

La terapia del dolore in ortopedia e traumatologia: dalle linee guida all'approccio per paradigmi

Pain therapy in orthopedics and traumatology: from the guidelines to the approach for paradigms

Luigi Molfetta¹, Diego Fornasari²

¹ Dipartimento DISC, Centro di Ricerca su Osteoporosi e Patologia Osteoarticolare, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche, Università di Genova; ² Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Scuola di Specializzazione in Farmacologia e Tossicologia Clinica, Università degli Studi di Milano "La Statale"

Riassunto

Il dolore domina il quadro clinico di tutte le malattie di interesse ortopedico, assumendo talvolta una connotazione patognomica, come l'allodinia nella CRPS type 1. L'anamnesi completa e la semeiotica clinica facilitano il percorso diagnostico-differenziale orientato alla terapia specifica, sempre con l'attenzione al singolo paziente. L'approccio alla terapia richiede una definizione metodologica generale, entro la quale contestualizzare il singolo paziente in occasione del consulto specialistico, circa il suo profilo polipatologico e politerapico. La complessità del dolore soprattutto cronico rende difficile realizzare degli algoritmi che schematizzino, incasellino il dolore privandolo della necessaria aderenza al singolo paziente, oltre che alla singola patologia. Il Paradigma invece è uno strumento concettuale che contribuisce a dare forma unitaria a dati o risultati clinici, siano essi noti oppure ancora aperti a nuove soluzioni.

Il dolore deve essere identificato per la sua intensità per scegliere il farmaco specifico, ma occorre altresì considerare che una stessa malattia può manifestarsi con dolori "diversi" o con caratteristiche differenti in riferimento al presente storico della valutazione.

La terapia del dolore non viene scelta secondo una mera sequenza temporale di diverse classi di analgesici, ma secondo un'aderenza alla complessità del paziente. Gli oppiacei, ad esempio, non diventano necessariamente la terza scelta prescrittiva, dopo paracetamolo e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), ma a volte possono diventare la prima scelta, tenendo conto dell'intensità del dolore stesso, di tutte le terapie per le comorbidità e dello stato generale.

Parole chiave: dolore osteoarticolare, terapia, paradigma, oppiacei

Summary

Pain dominates the clinic of all osteoarticular pathologies, sometimes assuming a pathognomonic connotation (allodynia in CRPS type 1); the anamnestic profile and clinical semiotics facilitate the diagnostic-differential path oriented towards specific therapy, always with attention to the individual patient, especially regarding his polypathological and polytherapeutic profile. The Guidelines remain the main reference, as they are the result of the most up-to-date scientific research; however, an original approach to pain therapy is needed which, in our opinion, should be done for Paradigms, through a conceptual tool that helps to give a unified form to data or clinical results, whether they are known or still open to new solutions. The paradigm may be the most appropriate path for a better understanding of pain which cannot be schematized in all its components, being able to

Ricevuto: 16 novembre 2022
Accettato: 15 dicembre 2022

Corrispondenza

Luigi Molfetta

Dipartimento DISC, Centro di Ricerca su Osteoporosi e Patologia Osteoarticolare, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche, Università di Genova

E-mail: lmolfetta@libero.it

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Molfetta L, Fornasari D. La terapia del dolore in ortopedia e traumatologia: dalle linee guida all'approccio per paradigmi. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2022;48:214-224; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-N406>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

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

involve different anatomical districts in terms of morphology, topographic anatomy and algogenic sources. Clinical reasoning must consider both the diseases through a specialist diagnostic-therapeutic pathway, and multimorbidity and polytherapy linked to the characteristics of the patients. Opiates, for example, do not necessarily become the third prescribing choice, after paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), but sometimes they can become the first choice, taking into account the intensity of the pain itself, of all therapies for comorbidities and general status.

Key words: osteoarticular pain, therapy, paradigm, opiates

Introduzione

Il dolore nelle patologie dell'apparato locomotore è un argomento complesso, nella sua definizione nosografica, dalla patogenesi alle scelte terapeutiche. Esso ha un impatto sulla salute personale, sull'attività lavorativa e/o sportiva, sulla complessiva vita di relazione, definendosi globalmente come problema biopsicosociale, con un notevole incremento dei costi assistenziali, diretti e indiretti ^{1,2}.

Tale complessità rende difficile realizzare degli algoritmi che schematizzino, incasellino il dolore privandolo della necessaria aderenza al singolo paziente oltre che alla singola patologia. Tale difficoltà emerge ancora più chiara considerando il profilo di sicurezza e tollerabilità dei farmaci.

Riferendoci alla specialità ortopedico-traumatologica, occorre anzitutto separare il mondo del dolore osteo-articolare, riferendolo all'ortopedia, alla traumatologia e post-operatorio delle due branche stesse, differenziandolo dal campo reumatologico, dove esso presenta specifiche peculiarità ³. Il paziente ortopedico-reumatologico oncologico graviterà nell'orbita oncologica.

Il dolore domina il quadro clinico di quasi tutte le patologie, assumendo talvolta una connotazione patognomonica (ad es. l'allodinia nella CRPS tipo 1); il profilo anamnestico e la semeiotica clinica facilitano il percorso diagnostico-differenziale orientato alla terapia specifica, sempre con l'attenzione al singolo paziente, sia esso giovane, adulto o vecchio.

L'approccio alla terapia richiede una definizione metodologica generale, entro la quale contestualizzare poi il singolo paziente in occasione del consulto specialistico circa il suo profilo polipatologico e politerapico.

Inoltre, il dolore deve essere identificato non solo per la sua intensità con la scala numerica per poter scegliere il farmaco specifico, ma occorre considerare che una stessa malattia può manifestarsi con dolori "diversi" o con caratteristiche differenti in riferimento al presente storico della valutazione.

Le Linee Guida sul dolore restano il principale riferimento culturale, essendo esse il frutto della ricerca scientifica più aggiornata. Tuttavia, l'approfondimento dello studio rende necessario un approccio originale alla terapia del dolore osteoarticolare che a nostro avviso va fatto per paradigmi,

ossia mediante uno strumento concettuale che contribuisca a dare forma unitaria a dati o risultati clinici, siano essi noti oppure ancora aperti a nuove soluzioni.

