o le cause interne che hanno generato gli squilibri (in quanto una energia perversa da sola non basta a scatenare uno squilibrio, altrimenti tutti sarebbero colpiti dalla stessa energia perversa, mentre c'è chi si ammala e chi, ugualmente colpito, non ha conseguenze, per cui ci deve essere una "debolezza" energetica, un Vuoto, che permette a questa energia perversa di penetrare nel sistema energetico dell'individuo, superando le difese).

Nel caso della terapia antalgica postoperatoria, esistono dei protocolli di analgesia chirurgica sistematicamente utilizzati presso vari ospedali cinesi (Nguyen et al, 1984). Secondo questi protocolli, in base al tipo di intervento chirurgico, e quindi alla collocazione topografica della lesione chirurgica e dell'organo su cui intervenire, si possono utilizzare degli schemi di analgesia che prevedono la stimolazione (mediante infissione di aghi) di

punti situati sui meridiani che percorrono le zone interessate dall'intervento chirurgico:

- Colecistectomia: 12VC, 18E, 22R, 13F, 14F, 25VB come punti locali, 5F a distanza
- Ernia inguinale: 25E, 27VB come punti locali, 36E, 6RP, 4GI a distanza
- Tiroidectomia: 1P, 9E, 14E, 17GI, 22VC, 27R, come punti locali, 13E, 36E, 44E, 4GI a distanza
- Appendicectomia: 25E, 27VB, come punti locali, 36E, 6RP, 4GI a distanza

I punti di agopuntura vengono indicati con una parte numerica ed una letterale. La parte letterale indica il meridiano ove si trova il punto. Per ciò che riguarda i meridiani principali:

P= meridiano di Polmone

GI= meridiano di Grosso Intestino

R= meridiano di Rene

V= meridiano di Vescica

F= meridiano di Fegato

VB= meridiano di Vescica Biliare

C= meridiano di Cuore

IG= meridiano di Intestino Tenue

MC= meridiano di Maestro (o Ministro) del Cuore

TR= meridiano di Triplice Riscaldatore

Rp= meridiano di Milza

E= meridiano di Stomaco

Per i meridiani secondari:

VC= Vaso Concezione

VG= Vaso Governatore

gli altri meridiani secondari non hanno punti propri.

Ogni meridiano ha un ben preciso numero di punti (ad esempio, il meridiano di Cuore ha 9 punti, il meridiano di Polmone ha 11 punti, il meridiano di Vescica ha 67 punti), per cui il numero indica il punto specifico.

Per aumentare l'efficacia della stimolazione questi punti, viene di solito utilizzata l'elettroagopuntura, cioè l'infissione di aghi collegati ad un elettrostimolatore. Nel caso dell'analgesia, infatti, occorre utilizzare dei punti "in dispersione", cioè bisogna disperdere l'energia in eccesso in quei punti. Questo viene fatto facendo ruotare velocemente sul suo asse l'ago infisso, oppure facendo arrivare, tramite un elettrostimolatore, una corrente ad alta frequenza.

Come riportato in un articolo di Carlo Di Stanislao ("Il trattamento del dolore mediante agopuntura", pubblicato dall'Associazione Medica per lo Studio dell'Agopuntura, Scuola Italo-Cinese di Agopuntura), l'analgesia

indotta da agopuntura è stata, per diversi anni, attribuita dagli algologi ad un effetto placebo e, come tale, privo di effetti propri e riproducibili. L'effetto placebo non è però un non ben definito effetto empirico, ma consiste in un beneficio (percepito dal soggetto), indotto dalla somministrazione di una finta metodologia terapeutica (farmacologica o no), che si verifica secondo delle percentuali attese. Infatti, studi classici di Beeche del 1955 (Beecher, 1955), considerando l'effetto antalgico di un farmaco di sicura efficacia, quale la morfina, e l'effetto invece determinato dalla somministrazione di placebo, arrivano a determinare il margine dell'effetto placebo intorno al 35% dei soggetti trattati, mentre la risposta alla morfina (farmaco di sicura efficacia) si aggira sul 75% del totale. L'attribuzione dell'effetto antalgico dell'agopuntura ad un presunto effetto placebo, quindi, potrebbe essere considerata corretta nel momento in cui la percentuale delle evidenze positive si aggirasse o, comunque, si discostasse di un ragionevole margine dalle percentuali attese, evidenziate negli studi di Beeche; in realtà, un gran numero di evidenze cliniche riportano una efficacia complessiva, nelle forme croniche, nel 70% dei casi (Mendelson and Vett, 1982), e questo certamente non è compatibile con una efficacia antalgica da attribuirsi esclusivamente o principalmente ad un effetto placebo. Questa evidenza trova ulteriore riscontro nelle ampie e documentate ricerche pubblicate su Pain nella prima metà degli anni '80, come i lavori di Lewith and Machin (1983) o di Dowson et al. (1985), ricerche in cui si dimostra che, nel trattamento del dolore cronico, l'agopuntura ha un indice d'efficacia che

oscilla fra il 55 e l'80%, pertanto ben al di sopra dell'indice attribuibile all'effetto placebo.

A partire dagli anni settanta, vengono condotte ricerche sul meccanismo d'azione che determina l'analgesia da agopuntura. Queste ricerche dimostrano che tale analgesia si deve alla liberazione di oppioidi endogeni (Nasta et al, 1999), con significative differenze rispetto a metodiche suggestive come l'ipnosi (Goldstein and Hilgard, 1975). Lo studio a tutt'oggi più interessante resta quello di Lung et al. che dimostrò, nei ratti, che l'analgesia agopunturale è trasmissibile da un animale all'altro mediante circolazione crociata ed è inibita da farmaci che bloccano i recettori endorfinici (Lung et al, 1980). Gli studi sperimentali condotti negli anni ottanta hanno permesso di dimostrare, poi, che l'agopuntura agisce attraverso il rilascio di vari mediatori anche non oppioidi (Cheng and Pomeranz, 1980; Han and Terrenius, 1982) e che essa eleva la soglia di trasduzione nocicezione-dolore a livello spinale, mesencefalico ed ipotalamico-talamico, epifisario (Tiengo and Benedetti, 1996).

