

Animal Pain Journal

Companion Animal

PFIZER ITALIA S.r.l. - Via Valbondione, 113 - 00188 Roma

www.pfizer-salute-animale.it

Pubblicazione riservata ai Sigg. Medici Veterinari

Da quanto riportato nell'articolo "Conseguenze cliniche del dolore" comparso nel numero 2 del Pain Journal, si evince come un dolore che non venga adeguatamente trattato possa rendersi responsabile di una serie di ripercussioni immediate su vari sistemi e apparati dell'organismo (quali il sistema cardiocircolatorio, l'apparato respiratorio e quello gastroenterico, il sistema immunitario e quello muscolo scheletrico, ecc.), nonché di modificazioni a lungo termine a carico del sistema sensitivo che si possono rendere responsabili della cronicizzazione della condizione algica.

Tali condizioni possono rispettivamente ritardare i processi di guarigione e compromettere la qualità della vita dell'animale.

Il trattamento del dolore diventa pertanto, al di là di un obbligo etico e deontologico, anche e soprattutto un'arma importante che può essere sfruttata per garantire la pronta guarigione dell'animale e la sua qualità di vita.

La terapia del dolore può essere effettuata mediante interventi farmacologici e non farmacologici.

I N D E X

PRINCIPI DI TERAPIA DEL DOLORE 2

di Giorgia della Rocca
e Alice Catanzaro

RUOLO DELLA FISIOTERAPIA NELLA GESTIONE DEL DOLORE . . 15

di Ludovica Dragone
e Chiara Chiaffredo



PRINCIPI DI TERAPIA DEL DOLORE

Giorgia della Rocca ed Alice Catanzaro¹

Centro di Studio sul Dolore Animale (CeSDA)
Facoltà di Medicina Veterinaria
Università degli Studi di Perugia
<http://centri.unipg.it/cesda>

INTERVENTI FARMACOLOGICI

La comprensione dei meccanismi che sono alla base della percezione del dolore e di quelli che ne sottendono la modulazione (vedi Pain Journal n. 1) è indispensabile per la messa in atto di un corretto approccio analgesico.

Sulla base di tali meccanismi risulta infatti possibile individuare i principali siti di azione delle maggiori classi di farmaci utilizzati nella terapia antalgica.

A livello di trasduzione, farmaci antinfiammatori non steroidei, corticosteroidi, oppioidi ed anestetici locali possono agire inibendo la sensibilizzazione periferica dei nocicettori.

A livello di trasmissione, gli anestetici locali si rendono responsabili dell'inibizione della conduzione dell'impulso.

A livello di modulazione delle vie spinali, FANS, anestetici locali, oppioidi, α_2 -agonisti, antagonisti del glutammato, antidepressivi ed anticonvulsivanti possono inibire la sensibilizzazione centrale.

Infine, anestetici generali, oppioidi, α_2 -agonisti, benzodiazepine e fenotiazine sono in grado di inibire il livello di percezione del dolore (fig.1).

Riassumendo, le principali categorie di farmaci ad azione analgesica sono rappresentate da:

- oppioidi;
- farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS);
- corticosteroidi;
- α_2 -agonisti;
- anestetici locali;
- antagonisti del glutammato;
- tramadolo.

A tali farmaci possono essere aggiunti quelli che vengono considerati farmaci adiuvanti, quali antidepressivi ed anticonvulsivanti e amantadina.

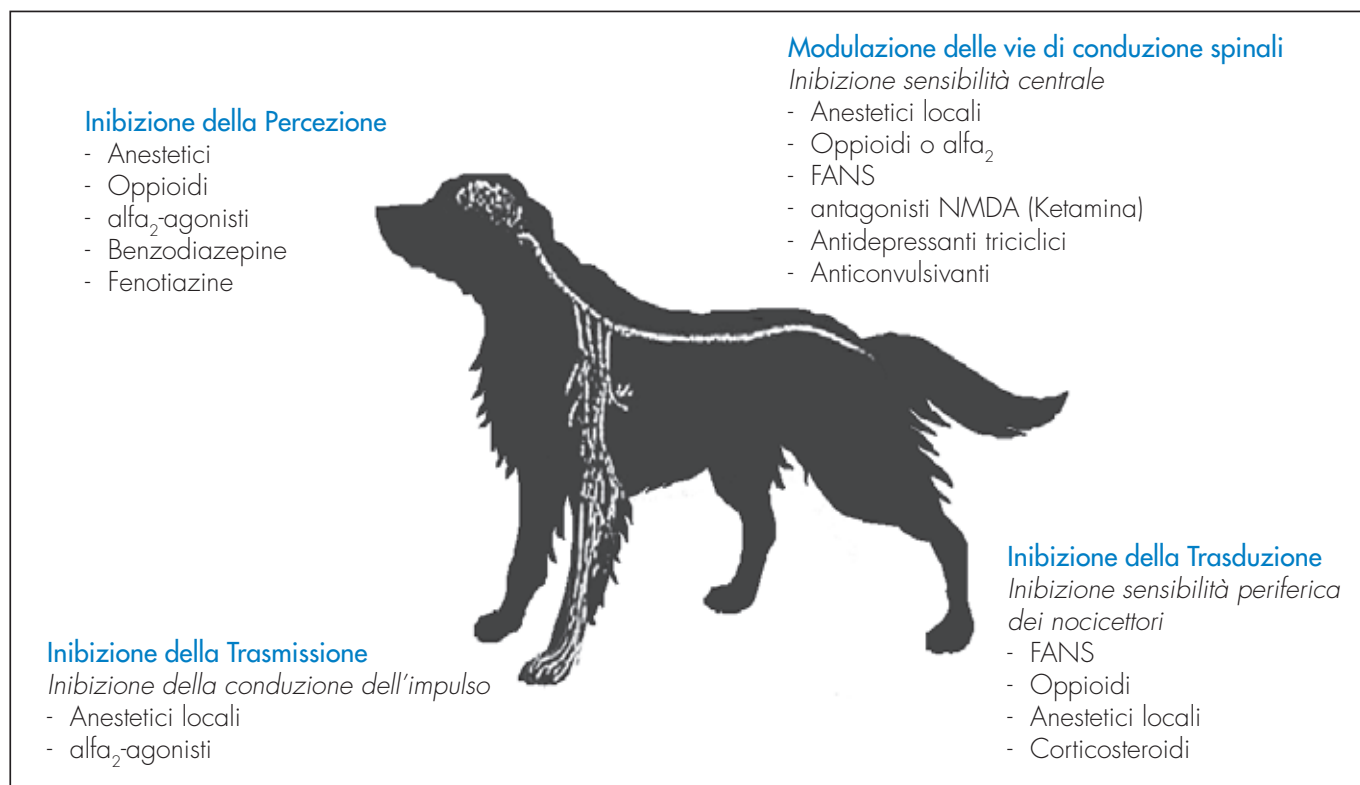


Figura 1: principali farmaci analgesici e loro interferenza con i processi che sottendono lo sviluppo di dolore.

Prima di passare brevemente in rassegna tali categorie, è importante puntualizzare che, qualora ci sia la necessità di intraprendere una terapia farmacologica antidolorifica, sarebbe opportuno seguire gli approcci di seguito illustrati.

1. **Un approccio preventivo:** la dimostrazione del fenomeno del *wind-up* rappresenta la base per un aumento di interesse verso l'analgesia preventiva (somministrazione di un analgesico prima dell'intervento dello stimolo algico). Tale approccio, riducendo la risposta iniziale acuta al dolore, può prevenire, o quantomeno limitare, le modificazioni neuronali associate al *wind-up*. Manifestazioni di *wind-up* possono far seguito ad interventi chirurgici (potendo manifestarsi anche a distanza di un mese dall'intervento), e per prevenirle la somministrazione di analgesico dovrebbe iniziare prima della chirurgia e proseguire durante e dopo la stessa. Per le stesse ragioni, in caso di traumi o di dolore causato da altri eventi patologici che non necessariamente prevedono l'intervento chirurgico, molto importante risulta la tempestività dell'intervento analgesico, che pur non potendo prevenire il *wind-up*, è quantomeno in grado di limitarlo.
2. **Un approccio basato sui meccanismi fisiopatologici alla base del dolore:** la comprensione delle vie del dolore e dei mediatori responsabili della trasduzione, della trasmissione e della modulazione dello stimolo nocicettivo consente un approccio mirato al trattamento del dolore derivante da differenti processi patologici. Ad esempio, l'analgesia può essere mirata alla riduzione del processo infiammatorio nella sede della lesione (usando ad esempio un farmaco antinfiammatorio non steroideo) e/o alla stimolazione delle vie discendenti inibitorie (ad esempio somministrando un oppioide).
3. **Un approccio multimodale:** la scelta di farmaci appartenenti a differenti classi analgesiche, che influenzano a vari livelli le vie del dolore, comporta non solo un effetto additivo ma addirittura sinergico, ottimizzando l'analgesia e minimizzando gli effetti collaterali di ciascun farmaco.