Classificazione del dolore

Il dolore è un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata a un danno tissutale effettivo o potenziale. Esso come manifestazione nocicettiva è un fenomeno fisiologico che avverte i soggetti circa la reale o potenziale esposizione a un'energia vulnerante, sia meccanica (l'impatto di un corpo in movimento), termica (applicazione di temperatura molto alta o bassa) o chimica (pH basso o alto) ⁴.

Si definisce dolore *cronico* quando persiste oltre il normale tempo di guarigione e quindi privo della funzione di avvertimento acuto della nocicezione fisiologica ⁵.

La cronicizzazione è un processo complesso, correlato a uno squilibrio fra amplificazione e inibizione del dolore, con fenomeni di sensibilizzazione centrale e periferica. In Italia il dolore cronico si stima colpisca circa il 28% della popolazione ^{6,7}.

Il dolore viene definito dal punto di vista eziopatogenetico, *nocicettivo, neuropatico, misto, nociplastico*, quest'ultimo (ad es. fibromialgico) senza la presenza dell'infiammazione o senza danni neuronali, ma in presenza probabilmente di meccanismi centrali di sensibilizzazione. L'ortopedico può dover fronteggiare vari tipi di dolore di differente origine.

Dolore nocicettivo: il dolore meccanico articolare (soprattutto dell'anca e del ginocchio) non si associa sempre a un quadro infiammatorio. Il danno artrosico interessa l'unità osteocondrale, ossia la cartilagine e l'osso subcondrale innervato da fibre nocicettive, fonte di dolore non per sensibilizzazione periferica come il dolore infiammatorio e pertanto poco sensibile ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) ⁸. Oppure possono presentarsi patologie con un dolore di origine neuropatica.

Dolore neuropatico: consegue a una lesione o a una malattia del sistema somato-sensoriale, periferico o centrale e di differente origine: traumatica (lesione del nervo), infettiva (nevralgia post-erpetica, borreliosi), metabolica (neuropatia diabetica), vascolare (ictus), neoplastica (compressione del tumore), immunologica (sclerosi multipla),

tossica (neuropatia chemioterapica), genetica (neuropatia di Fabry) o sconosciuta (neuropatie idiopatiche).

Dolore nociplastico: il dolore nociplastico è quel dolore che deriva da un malfunzionamento della nocicezione, in cui non vi è nessuna chiara evidenza di danno infiammatorio o di lesione dei neuroni, effettivo o potenziale. Il termine nociplastico sostituisce il termine “disfunzionale” sottolineando così l'importanza della neuroplasticità disadattiva, ossia la riorganizzazione funzionale e strutturale delle vie nocicettive, che perdono la capacità di modulare gli stimoli nocicettivi e diventano addirittura responsabili della loro genesi. Questo fenomeno è noto anche come *sensibilizzazione centrale*.

Dolore misto: non è un tipo di dolore, ma una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di dolore nocicettivo e di dolore neuropatico, come accade nelle lesioni neoplastiche dove vengono coinvolti i diversi tessuti nervosi e non⁹. Nel dolore nocicettivo infiammatorio i terminali periferici delle fibre nocicettive afferenti, somatiche e viscerali, appartengono a *neuroni ad alta soglia*, specializzati nella risposta a stimoli molto intensi; questi in presenza di infiammazione abbassano la soglia di attivazione con aumento dell'eccitabilità. Questo fenomeno si definisce di *sensibilizzazione periferica*, indotto da vari mediatori rilasciati dalle cellule immunitarie della flogosi che modificano i recettori e i canali della nocicezione. Gli impulsi che seguono le fibre mieliniche A-delta a trasmissione rapida conducono il “primo dolore” mentre le fibre amieliniche a conduzione lenta conducono il “secondo dolore”. Prostaglandine e citochine sono i mediatori più frequentemente coinvolti, contrastati da FANS e steroidi. L'aumento della soglia di eccitabilità causa *allodinia*, ossia un dolore intenso per un tocco lieve sulla cute di un distretto infiammato, oppure *iperalgisia* ossia l'amplificazione di un dolore preesistente. Quando si determina invece un precoce abbassamento della soglia spinale del dolore si parla di *sensibilizzazione spinale*, sia nel dolore acuto che nel cronico.

A differenza del dolore nocicettivo, il dolore neuropatico nasce da una sede ectopica all'interno del sistema somato-sensoriale, con sede variabile lungo la fibra, con un'esacerbazione dell'attività elettrica per una diminuzione dei canali del potassio, stabilizzanti la membrana plasmatica e la presenza di specifici canali del sodio voltaggio-dipendenti iperattivi, tipici della vita embrionale. Il sito ectopico genera dei potenziali d'azione ad alta frequenza che centripetamente stimolano la sinapsi successiva, con rilascio di grande quantità di neurotrasmettitori. Questo fenomeno a livello sinaptico dà origine alla cosiddetta *sovrappresione*, fino a 10 volte, del numero di canali del calcio di tipo N, normalmente responsabili per l'ingresso di calcio e il rilascio di glutammato, con conseguente enorme rilascio di glutammato e una trasmissione patologica di stimoli⁵.

Il blocco dell'attività dei canali del sodio voltaggio-dipendenti e il blocco dei canali del calcio di tipo N costituiscono le strategie farmacologiche di prima linea.

Quando un dolore periferico viene indotto da una qualsiasi causa si determina un rilascio massiccio di glutammato e altri neurotrasmettitori come l'ATP nella sinapsi spinale con una maggiore depolarizzazione postsinaptica. Questa depolarizzazione persistente rimuove il blocco Mg²⁺ voltaggio-dipendente dei recettori del glutammato NMDA, espressi nei neuroni di secondo ordine, estremamente permeabili agli ioni calcio. L'attivazione del recettore NMDA nel neurone spino-talamico ne abbassa la soglia di attivazione trasmettendo così più facilmente gli stimoli nocicettivi: questo fenomeno si definisce *sensibilizzazione centrale*, e accompagna sempre il dolore cronico. Il calcio, fungendo da secondo messaggero e attivando le chinasi, partecipa a fenomeni di rimodellamento patologico della sinapsi e del neurone spino-talamico. Nel dolore cronico la sinapsi spinale rappresenta un obiettivo farmacologico primario per ridurre la trasmissione nocicettiva e limitare i fenomeni di plasticità sinaptica che peggiorano lo stato doloroso^{10,11}.

