

ANALGESIA IN PAZIENTI NEONATI E PEDIATRICI

ANALGESIA IN NEWBORN AND PEDIATRIC PATIENTS

Giorgia della Rocca, Antonello Bufalari, Cecilia Passeri
Dipartimento di Patologia, Diagnostica e Clinica Veterinaria
Facoltà di Medicina Veterinaria
Università degli Studi di Perugia
Via S. Costanzo 4 – 06123 PERUGIA (Italy)
e-mail: giorgia.dellarocca@unipg.it

Riassunto

Nell'ultima decade il controllo del dolore negli animali da affezione è stato ampiamente riconosciuto quale componente essenziale delle cure veterinarie. Ciononostante, alcune ricerche hanno evidenziato come gli analgesici siano ancora poco utilizzati nella pratica veterinaria, principalmente a causa della difficoltà nel riconoscere la presenza di stati algici e per la paura degli effetti collaterali dei farmaci.

Nei soggetti neonati e in quelli molto giovani il trattamento del dolore può risultare ancor più complicato di quanto già non lo sia in soggetti adulti. Infatti, in seguito alle modificazioni fisiologiche che si presentano in tale classe di età (es. maggior permeabilità della barriera ematoencefalica e dell'intestino tenue, aumento dell'acqua corporea, ridotta percentuale di massa grassa, ipoprotidemia e, soprattutto, immaturità del sistema epato-renale) e alle conseguenti modificazioni del comportamento farmacologico degli analgesici, il rischio di comparsa di effetti collaterali aumenta.

Sfortunatamente sono poche le acquisizioni sull'adattamento dei dosaggi e dei regimi posologici nel paziente pediatrico, ma la cinetica di biodisponibilità dei farmaci impone che i dosaggi debbano essere ridotti rispetto a quelli dell'adulto, soprattutto per le prime 4 settimane di vita.

Summary

In the last decade pain control in companion animals has been widely recognized as an essential part of veterinary care. However, research has shown that analgesics are still under-used in general veterinary practice, mainly because of the difficulty in recognizing the presence of painful states and fear of side effects of medications.

In newborn and very young subjects pain treatment can be even more complicated than it already is in adults. Indeed, in response to physiological changes that occur in this age group (eg, greater permeability of the blood-brain barrier and small intestine, increase in body water, decreased percentage of fat mass, ipoprotidemia and, above all, immaturity of hepato-renal system) and the resulting changes in the behavior of analgesic medication, the risk of occurrence of side effects increases.

Unfortunately there are few acquisitions on the adaptation of dosing regimens in the newborn, but the kinetics of bioavailability of drugs requires that the dosage should be reduced from those of the adult, especially for the first 4 weeks of life.

Parole chiave: Analgesia, neonato, paziente pediatrico, modificazioni fisiologiche, farmaci

Key words: Analgesia, newborn, pediatric patient, physiological modifications, drugs

Introduzione

Nei cani e nei gatti il termine pediatrico, che include anche il periodo neonatale, si riferisce generalmente ai primi sei mesi di vita. A causa dell'importanza dei cambiamenti fisiologici che si verificano durante questo arco di tempo, può essere effettuata un'ulteriore distinzione in periodo neonatale (0-2 settimane), infanzia (2-6 settimane), svezzamento (6-12 settimane) e giovinezza (3-6 mesi). Questa distinzione è fatta anche per far comprendere meglio i cambiamenti farmacologici che si verificano durante questi periodi di maturazione^(1, 2, 3). Infatti, quando si debba mettere in atto un intervento antalgico, i neonati e i pazienti pediatrici hanno bisogno di essere considerati separatamente da quelli adulti⁽¹⁾, ed una particolare attenzione alla peculiare fisiologia e alle necessità individuali dei soggetti appartenenti a queste classi di età contribuisce a fornire una analgesia più sicura ed adeguata⁽³⁾. Cuccioli di età superiore agli 8 mesi sono considerati degli adulti in miniatura sia da un punto di vista fisiologico che farmacologico, e pertanto, a partire da questa età, sono equiparati ai soggetti adulti per quanto riguarda l'applicazione di protocolli terapeutici⁽²⁾.