A partire dalle classiche osservazioni di Sjolund ed Erikson (1979) è stato possibile stabilire che:

- La stimolazione manuale o elettrica a bassa frequenza (inferiore a 2 Hz) produce analgesia bloccata dal naloxone e pertanto di tipo oppioide (recettori m)

- La stimolazione elettrica ad alta frequenza (superiore a 2 Hz) determina analgesia mediata dalle monoamine ed è potenziata dalla somministrazione di agonisti della serotonina.

Circa la frequenza e l'intensità dell'elettrostimolazione agopunturale, i dati sperimentali dimostrano un'azione fugace ma rapida per le alte frequenze e lenta e persistente per le basse frequenze ed alte intensità (Karavis, 1995). L'elettroagopuntura è in grado, in base ad intensità e frequenza, di modulare rilascio differenziato, a livello del sistema nervoso centrale, di dinorfina ed enkefalina. Un'ampia review su una serie di ricerche su modelli animali è stata pubblicata nel 1997 (Liguori, 1997). Si è anche potuto documentare che è importante, nell'analgesia con puntura semplice ed elettrostimolata, usare sia punti segmentali (puntura del punto locale dolente) che extrasegmentali (a distanza dalla zona dolorosa), al fine di produrre il massimo controllo in sede non solo spinale ma mesencefalica ed ipotalamica (Bossy, 1977). Il punto di vista attuale di molti esperti della terapia del dolore è che l'agopuntura intervenga sia nella veicolazione afferente dello stimolo nocicettivo, che nell'attivazione del sistema discendente d'inibizione, e che, ancora, sia efficace a livello della modulazione dei mediatori periferici del dolore e della flogosi (Tiengo and Benedetti, 1996; Tiengo, 1997). La controirritazione riflessa con aghi produce uno stimolo nocivo il quale, paradossalmente, determina un'azione analgesica. Una ricerca presso l'Istituto di MTC dello Jiangxi (Niasheng et al, 1999)

dimostra che in oltre il 60% dei casi, l'indicazione di un agopunto è correlato con metameri contigui che spiegano, in chiave neurofisiologica, l'azione specifica dei punti in questione. Un analogo risultato era stato raggiunto da un'unità di ricerca dell'Università di S. Paolo del Brasile: l'effetto dipende dalla localizzazione e dalla durata dello stimolo, dalle condizioni ambientali e dallo stato comportamentale (Yamamura et al, 1995). Anche se i dati sono ancora contraddittori, sembra che l'agopuntura nel dolore sia in grado di agire sia su nocicettori unimodali, cioè sensibili selettivamente a stimoli meccanici o termici, sia su quelli polimodali, capaci cioè di rispondere a più di uno stimolo (Bossy, 1977; Tiengo and Benedetti, 1996), come ad esempio:

- stimoli termici (nocicettori cutanei e viscerali)
- meccanici (nocicettori della cute, n. intestinali, n. mesenterici, n. meningei)
- chimici (ubiquitari e sensibili a pressioni parziali di O₂ e CO₂, KCl, H⁺, serotonina, acetilcolina, bradichinina, PgE₂, sostanza P)

Uno studio molto interessante con ampia review è stato prodotto nel 1990 (Vibes, 1990) presso il Laboratorio di Biologia Applicata dell'Università di Tolosa, in Francia ed ha dimostrato che l'agopuntura semplice o con elettrostimolazione:

- agisce soprattutto sulle fibre mieliniche di tipo A;
- incrementa principalmente i livelli di endorfine nel grigio periacqueduttale (PAG);

- aumenta il rilascio di dinorfina a livello del midollo spinale.

Questi dati attestano che l'agopuntura eleva a vari livelli la soglia di sensibilità dolorifica e con azioni differenziate, che da un lato riduce la percezione nocicettiva, dall'altro inibisce i riflessi, ad esempio muscolari, prodotti da cortocircuitamenti spinali. Una serie di studi cinesi e francesi degli anni ottanta, dimostra inoltre che l'azione differenziata dei punti sul dolore si deve principalmente al tipo di fibre afferenti locali (Bossy, 1977; Demo et al, 1985; Boureau and Lazhores, 1988; Vibes, 1988). Il rilievo, in diversi studi clinici, che l'agopuntura è efficace nel dolore neuropatico (Ionescu.Tergoviste, 1981; Nasta, 1999) è indicativo di una sua azione sul sistema discendente inibitore, con incremento di GABA e riduzione di aminoacidi eccitatori (acido glutammico, acido aspartico). Numerose ricerche condotte in corso di neuropatia diabetica (Tiengo, 1997) e HIV-correlata (Cohen and Misha, 1986; Kingery, 1997;) dimostrano che l'agopuntura è più efficace dei farmaci nelle forme prevalentemente demielinizzanti e con più gravi segni clinici ed elettromiografici di coinvolgimento prossimale dei nervi spinali. I risultati conseguiti da uno studio pilota italiano (Zampini et al, 1999), ha indotto l'Istituto Superiore di Sanità, nell'ambito del Progetto Nazionale di Ricerca sull'A.I.D.S., ad approvare un finanziamento per uno Studio multicentrico per il trattamento della polineuropatia periferica simmetrica distale HIV-correlata, con farmaci ed agopuntura

Numerose ricerche italiane sono state condotte fra il 1997 ed il 1999 sul tema agopuntura e dolore. Queste hanno riguardato sia l'apparato osteoarticolare (Romoli et al, 1998; Lo Muscio and Di Stanislao, 1999) che le cefalee muscolo-tensive (Di Stanislao, 1998). Va infine segnalato una ricerca condotta in Italia sulla agopuntura antalgica nella pratica sportiva: le tecniche agopunturistiche somatiche e riflesse (a livello di polsi e caviglie), si sono dimostrate in grado di lenire il dolore, ridurre l'infiammazione e la contrattura a seguito di fatti traumatici sportivi di diverso tipo e a diversa estrinsecazione (Perini, 2001).