Meccanismi inibitori discendenti: nel complesso processo di neuromodulazione del dolore cronico, il tronco cerebrale svolge un ruolo cruciale nella modulazione e nell'elaborazione del dolore. Le fibre originate dal Grigio PeriAquaduttale (PAG) e dal *Locus Coeruleus* rilasciano serotonina, noradrenalina, dopamina che direttamente o reclutando interneuroni (ad esempio interneuroni oppioidi) inibiscono la trasmissione a livello delle sinapsi spinali. Il tronco cerebrale può dare origine a stimoli facilitatori, e pertanto uno squilibrio tra meccanismi facilitatori e inibitori concorre allo sviluppo di stati di dolore cronico. L'*International Association for the Study of Pain* (IASP) ha recentemente introdotto la divisione del dolore cronico in “primario” e “secondario”, sulla base della sua durata (> 3 mesi), ma soprattutto sulla presenza o assenza di impulsi afferenti, ovvero di malattie in grado di spiegare le possibili afferenze.

In pratica il dolore cronico primario è un dolore nociplastico, a cui si aggiungono disturbi della sfera psicosociale e gravi disabilità correlate¹². Anche nel dolore cronico secondario, nocicettivo o neuropatico, sono spesso presenti disturbi della sfera psicosociale e livelli diversi di disabilità (come conseguenza del perdurare del sintomo e dei danni causati dalla malattia), ma non così evidenti come nel dolore cronico primario.

Terapia farmacologica e Linee Guida

Il trattamento farmacologico del dolore si basa su quattro diverse classi di farmaci con i seguenti obiettivi: contrasta-

re la sensibilizzazione periferica, bloccare la propagazione dei potenziali d'azione, inibire la trasmissione spinale e prevenire la sensibilizzazione centrale, potenziare l'azione delle vie discendenti ⁶.

• **Farmaci che agiscono sulla sensibilizzazione periferica.** La sensibilizzazione periferica è il segno distintivo del dolore infiammatorio. Questi farmaci inibiscono la sintesi di prostanoide e citochine, che sono i principali responsabili di questo fenomeno. FANS tradizionali, COXIB e corticosteroidi appartengono a questo gruppo. FANS e COXIB inibiscono COX-1 e COX-2 con selettività e potenza differenti. Sono appropriati in tutte le forme di dolore infiammatorio, ma la loro efficacia è limitata nel caso di dolore infiammatorio cronico e dovrebbero essere combinati con altri farmaci.

I corticosteroidi hanno un'attività antiinfiammatoria che dipende principalmente dall'inibizione del fattore di trascrizione NFκB, che regola l'espressione di diverse citochine proinfiammatorie, tra cui IL-1, IL-6, TNFα, INF-γ, alcuni enzimi, tra cui COX-2 e NOS inducibili e proteine variamente coinvolte nell'infiammazione. I corticosteroidi sono spesso usati per le loro proprietà antiedemigene nel dolore neuropatico, riducendo così la compressione sulle fibre nervose ⁷.

• **Farmaci che agiscono sulle fibre nervose.** Questi farmaci agiscono direttamente sulla fibra nervosa danneggiata e includono bloccanti dei canali del sodio voltaggio-dipendenti e ligandi alfa2-delta. I bloccanti dei canali del sodio voltaggio-dipendenti si presentano come anticonvulsivanti, antiaritmici o come anestetici locali e includono carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina e lidocaina. Contrastano la generazione di scariche ectopiche e la propagazione dei potenziali d'azione lungo le fibre danneggiate. I ligandi alfa2-delta agiscono sui canali del calcio di tipo N e includono pregabalin e gabapentin, il cui meccanismo d'azione non coinvolge il sistema gabaergico.

Come precedentemente descritto, nel dolore neuropatico periferico vi è anche una modificazione che interessa la membrana presinaptica della fibra prossimale che entra nel midollo spinale, con un aumento fino a dieci volte dell'espressione dei canali del calcio di tipo N. Si ritiene che questo fenomeno sia dovuto a un accumulo del canale nella membrana cellulare che viene rimosso dal legame dei gabapentinoidi alla subunità alfa2delta accessoria che controlla il traffico del canale ⁵. I bloccanti dei canali del sodio voltaggio-dipendenti ed i gabapentinoidi sono appropriati per il dolore neuropatico e misto.

• **Farmaci che agiscono sulla sinapsi spinale.** Questi farmaci interferiscono con la trasmissione sinaptica spinale e attraverso questa azione contrastano l'instaurarsi e gli effetti della sensibilizzazione. Il paracetamolo è

classificato tra i FANS, con i quali condivide l'azione antipiretica e analgesica, ma non possiede attività antinfiammatoria; l'appartenenza a questa classe farmacologica dipende dalla sua capacità di inibire la COX-1 e la COX-2 "in vitro". Tuttavia, il suo potere di inibizione è molto piccolo rispetto ad altri membri della classe. Inoltre, l'azione del paracetamolo è inibita in situazioni di alta concentrazione di perossidi, come avviene tipicamente nei tessuti infiammati. Parte degli effetti analgesici del paracetamolo dipende dalla produzione di un metabolita nel sistema nervoso centrale (SNC), noto come AM404, che è molto simile all'anandamide, uno dei più importanti cannabinoidi endogeni. Pertanto, il paracetamolo, attraverso il suo metabolita, aumenterebbe il tono endocannabinoide in numerose aree del sistema nervoso, compresi i gangli dorsali e le corna dorsali del midollo spinale, dove il metabolita svolge parte della sua attività analgesica ¹³.

Controverso è l'utilizzo del paracetamolo nei pazienti con osteoartrosi (OA) ¹⁴. Una Cochrane e una Metaanalisi che includevano oltre 3000 pazienti con coxartrosi e gonartrosi non avevano riscontrato differenze statistiche sull'intensità del dolore soggettivo, sulla funzione articolare o sugli effetti collaterali osservati nel gruppo paracetamolo rispetto al placebo ¹⁵.

Salomonicamente l'*American College of Rheumatology/Arthritis Foundation* (ACR/AF) ha raccomandato un uso condizionale del paracetamolo per la ridotta dimensione dell'effetto in monoterapia, utilizzandolo per un uso a breve termine o periodico e in presenza di controindicazione per altri farmaci analgesici ¹⁶. Sulla stessa linea l'*Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) nelle sue Linee Guida del 2019 ¹⁷.