Oppioidi

Gli oppioidi rappresentano una classe di farmaci dotati di elevata attività antidolorifica, dovuta alla loro capacità di interagire con i recettori μ , κ e δ del sistema oppioide endogeno e di mimare gli effetti di endorfine, encefaline e dinorfine.

La stimolazione dei recettori μ , κ e δ da parte dei farmaci oppioidi risulta in una inibizione dell'attività dell'adenilato ciclasi, con conseguente diminuzione della produzione di AMPc. I recettori κ e δ sembrano svolgere la loro attività anche attraverso l'aumento della conduttanza al K^+ e la riduzione dell'ingresso di Ca^{++} nella cellula. Nel complesso, l'effetto delle azioni esercitate dagli oppioidi risulta in una inibizione della liberazione presinaptica di neurotrasmettitori (es. sostanza P e glutammato) dovuta a iperpolarizzazione della membrana e/o a ridotta disponibilità del Ca^{++} , e ad una stabilizzazione della mem-

brana neuronale postsinaptica. A tali effetti consegue una riduzione della progressione dello stimolo algico verso i centri di integrazione.

Gli oppioidi endogeni variano non solo per la loro affinità nei confronti dei recettori, ma anche per la loro efficacia rispetto alle differenti tipologie recettoriali.

Parimenti, gli oppioidi di sintesi agiscono come agonisti nei confronti di alcuni tipi recettoriali e come antagonisti o agonisti parziali nei confronti di altri, giustificando il complicato quadro farmacologico che deriva dalla loro somministrazione. Gli oppioidi possono pertanto essere classificati in tre classi principali.

Agonisti puri. Questo gruppo include molti dei tipici farmaci morfino-simili (*morfina*, *meperidina*, *fentanil*, *carfentanil*, *codeina*, *metadone*), in grado di legarsi prevalentemente ai recettori μ , pur manifestando una certa affinità anche nei confronti dei recettori κ e δ .

Agonisti parziali e agonisti-antagonisti. Appartengono a questa categoria farmaci che manifestano azioni miste, comportandosi cioè come agonisti nei confronti di alcuni tipi recettoriali e come antagonisti nei confronti di altri, o manifestando solo una debole e parziale attività agonista. Composti agonisti-antagonisti come *pentazocina*, *nalorfina* e *nalbufina* agiscono come agonisti nei confronti dei recettori κ e come antagonisti quando si legano ai recettori μ . Il *butorfanolo* si comporta da agonista verso i recettori κ e δ ma non nei confronti dei μ . La *buprenorfina* è un agonista parziale nei confronti dei recettori μ .

Antagonisti. Per definizione, sono quegli oppioidi che occupano il recettore ma non attivano la trasduzione del segnale e, di conseguenza, non provocano alcun effetto. In realtà sarebbe più corretto considerarli come agonisti molto deboli, il cui effetto agonista non si manifesta o si manifesta solamente a dosaggi altissimi. Gli oppioidi caratteristici di questo gruppo sono il *naloxone*, il *naltrexone* e la *diprenorfina*, la cui azione antagonista è rivolta prevalentemente nei confronti dei recettori μ e, limitatamente, verso i recettori δ e κ .

I principali effetti degli oppioidi sono rivolti nei confronti del SNC e del tratto GI, sebbene numerosi altri effetti di minor importanza possano riguardare molti altri organi. Generalmente la morfina viene assunta come farmaco rappresentativo, poiché gli effetti che svolge a carico dei diversi sistemi ed apparati vengono riprodotti quasi del tutto anche dagli altri farmaci del gruppo.

Effetti analgesici. Gli effetti analgesici degli oppioidi sono giustificati dalla loro interazione con recettori oppioidi localizzati su afferenze primarie poste sui tessuti periferici dolenti, su neuroni nocicettivi del midollo spinale e a livello talamico (vie ascendenti), nonché su neuroni del mesencefalo (sostanza grigia periacqueduttale) e del bulbo (vie discendenti) coinvolti nella modulazione del dolore. Anche altri recettori oppioidi, localizzati su neuroni dei gangli basali, dell'ipotalamo, delle strutture limbiche e della corteccia cerebrale, potrebbero essere coinvolti nel modificare la reattività al dolore.

L'azione degli oppioidi si tradurrebbe nella inibizione della trasmissione degli impulsi nocicettivi attraverso le corna dorsali del midollo spinale e nella soppressione

dei riflessi nocicettivi spinali, nonché nella attivazione di vie inibitorie discendenti che sfruttano i sistemi di neurotrasmissione serotoninergico e noradrenergico. L'azione soprasspinale, probabilmente svolta a livello del sistema limbico, potrebbe essere responsabile della riduzione della componente affettiva del dolore.

Tali meccanismi si traducono nell'inibizione della trasmissione del dolore dalle radici dorsali ai centri superiori, e nella modulazione della percezione del dolore a livello dei centri integrativi corticali.

Effetti sedativi ed eccitatori

In numerose specie quali cane, scimmia, ratto, coniglio e uccelli, gli oppioidi, in seguito ad una azione depressante a carico della corteccia cerebrale, determinano effetti sedativi, che possono risultare utili nella gestione del soggetto. All'aumentare delle dosi si rischia però di indurre sedazione marcata e difficoltà di risveglio.

Viceversa, soprattutto nel gatto ma anche in cavallo, maiale, bovino, pecora e capra e talvolta anche nel cane, in seguito alla somministrazione di oppioidi possono comparire fenomeni di ipereccitabilità, spesso dose-dipendenti. Molti animali trattati con oppioidi durante il periodo di anestesia possono mostrare eccitazione e disforia nella fase di risveglio. Eccitazione e vocalizzazioni eccessive sembrano avvenire con più frequenza in razze canine quali husky, doberman e labrador. I gatti (soprattutto i soggetti giovani e sani) possono mostrare eccitazione dopo somministrazione di oppioidi puri, mentre con butorfanolo o buprenorfina tale effetto sembra essere meno evidente. Gli effetti eccitatori nel gatto sono usualmente dose-dipendenti, e per prevenirli in genere basta somministrare in questa specie dosi pari a 1/2-3/4 di quelle somministrate ai cani.

L'eccessiva eccitazione o disforia da oppioidi può essere controllata con un sedativo come acepromazina o diazepam, ricordandosi però che la depressione respiratoria e l'ipotensione possono risultare esacerbate (vedi dopo).

Effetti sulla termoregolazione

La somministrazione di oppioidi determina alterazioni della temperatura corporea variabili a seconda della specie animale considerata: prevalentemente ipertermia in coniglio, cane e scimmia e, generalmente, ipotermia in gatto, capra, bovino e cavallo.

L'ipotermia si verifica soprattutto a seguito della somministrazione di agonisti parziali (es. buprenorfina), i quali, mediando la liberazione di serotonina da neuroni serotoninergici ipotalamici, condizionano l'attività del centro termoregolatore, determinando una maggior tolleranza del paziente alla perdita di calore. La serotonina, infatti, in sede ipotalamica agisce stimolando gli interneuroni sensibili al caldo e/o inibendo quelli sensibili al freddo: la stimolazione dei processi di termodispersione e/o l'inibizione di quelli di termoproduzione cooperano a provocare ipotermia.

Pertanto soggetti trattati con oppioidi vanno isolati da pavimenti freddi e possibilmente posti in ambienti ri-

scaldati, in modo tale da mantenere la temperatura corporea al di sopra dei 37°C. Qualora venga raggiunta una temperatura inferiore, in soggetti peraltro particolarmente depressi, la somministrazione di un antagonista oppioide si rende necessaria.

Effetti sul sistema respiratorio

La depressione respiratoria è una delle principali complicazioni legate all'impiego sistemico di oppioidi. Tutti gli oppioidi infatti, ma in modo particolare quelli attivi sui recettori μ e δ , inducono, attraverso l'inibizione del centro respiratorio nel bulbo dell'encefalo, depressione respiratoria e riduzione della risposta del cervello alla CO_2 , con conseguente diminuzione della frequenza degli atti respiratori e della risposta alla stimolazione da anidride carbonica. La morte dovuta a depressione respiratoria è l'esito tipico del sovradosaggio acuto di oppioidi.

Pertanto gli oppioidi vanno utilizzati con cautela ed a bassi dosaggi in quei pazienti in cui la funzione respiratoria risulti ridotta (es. polmonite, post-toracotomia), ricordando peraltro che la depressione respiratoria può risultare esacerbata dal concomitante impiego di altri farmaci (es. diazepam).

Inoltre, poiché l'aumento di CO_2 conseguente alla depressione respiratoria si rende responsabile di vasodilatazione cerebrale e di aumento della pressione intracranica (ICP), gli oppioidi non dovrebbero essere somministrati in pazienti con traumi a carico della testa o con lesioni intracraniche, a meno che questi non vengano sottoposti a ventilazione forzata.