Per molto tempo il dolore in età neonatale e pediatrica è stato sottovalutato in quanto si riteneva che, a causa dell'immaturità del sistema nervoso (la mielinizzazione delle fibre A δ è incompleta, le fibre afferenti hanno una diversa organizzazione nel midollo rispetto all'età adulta, i controlli inibitori alla nascita sono immaturi), non potesse essere provato alla stessa stregua dell'adulto. Recenti studi dimostrano, invece, che i neonati hanno la capacità neurologica di provare dolore, poiché le strutture anatomiche necessarie alla trasmissione e alla percezione del dolore sono sviluppate e funzionanti già a partire dalla seconda metà del periodo gestazionale⁽⁴⁾.

Il veterinario pratico è raramente chiamato ad effettuare un intervento antalgico in cuccioli di cane o di gatto durante le prime 2 settimane di vita, in quanto raramente in questo gruppo di età si rendono necessari interventi chirurgici routinari o procedure diagnostiche di una tale entità da richiederlo. Tuttavia pazienti veterinari in età neonatale o pediatrica possono essere sottoposti all'attenzione del veterinario per interventi di correzione di anomalie congenite o di emergenza che necessitino di trattamenti analgesici⁽³⁾, rappresentando quindi una fetta significativa di pazienti candidati ad una terapia antalgica. Generalmente però negli animali giovani si tende ad essere piuttosto apprensivi riguardo alla somministrazione di farmaci analgesici, a causa delle drammatiche variazioni nei parametri farmacocinetici che si verificano nelle prime settimane di vita e della enorme variabilità individuale.

Nei paragrafi che seguono si cercherà di riassumere le principali variazioni fisiopatologiche legate all'età pediatrica ed i principi di una corretta terapia antalgica in questa classe di età.

Variazioni fisiopatologiche legate all'età pediatrica

I soggetti giovani presentano delle modificazioni fisiopatologiche in grado di modificare, rispetto ai soggetti adulti, il destino farmacocinetico di alcune molecole impiegate a scopo terapeutico.

Comparati con gli adulti, i pazienti neonati o pediatrici hanno limitata riserva d'organo, ridotta abilità a rispondere a variazioni fisiologiche, ridotta concentrazione delle albumine plasmatiche, maggior percentuale di acqua corporea totale, ridotto quantitativo di grasso corporeo, maggior distribuzione della gittata ematica agli organi più irrorati e ridotta funzionalità epatica e renale. Tutte queste situazioni possono esitare in un diverso comportamento cinetico dei farmaci rispetto all'adulto, in relazione alla diversa capacità di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione degli xenobiotici nell'organismo, e di conseguenza in una aumentata sensibilità ai farmaci ed in un maggior rischio di comparsa di effetti collaterali.

Le principali modificazioni fisiopatologiche che incorrono nei pazienti neonati e pediatrici possono essere riassunte nei punti seguenti.

- L'ipoprotidemia fisiologica (spesso a spese della frazione albuminica) è un rilievo comune nei neonati: i livelli di albumina nei cuccioli di età inferiore alle 4 settimane sono infatti inferiori a quelli riscontrabili negli adulti, pur raggiungendo i livelli definitivi entro le 8 settimane. Pertanto durante le prime 4-8 settimane di vita i cuccioli possono mostrare una maggiore sensibilità ai

farmaci che normalmente presentano un elevato legame farmaco-proteico (come barbiturici, chetamina e FANS), dovuta ad una minore entità di legame e quindi ad un maggior volume di distribuzione ^(2, 3, 5).

- La barriera ematoencefalica, che nell'adulto impedisce a molti farmaci di raggiungere le strutture encefaliche, è scarsamente sviluppata nel feto e nel neonato di alcune specie (verosimilmente per la pervietà delle componenti tubocisternali del reticolo endoplasmatico delle cellule endoteliali-cerebrali e di quelle epiteliali dei plessi corioidei), consentendo così il passaggio nel cervello di una più elevata quantità di farmaco. E' stato suggerito che l'im maturità della barriera emato-encefalica rappresenti la ragione per la quale i neonati risultano più sensibili agli effetti di molti analgesici, in particolare alla morfina ^(2, 3, 5).