In definitiva, l'agopuntura è stata accettata come trattamento efficace per il dolore cronico, mediante l'inserimento di aghi in particolari punti di agopuntura (agopunti) sul corpo del paziente. Come visto, durante gli ultimi decenni, la nostra comprensione di come si realizzi analgesia con agopuntura ha subito un notevole sviluppo. Secondo gli studi di Zhi-Qi Zhao (Zhi-Qi Zhao, 2008), l'analgesia da agopuntura si manifesta solo quando le sensazioni complesse (indolenzimento, intorpidimento, pesantezza e distensione) dell'agopuntura si verificano nei pazienti a seguito di manipolazione con agopuntura. L'agopuntura manuale (AM) è l'inserimento di un ago da agopuntura nel punto terapeutico, seguito dalla rotazione dell'ago con le mani. In AM, tutti i tipi di fibre afferenti ($A\beta$, $A\delta$ e C) sono attivati. In elettroagopuntura (EA), una corrente stimolante viene applicata tramite l'ago inserito in un agopunto. Una corrente elettrica abbastanza intensa da eccitare le fibre $A\beta$ e parte di $A\delta$ può indurre un

effetto analgesico. I segnali derivanti dalla stimolazione con agopuntura salgono al cervello principalmente attraverso il fascio spinale ventrolaterale. Molti nuclei cerebrali che compongono una complessa rete sono coinvolti nel processo dell'analgesia con agopuntura, compresi nucleo rafe magno (NRM), grigio periacqueduttale (PAG), locus coeruleus, nucleo arcuato (ARC), preottico, nucleo submedio, il nucleo habenular, nucleo accumbens, nucleo caudato, area del setto, amigdala, ecc.. L'analgesia con agopuntura è essenzialmente una manifestazione di processi integrativi a diversi livelli nel sistema nervoso centrale tra impulsi afferenti provenienti dalle regioni dolenti e gli impulsi dagli agopunti. Nell'ultimo decennio, studi approfonditi sui meccanismi neurali sottostanti l'analgesia da agopuntura si sono concentrati prevalentemente sui substrati cellulari e molecolari, inoltre si è sviluppato rapidamente l'imaging funzionale del cervello. Diverse molecole segnale contribuiscono alla mediazione dell'analgesia da agopuntura, come i peptidi oppioidi (recettori μ , δ e κ), il glutammato (recettori NMDA e AMPA / KA), 5-idrossitriptamina, e colecistochinina (CCK). Tra questi, i peptidi oppioidi e i loro recettori nel pathway Arc-PAG-NRM-corno dorsale del midollo spinale, svolgono un ruolo centrale nella mediazione dell'analgesia con agopuntura. Come visto prima, il rilascio di peptidi oppioidi indotto dall'elettroagopuntura è dipendente dalla frequenza. La CCK antagonizza l'analgesia da agopuntura. Le differenze individuali dell'analgesia da agopuntura sono associate a fattori genetici e alla densità dei recettori CCK. Le regioni del cervello associate con analgesia da

agopuntura, identificate in esperimenti su animali, sono state confermate e ulteriormente esplorate nel cervello umano per mezzo di imaging funzionale (Zhi-Qi Zhao, 2008).

Il limite di questa metodologia (oltre alla fondamentale collaborazione del paziente, il quale deve accettare questa metodica, superare le diffidenze, sopportare i fastidi iniziali della stimolazione, sopportare la posizione coatta durante tutto il periodo della stimolazione) risiede nel fatto che necessitano operatori con una certa esperienza, in quanto, al di là delle citate differenze genetiche individuali, il risultato analgesico è spesso operatore-dipendente, per cui occorre una adeguata formazione prima in senso teorico (tramite scuole di MTC), quindi pratica pre- e postoperatoria. Tuttavia, questa necessaria pratica non sempre è facile da attuare, poiché questa metodica, per essere eseguita, deve essere necessariamente prevista nei protocolli operativi dei reparti, in quanto i tempi richiesti per una stimolazione preoperatoria (20-30') e per una analgesia postoperatoria (altrettanto, nel caso in cui non si stata eseguita quella preoperatoria), non permettono alcuna "estemporaneità" del trattamento, ma questo deve essere inserito nei tempi della degenza pre- e postoperatoria. Allo stato attuale, tutto ciò limita l'utilizzo regolare di questa metodologia nei reparti ospedalieri, anche per motivi medico-legali. In ogni caso, essa ci è molto utile, in quanto ci fornisce i principi energetici su cui si basa la metodologia dei patch analgici utilizzati nel presente studio (che può rappresentare una valida alternativa),

nella speranza che una sua standardizzazione futura ne permetta un utilizzo regolare nei reparti ospedalieri.

4.2 Patch elettromagnetici

Il dispositivo antalgico è costituito da una coppia di cerotti, un cerotto marrone (polo negativo) ed un cerotto bianco (polo positivo) ed insieme costituiscono un dipolo elettrico. Tale dispositivo sfrutta i punti ed i principi della Medicina Tradizionale Cinese.

Questi cerotti sono composti da un adesivo ipoallergenico non condizionabile da grassi e impurità corporei e sfruttano le nanotecnologie. Contengono una mistura costituita da aminoacidi, acqua, zuccheri, ossigeno e sostanze organiche, applicata a uno strato di poliestere e sigillata in un involucro di polimero. Questi patch sono composti da nanocristalli di quarzo di silicio tetraedici, assemblati e posizionati con estrema precisione in una soluzione di aminoacidi (*cristalli biomolecolari nano-strutturati*).