Effetti sul sistema cardiovascolare

Gli effetti esercitati da dosi elevate di oppioidi a carico del sistema cardiocircolatorio sono variabili. Esistono infatti delle differenze tra i vari composti appartenenti a questa classe. Molti oppioidi possono causare bradicardia vago-mediata, che può essere facilmente risolta con composti anticolinergici (es. atropina, glicopirrolato). Sia morfina che meperidina, se somministrate e.v., possono causare ipotensione secondaria a rilascio di istamina e vasodilatazione, soprattutto nei cani. La meperidina causa anche depressione cardiaca. Altri oppioidi, come il fentanil, tendono a fornire una maggior stabilità emodinamica.

L'ipotensione da oppioidi può risultare aggravata dalla concomitante somministrazione di altri farmaci, quali, ad esempio, diazepam o acepromazina. In genere comunque la compromissione delle funzioni cardiovascolari non è mai tale da destare forti preoccupazioni.

Effetti sul tratto gastrointestinale

Gli oppioidi aumentano il tono muscolare a livello degli sfinteri e riducono la motilità di molti tratti del sistema gastroenterico, provocando rallentamento dello svuotamento gastrico e del transito intestinale, particolarmente grave a livello del grosso intestino. Tale rallentamento, cui segue un eccessivo assorbimento di liquidi dal materiale fecale, comporta la formazione di feci difficilmente

evacuabili e, nel cavallo, fenomeni di indigestione che possono complicare o mascherare una sindrome colica (azione analgesica).

L'azione degli oppioidi sulla muscolatura liscia intestinale è ascrivibile principalmente ad una interazione con recettori posti a livello del plesso nervoso intramurale e parzialmente ad un'azione centrale. L'effetto locale inibitorio sui neuroni del plesso mioenterico è associato ad iperpolarizzazione risultante da un aumento della conduttanza al K^+ . I recettori coinvolti in tale effetto sono prevalentemente di tipo μ e δ .

Effetti sul centro del vomito

Gli oppioidi (morfini in particolare) possono causare stimolazione della *chemoreceptor trigger zone* (CTZ), una regione posta nell'area postrema e attivata da stimoli chimici diversi, e quindi indurre il vomito, soprattutto quando usati in premedicazione. Qualora impiegati nel postoperatorio, tale effetto collaterale è meno frequente.

Se il vomito diventa un problema, il butorfanolo rappresenta una valida alternativa agli altri composti di questa classe, grazie alle sue proprietà antiemetiche.

Effetti sull'apparato urinario

Gli oppioidi svolgono azione antidiuretica stimolando la secrezione di ADH e provocando ritenzione urinaria in seguito ad azione inibente sulla muscolatura liscia vescicale.

Gli agonisti dei recettori μ causano ritenzione di urina (incapacità ad urinare nonostante la vescica sia piena) dose-dipendente. Numerosi studi hanno dimostrato che fentanil, buprenorfina e, in minor misura, morfina, alterano la sensibilità vescicale ed aumentano il volume residuo di urina in vescica per molte ore dopo la somministrazione. Ciò è legato alla capacità degli oppioidi, specialmente dopo somministrazione epidurale e dopo elevate dosi e.v., di inibire a livello sacrale il parasimpatico, con conseguente aumento della massima capacità vescicale e del rilassamento del muscolo detrusore.

Gli animali sottoposti a trattamento con oppioidi agonisti dovrebbero pertanto essere continuamente sottoposti a monitoraggio del volume della vescica e della quantità di urina emessa, e se la minzione risultasse irregolare potrebbe essere opportuno l'inserimento di un catetere endovescicale.

Effetti sul riflesso della tosse

La soppressione del riflesso della tosse non è correlata all'azione analgesica e depressante respiratoria degli oppioidi e si verifica con meccanismi non ancora conosciuti. Questo effetto è la base per l'impiego clinico di alcuni oppioidi (es. *codeina*) quali farmaci antitussigeni.

Effetti a livello oculare

La costrizione pupillare o miosi rappresenta un effetto centrale degli oppioidi causato dalla stimolazione dei recettori μ e κ situati a livello di nucleo oculomotore. Tale

effetto si riscontra in tutte le specie animali che sottostanno all'azione sedativa degli oppioidi. Viceversa, in quelle specie come gatto e cavallo, in cui anche basse dosi di oppioidi esercitano effetti eccitatori, è più frequente riscontrare midriasi.

Effetti sul sistema endocrino

La morfina determina un aumento della secrezione di prolattina e di ormone antidiuretico, mentre riduce la secrezione di gonadotropine e di ACTH, con conseguente inibizione della sintesi di ormoni steroidei gonadici e surrenalici. Gli effetti sugli ormoni ipofisari dipendono dalle modificazioni provocate dagli oppioidi sui sistemi ipotalamici che ne regolano la secrezione.

Effetti sul sistema immunitario

Gli oppioidi sono in grado di esercitare anche complessi effetti immunosoppressivi, il cui significato farmacologico non è chiaro. Nell'uomo è stato dimostrato che, in seguito ad abuso di oppioidi, il sistema immunitario risulta depresso, con conseguente aumento di suscettibilità alle infezioni.

Effetti metabolici

Gli oppioidi hanno un effetto iperglicemizzante, indotto dalla mobilitazione del glicogeno epatico e tissutale.

Al di là delle loro ottime capacità analgesiche e, talvolta, sedative, i principali effetti collaterali degli oppioidi sono dunque rappresentati da eccessiva sedazione, eccitazione o disforia, ipotermia, depressione respiratoria, ipotensione, nausea e vomito e ritenzione urinaria, in genere associati alla somministrazione di dosi elevate di farmaco.

Gli oppioidi vengono impiegati in medicina veterinaria per il controllo del dolore acuto e cronico da moderato a severo, e rappresentano gli agenti analgesici di elezione nel periodo perioperatorio.

Poiché tendono ad interferire limitatamente con l'apparato cardiocircolatorio, il loro impiego in premedicazione è particolarmente indicato, in quanto, oltre a garantire un effetto analgesico preventivo, consente una riduzione dei farmaci anestetici, spesso dotati di maggiori effetti depressivi sul sistema cardiovascolare.

Gli oppioidi possono essere somministrati per via orale, sistemica, epidurale e intratecale.

Recentemente è stata suggerita una soprarregolazione dei recettori oppioidi periferici (es. a livello di capsule articolari) durante stati infiammatori cronici, che giustifica il successo analgesico di tali farmaci anche dopo applicazione locale.

Gli agonisti oppioidi puri (morfini, metadone, meperidina, fentanil, ecc.) si legano ad uno o più sottotipi recettoriali e determinano profonda analgesia in pazienti che soffrono di dolore da moderato a severo. Tuttavia, gli effetti collaterali possono essere altrettanto pronunciati, in special modo in pazienti debilitati.

I composti agonisti-antagonisti (butorfanolo) e gli agonisti parziali (buprenorfina) generalmente determinano un livello di analgesia inferiore a quello determinato dagli agonisti puri, risultando solitamente inadeguati in corso di interventi chirurgici o traumi che causano danni tissutali significativi (es. molte procedure ortopediche), ma hanno il vantaggio di possedere effetti collaterali meno imponenti. Pertanto in certe situazioni il loro impiego può essere preferibile. L'analgesia sub-massimale e gli effetti collaterali meno gravi degli agonisti-antagonisti riflettono il fatto che questi farmaci manifestano un effetto "tetto": raggiunto un certo livello di effetti, ulteriori somministrazioni non provocano alcun incremento né dell'analgesia né degli effetti secondari.

Qualora dopo la somministrazione di oppioidi si verificassero effetti indesiderati, questi possono essere risolti mediante somministrazione di naloxone, provvedendo comunque a supportare la funzionalità respiratoria e cardiovascolare fin quando l'antagonista oppioide non abbia fatto effetto. Va comunque tenuto presente che il naloxone, insieme agli altri effetti degli oppioidi, è in grado di contrastare anche l'analgesia, pertanto è sempre necessario titolare la dose di antagonista, somministrando piccoli boli fin quando non si raggiunga il risultato desiderato.

Anche la somministrazione di agonisti-antagonisti può parzialmente contrastare gli effetti (es. sedazione o depressione respiratoria) di agonisti puri precedentemente somministrati, pur conservando un certo livello di analgesia.

Va sempre tenuto presente che la risposta agli oppioidi è estremamente soggettiva e che, al di là dei range terapeutici riportati in letteratura, la titolazione va sempre eseguita "ad effetto", cioè effettuata sulla base della risposta individuale del paziente.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) rappresentano un vasto gruppo di composti estremamente popolari nella clinica veterinaria, dove vengono utilizzati per il controllo del dolore acuto e cronico.

Da sempre ritenuti validi nei confronti del dolore infiammatorio ed in particolar modo di quello acuto, date le nuove acquisizioni circa i meccanismi fisiopatologici del dolore e la recente disponibilità di nuovi prodotti, oggi le condizioni patologiche nelle quali può essere previsto il loro utilizzo sono aumentate, comprendendo anche situazioni non a sfondo esclusivamente infiammatorio acuto, come il dolore neuropatico e quello legato a stati artrosici o cancerosi.