La *European Society For Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO) nel 2019 ha dato nelle proprie Linee-Guida una raccomandazione condizionale per l'uso del paracetamolo solo per l'analgesia a breve termine in combinazione con condroitina solfato o glucosamina ¹⁸. Infine, l'*American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS) non è stata in grado di fornire una raccomandazione a favore o contro l'uso del paracetamolo ¹⁹. In termini di sicurezza nel 2011 la *Food and Drug Administration* (FDA) negli USA ha consigliato ai produttori di diminuire più possibile la dose di paracetamolo nei propri prodotti ¹⁸.

• **Oppiacei.** I farmaci oppiacei, come morfina, ossicodone, idromorfone promuovono l'analgesia agendo sui recettori oppioidi di tipo μ nel cervello, nel tronco cerebrale e, soprattutto, nel midollo spinale, attivando così il principale sistema analgesico endogeno. Gli oppiacei producono analgesia mediante molteplici azioni. Tuttavia, si ritiene che l'accoppiamento dei recettori degli oppiacei ai canali ionici per il potassio e il calcio sia il meccanismo più importante

mediante il quale gli oppiacei endogeni ed esogeni producono analgesia. A livello spinale, i recettori μ presinaptici inibiscono l'apertura dei canali del calcio di tipo N, impedendo l'ingresso del calcio e il rilascio vescicolare di neurotrasmettitori. Sul neurone post-sinaptico, i recettori μ provocano l'apertura dei canali del potassio e il deflusso di questi ioni, determinando iperpolarizzazione e ridotta eccitabilità del neurone spino-talamico. In senso figurato, gli oppiacei rendono "muto" il nocicettore e il neurone spino-talamico "sordi", ottenendo una profonda inibizione della sinapsi spinale che sta alla base della loro potente attività analgesica⁹. Le raccomandazioni sull'argomento sono discordanti. L'AAOS al pari dell'ACR/AF ha raccomandato l'uso del tramadolo nella gonartrosi, non esprimendosi altrettanto positivamente per altri oppioidi o cerotti transdermici¹⁹. Entrambi sono da utilizzare solo quando le altre opzioni terapeutiche sono state provate senza esito positivo¹⁶.

Le Linee Guida ESCEO hanno collocato l'uso di oppiacei come opzione terapeutica di terza linea prima della chirurgia, quando altre opzioni farmacologiche (inclusi i corticosteroidi intra-articolari e l'acido ialuronico (HA) non hanno successo nel sollievo sintomatico¹⁸. L'OARSI, unica società scientifica, ha fornito una raccomandazione negativa, a causa del loro alto potenziale di dipendenza e della loro efficacia limitata¹⁷. Secondo una revisione Cochrane, il tramadolo da solo o in combinazione con paracetamolo non ha avuto benefici significativi sul dolore o sulla funzione media nei pazienti con OA rispetto al placebo²⁰. Una revisione sistematica e una meta-analisi che hanno studiato l'uso di oppiacei per il dolore da OA hanno riscontrato una bassa tollerabilità degli stessi, senza efficacia clinicamente rilevante in studi controllati da 4 a 24 settimane per il dolore da OA²¹.

Una recente meta-analisi di Osani et al. ha indicato che gli oppiacei più forti (morfina, ossicodone) mostravano risultati clinici inferiori rispetto agli oppiacei deboli/intermedi (codeina, tramadolo), ma aumentavano anche il rischio di maggiori effetti avversi²². Questi ultimi risultati, a nostro avviso, pesano a favore della raccomandazione negativa data dalla maggior parte delle linee guida; tuttavia, dovrebbe essere adottato un approccio razionale da paziente a paziente, per identificare la necessità di una terapia con oppiacei laddove altre opzioni hanno fallito, proprio come l'approccio in tre fasi raccomandato da ESCEO.

• **Farmaci che potenziano l'attività dei percorsi discendenti.** La manipolazione farmacologica delle vie discendenti può essere ottenuta secondo tre diverse strategie: aumentare la scarica delle vie discendenti, prolungare l'azione della serotonina e della noradrenalina a livello della sinapsi spinale o imitarne l'azione.

Esistono diversi farmaci che possiedono la proprietà di attivare le vie discendenti; ad esempio, sia gli oppiacei che i gabapentinoidi agendo nel tronco cerebrale possono

bloccare gli interneuroni inibitori, la cui attività impedisce lo scarico delle vie discendenti: un'inibizione di un'inibizione. La seconda strategia è la più conosciuta: l'uso di inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina: antidepressivi triciclici come l'amitriptilina o SNRI come duloxetina e venlafaxina.

La terza strategia riguarda principalmente i farmaci agonisti che stimolano direttamente i recettori α_2 -adrenergici espressi nel midollo spinale: clonidina e dexmedetomidina. Il dolore cronico raramente risponde a un farmaco unico e spesso è necessaria una terapia combinata. Una migliore comprensione dei meccanismi d'azione dei farmaci nel contesto dei processi patogenetici con i quali interferiscono aiuterà a aumentare i benefici terapeutici, riducendo al minimo gli effetti avversi.

Approccio per paradigmi

Per una definizione ottimale del dolore nel suo complesso il **paradigma** può essere inteso come il percorso più appropriato per la migliore comprensione del sintomo, poiché esso può interessare distretti anatomici diversi per morfologia, anatomia topografica e fonti algogene; originare da tali distretti per eventi traumatici, talvolta molto differenti fra di loro; conseguire a interventi chirurgici a differente complessità (artroscopia, stabilizzazione vertebrale); accompagnare tutte le malattie osteoarticolari non ancora chirurgiche ed essere, infine, presente in gradi diversi durante il percorso riabilitativo.

Posto il sintomo-dolore al centro della speculazione scientifica, se ne possono definire alcuni parametri, cui poi vanno riferite le varie patologie, di cui è uno dei sintomi.

Distinguiamo i seguenti paradigmi del dolore traumatico, del dolore ortopedico e del dolore post-chirurgico.

Tipo di dolore: in ciascun paradigma distingueremo il dolore acuto o cronico (più di tre mesi senza funzione di protezione, valenza biopsicosociale, squilibrio fra amplificazione/inibizione) e come stato di malattia dolorosa.