Questi dispositivi sono stati oggetto di studi condotti su cavalli. In un recente studio (DeRock et al, 2011), 137 su 138 cavalli con dolore alla schiena da lieve a grave hanno risposto positivamente ed hanno mostrato sollievo costante. L'obiettivo principale di questo studio è stato di quantificare l'efficacia dei patch nel sollievo dal dolore, mediante l'utilizzazione della termografia a infrarossi. Misurazioni termiche e di imaging sono stati integrati con valutazioni mediante palpazione eseguita

dal veterinario. La facilità con cui gli animali riuscivano a svolgere delle normali attività è stato anche considerato come uno dei risultati di misurazione. L'analisi statistica dei dati di immagini termiche a infrarossi e delle palpazioni del veterinario hanno rivelato un effetto altamente significativa ($p < 0,0001$) dovuto all'applicazione dei cerotti nelle aree interessate (dolorose), in tutti i cavalli, con una potenza statistica del 100%. Sulla base di questi risultati, i dati hanno rivelato chiaramente che questi patch producono nei cavalli un effetto di raffreddamento altamente significativo (riduzione del dolore) nelle zone colpite dal dolore.

In un altro studio su volontari (Nazeran and Haltiwanger, 2011), è stato utilizzato un Electro-Acuscope per misurare la conduzione nervosa tra due elettrodi, come misura quantitativa del dolore. Misura qualitativa della gravità del dolore è stata valutata utilizzando una scala visiva di valutazione (VAS). I dati sono stati raccolti da una coorte di 30 volontari: sono stati analizzati 14 femmine e 16 maschi, con età dai 26 ai 72 anni, con una serie di dolori neuromuscolari, quali artrite, dolori della schiena bassa, collo, spalla, sciatico, dolori relativi a sport, da incidente auto-correlati, dolore scapolare e del ginocchio; il mal di schiena era il dolore più diffuso. L'ipotesi da testare è stata che questi cerotti riducono in misura quantitativa e qualitativa il dolore neuromuscolare. I risultati hanno mostrato che c'era una riduzione post-applicazione altamente significativa ($p < 0,001$) sia della valutazione tramite elettro-Acuscope che della VAS dei cerotti rispetto ai corrispondenti valori pre-applicazione di questi patch.

Cap. 5 – Utilizzo dei patch elettromagnetici nella terapia del dolore post-operatorio

5.1 Materiali e metodi

5.1.1 Valutazione del dolore

Per valutare l'efficacia della terapia è indispensabile procedere sistematicamente alla misura, sia qualitativa che quantitativa, del dolore. La valutazione qualitativa comprende tipo e sede del dolore (ferita chirurgica, zona distante dalla ferita, dolore diffuso).

Il dolore è uno dei parametri vitali e come tale deve essere considerato, al pari di frequenza cardiaca, pressione arteriosa, temperatura e diuresi. Quindi dovrebbe essere periodicamente misurato e trascritto in diaria. Ad esempio, è previsto, da indicazioni del Piano Sanitario della Regione Toscana, nel progetto speciale “Il controllo del dolore diritto del cittadino”, che in tutti gli ospedali della Regione Toscana, l'intensità del dolore venga valutata dagli infermieri dei reparti almeno tre volte al giorno (Cotugno et al, 2008). Il periodo postoperatorio può prevedere la necessità di valutazioni più ristrette nel tempo, infatti nei pazienti ricoverati nei reparti chirurgici e traumatologici, il dolore deve essere misurato frequentemente per ottimizzare il trattamento (Bodian et al, 2001).

A tale scopo, occorre utilizzare scale specifiche, semplici ed unidimensionali (Savoia et al, 2002), come ad esempio: Visual Analogical Scale (VAS), Scala Numerica (NRS), Scala Verbale Semplice (SVS).

Per il presente studio, è stata utilizzata la SVS la quale si avvale di 5 livelli ai quali è associata la descrizione dell'intensità del dolore come segue:

0 – dolore assente

1 – dolore lieve

2 – dolore moderato

3 – dolore forte

4 – dolore atroce

Il paziente definisce il dolore verbalmente utilizzando l'aggettivo che ritiene più appropriato su una serie proposta. Questa scala è spesso utilizzata nei pazienti anziani o con deficit cognitivo ed al pronto soccorso.

Allo stato attuale delle conoscenze non esiste alcuna terapia che possa abolire completamente il dolore, per cui un obiettivo ragionevole dell'analgia postoperatoria è quello di ridurre l'intensità del dolore fino ad ottenere un valore VAS < 30 o SVS 1-2.

5.1.2 Campione

Lo studio è stato condotto su pazienti del reparto di Chirurgia Generale del Presidio Ospedaliero di Vittoria (ASP 7 Ragusa). Inizialmente, è stata rilevata, previo consenso, la percezione del dolore postoperatorio, mediante l'utilizzo di una Scala Verbale Semplice (SVS), su 96 pazienti:

- 26 pazienti operati di ernia inguinale (uomini, età media 61 anni)
- 46 pazienti operati di colecistectomia in VLS (36 donne, età media 53 anni, e 10 uomini, età media 65 anni)
- 8 neoformazioni colon (6 donne, età media 63 anni, e 2 uomini, età media 79 anni)
- 8 tiroidectomie (donne, età media 56 anni)
- 8 laparoccele (4 donne, età media 65 anni, e 4 uomini, età media 45 anni)

Questo gruppo, utilizzato come gruppo di controllo, presentava un livello di scolarizzazione bassa per il 60% (licenza elementare o media inferiore) e medio-alta per il 40% (diploma media superiore o laurea)

La valutazione del dolore postoperatorio percepito, è stata fatta per il periodo della degenza ospedaliera, specificando se avessero o meno fatto ricorso a farmaci antalgici durante la degenza stessa.