I FANS agiscono inibendo le ciclossigenasi (COX), enzimi fondamentali per il metabolismo dell'acido arachidonico; a tale inibizione fa seguito la riduzione della produzione di prostaglandine (come la prostaglandina E₂), prostacicline e trombossano. Dal momento che questi mediatori giocano un ruolo determinante nella genesi dell'infiammazione, del dolore e della piressia, ai FANS sono ascrivibili effetti antinfiammatori, antipiretici ed analgesici.

Allo stato attuale è noto che le COX esistono in almeno due isoforme, COX-1 e COX-2 (recentemente nel cervello è stata identificata una terza isoforma denominata COX3, che rappresenta verosimilmente una variante della COX-1). La COX-1 è sempre presente nei tessuti (e per questo è stata definita come un'isoforma costitutiva), quali la mucosa gastrica, il fegato, i reni e le piastrine. I prodotti prostanoidei della COX-1 mediano attivamente la protezione della barriera mucosale gastrica, la perfusione epatica e renale, in particolar modo in condizioni di ridotto afflusso ematico come in caso di ipovolemie e/o ipotensione, e la normale aggregazione piastrinica. In modica quantità, la COX 1 può venire indotta durante lo sviluppo di stati infiammatori, con conseguente produzione di prostanoidei pro-infiammatori.

L'inibizione della COX-1 da parte dei FANS è ritenuta essere responsabile della comparsa dei principali effetti collaterali propri di questa categoria di farmaci, coinvolgenti l'apparato gastroenterico, la funzione renale e la crisi ematica.

Al contrario, la COX-2 rappresenta un'isoforma prevalentemente inducibile, presente principalmente nelle cellule infiammatorie, nei nervi periferici e nel sistema nervoso centrale, sebbene sia stata riscontrata costitutivamente nel sistema nervoso centrale, a livello di apparato gastroenterico (dove favorisce i fenomeni riparativi mucosali) e soprattutto nei reni (dove contribuisce, insieme alla COX-1, alle funzioni fisiologiche di tali organi).

In seguito all'instaurarsi di una condizione di infiammazione periferica, l'attività della COX-2 aumenta sia a livello periferico che centrale (midollo spinale), in seguito ad un aumento della sua espressione.

L'aumento dell'attività della COX-2 in periferia, cui segue un incremento della produzione di PGE₂, aumenta l'eccitabilità delle fibre sensitive e di quelle simpatiche, causa vasodilatazione e stravasamento di proteine plasmatiche, inducendo molti dei segni associati all'infiammazione, quali gonfiore, dolore, calore e rossore. Inoltre, le PGE₂, contribuendo all'abbassamento della soglia di attivazione dei nocicettori e aumentando la durata della scarica neuronale, contribuiscono a determinare sensibilizzazione periferica e iperalgesia primaria.

Allo stesso modo, l'aumento dell'espressione della COX-2 a livello centrale e il conseguente aumento della produzione di PGE₂ nelle corna dorsali del midollo spinale, esita in un'amplificazione del segnale nocicettivo afferente a livello midollare, contribuendo allo sviluppo di sensibilizzazione centrale e di iperalgesia secondaria.

Pertanto, se fino a poco tempo fa si riteneva che l'inibizione delle COX periferiche rappresentasse il principale meccanismo di azione responsabile dell'effetto analgesico dei FANS, allo stato attuale è invece riconosciuto che la maggior parte degli effetti analgesici propri di questa classe di farmaci è dovuto all'inibizione delle COX, e in particolar modo della isoforma COX-2, a livello centrale. A questo livello i FANS si comporterebbero come agenti anti-iperalgesici, dal momento che sono in grado di contrastare lo sviluppo dei fenomeni di sensibilizzazione centrale.

È stato osservato che alcuni FANS (es. ibuprofene), sono in grado di inibire, oltre alle COX, anche altri enzimi tra cui le *Fatty Acid Amide Hydrolase* (FAAH), responsabili del catabolismo dei cannabinoidi endogeni, potenziando in tal modo gli effetti analgesici dovuti all'attivazione del sistema endocannabinoide.

Le recenti acquisizioni sul ruolo fisiologico e patologico delle COX ha indirizzato verso la sintesi di FANS dotati di selettività verso le COX-2: infatti le molecole che inibiscono preferenzialmente o selettivamente tale isoforma (es. *carprofen*, *meloxicam*, *firocoxib*, *mavacoxib*), risparmiando la COX-1, rappresentano sicuramente dei potenti agenti antinfiammatori/analgesici, oltre a possedere minimi effetti collaterali a livello gastrico e sulla coagulazione.

Tuttavia, poiché l'inibizione della COX-2 da parte dei FANS coinvolge anche la quota costitutiva di enzima, particolare attenzione deve essere posta quando si trattino pazienti con scarsa perfusione renale (qualora usati nel periodo perioperatorio va assicurata un'adeguata perfusione renale mediante somministrazione di fluidi e continuo monitoraggio della pressione ematica), onde evitare l'insorgenza di insufficienza renale.

Inoltre, nonostante gli inibitori selettivi della COX-2 non siano direttamente responsabili della comparsa di ulcere, essi possono determinare un ritardo nella riparazione di lesioni gastriche, stante il ruolo delle prostaglandine nell'angiogenesi.

Al contrario degli oppioidi, i FANS non causano sedazione, eccitazione, depressione respiratoria od ipotensione quando usati a dosi terapeutiche.

Effetti sul sistema nervoso centrale (SNC)

La COX-2 è presente in maniera costitutiva, soprattutto nei neonati, a livello dei dendriti e del corpo delle cellule neuronali, in diverse aree del cervello.

A livello centrale le prostaglandine sono coinvolte nella regolazione della temperatura corporea, nell'iperalgia e nello sviluppo neuronale.

Nonostante il ruolo delle COX nelle funzioni del SNC, alla somministrazione di FANS fanno seguito scarsi effetti collaterali a livello centrale.

In effetti i FANS non producono alcun effetto a carico del SNC tale da alterare il livello di coscienza e il comportamento dell'animale.

Poiché è stato ipotizzato che l'attivazione di cellule gliali e di microglia nel SNC sia responsabile della produzione di prostaglandine che contribuiscono alla sensibilizzazione centrale e all'amplificazione del dolore associato a condizioni croniche, l'uso di FANS che raggiungono il SNC può rendersi estremamente vantaggioso quando si debba agire sul dolore cronico. I FANS manifestano un effetto sinergico con gli oppioidi, di cui permettono peraltro la riduzione dei dosaggi necessari a produrre effetti analgesici.

L'attività dei neuroni ipotalamici responsabili della regolazione della temperatura corporea è condizionata dalla presenza di prostaglandine, che producono un

incremento del set-point di termoregolazione con conseguente aumento della temperatura corporea. I FANS, inibendo la produzione di prostaglandine, regolarizzano l'attività del centro termoregolatore, favorendo il ripristino di una temperatura corporea fisiologica.

Effetti sul sistema respiratorio

I FANS non producono alcun effetto clinicamente rilevante sul sistema respiratorio. Essi possono, tuttavia, migliorare la funzione respiratoria in animali con patologie respiratorie a sfondo infiammatorio.

Anche se occasionalmente, i FANS sono stati accusati dello scatenamento di crisi asmatiche in soggetti predisposti a tale patologia. Il meccanismo con cui si verificherebbero tali effetti non è stato completamente elucidato, ma è stato ipotizzato, stante il blocco delle cicloossigenasi, uno *shunt* del substrato acido arachidonico sulla via metabolica della lipoossigenasi, con aumento locale della produzione di leucotrieni (in particolare di LTC-4 e di LTD-4), potenti sostanze vasoattive responsabili di causare iperattività e broncocostrizione.

Sembra che i farmaci COX-2 selettivi non condividano questo effetto indesiderato dei FANS non selettivi. Una categoria di FANS di recente introduzione, gli inibitori duplici delle ciclo- e delle lipo-ossigenasi (COX/LOX inibitori), potrebbe ovviare a questo inconveniente.

Effetti sull'apparato cardiovascolare

I FANS non producono alcun effetto cardiovascolare rilevante. L'inibizione della produzione di prostaglandine a seguito di un'infezione, di un trauma o di una risposta infiammatoria sistemica, può aiutare a prevenire la vasodilatazione, l'edema e l'aggregazione piastrinica.

Alcuni FANS, specialmente quelli selettivi per le COX-1 (es. aspirina), sono noti per i loro effetti inibitori sull'aggregazione piastrinica, dovuti all'inibizione della produzione di trombano, agente pro-aggregante e vasoconstrictore. La loro somministrazione può comportare pertanto un prolungamento dei tempi di sanguinamento e sviluppo di edema nel sito sede del danno. Particolare attenzione va quindi posta in soggetti che presentino difetti della coagulazione in atto o potenziali (es. in previsione di un intervento chirurgico), soprattutto qualora si utilizzi aspirina, che causa inibizione irreversibile delle COX in seguito a loro acetilazione (affinché la coagulazione ritorni nella norma, si rende necessaria la sintesi di nuove piastrine). I composti COX-2 selettivi non alterano l'omeostasi, per cui sono da preferirsi nei trattamenti perioperatori.

I FANS possono causare occasionalmente ritenzione di fluido in soggetti con insufficienza cardiocircolatoria.