- In queste prime fasi di vita ultrauterina un'altra diversità è rappresentata dalla compartimentazione dei liquidi biologici. L'acqua è percentualmente molto più elevata nel periodo neonatale che non nella successiva fase di sviluppo infantile ed il volume del liquido extracellulare è decisamente superiore a quello intracellulare. Ciò comporta una maggiore diluizione dei farmaci che si distribuiscono nel liquido extracellulare determinando quadri di distribuzione del farmaco assai modificati rispetto agli adulti. L'aumentato volume di fluidi extracellulari esita ad esempio in un maggior volume di distribuzione apparente di farmaci che nel plasma risultano fortemente ionizzati o relativamente polari (es. FANS) ^(3, 5).

Al contrario il contenuto di grasso nell'organismo dei neonati è piuttosto basso (2-3%), comportando una riduzione del compartimento adiposo: pertanto soggetti di questa classe di età saranno più sensibili nei confronti di quei farmaci che normalmente soggiacciono a fenomeni di redistribuzione al tessuto adiposo ^(2, 3, 5).

- Nel periodo immediatamente successivo alla nascita si osserva una maggior permeabilità dell'intestino tenue, per cui le molecole che transitano nel lume intestinale rivelano, in questo periodo, una buona assorbibilità, con conseguente aumento della loro biodisponibilità. Peraltro nei lattanti il latte ingerito può ritardare l'assorbimento di taluni farmaci e velocizzare quello di altri ^(1, 5).

- L'ossidazione microsomiale epatica P₄₅₀-dipendente, spesso seguita da glucuroconiugazione, rappresenta il principale percorso metabolico seguito da un gran numero di farmaci liposolubili, inclusi molti analgesici. La maggior sensibilità a molti farmaci nel neonato e nell'animale giovane può essere attribuita alla deficienza di vari sistemi enzimatici di detossificazione: infatti i sistemi enzimatici dei cuccioli alla nascita risultano immaturi (verificandosi una carenza degli enzimi microsomiali epatici nelle prime 3-4 settimane di vita e a volte anche fino alla 12a), pur se rapidamente raggiungono e superano i livelli dell'adulto. In particolare, l'attività del citocromo P₄₅₀ cresce fino a raggiungere l'85% dei livelli dell'adulto tra la quarta e la sesta settimana di età, per portarsi ai livelli definitivi intorno ai 4-5 mesi di vita. Tali carenze, in soggetti al di sotto delle 4 settimane di vita, determinano invariabilmente un prolungamento del metabolismo dei farmaci, estendendo la presenza di questi e dei loro metaboliti attivi nei tessuti a livelli che, quando si adotta il regime posologico dell'adulto, possono comportare la comparsa di eventi tossici ^(2, 3, 5).

- Anche la funzionalità renale appare ridotta alla nascita, per maturare poi entro il primo o secondo mese di vita. I reni dei cani neonati sono infatti morfologicamente e funzionalmente immaturi alla nascita; la filtrazione glomerulare non matura prima della seconda-terza settimana di età, mentre la secrezione tubulare matura tra la quarta e l'ottava settimana. I livelli di creatinina e di azoto ureico sono inferiori a quelli dell'adulto. La natriuresi a livello di tubulo contorto prossimale è maggiore nei neonati, ma l'escrezione finale di Na⁺ risulta inferiore per l'aumentato riassorbimento di tale ione nella porzione distale del nefrone, soprattutto nell'Ansa di Henle. Il rene neonatale dunque è caratterizzato da una bassa entità di filtrazione glomerulare, basso flusso plasmatico renale, bassa frazione di filtrazione, ridotto assorbimento di aminoacidi e scarsa capacità di concentrazione. Aumenti dell'entità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale si verificano concomitantemente, ma non necessariamente in parallelo con le modificazioni strutturali. Nel gatto mancano simili informazioni a riguardo. In animali in scarse condizioni di salute tale immaturità

può risultare prolungata. Come risultato dell'immaturità della funzione renale, l'eliminazione dei farmaci avviene lentamente, con conseguente prolungamento degli effetti, rendendo i neonati, o comunque i giovani animali, più esposti agli effetti tossici dei farmaci ^(2, 3, 5).

- Infine, i neonati sono sensibili alle variazioni di temperatura dell'ambiente in forza di un sistema centrale di termoregolazione ancora immaturo e di un più elevato rapporto superficie/peso corporeo e quindi di una minor capacità a limitare i processi di termodispersione. Pertanto i farmaci che interagiscono sui processi di termoregolazione possono facilmente compromettere lo stato di salute del neonato ⁽⁵⁾.