La stessa valutazione è stata poi eseguita anche su coloro i quali hanno accettato di sottoporsi a trattamento antalgico non farmacologico. Per motivi contingenti al reparto ospedaliero sede dello studio, alcune patologie trattate (nella fattispecie, neoformazioni del colon e tiroidectomie, laparoccele) sono drasticamente diminuite di numero, rendendo di fatto impossibile uno studio comparativo per tali patologie. Per tale ragione, lo studio si è concentrato sul dolore postoperatorio in colecistectomie in VLS ed ernie inguinali, su 108 pazienti:

- 45 pazienti operati di ernia inguinale (uomini, età media 63 anni)

- 53 pazienti operati di colecistectomia in VLS (48 donne, età media 55 anni, 15 uomini, età media 62 anni)

Questo gruppo, utilizzato come gruppo di studio, presentava un livello di scolarizzazione bassa per il 57% (licenza elementare o media inferiore) e medio-alta per il 43% (diploma media superiore o laurea)

5.1.3 Trattamento antalgico non farmacologico

Per ciò che riguarda il trattamento antalgico non farmacologico, partendo dai principi dell'analgia da agopuntura, precedentemente descritti, è stato utilizzato un trattamento antalgico mediante l'utilizzo di patch elettromagnetici, dispositivi antalgici che riflettono l'emissione elettromagnetica dell'organismo, registrati come dispositivi medici, applicabili come cerotti cutanei.

L'obiettivo minimo dell'applicazione dei patch è stato fissato in una riduzione del dolore percepito per lo meno del 50%, fermo restando che il dolore residuo percepito doveva essere in ogni caso definito come "tranquillamente sopportabile". Dolori residui al di sopra di questa percezione decretavano un risultato del patch definito come non soddisfacente. Questi cerotti usano la radiazione infrarossa ad ampio spettro, emessa dal corpo umano, come sorgente d'energia che attiva i nanocristalli all'interno dei cerotti, i quali agiscono da antenne molecolari e centri di trasmissione d'informazioni non chimiche. Quando ricevono gli infrarossi dal corpo, i cristalli entrano in vibrazione e di conseguenza mettono gli

aminoacidi in rotazione. Questa rotazione rimanda al corpo un'onda che agisce sui meridiani liberando il flusso bio-energetico del meridiano interessato e dell'organo collegato, riallineando le frequenze allo stato originario di benessere; allo stesso modo, l'azione dei cerotti si può esplicare non solo su punti di meridiani, ma anche sui punti Ashi (punti dolenti locali). Secondo la Medicina Tradizionale Cinese, l'energia (tramite vasi energetici) scorre su diversi strati del nostro corpo, dalla superficie alle zone più interne, cambiando la qualità dell'energia a seconda dello strato: la superficie corporea è percorsa da energia Yang (energia ancestrale, energia Oè, cioè difensiva), mentre l'energia più interna (sangue) è Yin. Lo scopo del posizionamento della coppia di cerotti è quello di ristabilire un equilibrio energetico, laddove un evento patologico ha determinato uno squilibrio, con conseguente comparsa della sintomatologia dolorosa. Il dipolo elettrico rappresentato dai cerotti ricrea il continuum energetico, attenuando (o facendo sparire) il dolore nella zona già in pochi secondi, senza l'utilizzo di alcun farmaco o sostanza chimica.

Questi cerotti sono prodotti presso impianti registrati presso la FDA, *Food and Drug Administration*, che soddisfano i requisiti GMP (*Good Manufacturing Practice*, cioè sono garantiti sotto l'aspetto di fabbricazione) e QSR (*Quality System Regulation*, cioè sono certificati secondo un sistema di qualità equiparabile al nostro ISO 13485). Non contengono magneti, batterie, rame o metalli nocivi. I cerotti non sono un sistema di infusione transdermico, cioè non trasmettono alcun componente chimico al corpo

umano e, per questo motivo, non è strettamente necessaria l'applicazione cutanea, esplicando la loro funzione anche se fra i cerotti e la cute vengono frapposti materiali (magliette, garze...).

Per le caratteristiche di questi dispositivi, allo stato attuale, non sono conosciuti significativi effetti avversi o collaterali, effetti da sovradosaggio o da impropria applicazione, interazioni con farmaci o con qualsiasi altra terapia, rendendo di fatto sicura anche l'applicazione senza dover dare spiegazione degli effetti attesi, in modo da abbattere quanto più possibile l'effetto placebo. Tutti i componenti attivi fanno parte della lista 21 CFR (*Code of Federal Regulations*, Codice di Regolamentazione Federale) di sostanze ammesse dal *Food and Drug Administration* e sono garantiti come innocui per la salute. Tali dispositivi sono certificati come Dispositivi Medici dall'Unione Europea e certificati in Italia dal Ministero della Salute con il numero di registrazione progressiva 215027.

L'applicazione di questo dispositivo deve essere fatta a paziente idratato (il paziente deve bere circa mezzo litro d'acqua prima dell'applicazione, a meno che non sia in idratazione infusioneale), dopo di che deve continuare ad idratarsi bene durante la giornata. All'atto dell'applicazione, il paziente non deve avere indosso telefoni cellulari o orologi al quarzo (dopo l'avvenuto effetto analgesico, il paziente non è più tenuto a queste restrizioni).

L'applicazione può essere fatta secondo diverse modalità, o su punti dei meridiani o su punti fuori meridiano. Per ciò che riguarda l'applicazione su punti dei meridiani, si utilizzano schemi diversi in base al tipo di effetto

ricercato (azione su lombalgia, sciatalgia, cefalea...). Riguardo invece al dolore postoperatorio, oggetto del presente studio, si utilizzano i punti Ashi, cioè i punti dolorosi, anche fuori meridiano, posizionando il cerotto marrone sul punto del dolore, mentre il bianco va applicato seguendo la cosiddetta “regola dell’orologio”, cioè posizionandolo a ore 12, 3, 6, 9 rispetto al cerotto marrone (a circa 10-15 cm), e valutando con quale posizione dei cerotti si ottiene la migliore riduzione del dolore. Il cerotto bianco (in alternativa alla regola dell’orologio) può anche essere posizionato sul punto opposto rispetto al cerotto marrone, soprattutto negli arti (ad esempio, in caso di epicondilite, si può piazzare il cerotto marrone in posizione mediale ed il cerotto bianco in posizione laterale). Oltre a ciò, possiamo utilizzare insieme i punti Ashi ed i punti su meridiano, ponendo il cerotto bianco sul punto 17 VC (sulla linea sternale, poco sopra il processo xifoideo) almeno 1 minuto prima di mettere il cerotto marrone sul punto Ashi del dolore. Si possono applicare più coppie di cerotti contemporaneamente (anche 2-3 coppie). E’ sempre opportuno verificare, dopo qualche minuto dalla comparsa di una soddisfacente analgesia, la persistenza dell’effetto analgesico, poiché può verificarsi uno “spostamento” del punto focale dolente, per cui può necessitare un riposizionamento della coppia di cerotti.