Effetti sull'apparato gastrointestinale

Le prostaglandine giocano un importante ruolo nello sviluppo di una barriera protettiva gastrica nei confronti dell'acidità intraluminale, stimolando la produzione di muco e di bicarbonato e promuovendo il flusso ematico.

Inoltre le prostaglandine giocano un ruolo molto importante nel sostenere i fenomeni di turnover e riparazione cellulare e nel favorire la normale motilità intestinale. L'uso di FANS pertanto predispone gli animali allo sviluppo di erosioni ed ulcere gastriche, soprattutto in soggetti già affetti da patologie coinvolgenti l'apparato gastroenterico.

L'instaurarsi di ulcere gastrointestinali e di conseguenti emorragie rappresenta il principale effetto collaterale dei FANS, soprattutto in seguito ad un uso prolungato di tali farmaci.

Tuttavia alcune molecole possono determinare ulcere perforanti anche solo dopo poche somministrazioni, per cui i pazienti trattati con FANS vanno sempre e comunque monitorati nei riguardi della comparsa di segni che possano indicare un danno gastroenterico (es. nausea, vomito, melena).

L'incidenza della comparsa di ulcere risulta notevolmente aumentata in soggetti trattati concomitantemente con corticosteroidi, pertanto tale associazione è rigorosamente da evitare.

Gli inibitori preferenziali delle COX-2 sono meno responsabili della comparsa di ulcere, pur potendo comunque dare luogo ad irritazione gastrica (vomito, diarrea).

Qualora si verifichi la comparsa di ulcere, la terapia con FANS deve essere tempestivamente interrotta fino a quando non si sia verificata la completa guarigione, evitando anche di proseguirla con un COX-2 selettivo che comunque inibisce l'angiogenesi e quindi la riparazione del danno.

Talvolta i FANS si rendono responsabili di fenomeni di epatotossicità, verosimilmente dovuta all'instaurarsi di fenomeni di idiosincrasia. In tali circostanze si verifica la comparsa di anoressia, vomito, ittero ed aumento degli enzimi epatici come conseguenza di una reazione cellulare citotossica (si ricorda che nel gatto la somministrazione di paracetamolo, anche una sola volta, risulta letale).

In genere questo effetto collaterale si risolve con l'interruzione della somministrazione del farmaco e con una terapia di supporto.

Gli enzimi epatici e renali andrebbero monitorati prima e durante la terapia con FANS, e questa dovrebbe essere interrotta al primo segnale di innalzamento dei valori di riferimento.

Effetti sull'apparato urinario.

Anche la normale funzione renale e tubulare è garantita dalla presenza delle prostaglandine.

I FANS possono causare ischemia renale, soprattutto in pazienti con ridotta perfusione periferica, in virtù della minore produzione locale di prostaglandine a questo livello.

Infatti, sebbene i prostanoidi non giochino un ruolo di spicco nella normale fisiologia del rene, normalmente essi causano vasodilatazione (opponendosi agli effetti vasoconstrictori dell'angiotensina) e contribuiscono a mantenere la perfusione renale anche in condizioni di

ridotto afflusso ematico.

Pertanto i FANS, sia i non selettivi che i COX-2 preferenziali, vanno evitati in soggetti con problematiche a carico dei reni, ipotesi o nei pazienti critici.

I FANS possono anche determinare ritenzione di sodio e di acqua, pertanto è buona norma non impiegarli in soggetti che presentino insufficienza cardiaca congestizia.

Effetti su ossa, tendini e legamenti

Il ruolo delle PG nel metabolismo osseo è estremamente complesso: oltre ad essere coinvolte nei processi infiammatori a carico dell'osso, esse stimolano sia la formazione di nuovo tessuto osseo da parte degli osteoblasti che il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. In particolare, le PGE₂ (ma anche le PGI₂ e il TxA₂) inizialmente stimolano il riassorbimento osseo attraverso l'attività degli osteoclasti, e in un secondo momento favoriscono il rimodellamento dell'osso. Parallelamente alla individuazione di tali funzioni, è stato rilevato che la COX-1 è presente in maniera costitutiva negli osteociti, negli osteoblasti e negli osteoclasti, mentre i livelli di COX-2 risultano incrementati nei primi stadi della guarigione ossea.

Stante tale ruolo delle prostaglandine, è stato ipotizzato che i FANS possano ritardare la guarigione dell'osso, dei tendini e dei legamenti, pur se in alcuni studi non viene dimostrato alcun effetto deleterio né da parte di FANS non selettivi né da parte degli inibitori selettivi delle COX-2. Allo stato attuale si ritiene che, pur se i FANS sono in grado di provocare un ritardo nella riparazione di questi tessuti, questi effetti sono limitati alle prime fasi di guarigione e privi di impatto significativo sul risultato a lungo termine.

Effetti sui tessuti molli

È stato ipotizzato che i FANS, sia gli inibitori non selettivi che gli inibitori selettivi delle COX-2, possano influenzare la guarigione, oltre che dei tessuti duri, anche dei tessuti molli, dato il ruolo proposto per i prodotti delle COX-2 nella fase risolutiva dell'infiammazione acuta.

Effetti sulla cute

Reazioni occasionali a carico della pelle, quali orticaria, eruzioni cutanee e angioedemi, sono state riportate a seguito della somministrazione di FANS. Il meccanismo con cui tali reazioni occorrono non è chiaro, ma in alcuni casi possono essere coinvolti fenomeni di ipersensibilità.

Effetti sul sistema riproduttivo

I prostanoidi sono coinvolti nell'ovulazione, nella fecondazione e nell'impianto della blastocisti. Nelle prime fasi della gravidanza, la COX-2 è presente nell'epitelio uterino ed è verosimilmente coinvolta nell'impianto dell'ovulo, nell'angiogenesi e nel parto. È stato suggerito che le COX-1 siano in grado di mediare le prime fasi di insorgenza delle doglie, comprese le contrazioni uterine e la dilatazione iniziale della cervice, mentre le COX-2, indotte dalle citochine prodotte dalla decidua, dal tro-

foblasto o dalle membrane fetali, genererebbero prostanoïdi responsabili del mantenimento delle contrazioni del miometrio e dell'appiattimento della cervice, cui fa seguito l'espulsione fetale. Studi sperimentali hanno anche evidenziato un certo ruolo delle PGE₂ nel mantenere in utero la pervietà del dotto arterioso.

Sulla base dei ruoli attribuiti alle COX, è possibile prevedere i diversi effetti causati dalla somministrazione dei FANS, che si estrinsecano prevalentemente in un ritardo del parto e nella chiusura prematura del dotto arterioso fetale.

Ricapitolando, accanto alle azioni antidolorifiche, antinfiammatorie ed antipiretiche, i FANS sono potenzialmente responsabili di episodi di tossicità ascrivibili a: irritazione gastrointestinale associata a vomito (talvolta sanguinolento), ulcerazioni ed erosioni che portano ad enteropatie proteino-disperdenti e melena; tossicità renale, che può esitare occasionalmente in insufficienza renale acuta; tossicità epatica (colestatica o parenchimale); inibizione dei meccanismi emostatici, cui può conseguire emorragia; ritardo nel parto; ritardo nella guarigione dei tessuti molli; ritardo nella riparazioni di fratture.

Deve comunque essere enfatizzato il fatto che, negli animali ai quali vengano somministrati FANS alle dosi consigliate, le manifestazioni cliniche della tossicità di tali farmaci si verificano piuttosto raramente.

I FANS sono in genere efficaci per il controllo del dolore da lieve a moderato. Pur rivelandosi particolarmente efficaci nel contrastare il dolore infiammatorio, essi non sempre riescono ad eliminare un dolore severo.

L'efficacia dei FANS può essere comparata a quella degli oppioidi in molte condizioni di dolore muscolo-scheletrico e viscerale. Possono poi essere utilizzati con particolare successo in corso di dolore da osteoartrosi (OA), in cui il protrarsi dell'insulto flogistico rende ragione dell'efficacia di tali molecole.

Va tenuto a mente che sia l'azione antidolorifica che gli effetti collaterali sono estremamente soggettivi, e che un monitoraggio continuo del paziente si rende necessario durante tutto il periodo di somministrazione.

La loro somministrazione può essere effettuata sia per via orale che per via parenterale.

Corticosteroidi

I corticosteroidi producono analgesia in virtù dei loro effetti antinfiammatori.

Essi, mediante un meccanismo indiretto (che prevede l'aumento della sintesi a livello genico di lipocortina 1, un mediatore in grado di inibire la fosfolipasi A2 e quindi la cascata dell'acido arachidonico), bloccano sia le ciclossigenasi che le lipossigenasi, inibendo così la produzione sia di prostanoïdi che di leucotrieni. All'effetto antinfiammatorio di tali farmaci contribuisce anche l'inibizione della sintesi di fattori pro-infiammatori (es. citochine, fattori chemotattici, ciclossigenasi, ecc.), sempre dovuta alla loro azione sull'attività di trascrizione genica.