Interventi farmacologici

La maggior parte delle conoscenze circa l'effettuazione di terapie antalgiche nei neonati e nei pazienti pediatrici si basa su esperienze fatte su animali giovani o di età media o sono estrapolate da informazioni ottenute da neonati umani ⁽³⁾.

Oppioidi

Nei bambini la morfina risulta essere l'oppioide di riferimento per il sollievo di svariati stati dolorifici, ma anche altri oppioidi quali meperidina, fentanyl e sufentanil, vengono somministrati laddove ritenuti appropriati (Mathews, 2008). Al contrario la codeina potrebbe risultare non efficace in molti neonati e negli animali più giovani, poiché questo farmaco, per esplicare il suo effetto, deve essere convertito in morfina tramite una O-demetilazione enzimatica, che nei neonati umani risulta immatura ⁽⁶⁾.

Il fentanil viene somministrato nei bambini per via transdermica e transmucosale. Nelle formulazioni transdermiche tale molecola viene assorbita in un lasso di tempo piuttosto lungo, che ne influenza la durata di eliminazione. Dopo la rimozione del *patch*, la sua concentrazione sierica declina gradualmente e si dimezza in circa 16 ore. Nell'uomo la clearance del fentanyl è minore alla nascita ma aumenta velocemente, raggiungendo i valori ottenuti negli adulti nel giro di 2 settimane. ⁽⁷⁾

Anche il sufentanil può venire utilizzato in questo gruppo di pazienti. E' importante sottolineare che, nonostante questo farmaco abbia un'elevata affinità per le proteine plasmatiche, condizioni che possono variare la concentrazioni di albumine possono non costituire un problema qualora il farmaco venga titolato ad effetto ⁽⁷⁾.

Nonostante fentanyl, sulfentanil e alfentanil siano comunemente considerati degli oppioidi a breve durata d'azione, ripetute somministrazioni o prolungate infusioni possono causare un'allungamento della loro durata d'azione. Al contrario l'emivita plasmatica del remifentanil è breve, indipendentemente dalla durata di infusione sia negli adulti che nei neonati, rendendo questo farmaco interessante per la chirurgia in quest'ultima classe di età, dato che la sua azione depressante sulla respirazione è di breve durata ⁽⁶⁾. A seguito di chirurgia addominale, la clearance del fentanyl risulta marcatamente ridotta. Questo è stato storicamente attribuito ad una diminuzione postoperatoria del flusso sanguigno epatico, nonostante alcuni studi suggeriscano che la chirurgia addominale produca anche un indebolimento del metabolismo enzimatico del farmaco ⁽⁶⁾.

Per l'analgesia del neonato occorrono dosi più basse di fentanyl o morfina quando paragonate con quelle di cuccioli a 5 settimane di vita. Cuccioli molto giovani sono anche più sensibili alla sedazione ed alla depressione respiratoria data dalla morfina e sembra che il fentanyl possa essere l'oppioide più raccomandato negli animali molto giovani, specialmente nei neonati ⁽¹⁾.

Alcuni autori hanno raccomandato di somministrare tali farmaci, quando utilizzati come premedicazione prima dell'anestesia, applicando metà del dosaggio degli adulti. Tuttavia, per l'uso come analgesico, tale concetto potrebbe non essere appropriato. Sulla base di studi in pediatria umana, il dosaggio dipende dal grado di dolore e dalla fase di maturazione del soggetto. Tendenzialmente i neonati ne richiederanno meno, ma può comunque succedere che animali di

poche settimane di vita possano richiedere un dosaggio da adulti. Si raccomanda di cominciare con basse dosi e proseguire ad effetto ⁽¹⁾. Inoltre la velocità di infusione e gli intervalli di somministrazione dovrebbero essere corretti in base all'età per mantenere delle concentrazioni plasmatiche costanti. L'efficacia degli oppioidi mostra delle grandi variazioni interindividuali, ed inoltre lo sviluppo di tolleranza è abbastanza rapido. Perciò si rendono necessari adattamenti delle dosi in accordo con le risposte al farmaco ⁽⁸⁾.

Tra gli effetti collaterali degli oppioidi che osserviamo in neonati e bambini molto piccoli, si includono depressione respiratoria, bradicardia, ipotensione, costipazione, ritenzione urinaria e sedazione. In bambini di età maggiore, invece, possono essere evidenziati nausea, vomito e prurito ^(6, 7).