5.2 Risultati

Gruppo di controllo: 72 persone, 26 operati di ernia inguinale (maschi, età media 61 anni), 46 operati di colecistectomia in VLS (36 donne, età media 53 anni e 10 uomini, età media 65 anni).

Livello di scolarizzazione bassa per il 60% (licenza elementare o media inferiore) e medio-alta per il 40% (diploma media superiore o laurea)

Gruppo di studio: 108 persone, 45 operati di ernia inguinale (maschi, età media 63 anni), 53 operati di colecistectomia in VLS (48 donne, età media 55 anni e 15 uomini, età media 62 anni).

Livello di scolarizzazione bassa per il 57% (licenza elementare o media inferiore) e medio-alta per il 43% (diploma media superiore o laurea)

Di seguito le rilevazioni effettuate sul gruppo di controllo. Riguardo la voce “Ricorso all’antidolorifico”, essa indica il numero delle somministrazioni di antidolorifico, non quello dei pazienti a cui è stato somministrato (ad esempio, 7 somministrazioni può anche voler dire che, nelle giornate di ricovero, 5 pazienti hanno fatto uso di antidolorifico, di cui 2 pazienti 2 volte).

Rilevazione dolore gruppo di controllo, operati di ernia inguinale (n.26)

Livello dolore	1° giorno	2° giorno
Insopportabile	3	
Grave	2	
Moderato	13	11
Lieve	8	11
Assente		4

Ricordo all'antidolorifico: 8 somministrazioni

Somministrazione di antidolorifico rispetto ai casi totali: 30.8 %

Rilevazione dolore gruppo di controllo, operati di colecistectomia in VLS, donne (n.36)

Livello dolore	1° giorno	2° giorno	3° giorno	4° giorno
Insopportabile	4	2	2	
Grave	2	7		
Moderato	11	6		
Lieve	19	17	9	2
Assente		4	6	6

Ricorso all'antidolorifico: 16 somministrazioni

Somministrazione di antidolorifico rispetto ai casi totali: 44.4 %

Rilevazione dolore gruppo di controllo, operati di colecistectomia in VLS, uomini (n.10)

Livello dolore	1° giorno	2° giorno	3° giorno	4° giorno
Insopportabile				
Grave	2			
Moderato	3	6		
Lieve	5	3	4	2
Assente		1	2	

Ricorso all'antidolorifico: 7 somministrazioni

Somministrazione di antidolorifico rispetto ai casi totali: 70 %

Di seguito le rilevazioni sul gruppo di studio. Riguardo la voce "Ricorso al patch", così come per la somministrazione dell'antidolorifico, essa indica il numero delle applicazioni del patch, non quello dei pazienti a cui è stato

applicato (ad esempio, 6 applicazioni può anche voler dire che, nelle giornate di ricovero, 5 pazienti hanno fatto uso del patch, di cui 1 paziente 2 volte). Riguardo la voce “Ricorso all’antidolorifico”, con le stesse modalità descritte prima, essa indica il numero delle somministrazioni di antidolorifico fatte nonostante l’applicazione del patch, cioè indica quindi il numero di volte in cui il patch non è stato efficace (nessuna riduzione del dolore) o la cui efficacia non è stata soddisfacente (riduzione del dolore minima).

Rilevazione dolore gruppo di studio, operati di ernia inguinale (n.45)

Livello dolore	1° giorno	2° giorno	3° giorno
Insopportabile	4		
Grave	2	1	
Moderato	24	19	
Lieve	15	18	1
Assente		7	

Ricorso al patch: 28 pazienti

Ricorso all’antidolorifico: 6 somministrazioni (percentuale di successo del patch: 78.6 %)

Somministrazione di antidolorifico rispetto ai casi totali: 13.3 %

Rilevazione dolore gruppo di studio, operati di colecistectomia in VLS, donne (n.48)

Livello dolore	1° giorno	2° giorno	3° giorno	4° giorno
Insopportabile	5	3	2	
Grave	4	9	1	
Moderato	15	9	1	
Lieve	24	22	11	3
Assente		5	8	8

Ricorso al patch: 22 pazienti

Ricorso all’antidolorifico: 6 somministrazioni (percentuale di successo del patch: 72.7 %)

Somministrazione di antidolorifico rispetto ai casi totali: 12.5 %

Rilevazione dolore gruppo di studio, operati di colecistectomia in VLS, uomini (n.15)

Livello dolore	1° giorno	2° giorno	3° giorno	4° giorno
Insopportabile				
Grave	3			
Moderato	5	5	1	
Lieve	7	8	5	2
Assente		2	4	1

Ricorso al patch: 8 pazienti

Ricorso all'antidolorifico: 2 somministrazioni (percentuale di successo del patch: 75.0 %)

Somministrazione di antidolorifico rispetto ai casi totali: 13.3 %

5.3 Discussione

Lo studio, condotto presso il reparto di Chirurgia Generale del Presidio ospedaliero di Vittoria, ASP 7 Ragusa, era indirizzato inizialmente verso il dolore postoperatorio di alcune tipologie di interventi (colecistectomie, ernie inguinali, neoformazioni del colon, tiroidectomie), ma, a causa di eventi contingenti del reparto di cui sopra, alcune patologie trattate (nella fattispecie, neoformazioni del colon e tiroidectomie) sono drasticamente diminuite di numero, rendendo di fatto impossibile uno studio comparativo. Per tale ragione, lo studio si è concentrato sul dolore postoperatorio in colecistectomie in VLS ed ernioplastiche inguinali, interventi che hanno mantenuto un numero elevato di casi.