L'azione antinfiammatoria dei corticosteroidi si esplica sia sulla fase acuta o essudativa dell'infiammazione (edema, dilatazione capillare, migrazione leucocitaria nella zona infiammata, fagocitosi, dolorabilità), sia su quella tardiva o di riparazione (proliferazione di capillari e fibroblasti, deposizione di fibrina e collagene, formazione di tessuto di granulazione). A tale azione fa seguito una riduzione o inibizione delle reazioni acute del processo infiammatorio che si verificano in seguito a traumi, contatto con tossine batteriche e virali o con fattori endogeni liberati dall'organismo in seguito a reazioni allergiche (citochine, istamina) o a distruzione cellulare, e di conseguenza una riduzione del dolore connesso a tali alterazioni.

Accanto a questa attività, i corticosteroidi esercitano tutta una serie di altre azioni, tra cui ricordiamo:

- **effetti immunosoppressivi**, che si manifestano a carico dell'immunità cellulo-mediata per inibizione del rilascio di alcune citochine come IFN γ da parte dei linfociti T attivati e di IL-1 da parte dei macrofagi;
- **effetti metabolici** (coinvolgenti il metabolismo proteico, lipidico e glucidico), che si traducono in un bilancio azotato negativo e nella mobilitazione di amminoacidi da diversi tessuti (che si rendono disponibili per la conversione del glucosio - neogluco-genesi), in una redistribuzione del grasso corporeo in senso centripeto in particolari zone (muso, tronco, addome, zona clavicola) e in un aumento della glicemia;
- **effetti sull'equilibrio idro-elettrolitico**, cui consegue alcalosi metabolica, polidipsia e poliuria, riduzione della potassiemia e deplezione del calcio ematico con conseguente possibile insorgenza di osteoporosi;
- **effetti sul sistema cardiovascolare**, con un'azione ipertensiva e un effetto inotropo positivo;
- **effetti sull'apparato gastroenterico**, per inibizione della sintesi di prostaglandine, con aumento della produzione di succhi gastrici, pepsina e acido cloridrico e riduzione della produzione di muco;
- **effetti sulla crasi ematica**, con linfocitopenia, eosinofilia, monocitopenia e neutrofilia.

Somministrazioni prolungate si rendono inoltre responsabili di atrofia della corteccia surrenalica, tendenza alla comparsa di effetto androgenico e inibizione della produzione latte.

I corticosteroidi (es. desametasone, prednisone, metilprednisolone) risultano particolarmente impiegati in malattie dell'apparato locomotore (artriti, osteoperiostiti, sinoviti, tenosinoviti, bursiti), in virtù della loro azione antinfiammatoria che porta a riduzione dello stimolo dolorifico e a ripresa della funzionalità delle parti lese, nonché per la loro azione antifibroblastica ed antiproliferativa, con conseguente prevenzione delle deformazioni articolari o tendinee conseguenti alla fase riparativa del processo infiammatorio.

In virtù della molteplicità e complessità delle azioni farmacologiche e metaboliche dei corticosteroidi, sono numerosi i casi in cui il loro impiego è controindicato o

richiede particolare cautela. Soprattutto se erroneamente associati ai FANS, è particolarmente frequente il rischio di comparsa di ulcere gastrointestinali, nonché di altri effetti collaterali sistemici. Pertanto solitamente è preferibile utilizzare altri analgesici.

Alfa₂-agonisti

Gli α_2 -agonisti sono farmaci sedativi ed analgesici che esplicano la loro azione interagendo con i recettori α_2 presinaptici presenti a livello di neuroni adrenergici. La funzione di tali recettori è quella di inibire, una volta stimolati dalla noradrenalina o da composti α_2 -agonisti presenti a livello sinaptico, l'ulteriore rilascio di neurotrasmettitore da parte della fibra presinaptica. Si tratta in sostanza di autorecettori che regolano, mediante un meccanismo a feed-back negativo, la liberazione del neurotrasmettitore (noradrenalina). Poiché la noradrenalina ha funzione stimolante sulle fibre noradrenergiche, la sua mancata liberazione causa inibizione del passaggio dello stimolo e quindi effetto deprimente.

Sono state individuate tre classi di recettori α_2 -adrenergici (α_{2A} , α_{2B} e α_{2C}), sulla base della rispettiva capacità di inibire conseguentemente la formazione di cAMP (α_{2A}), di modulare l'attività di canali ionici, promuovendo la fuoriuscita di K^+ e inibendo l'influsso del Ca^{2+} (α_{2B}), nonché di inibire in modo diretto l'attività dei canali per il Ca^{2+} voltaggio-dipendenti (α_{2C}). Tali effetti si rendono responsabili della marcata influenza inibitoria sulla eccitabilità neuronale.

I recettori α_2 -adrenergici sono localizzati in svariate aree del midollo spinale e del tronco encefalico coinvolte nell'analgia. Quando somministrati per via sistemica, i composti α_2 -agonisti (es. xilazina, detomidina, medetomidina, dexmedetomidina) determinano analgesia e sedazione, ma si rendono anche responsabili di pronunciati effetti collaterali soprattutto a carico dell'apparato cardiovascolare, rappresentati inizialmente da ipertensione, conseguente a vasocostrizione, ed in un secondo momento da ipotensione (soprattutto con xilazina) e pronunciata diminuzione della frequenza e della gittata cardiaca, secondarie alla riduzione a livello centrale del rilascio di noradrenalina e quindi dell'attività del simpatico. Questi farmaci possono anche causare depressione respiratoria, emesi ed aumento della produzione di urina.

Effetti sedativi

Tali effetti sono giustificati dalla capacità dei farmaci α_2 -agonisti di interagire con recettori α_2 -adrenergici localizzati nel *locus ceruleus*, un nucleo noradrenergico posto a livello di sostanza reticolare del tronco dell'encefalo e deputato, fra le altre cose, ai meccanismi di controllo sonno-veglia. È stato accertato che le catecolamine sono in grado di esaltare l'attività della sostanza reticolare e che, viceversa, la carenza di noradrenalina a questo livello riduce l'abilità di focalizzare l'attenzione su stimoli rilevanti. In particolare, la stimolazione del *locus ceruleus*, verosimilmente per attivazione dei recettori α_1 da parte della noradrenalina, causa il risveglio degli animali. Al contrario, una diminuzione dello stato di veglia fa segui-

to ad una inibizione dei neuroni di tale struttura, che si attua mediante un meccanismo di feedback collaterale nel quale giocherebbero un ruolo preponderante i recettori α_2 , numerosi in questi neuroni.

Gli agenti farmacologici stimolanti e quelli bloccanti, nella fattispecie agonisti e antagonisti dei recettori α , esercitano pertanto una notevole influenza sullo stato di vigilanza. Gli agonisti α_1 -adrenergici eccitano, per una probabile azione a livello di *locus ceruleus*, la corteccia cerebrale e inducono il risveglio e lo stato di allerta, mentre i farmaci stimolanti i recettori α_2 , quali clonidina, xilazina, ecc., diminuiscono l'attività dei neuroni del *locus ceruleus*, inducendo uno stato di sonnolenza, senza però indurre sonno profondo o uno stato di sonno paradossale.

Effetti analgesici

A giustificare il ruolo antalgico dei composti α_2 -agonisti è stata dimostrata l'esistenza di recettori α_2 nella lamina II del corno dorsale del midollo spinale, area ampiamente implicata nella trasmissione degli stimoli nocicettivi. A questo livello gli agenti α_2 -adrenergici determinerebbero pertanto una inibizione della progressione dello stimolo nocicettivo. Il controllo della sensibilità al dolore sembra anche attuarsi attraverso una proiezione noradrenergica discendente dal *locus ceruleus* al midollo spinale: la stimolazione di tale nucleo adrenergico inibisce infatti la trasmissione nocicettiva al midollo spinale. I composti α_2 -agonisti sarebbero pertanto in grado di stimolare il sistema inibitorio discendente, riducendo ancora una volta la risalita degli impulsi algici.

Le proprietà analgesiche degli α_2 -agonisti si spiegano anche in ragione del fatto che, essendo il dolore caratterizzato da percezione algica (aspetto sensoriale) e, in risposta, da vari aspetti comportamentali, tutti gli agenti in grado di influenzare lo stato di vigilanza, le reazioni motorie e le funzioni neuroendocrine, possono interagire con i processi dolorifici.

Effetti sul centro termoregolatore

I composti α_2 -agonisti si rendono responsabili di fenomeni di ipotermia, dovuti ad attivazione dei recettori α_2 localizzati nel centro termoregolatore (più altri meccanismi depressanti il SNC).

Effetti sull'apparato cardiocircolatorio

Immediatamente dopo la somministrazione di α_2 -agonisti si verifica vasocostrizione (con conseguente ipertensione) mediata dall'attivazione post-giunzionale dei recettori α_2 periferici, cui fa immediatamente seguito bradicardia (e ipotensione). Quest'ultima è dovuta ad un riflesso barocettore conseguente all'ipertensione, ma anche all'attivazione dei recettori α_2 centrali, con successiva depressione del centro cardiocircolatorio, e ad una inibizione pregiunzionale mediata dai recettori α delle giunzioni neuroeffettive simpatiche situate nel tessuto del pace-maker cardiaco.