Studi condotti in umana hanno dimostrato che la grande sensibilità agli oppioidi che si verifica nei neonati trova fondamento su basi farmacocinetiche. Nei primi 3 mesi di vita vi è una ridotta clearance per tutti gli oppioidi (tranne per il remifentanyl), che diminuisce ancora di più in soggetti nati precocemente. Numerosi studi suggeriscono che un'ottimale maturazione della risposta metabolica avviene in bambini con un'età compresa tra i 3 e i 6 mesi ⁽⁶⁾.

L'annullamento di ogni effetto indesiderato può essere effettuato utilizzando naloxone ⁽¹⁾. In umana, questo farmaco viene spesso utilizzato nel contesto di un sovradosaggio di oppioidi in bambini di tutte le età, inclusi i neonati, ed è preferito rispetto ad agonisti/antagonisti come il butorfanolo, che potrebbe avere degli effetti antagonisti imprevedibili ⁽⁶⁾.

Antinfiammatori non steroidei

In medicina umana numerosi effetti collaterali, quali insufficienza renale, ulcerazione gastrica, perforazione gastrointestinale, colite enteronecrotica, riduzione del flusso sanguigno cerebrale, maggior sanguinamento intraoperatorio, riduzione della funzione piastrinica in vitro, sono stati evidenziati a seguito della somministrazione di svariati FANS (es: indometacina, ibuprofene, ketorolac, naproxene) a pazienti neonati o di poche settimane di età ⁽⁶⁾. Pertanto, finché non vengano prodotti studi che ne confermino la sicurezza, in questa classe di età il loro uso deve essere evitato. In medicina veterinaria i FANS non sono consigliati in animali di età inferiore alle 6 settimane a causa dell'insufficiente sviluppo epatorenale ⁽¹⁾.

Anestetici locali

Sebbene gli anestetici locali siano largamente usati nei neonati, ci sono delle enormi lacune nelle conoscenze riguardo al loro uso in questa fascia di popolazione ⁽⁶⁾.

Gli anestetici locali sono fondamentalmente di due tipi: amino-amidi (lidocaina, bupivacaina, ropivacaina) e amino-esteri (tetracaina e cloroprocaina). I primi sono metabolizzati primariamente dal sistema enzimatico epatico; perciò la loro clearance risulta diminuita durante i primi tre mesi di vita (in umana) dei neonati. I secondi, invece, sono metabolizzati principalmente dalle esterasi plasmatiche. Anche se questi enzimi dimostrano un calo della loro attività nei neonati, la clearance degli amino-esteri è molto meno diminuita nei neonati rispetto a quella delle amino-amidi ⁽⁶⁾.

La lidocaina è uno degli anestetici locali più frequentemente usati in medicina umana e veterinaria. Nei gattini la dose massima di lidocaina va dai 3 mg/kg nel neonato fino ai 6 mg/kg in soggetti pediatrici più grandi; nei cagnolini neonati il dosaggio è leggermente superiore (dai 6 ai 10 mg/kg). La riduzione della dose rispetto all'adulto è dovuta sia ai maggiori rischi di effetti tossici indesiderati negli animali più giovani, sia all'imaturità dei nervi periferici.

Anche la bupivacaina è di uso frequente e può essere utilizzata con un dosaggio massimo di 2 mg/kg nei cuccioli più grandi, mentre per i neonati e nei soggetti appena svezzati è consigliato dimezzare tale dose ⁽¹⁾. La bupivacaina è considerata l'anestetico di scelta per effettuare un'anestesia regionale, grazie alla sua lunga durata d'azione. Una prolungata infusione epidurale di bupivacaina, comunque, può condurre ad una tossicità cardiaca o neurologica. Così, da non molto,

si preferisce l'uso di anestetici simili ma con minori effetti tossici, come la ropivacaina e la levobupivacaina ⁽⁸⁾.

La cloroprocaina, come detto precedentemente, ha un'utilità potenziale ed una sicurezza sistemica nei neonati grazie alla sua rapida clearance plasmatica, tramite le esterasi. Tuttavia nel 1970 e nei primi anni '80 sono stati riportati casi di neurotossicità e di aracnoiditi adesive in pazienti che avevano ricevuto un'analgesia epidurale con tale farmaco, nella maggior parte dei casi a seguito di un'involontaria somministrazione di una dose eccessiva ⁽⁶⁾.