I dati in letteratura mostrano come l'utilizzo dell'agopuntura porti dei risultati apprezzabili in termini di analgesia, di mancanza di effetti avversi o collaterali, laddove però questa pratica sia autorizzata e quindi

standardizzata, sia per motivi strettamente pratici ed organizzativi (coordinamento dei tempi dell'analgia agopunturale con i tempi di reparto) che, ovviamente, per motivi medico-legali. L'utilizzo dei patch, invece, visti i brevi tempi di applicazione, non richiede alcuno sforzo organizzativo, ed inoltre, essendo registrato come dispositivo medico, non occorre nessun consenso particolare o dedicato da parte del paziente.

Partendo da studi effettuati su animali (DeRock, 2011), i cui risultati sono evidentemente scevri da effetto placebo, e su volontari (Nazeran and Haltiwanger, 2011), sono quindi stati usati questi dispositivi per valutare l'effetto antalgico ottenibile dalla loro semplice apposizione.

Sfruttando le caratteristiche di questi dispositivi (assenza di effetti avversi o collaterali o interazioni conosciuti, facilità ed immediatezza delle applicazioni, estrema rapidità dell'effetto antalgico), spesso è stato possibile applicarli senza dover spiegare la loro vera natura (potendo apparire come una semplice medicazione), non creando quindi né attese né diffidenze.

Altro vantaggio dei patch risiede nella possibilità di evitare, o, quanto meno, ridurre molto, applicazioni inutili. Inizialmente, infatti, il patch veniva applicato utilizzando direttamente il suo adesivo; nel caso in cui si rendeva necessario uno spostamento dei patch, la successiva tenuta dell'adesivo del patch era notevolmente diminuita: alla fine delle prove, se non si era riuscito ad ottenere un apprezzabile risultato antalgico, il patch stesso non era più riutilizzabile, in quanto non aderiva più. Per tale motivo, si è pensato di posizionare inizialmente i patch (in attesa di stabilire la loro posizione

definitiva) con del cerotto ipoallergico, senza utilizzare l'adesivo proprio dei patch (non essendo dei cerotti transdermici e non essendo necessario il contatto cutaneo, non veniva tolta la protezione dell'adesivo). Soltanto nel momento in cui veniva stabilita la posizione antalgica più efficace, veniva fissato col suo adesivo. Al contrario, se non si riusciva ad ottenere un soddisfacente risultato antalgico, il patch era in ogni caso riutilizzabile, in quanto il suo potere adesivo risultava integro e l'applicazione temporanea non diminuiva la sua efficacia elettromagnetica. Dal punto di vista economico, questo rappresenta un indubbio vantaggio, in quanto, se un farmaco somministrato non risulta efficace, in ogni caso rappresenta un costo (in questo caso non produttivo) per l'azienda. Una oculata gestione dei cerotti, invece, permette un loro utilizzo solo quando essi siano efficaci, con un rapporto costo-beneficio ottimale.

Il costo di tali dispositivi si aggira, come acquisto da parte di un privato, intorno a 3 euro per ogni coppia di cerotti utilizzata, mentre l'utilizzo dell'antidolorifico, considerato anche il costo della siringa e della soluzione fisiologica, comporta una spesa che si aggira intorno a 2 euro. Ad una prima considerazione apparirebbe antieconomico l'utilizzo dei patch, ma bisogna considerare che il costo di antidolorifico, siringa e soluzione fisiologica si riferisce a ciò che paga una azienda sanitaria, mentre il costo riportato dei patch si riferisce a ciò che paga un privato, non essendo questi prodotti oggetto, allo stato attuale, di acquisto da parte di aziende sanitarie, i cui quantitativi di acquisto dovrebbero permettere di avere prezzi di acquisto

ben diversi rispetto ad un privato, oltre a considerare che, come riportato prima, una oculata gestione dei patch permette un utilizzo senza sprechi ed anche questo va posto nella bilancia della considerazione economica.

Altro punto riscontrato a favore dei patch è la caratteristica della immediatezza dell'effetto antalgico, potendo registrare un chiaro effetto antalgico già dopo soli 20-30 secondi dall'applicazione dei dispositivi, procurando quindi un sollievo quasi istantaneo. Altamente utile risulta il fatto di non essere necessario il contatto cutaneo, ma di poter agire anche se applicato sopra un indumento o sopra una medicazione (sempre sulla perpendicolare della zona dolente), rendendo semplice l'applicazione anche in punti coperti da garze o altre medicazioni.

Un'ultima considerazione riguarda l'utilizzo che è stato fatto in reparto di questi dispositivi, al di fuori del presente studio. Più volte, infatti, sono stati applicati dei patch a soggetti che, per conosciute allergie agli antidolorifici, non potevano sedare il dolore farmacologicamente, traendone beneficio.