Definizioni generali: in ciascun tipo di dolore vanno distinte le definizioni generali in *nocicettivo* (di protezione per attivazione di neuroni a elevata soglia da stimoli nocicettivi, termici, chimici, stiramento mio-tendineo), *infiammatorio* (ipersensibilità dei nocicettori per infiammazione dei tessuti periferici e sensibilizzazione del sistema nocicettivo, come ad es. nella spondilodiscite); *neuropatico* (alterazione dei segnali nocicettivi per amplificazione degli stimoli nocivi con dolore anche in assenza degli stimoli stessi, come nella radicolopatia); *nociplastico* (per amplificazione dei segnali nocicettivi in assenza di lesioni nervose o flogosi. (fibromialgia, dolore cronico diffuso).

Descrittori: in ciascuna definizione generale descriveremo i descrittori relativi a: esordio: improvviso, lento, ingra-

vescente, *caratteristiche*: crampiforme, urente, pressorio, costrittivo, trafittivo, sordo, etc. *andamento*: intermittente, remittente, continuo, *sede*: diffuso, circoscritto, irradiato, variabile, correlazioni: *impatto psicologico, sociale, di qualità di vita*, spontaneo o evocato (Morton).

Indicatori di intensità: a questi descrittori occorre aggiungere gli indicatori di intensità secondo veri score (*Visual Analogue Scale - VAS, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index - WOMAC, Numerical Rating Scale - NRS*).

Polipatologia e politerapia: l'analisi del *sintomo-dolore*

viene poi correlato al singolo paziente, contestualizzato, in riferimento alla polipatologia e politerapia del paziente, con conseguente migliore offerta terapeutica.

Paradigma in traumatologia

In traumatologia il dolore è il sintomo principale, predominante, a questo correlato per la specifica gravità dell'evento lesivo.

Il dolore traumatico è nocicettivo, acuto per gradi diversi, evocato da stimoli di alta intensità, ben localizzato, soma-

Tabella I. Il paradigma metodologico del dolore post-traumatico esposto in alcune situazioni cliniche esemplificative (*cases report*) dove la scelta appropriata del farmaco analgesico è basata su un paradigma decisionale complessivo per il singolo paziente.

Paradigma del dolore post-traumatico						
Fattori intrinseci del dolore	Tipo di dolore	Cronico				
	Definizione	Nocicettivo-meccanico	Nocicettivo-infiammatorio	Neuropatico	Nociplastico	Misto (infiamm.-neurop.)
	Descrittore	Al carico Continuo	Occasionale Localizzato, al carico	Improvviso, irradiato, parestesie, a riposo		Sempre ortostasi, da seduto
	Quadro patologico	Contusione distorsione caviglia	Cervicalgia acuta (colpo frusta)	Frattura spalla (da fragilità)		Frattura biossea gamba (fissatore esterno)
Quadro clinico generale del paziente	Comorbidità	Ipercolesterolemia Ipertensione/F.A.	Ipertensione Art. Diverticolosi colon	Malattia di Chron, F.A., Ansia		Pace-maker, Ipertensione,
	Proposta terapeutica	Antiipertensivi NOA, Statine	Antiipertensivi -Asa Mesalazina- Rifaximina	Apixaban omeprazolico, gastroprotettori, ansiolitici		Antiipertensivi Antiarritmici, Coumadin, Statine
	Intensità dolore		NRS ≥ 7 strong opioids	NRS ≥ 7 strong opioids		NRS ≥ 7 strong opioids
Indicazioni-proposte terapeutiche		Paracetam+Codeina Paracetamolo Oppiacei deboli/ forti a basse dosi se dolore moderato Antiedemigeni	Coxib /FANS Paracet+Oppiacei Steroidi Gabapentinoidi (se brachialgia) Oppiacei deboli/ forti a basse dosi se dolore moderato	Paracetamolo+codeina Ansiolitici, Bisfosfonati Oppiacei deboli/forti a basse dosi se dolore moderato, Oppiacei forti a breve durata d'azione se dolore intenso		Oppiacei deboli/ forti a basse dosi se dolore moderato, Clodronato Oppiacei forti a breve durata d'azione se dolore intenso Antidepressivi Gabapentinoidi

Abbreviazioni: FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; NOA, nuovi farmaci anticoagulanti orali; ASA, acido acetilsalicilico; NRS, scala di valutazione numerica; COXIB, inibitore della COX-2.

tico; esso è caratterizzato da una ben precisa relazione stimolo-risposta, come nel post-operatorio. Nel trauma il dolore acuto induce reazioni di difesa che tendono a compensare o allontanare la causa del dolore stesso, attivando spesso alcune funzioni neurovegetative (aumento dell'attività respiratoria e della pressione arteriosa, tachicardia). Oltre i 3 mesi il dolore diventa cronico senza utilità biologica e si tramuta poi nel dolore-malattia (ad es. nella pseudoartrosi).

La risposta al dolore post-traumatico è centrale e periferica, in correlazione sinergica. Responsabili del dolore post-traumatico sono i nocicettori, caratterizzati da un'alta soglia di scarica senza adattamento o tolleranza dopo stimoli ripetuti; vanno incontro a facilitazione, con abbassamento della soglia di scarica, a differenza di quanto avviene per i meccanocettori.

Delle due principali categorie di nocicettori, nel trauma vengono coinvolti quelli tipo Ad, attivati da stimoli meccanici oltre che termici, di alta intensità e sono responsabili della trasmissione della *first pain sensation* (acuta, pungente, ben localizzata e di breve durata).

Un trauma grave che si accompagna a un aumentato rilascio di noradrenalina può causare una sorta di reattività amplificata nei confronti di stimoli successivi ed un eccessivo consolidamento dei ricordi traumatici.