Gli effetti collaterali degli anestetici locali coinvolgono per lo più il cuore (aritmie, depressione miocardica, arresto cardiaco) e il cervello (letargia, agitazione e depressione generalizzata). Tali effetti sono correlati alla dose, e possono essere evitati mantenendo i dosaggi all'interno dei *range* suggeriti e considerando come l'età e stati patologici possano alterare il metabolismo degli anestetici locali. Un'altra forma di tossicità sistemica che può verificarsi nei neonati è la metaemoglobinemia, che potrebbe essere prodotta da un'eccessivo dosaggio di prilocaina (componente di alcune creme di anestetici locali, ad uso topico) ⁽⁶⁾.

Se utilizzati in maniera appropriata, gli anestetici locali presentano comunque pochi effetti dannosi, rappresentando un'ottima scelta nel controllo del dolore neonatale ⁽⁸⁾.

Studi condotti in adulti e bambini suggeriscono il vantaggio, in termini di efficacia, sicurezza e tollerabilità, della somministrazione di anestetici locali in combinazione con oppioidi o clonidina.

Ketamina

A causa del più lento sviluppo di alcuni sistemi neurotrasmettitoriali, alcuni farmaci possono non essere efficaci in questa classe di età. In particolare, poiché il sistema NMDA sembra essere sottosviluppato nel neonato, la ketamina potrebbe non rappresentare un farmaco valido (Mathews, 2008). Studi condotti sui ratti suggeriscono peraltro che la ketamina potrebbe causare una neurodegenerazione apoptotica durante le fasi di sviluppo più delicate. Altri studi hanno evidenziato una neurodegenerazione nonché una riduzione nell'aumento del peso indotte dalla ketamina a seguito di esposizione prolungata. La consapevolezza dei potenziali effetti neurotossici della ketamina è molto importante sul piano clinico, poiché questo farmaco è stato largamente utilizzato nei neonati, sia per indurre l'anestesia generale in neonati critici, sia come agente analgesico e sedativo in condizioni di dolore procedurale ⁽⁶⁾.

Sedativi – ipnotici

Pur se, a parte qualche eccezione, i sedativi non presentano un effetto analgesico, essi possono risultare di valido aiuto nel ridurre condizioni di paura o di ansia che contribuiscono ad aumentare la risposta del SNC al dolore; essi vanno comunque usati con cautela nei giovani animali, specialmente al di sotto delle 12 settimane di età ⁽¹⁾.

I sedativi-ipnotici quali *benzodiazepine* e *barbiturici* esercitano la loro azione sui recettori GABAergici, attivando le vie inibitorie a livello cerebrale, nel tronco encefalico e nel midollo spinale e dando normalmente luogo ad una depressione del SNC, alla base dell'effetto sedativo. Nelle cellule mature infatti, l'attivazione dei recettori per il GABA comporta un influsso di cloro ed un'inibizione dell'attività neuronale; va però ricordato che la stimolazione dei recettori GABAergici in neuroni ancora immaturi comporta un rapido efflusso di cloro, mediando così uno stato eccitatorio. Perciò una prolungata attivazione farmacologica dei recettori per il GABA può risultare in un processo patologico che può condurre ad uno sconvolgimento dello sviluppo neurale. Inoltre, a causa dell'immaturità del sistema di metabolizzazione, in particolar modo per la riduzione del citocromo P₄₅₀, nei neonati tali molecole possono presentare un'azione prolungata ⁽⁶⁾.

I *tranquillanti fenotiazinici* (come l'acetilpromazina) subiscono una parziale biotrasformazione epatica e ciò può causare una prolungata depressione del sistema nervoso centrale in quei soggetti in cui i sistemi di detossificazione non siano ancora completamente sviluppati. Questi agenti non

sono analgesici (e addirittura possono incrementare il livello del dolore se non vengono somministrati analgesici in associazione), inducono vasodilatazione periferica e possono determinare ipotensione e ipotermia. Se viene richiesto l'uso di questi farmaci, i dosaggi dovrebbero essere ridotti a 5-25 µg/kg IM o SC ⁽¹⁾. I tranquillanti fenotiazinici non andrebbero mai somministrati in associazione con gli oppioidi in quanto, stanti gli effetti depressanti il SNC di questi ultimi, si potrebbe verificare una sommazione degli effetti sedativi. Nel caso in cui si renda necessario un periodo di sedazione più lungo, può essere somministrata una bassa dose di sedativo dopo che l'oppioide abbia esaurito il suo effetto ⁽¹⁾, purchè questa non mascheri l'eventuale presenza di dolore.