Effetti sull'apparato respiratorio

Per interessamento dei recettori α_2 -adrenergici centrali e periferici si ha riduzione della frequenza respiratoria.

Effetti sul tratto gastroenterico

La stimolazione dei recettori α_2 periferici localizzati presinapticamente sui terminali parasimpatici (eterorecettori) sia a livello dello stomaco che dell'intestino tenue e del colon, comporta una inibizione del rilascio di acetilcolina, con conseguenti effetti inibitori sulla motilità e sulle secrezioni digestive.

Effetti iperglicemizzanti

I composti α_2 -agonisti si rendono responsabili di fenomeni di iperglicemia, verosimilmente per azione diretta su recettori α_2 -adrenergici situati a livello delle cellule β del pancreas, causando così un mancato rilascio di insulina, ma anche per inibizione dell'ossidazione del glucosio.

Altri effetti

La stimolazione di recettori α_2 comporta ulteriori effetti, rappresentati da stimolazione della muscolatura uterina, midriasi e riduzione della pressione intraoculare, ridotto rilascio di renina e di ormone antidiuretico con conseguente diuresi, aggregazione piastrinica e, nel cavallo, protrusione del pene e raramente erezione.

Stanti tutti questi effetti, gli α_2 -agonisti non rappresentano molecole di prima scelta nell'analgesia, sebbene recentemente siano state sviluppate varie tecniche per ottimizzarne gli effetti analgesici riducendo quelli collaterali: ad esempio, la somministrazione di basse dosi di medetomidina in infusione continua provoca analgesia con minimi effetti cardiovascolari; allo stesso modo la somministrazione epidurale (tale tecnica sta diventando sempre più popolare sia nei grandi che nei piccoli animali) ed intratecale danno luogo ad analgesia con ridotta incidenza di effetti indesiderati.

Gli α_2 -agonisti vengono inoltre spesso utilizzati nella medicazione pre-anestetica, sia per garantire un buono stato di sedazione sia per offrire al paziente un certo grado di analgesia preventiva.

Gli effetti α_2 -agonisti di questi farmaci possono essere facilmente contrastati tramite la somministrazione di farmaci α_2 -antagonisti, quali, ad esempio, l'atipamezolo o la yohimbina. Il blocco dei recettori α_2 -presinaptici da parte di tali molecole comporta inibizione del feedback negativo e il conseguente aumento della liberazione di noradrenalina e/o di acetilcolina nello spazio sinaptico, a cui segue passaggio dello stimolo e ripristino delle condizioni fisiologiche.

Anestetici locali

Gli anestetici locali sono farmaci che agiscono bloccando i canali per il sodio posti sulla membrana neuronale e inibendo la generazione e la propagazione del potenziale di azione; quando usati topicamente, mediante in-

filtrazione locale (es. somministrazione intrarticolare) o blocco nervoso regionale, bloccano la trasduzione e la trasmissione dei segnali afferenti primari. Essi possono anche essere somministrati per via epidurale o intratecale allo scopo di interrompere la trasmissione dello stimolo nocicettivo dalle corna dorsali del midollo spinale ai centri superiori, e per via intraperitoneale allo scopo di ridurre stati infiammatori e quindi algici di diversa natura (es. pancreatite).

Lidocaina e *bupivacaina* sono noti anestetici locali utilizzati per produrre anestesia regionale.

Recentemente in medicina veterinaria è stato introdotto l'uso della lidocaina come analgesico sistemico: è stato infatti dimostrato che la sua somministrazione in infusione endovenosa continua (*constant rate infusion*, CRI) durante un intervento chirurgico ha azione adiuvante l'anestesia generale, consentendo una riduzione dei dosaggi dell'anestetico.

La lidocaina, ma non la bupivacaina, può anche essere somministrata per via endovenosa come adiuvante nei confronti di altri analgesici.

Entrambi i farmaci possono manifestare effetti tossici cardiovascolari (es. aritmie e depressione cardiaca) e neurologici (es. convulsioni): tali effetti, spesso dovuti ad errata somministrazione del farmaco che può comportarne l'involontaria inoculazione nel torrente sanguigno), possono manifestarsi anche a dosi prossime a quelle terapeutiche.

Essendo soggetti a metabolismo epatico, vanno somministrati con particolare attenzione in pazienti che presentino patologie a carico del fegato.

Antagonisti del glutammato

La *ketamina* è un antagonista dei recettori NMDA, e rappresenta un valido adiuvante in grado di prevenire i fenomeni di sensibilizzazione centrale.

Sembra essere particolarmente efficace in quei pazienti che debbano sottostare ad interventi chirurgici che prevedono estesi traumi tissutali (es. toracotomia, amputazione, ferite superficiali). In questi casi può essere somministrata a dosi sub-anestetiche ed in infusione continua, prevedendo in questo secondo caso di fornire dosi più elevate nel periodo intra-operatorio e dosi più basse nel post-operatorio.

La ketamina può interagire con i recettori oppioidi e prevenire l'instaurarsi del fenomeno di tolleranza agli oppioidi, per cui è spesso somministrata in combinazione con un oppioide od un anestetico locale.

Tramadololo

Il *tramadololo* è un analgesico sintetico che determina i suoi effetti agendo a livello di svariati recettori: principalmente inibisce il re-uptake di neurotrasmettitori quali serotonina e noradrenalina, ma si lega anche, pur se debolmente, ai recettori per gli oppioidi. Un suo metabolita, l'*O-sesmetiltramadololo* (M1), mostra per i recettori μ un'affinità superiore di 20-200 volte rispetto al tramadololo. L'M1 si forma grazie all'azione del citocromo P450

(CYP) 2D6, lo stesso CYP che metabolizza la codeina in morfina.

Il tramadolo non causa marcata depressione cardiovascolare o respiratoria, possiede proprietà antitussive e sembra non determinare, se non in maniera molto limitata, problemi di tolleranza e di abuso.

Essendo, contrariamente agli oppioidi, un farmaco non controllato e dal prezzo ragionevole, rappresenta un buon composto da prescrivere per trattamenti a breve termine (condizioni di dolore acuto) da condurre a casa.

Il tramadolo può anche essere somministrato in modo intermittente a cani e gatti con dolore cronico quando il mantenimento con analgesici come i FANS risulti inadeguato. La somministrazione a lungo termine (condizioni di dolore cronico) di tramadolo non è consigliata, a meno che non si siano dovute scartare tutte le altre opzioni.

Altri farmaci analgesici

Farmaci antidepressivi (triciclici, inibitori selettivi del reuptake della serotonina, inibitori non selettivi del reuptake di serotonina e noradrenalina, MAO-inibitori) come *amitriptilina*, *clomipramina*, *fluoxetina*, *duloxetina*, *selegilina*, antiepilettici come *fenitoina*, *gabapentin* e *pregabalin* ed altri agenti come *l'amantadina* si sono pure mostrati efficaci nei confronti di alcune sindromi dolorifiche croniche (es. dolore neuropatico, neuropatia diabetica) che non rispondono ai trattamenti analgesici classici.

Gli antidepressivi agiscono in virtù della loro capacità di implementare l'attività dei sistemi inibitori discendenti del dolore.

Sono considerati farmaci adiuvanti, e somministrati in associazione con agenti analgesici tradizionali sembrano dare un valido contributo alla gestione del dolore, soprattutto in condizioni di dolore cronico.

In medicina umana il loro utilizzo è ulteriormente giustificato dal fatto che spesso le condizioni di dolore cronico si associano a fenomeni depressivi, responsabili di innescare un circolo vizioso che favorisce ulteriormente la persistenza dello stato dolorifico.

Il *gabapentin*, sviluppato in origine come anticonvulsivante, si è dimostrato efficace nel controllo dell'iperalgisia e dell'allodinia associata al dolore neuropatico, nonché del dolore acuto dovuto a fenomeni artritici e a ferite chirurgiche. Qualora utilizzato in concomitanza con altri farmaci, nell'ambito di protocolli multimodali, ne riduce la necessità, consentendo un abbassamento dei dosaggi, con conseguente minor rischio di effetti indesiderati.

Nei cani e nei gatti non sono ancora state definite le dosi terapeutiche di *gabapentin*, ma si usano per estrapolazione i dosaggi raccomandati nell'uomo (il *gabapentin* ha un elevatissimo indice terapeutico, per cui è praticamente impossibile incorrere in problemi di sovradosaggio).

L'amantadina, proposta in origine come farmaco antivirale, è poi risultata efficace nel ridurre il dolore neuropatico dovuto ad interventi chirurgici in soggetti canceromatosi.

Come la ketamina, è un antagonista non competitivo dei recettori NMDA, disponibile in formulazioni iniettabili e in compresse.

Un suo vantaggio rispetto alla ketamina è che non mostra effetti collaterali psicotropi, non è un farmaco controllato e può essere somministrato a domicilio con altri analgesici, nell'ambito di un regime multimodale, allo scopo di ridurre il dolore postoperatorio o quello neuropatico associato a sensibilizzazione centrale e allodinia.