1. Un trauma contusivo, sui tegumenti e/o sulle sottostanti strutture di ogni parte del corpo, correla con l'entità dell'evento lesivo e con la risposta neuroendocrina al trauma stesso. In tale evento si attivano i circuiti del dolore, con un *grading* specifico per sede, entità lesiva, coinvolgimento di strati più profondi, di sedi ricche di tessuto adiposo sottocutaneo, di ampie masse muscolari o di sedi cutanee a ridosso di superfici scheletriche come, ad esempio, la faccia mediale della gamba, etc.
2. Un trauma distorsivo o, nei casi di maggiore lesività, di tipo lussante il bersaglio traumatico è rappresentato dalle strutture capsulo-ligamentose. Il paradigma del dolore diviene più precipuo, in ragione dell'articolazione interessata e della sua complessità morfofunzionale, del grado di lesione delle strutture (allungamento, parziale lesione o rottura franca) e dell'interessamento concomitante di strutture viciniori. Il dolore post-distorsivo (e post-lussazione) viene evocato dai nocicettori presenti nella capsula e nei ligamenti.
3. Nelle fratture la fonte del dolore è rappresentata dai nocicettori presenti nell'osso, nel periostio e, nelle fratture articolari, dalla stimolazione dei nocicettori capsulo-legamentosi. Sembra che il periostio sia coinvolto in maniera precipua nella percezione del dolore da frattura.

Dopo l'insorgenza della frattura, causa del primo dolore acuto, severo, a livello dell'ematoma le cellule infiammato-

rie liberano PGs, bradichinina, istamina, NGF che sensibilizzano le fibre vicine e determinano lo *sprouting* delle fibre sensoriali e simpatiche che tendono poi a regredire man mano che il callo si mineralizza e viene riassorbito. L'immediato dolore dopo una frattura è rilevato dai meccano-trasduttori espressi dalle fibre nocicettive che innervano il periostio ed è trasmesso dalle fibre A-delta. Dopo stabilizzazione della frattura il dolore, da acuto ed immobilizzante diviene meno forte ed è condotto dalle fibre C del periostio e midollari. Questo dolore è verosimilmente dovuto alle sostanze algogene liberate dalle cellule ossee (bradichinina, CSF, NGF, PGE2, TNF, serotonina) (Tab. I).

Paradigma in ortopedia

Nella patologia ortopedica, al netto della traumatologia e dell'oncologia, sono comprese malattie a eziopatogenesi *infiammatoria, degenerativa, metabolica e mista*, a carico del rachide, dei cingoli e degli arti superiori e inferiori. Il dolore in generale ha dunque carattere *nocicettivo, infiammatorio, nociplastico o neuropatico*.

L'OA nel mondo colpisce circa 250 milioni di persone con un trend in crescita negli ultimi decenni, destinato purtroppo ad aumentare ²³⁻²⁵. È una malattia cronica che causa dolore e ridotta motilità articolare, per cui l'obiettivo terapeutico principale è la gestione e il controllo del dolore con presidi non farmacologici e farmacologici. Le varie misure terapeutiche possono rallentare l'evoluzione della malattia e la percezione della stessa da parte del malato. Tuttavia, questi risultati sono spesso incoerenti, con differenti punti di forza della raccomandazione nelle diverse linee-guida delle società professionali ^{16-19,24}.

Ad oggi il *gold standard* della terapia dell'OA è la chirurgia protesica, non essendoci un trattamento capace di fermare definitivamente l'evoluzione della malattia ²³.

L'OA delle grandi articolazioni (anca, ginocchio, caviglia, spalla e gomito) è considerata oggi una malattia flogistico-degenerativa a carico dell'unità osteocondrale ⁸. Il paradigma degenerativo non risponde più al moderno profilo nosografico; ne consegue che il dolore non si correla soltanto alla degenerazione cartilaginea, ma coinvolge l'osso subcondrale ed epifisario e necessita di una terapia più ampia rispetto al dettato delle linee-guida sull'argomento, annoverando anche farmaci osteometabolici come il clodronato, il neridronato ³. La mancanza di cartilagine articolare del ginocchio espone le terminazioni nocicettive dell'osso subcondrale che vengono stimolati da stimoli intensi e sovrasoglia, causando dolore anche in assenza di flogosi.

Le tendino-miopatie hanno eziologia multifattoriale ed un profilo patogenetico in rapporto alla sede precipua di sofferenza: entesi, corpo tendineo, giunzione miotendinea. Il dolore è acuto quando si correla a un trauma; è lento,

subdolo, cronico quando compare su una matrice flogistica ma soprattutto degenerativa.

Le malattie del rachide hanno una peculiare complessità per la presenza del midollo spinale in stretta contiguità con lo scheletro. Le fonti algogene sono numerose, schematicamente rappresentate dalle strutture miofasciali, generalmente coinvolte in tutte le sindromi da dolore vertebrale acuto e cronico; dalle articolazioni zigoapofisarie, a patogenesi multifattoriale; dai dischi intervertebrali, come struttura autonoma che come conflitto con le strutture radicolari vicini e dalle articolazioni sacroiliache. Gli stimoli capaci di indurre dolore possono essere meccanici a livello di seg-

mento motore nei singoli distretti con le specifiche particolarità morfologiche o a livello di assetto globale del rachide (deviazioni frontali o sagittali), oppure infiammatori o misti. L'osteoporosi (OP) viene definita "epidemia silenziosa" e il sintomo dolore appartiene alla sua complicità fratturativa, poiché svela la presenza della malattia mai identificata. In sintesi, la patologia ortopedica (al netto di traumatologia e oncologia) comprende patologie a eziopatogenesi infiammatoria, degenerativa, metabolica e mista, di tutti i distretti osteo-articolo-muscolari e tutte possono generare dolore nocicettivo, infiammatorio, nociplastico, neuropatico o misto (Tabb. II, III).

Tabella II. Il paradigma metodologico del dolore ortopedico esposto in alcune situazioni cliniche esemplificative (*cases report*) dove la scelta appropriata del farmaco analgesico è basata su un paradigma decisionale complessivo per il singolo paziente.