La *clonidina* e la *dexmedetomidina* esercitano, accanto all'azione sedativa, anche una certa azione analgesica, in virtù della loro azione agonista sui recettori α_2 -adrenegici a livello cerebrale, nel tronco encefalico e nelle corna dorsali del midollo spinale, e per questo motivo sono senz'altro dei validi farmaci adiuvanti. Entrambi riducono la risposta simpatica al dolore ed alle manipolazioni chirurgiche e minimizzano i cambiamenti nella pressione sanguigna e nella frequenza cardiaca. Essi vengono spesso utilizzati in combinazione con anestetici locali per l'anestesia epidurale e spinale ⁽⁶⁾. Data l'assenza di trials clinici, il loro impiego nei pazienti molto giovani deve essere effettuato con enorme cautela, adattando la dose all'età del soggetto.

Conclusioni

E' stato dimostrato che un'esperienza dolorifica non controllata, soprattutto quando il sistema nervoso si sta sviluppando, può avere un impatto negativo permanente sull'animale: l'alterazione dell'eccitabilità potrebbe dar luogo nella vita adulta alla comparsa di allodinia, che in alcuni casi può essere accompagnata da apnea, bradicardia, vomito o reflusso, cambiamenti nella perfusione cutanea, ipertonicità o ipotonicità muscolare ⁽⁹⁾. Per questo motivo l'effettuazione di un'efficace terapia antidolorifica nelle prime fasi di vita diventa alquanto importante.

Allo stato attuale non sono stati ancora definiti dei regimi posologici specifici per il neonato, ma le considerazioni di natura farmacocinetica e farmacodinamica descritte impongono che i dosaggi debbano essere ridotti rispetto a quelli dell'adulto, almeno per le prime 4 settimane di vita ^(1, 3, 5, 7).

Alla base di una corretta terapia antalgica in questa classe di età, la somministrazione di analgesici a effetto, piuttosto che di una dose predefinita, rappresenta l'approccio migliore per gestire il dolore ⁽¹⁰⁾.

Bibliografia

1. Mathews K.A. Pain Management for the pregnant, lactating and neonatal to pediatric cat and dog. *Veterinary Clinics Small Animal*, 2008, 38, 1291-1308
2. Meyer R.E. : Anesthesia of pediatric small animal. Gleed and Ludders Eds. *International Veterinary Information Service (www.ivis.org)*, Ithaca, New York, 2007
3. Pettifer G.R.; Grubb T.L.: Neonatal and geriatric patients. In: Lumb and Jones *veterinary anesthesia and analgesia*. Tranquilli W.; Thurmon J.C.; Grimm K.A., 4a ed., 2007
4. Bloom J.M.C e Petrilli G.: Aspetti comportamentali e neurobiologici del dolore nei neonati. *Bollettino di aggiornamento in neuropsicofarmacologia*, 2004, 91, 1-4
5. Fraser C.M.; Bergeron J.A.; Mays A.; Aiello S.E.: Concetti basilari di farmacoterapia. In: "Il Manuale Merck Veterinario" 7° ed. italiana, 1995, Ed agricole.
6. Berde C.B.; Jaksic T.; Lynn A.M. et al.: Anesthesia and analgesia during and after surgery in neonates. *Clinical therapeutics* vol.27, 2005, 6, 900-921
7. Tibboel D.; Anand K.J.S.; van den Arker J.N.: The pharmacological treatment of neonatal pain. *Seminars in fetal and neonatal medicine*, 2005, 10, 195-205
8. Howard R.F.: Acute pain management in the neonate. *Intensive care medicine* 6:4, 2005, 122-124

9. Puchalsky M.; Hummel P.: The reality of neonatal pain. *Advances in neonatal care*, vol.2, 2002, 5, 233-247
10. Mathews K.A.: Analgesia for the pregnant, lactating and neonatal to pediatric cat and dog. *Journal of veterinary emergency and critical care*, 2005, 15, 273-284