BIBLIOGRAFIA

- Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angelillo IF, Mosteller F. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg.* 1998 Mar; 86(3):598-612.
- Beehcer HK. The powerful placebo. *J Am Med Assoc.* 1955 Dec 24; 159(17):1602-6.
- Bodian CA, Freedman G, Hossain S, Eisenkraft JB, Beilin Y. The visual analog scale for pain: clinical significance in postoperative patients. *Anesthesiology.* 2001 Dec; 95(6):1356-61.
- Bossy J. Le basi neuroanatomiche della riflessoterapia. Ed. Marrapese, Roma, 1977; 30-55.
- Boureau F, Lazhores Y. Acupuncture et douleur. *Douleur Actuelle,* 1988 Sept; 1-12.
- Cheng RS, Pomeranz B. Electroacupuncture analgesia could be mediated by at least two pain-relieving mechanisms; endorphin and non-endorphin systems. *Life Sci.* 1979 Dec 3; 25(23):1957-62.
- Cohen S, Misha H. Acupuncture AIDS and natural healing. The S. Francisco AIDS Alternative AIDS Project. Quan Yin Publications, S. Francisco, 1986; 1-200.
- Cotugno G, Dal Dosso M, Fabbrucci P, Lumini E, Paolicchi A, Pippa P, Rutili A, Veneziani A. Il trattamento del dolore acuto post-operatorio in chirurgia – Valutazione e monitoraggio del dolore. La lotta al dolore – supplemento di *Toscana Medica.* 2008; Feb n. 2.
- Demo W, Shimin Y, Wen Liu X, Zonglian H. A study of the receptive field of points on the relationship between the careteristic of needing sensation on the group afferente fibres. *National Symposia of Acupuncture and Moxibustion and Acupuncture Anaesthesia,* Bei Jing, 1985; 20-5.
- DeRock L, Clark D, Nazeran H. Infrared Thermal Imaging Quantifies the Efficacy of IceWave® Patches in Musculoskeletal Pain Relief in Horses. *J Am Holistic Bet Med Ass.* 2001; 30(1).
- Di Stanislao C, Del Duca R, Di Pasquale C, Trapasso T. Cefalea tensiva: inquadramento e terapia su 25 casi. *Riv It Agopunt.* 1998; 91:41-51.
- Dowson DI, Lewith GT, Machin D. The effects of acupuncture versus placebo in the treatment of headache. *Pain.* 1985 Jan; 21(1):35-42.

- Goldstein A, Hilgard ER. Failure of the opiate antagonist naloxone to modify hypnotic analgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975 Jun; 72(6):2041-3.
- Han JS, Terenius L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1982; 22:193-220.
- Nazeran H, Haltiwanger E. Nanoscale wearable devices reduce qualitative and quantitative measures of neuromuscular pain. *Int J Medical Implants and Devices*. 2011; 5(2).
- Ionescu-Tergoviste C. The treatment of peripheral polyneurites by electroacupuncture. *A.J.A.* 1981; 9(4): 303-310.
- Karavis M. Teorie neuronali dell'agopuntura. *Yi Dao Za Zhi*, 1995; 4: 3-4.
- Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain*. 1997 Nov; 73(2):123-39.
- Lewith GT, Machin D. On the evaluation of the clinical effects of acupuncture. *Pain*. 1983 Jun; 16(2):111-27.
- Liguori A. Rilascio differenziato di encefalina e dinorfina nel sistema nervoso centrale mediante elettroagopuntura a bassa ed alta frequenza, O. MTC. 1997; 13(4): 467-486.
- Lomuscio A, Di Stanislao C. 37 casi di osteartrosi con intolleranza ai FANS, trattati secondo i principi della MTC versus Nimesulide. *Riv It Agopunt*. 1999; 94: 49-50.
- Lung CH, Sun AC, Tsao CJ, et al. An observation of the humoral factor in acupuncture analgesia in rats. *Am J Chin Med*. 1980; 2: 203-05.
- Mendelson G, Vett GA. Efficacità de l'acupuncture, lettere. *JAMA*. 1982; Jan144: 104-110.
- Nasta P, Carosi G, Perini S. et al. Controllo del dolore nella neuropatia periferica sensitivo motoria del paziente con infezione HIV: efficacia del trattamento con agopuntura e moxibustione versus amitriptilina. *Riv It Agopunt*. 1999; 94: 77-86.
- Nguyen VN, Mai VD, Lanza U. Theorie et pratique de l'analgesie par acupuncture. Ed. Socedim, Marseille, 1984; 885-890.
- Niasheng M, Zhaohong Z, Rui W. La correlazione fra metamero nervosi ed agopunti. *Medicina Naturale*, 1999 Nov 6; 60-63.
- Perini S. Agopuntura e tecniche complementari in Medicina dello Sport. Ed. Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 2001; 121-125.
- Romoli M, Giovananza P, Masserano G. et al. Progetto di ricerca internazionale sull'efficacia dell'agopuntura nella spalla dolorosa. *Riv It Agopunt*. 1998; 91: 19-20.
- Savoia G, Ambrosio F, Paoletti F, et al. And SIAARTI Study Group for Acute/Chronic Pain. SIAARTI recommendations for the

treatment of postoperative pain. *Minerva Anesthesiol.* 2002 Oct; 68(10):735-50.

- Sjölund BH, Eriksson MB. The influence of naloxone on analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. *Brain Res.* 1979 Sep 14; 173(2):295-301.
- Tiengo M. Il dolore. *Ricerca Roche, Monografia* 18. 1997 Dic; 10-15.
- Tiengo M, Benedetti C. *Fisiopatologia e terapia del dolore.* Ed. Masson, Milano. 1996; 536-38.
- van den Bosch JE, Bonsel GJ, Moons KG, Kalkman CJ. Effect of postoperative experiences on willingness to pay to avoid postoperative pain, nausea, and vomiting. *Anesthesiology.* 2006 May; 104(5):1033-9.
- Vibes J. Vers une meilleure définition du point d'acupuncture: le fibres A denta seraient-elles le support essentiel du phénomène? *Revue l'Acupuncture.* 1990; 103: 4-7.
- Yamamura Y, Tabosa A, Mello LE, Ishida A, Guimarães CM. Neurophysiological basis of acupuncture. *Rev Assoc Med Bras.* 1995 Jul-Aug; 41(4):305-10.
- Zampini L, Caselli A, Cargnel A, Osio M, Gatto R. Trattamento del dolore nelle neuropatie periferiche HIV correlate. *Riv It Agopunt.* 1999; 94: 101-07.
- Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol.* 2008 Aug; 85(4):355-75.