Paradigma del dolore nelle patologie ortopediche						
Fattori intrinseci del dolore	Tipo di dolore	Cronico				
	Definizione	Nocicettivo-meccanico	Nocicettivo-infiammatorio	Neuropatico	Nociplastico	Misto (infiamm-neurop)
	Descrittore	Al carico Continuo	Occasionale Localizzato, al carico	Improvviso, irradiato, parestesie, a riposo		Sempre Ortostasi, da seduto
	Quadro Patologico	Coxartrosi	Gonartrosi (BMLs)	Esiti intervento ernia discale		Stenosi lombare
Quadro clinico generale del paziente	Comorbidità	Ipertensione Arteriosa	Ipertensione Art.	Colon Irritabile, Gastropatia, Ansia		Cardiopatìa, Ipertensione, FA, Ipercolesterolemia
	Proposta Terapeutica	Antiipertensivi Asa	Antiipertensivi Asa			Antiipertensivi Antiaritmici, NOA, Statine
	Intensità del Dolore		NRS ≥ 7 strong opioids	NRS ≥ 7 strong opioids		NRS ≥ 7 strong opioids
Indicazioni-proposte terapeutiche		Paracetamolo Paracetam+Codeina	Steroidi Clodronato Coxib /FANS Paracet+Oppiacei Oppiacei	Steroids, Gabapentinoidi Oppiacei deboli/ forti a basse dosi se dolore moderato, Oppiacei forti a breve durata d'azione se dolore intenso Ansiolitici, antidepressivi Bisfosfonati		Steroidi, Gabapentinoidi COXIB/FANS Antidepressivi Oppiacei deboli/ forti a basse dosi se dolore moderato, Oppiacei forti a breve durata d'azione se dolore intenso Bisfosfonati

Abbreviazioni: FANS, Farmaci antinfiammatori non steroidei; NOA, Nuovi farmaci anticoagulanti orali; ASA, acido acetilsalicilico; NRS, scala di valutazione numerica; COXIB, inibitore della COX-2.

Tabella III. Il paradigma metodologico del dolore ortopedico esposto in alcune situazioni cliniche esemplificative (*cases report*) dove la scelta appropriata del farmaco analgesico è basata su un paradigma decisionale complessivo per il singolo paziente.

Paradigma del dolore nelle patologie ortopediche						
Fattori intrinseci del dolore	Tipo di dolore	Cronico				
	Definizione	Nocicettivo -meccanico	Nocicettivo -infiammatorio	Neuropatico	Nociplastico	Misto (infiamm-neurop)
	Descrittore	Al carico Continuo	Occasionale Localizzato, al carico	Improvviso, irradiato, parestesie, a riposo		Sempre Ortostasi, da seduto
	Quadro Patologico	Tenosinovite CdR spalla	Cervicalgia cronica	Entesopatia G.trocantere (BMLs)		Fascite plantare sindesmofita calcan.
Quadro clinico generale del paziente	Comorbidità	Ipercolesterolemia Iperensione/F.A.	Iperensione Arteriosa Diverticolosi colon	Reflusso G/E, Sindr.Post-flebitica a.i., Ansia		Pace-maker, Iperensione, Ipercolesterolemia
	Proposta Terapeutica	Antiipertensivi NOA, Statine	Antiipertensivi -Asa Mesalazina-Rifaximina	Venoprotettori, omeprazolico, gastroprotettori, ansiolitici		Antiipertensivi Antiaritmici, Coumadin, Statine
	Intensità Dolore		NRS ≥ 7 strong opioids	NRS ≥ 7 strong opioids		NRS ≥ 7 strong opioids
Indicazioni-proposte terapeutiche		Paracetam+Codeina Paracetamolo Oppiacei deboli/forti a basse dosi se dolore moderato	Steroidi Clodronato Coxib /FANS Paracet+Oppiacei Oppiacei	Coxib /FANS Oppiacei deboli/forti a basse dosi se dolore moderato, Oppiacei forti a breve durata d'azione se dolore intenso Ansiolitici, Bisfosfonati		Gabapentinoidi Oppiacei deboli/forti a basse dosi se dolore moderato, Oppiacei forti a breve durata d'azione se dolore intenso Antidepressivi Bisfosfonati

Abbreviazioni: FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; NOA, nuovi farmaci anticoagulanti orali; ASA, acido acetilsalicilico; NRS, scala di valutazione numerica; COXIB, inibitore della COX-2.

Paradigma post chirurgico

Nella post-chirurgia vi è un'elevata incidenza di dolore severo; le strutture interessate dal gesto chirurgico sono innervate e ricche di recettori del dolore. In premessa il dolore indotto dalla chirurgia in generale innesca una reazione detta da stress, con conseguente iniezione di cortisolo, prolattina, aldosterone, glucagone, tutti ormoni con effetto catabolico e inducenti un sovraccarico funzionale per gli organi vitali. In chirurgia stimoli chimici, meccanici o termici causano un danno dei tessuti con conseguente rilascio

di sostanze quali istamina, bradichinine, prostaglandine, serotonina, sostanza P, acetilcolina che stimolano i nocicettori con attivazione dell'impulso nervoso.

A ciò si aggiungano i fenomeni di sensibilizzazione indotti da sostanze, come ad esempio, le prostaglandine che riducono la soglia di stimolazione; questo fenomeno spiega come la zona danneggiata per trauma o per la chirurgia o per ambedue diventi facilmente sensibile anche a stimoli di bassa intensità. A tale fenomeno si aggiunga poi quello della sensibilizzazione centrale per l'azione dei

neurotrasmettitori che attivano altri recettori con riduzione della loro soglia di stimolazione; ne sono esempi tipici l'*iperalgia in sede di ferita chirurgica* e l'*allodinia*, ossia la sensazione dolorosa per stimoli non dolorosi. Il dolore post-chirurgico come esplicitato si accompagna poi a contrazioni muscolari viciniori alla sede chirurgica e un discomfort più generale.

Nel post-operatorio, soprattutto nei casi in cui viene praticata l'anestesia generale, al risveglio il dolore diventa allarme, talvolta improvviso e ingravescente. Il dolore post-chirurgico prolungato diviene talvolta sinonimo di complicanza, di cattivo risultato. Esso dunque va controllato. Nelle anestesi loco-regionali il dolore si evidenzia al termine dell'effetto farmacologico distrettuale. L'arto inferiore plegico per un intervento, ad esempio, di protesi al ginocchio, diventa poi nelle ore successive molto doloroso, per cui è necessario modularne l'intensità²⁶.

Discussione

L'approccio terapeutico alle malattie osteoarticolari prevede un ragionamento clinico che considera sia le malattie attraverso un percorso diagnostico-terapeutico specialistico in ambito ortopedico, reumatologico o riabilitativo, sia la multimorbilità e la politerapia dei pazienti. Da queste considerazioni nasce l'approccio per paradigmi, con l'obiettivo di raggiungere il più efficace farmacologico e non farmacologico.

La terapia del dolore non viene scelta secondo una mera sequenza temporale di diverse classi di analgesici e la loro efficacia, ma secondo un'adeguatezza alla complessità del paziente. Gli oppiacei, ad esempio, non diventano necessariamente la terza scelta prescrittiva, dopo paracetamolo e FANS, ma a volte possono diventare la prima scelta, tenendo conto dell'intensità del dolore stesso, di tutte le terapie per le comorbidità e del paziente stato generale.

Il dolore osteoarticolare può essere descritto in base a meccanismi fisiopatologici e descrittori specifici, come esordio (improvviso, lento, in peggioramento), caratteristiche (crampiformi, uretico, pressante, costrittivo, penetrante, sordo, etc.), decorso (intermittente, remittente, continuo), sito (diffuso, circoscritto, irradiato, variabile), potenziali trigger (spontanei o evocati), intensità (dovrebbero essere aggiunti indicatori di intensità, come NRS, VAS o WOMAC bioimpatto psico-sociale-psicologico, sociale, qualità della vita). Convenzionalmente, si ritiene che un trattamento sia efficace se riduce il dolore di almeno il 50%, con un sollievo duraturo.

Oltre alla riduzione del dolore, a seconda della specificità del paziente, vanno considerati il miglioramento della qualità della vita, la valutazione funzionale e la riduzione del

consumo di farmaci analgesici. Le terapie combinate (ad esempio terapie farmacologiche e non farmacologiche o terapie farmacologiche e tecniche interventistiche) potrebbero fornire un maggiore sollievo dal dolore e minori effetti collaterali, che di solito sono legati a dosi singole più elevate di una singola terapia. Il Medico di Medicina Generale (MMG) gestisce il livello di cura che può essere definito di "livello base", ovvero gli interventi minimi ed essenziali. Diversamente, per la diagnosi specifica di patologia osteoarticolare o traumatica, sarà necessaria la valutazione dello specialista, tenendo conto del quadro clinico polimorfico di ciascun paziente. Questo definisce il paradigma del trattamento del dolore osteoarticolare, che diventa il target terapeutico più rilevante sia per il medico che per il paziente con malattia osteoarticolare, inclusi altri sintomi e segni clinici meritevoli di attenzione medica. Il paradigma del trattamento del dolore osteoarticolare potrebbe portare a un trattamento (farmacologico e non farmacologico), maggiormente personalizzato e sicuro, tenendo conto di ogni elemento clinico.

La proposta di un approccio alla terapia del dolore per paradigmi può rappresentare un aiuto per una nuova consapevolezza nella gestione del dolore.

Bibliografia

- 1 Raftery MN, Ryan P, Normand C, et al. The economic cost of chronic noncancer pain in Ireland: results from the PRIME study, part 2. *J Pain* 2012;13:139-145. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.10.004>
- 2 Marsico A, Atzeni F, Piroddi A, et al. Costs of pain in rheumatology. *Reumatismo* 2014;66:103-107. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2014.771>
- 3 Molfetta L, Saviola G, Fornasari D, et al. Osteoarticular pain: therapeutic approach by paradigms *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26:4054-40689. https://doi.org/10.26355/eur-rev_202206_28975
- 4 Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. *Surgery (Oxford)* 2009;27:507-511.
- 5 Fornasari D. Pain mechanisms in patients with chronic pain. *Clin Drug Investig* 2012;32:45-52.
- 6 Bridgestock C, Rae CP. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anaesth Intensive Care Med* 2013;14:480-483.
- 7 Del Giorno R, Frumento P, Varrassi G, et al. Assessment of chronic pain and access to pain therapy: a cross-sectional population-based study. *J Pain Res* 2017;10:2577-2584. <https://doi.org/10.2147/JPR.S136292>
- 8 Molfetta L, Casabella A, Rosini S, et al. Role of the osteochondral unit in the pathogenesis of osteoarthritis: focus on the potential use of clodronate. *Curr Rheumatol Rev* 2022;18:2-11. <https://doi.org/10.2174/1573397117666211006094117>
- 9 Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narra-

- tive review. *Curr Med Res Opin* 2018;35:1-16. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1552042>
- 10 Fornasari D. Pharmacotherapy for neuropathic pain: a review. *Pain Ther* 2017;6:25-33. <https://doi.org/10.1007/s40122-017-0091-4>
 - 11 Corder G, Castro DC, Bruchas MR, et al. Endogenous and exogenous opioids in pain. *Annu Rev Neurosci* 2018;41:453-473. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080317-061522>
 - 12 Nicholas M, Vlaeyen NM, Rief W, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain* 2019;160:28-37. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001390>
 - 13 Petho G, Reeh PW. Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors. *Physiol Rev* 2012;92:1699-1775. <https://doi.org/10.1152/physrev.00048.2010>
 - 14 Conaghan PG, Arden N, Avouac B, et al. Sicurezza del paracetamolo nell'osteoartrosi: cosa dice la letteratura? Invecchiamento da farmaci 2019;36:7-14.
 - 15 Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2:CD013273. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013273>
 - 16 Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:149-162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>
 - 17 Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27:1578-1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>
 - 18 Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2019;49:337-350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>
 - 19 Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg* 2013;21:571-576. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-21-09-571>
 - 20 Toupin April K, Bisailon J, Welch V, et al. Tramadol for osteoarthritis. *Database Cochrane Syst Rev* 2019;5:CD005522 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005522.pub3p>
 - 21 Welsch P, Petzke F, Klose P, et al. Opioids for chronic osteoarthritis pain: an update systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks double-blind duration. *Eur J Pain* 2020;24:685-703. <https://doi.org/10.1002/ejp.1522>
 - 22 Osani MC, Lohmander LS, Bannuru RR. Is There Any Role for Opioids in the Management of Knee and Hip Osteoarthritis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* <https://doi.org/10.1002/acr.24363>.
 - 23 Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet* 2019;393:1745-1759. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9).
 - 24 Carlson AK, Rawle RA, Wallace CW, et al. Characterization of synovial fluid metabolomic phenotypes of cartilage morphological changes associated with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27:1174-1184. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.04.007>
 - 25 Nguyen U, Zhang Y, Zhu Y, et al. Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis: survey and cohort data. *Ann Intern Med* 2011;155:725-732. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00004>
 - 26 Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, et al. Non-Surgical Management of Knee Osteoarthritis: Comparison of ESCEO and OARSI 2019 Guidelines. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021;17:59-66. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00523-9>