Manifesta effetti sinergici con la morfina nei confronti di alcuni tipi di dolore in animali da laboratorio.

Quando si parla di terapia del dolore, va precisato che non esistono protocolli standard né "ricette" contro il dolore.

I fattori da considerare prima della scelta di un protocollo analgesico sono molteplici:

- paziente (età, peso, sesso, razza, stato fisico, reazione al dolore, storia farmacologica, ambiente);
- patogenesi del dolore (dolore infiammatorio, neuropatico, da cancro, etc...);
- localizzazione e severità del dolore;
- conseguenze del dolore;
- durata del dolore;
- via di somministrazione dei farmaci;
- efficacia/sicurezza delle molecole (potenziali effetti tossici);
- potenzialità di interazioni farmacologiche;
- esperienza clinica.

Nella tabella 1 vengono proposti alcuni intervalli di dosaggio dedotti dalla letteratura corrente.

Si avverte il lettore che tali dosaggi sono solo indicativi, potendo essere variati sulla base dei parametri appena elencati.

INTERVENTI NON FARMACOLOGICI

Spesso può risultare utile, nella gestione del dolore, affiancare alle terapie farmacologiche tutta una serie di misure complementari che, con meccanismi d'azione differenti, possano migliorare il benessere dell'animale ospedalizzato ed evitare che il discomfort e il distress causino nell'animale quei cambiamenti psicologici, come l'ansia e la paura, che peggiorano la sensazione algica.

Tra queste misure è possibile menzionare:

1. Provvedere al comfort
 - Fornire una superficie pulita e confortevole
 - Assicurarci che il paziente sia in una posizione non scomoda
 - Parlare sottovoce
 - Posizionarlo in un luogo tranquillo
 - Assicurarci che la gabbia sia adatta alla sua taglia

Tab. 1. Esempi di dosaggi relativi ai farmaci analgesici di più frequente utilizzo in medicina veterinaria. Ove non specificato diversamente, la somministrazione è IV, IM o SC.

Farmaci analgesici		Dosi (cane)	Dosi (gatto)	Commenti	
Oppioidi	Morfina	0.5-2 mg/kg ogni 2-4h	0.2-0.5 mg/kg ogni 3-4h	Usare con cautela se somministrata EV (causa rilascio di istamina)	
	Morfina, lento rilascio (uso orale)	2-5 mg/kg PO ogni 12h		Scarsa biodisponibilità in seguito a somministrazione orale	
	Metadone	0.5-1 mg/kg	0.1-0.5 mg/kg		
	Meperidina	3-5 mg/kg ogni 1-2h	3-5 mg/kg ogni 1-2h	Sconsigliata la somministrazione EV (causa rilascio di istamina)	
	Fentanil	Bolo: 2-5 µg/kg		Bolo: 1-3 µg/kg	Per ottenere un effetto prolungato è necessaria infusione continua (CRI)
		CRI: 2-5 µg/kg/h (controllo del dolore)		CRI: 1-4 µg/kg/h (controllo del dolore) 10-30 µg/kg/h (analgesia chirurgica)	
	Sufentanil	Bolo: 5 µg/kg; CRI: 0.1 µg/kg/min		*	Sedazione non prevedibile; può richiedere tranquillanti
	Remifentanil	Bolo: 4-10 µg/kg CRI: 4-10 µg/kg/h (controllo del dolore)		*	Eliminazione estremamente rapida
	Butorfanolo	0.1-0.4 mg/kg ogni 1-4h	0.1-0.4 mg/kg ogni 2-6h		
Butorfanolo (uso orale)	0.5-2 mg/kg ogni 6-8h	0.5-1 mg/kg ogni 6-8h			
Buprenorfina	0.005-0.02 mg/kg ogni 8-12h	0.005-0.02 mg/kg ogni 8-12h; 0.01-0.02 mg/kg PO TID-QID		Può essere difficile da antagonizzare. Gatti: instillare all'interno della guancia per permettere l'assorbimento trans-mucosale.	
FANS	Ketoprofene	2 mg/kg PO seguiti da 1 mg/kg PO ogni 24h	2 mg/kg PO seguiti da 1 mg/kg PO ogni 24h	Da usare con cautela	
	Carprofen	2.2 mg/kg PO ogni 12h; pre-operatorio: 4.4 mg/kg SC	2-4 mg/kg SC in un'unica somministrazione	Dosaggio nel gatto molto variabile	
	Mavacoxib	2 mg/kg PO al giorno 0 e 14 e successivamente ogni 30 giorni per 6 mesi e mezzo (7 somministrazioni)		Comprese appetibili per cani con OA che necessitano di un trattamento superiore a 30 giorni	
	Firocoxib	5 mg/kg PO ogni 24h			
	Meloxicam	0.2 mg/kg PO, EV o SC seguiti da 0.1 mg/kg PO, EV o SC ogni 24h	0.1-0.2 mg/kg in SC o PO seguiti da 0.05-0.1 mg/kg SC o PO ogni 24h per 1-3 giorni, seguiti da 0.1 mg PO 2-3 volte la settimana	Usare dosaggi più bassi per terapie a lungo termine	
	Tepoxalin	10-20 mg/kg PO seguiti da 10 mg/kg PO ogni 24h	Non stabilita		
α ₂ -agonisti	Medetomidina	0.001-0.003 mg/kg EV in bolo (sedazione/analgesia a breve termine); 0.001-0.002 mg/kg/h EV (sedazione/analgesia prolungata mediante CRI)	0.003-0.005 mg/kg EV in bolo (sedazione/analgesia a breve termine)		
		0.001-0.005 mg/kg (somministrazione epidurale)	0.001-0.005 mg/kg (somministrazione epidurale)	Può essere combinata con oppioidi, anestetici locali o ketamina	
		0.002-0.005 mg/kg (somministrazione intra-articolare e perineurale)	0.002-0.005 mg/kg (somministrazione intra-articolare e perineurale)	In combinazione con anestetici locali	
	Dexmedetomidina	0.0005-0.002 mg/kg EV in bolo (sedazione/analgesia a breve termine); 0.0005-0.001 mg/kg/h EV (sedazione/analgesia prolungata mediante CRI)			
Anestetici locali	Lidocaina	2-4 mg/kg EV in bolo seguiti da 25-75 µg/kg EV in infusione	0.25-1 mg/kg EV in bolo seguiti da 10-40 µg/kg EV in CRI		
	Mexiletina	4-10 mg/kg PO			
Anticonvulsivanti	Gabapentina	5-10 mg/kg PO, dose iniziale		Incrementare gradualmente la dose fino a quando si raggiunge l'effetto desiderato	
Antidepressanti	Amitriptilina	1-2 mg/kg PO	1-2 mg/kg PO		
	Clomipramina	1-3 mg/kg PO	1-5 mg/kg PO		
Altri farmaci	Amantadina	3-5 mg/kg PO	3-5 mg/kg PO		
	Ketamina	0.5 mg/kg SC 20 µg/kg/min EV	0,5 mg/kg SC 5-10 µg/kg/min EV		
	Tramadol	2-5 mg/kg PO BID-TID	1-3 mg/kg PO SID-BID		

NB: tali dosaggi sono solo indicativi: la somministrazione dei farmaci analgesici prevede una titolazione ad effetto.

* Per il gatto, al momento assenza di dati pubblicati.

2. Offrire cure infermieristiche ottimali
 - Immobilizzare e/o proteggere l'area interessata
 - Minimizzare il dolore nelle procedure mediche
3. Considerare terapie complementari
 - Somministrazione di nutraceutici
 - Agopuntura
 - Tecniche fisiche e riabilitative

Le tecniche fisiche e riabilitative da qualche anno a questa parte stanno iniziando a svolgere un ruolo importante in medicina umana come in quella veterinaria, risultando particolarmente utili non solo nella "riabilitazione" di pazienti con deficit ortopedici e/o neurologici, ma anche nella gestione del dolore in tutti quei soggetti in cui l'algia, a prescindere della patologia che la ha generata, rappresenta un elemento importante e invalidante per l'animale.

Le varie tecniche fisioterapiche si sono infatti mostrate efficaci nel trattare il dolore sia direttamente (agendo sui meccanismi fisiopatologici alla base dello sviluppo del dolore infiammatorio e/o neuropatico), che indirettamente (accelerando i processi di guarigione tissutale e pertanto favorendo la riduzione della stimolazione algica afferente).

LETTURE CONSIGLIATE

1. CARROL G.L.: *Analgesic and pain*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 2000, 30: 701-717.
2. GOTTLIEB A.: *Analgesic option for managing pain in cats and dogs*. Veterinary Technician 2002, 23: 638-645.
3. GRANT D.: *The opioid analgesic drugs*. In: D. Grant ed. Pain management in small animals. Butterworth Heinemann Elsevier, London, 2006, 143-164.
4. GRANT D.: *The non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*. In: D. Grant ed. Pain management in small animals. Butterworth Heinemann Elsevier, London, 2006, 165-189.
5. GRANT D.: *Other analgesic drugs*. In: D. Grant ed. Pain management in small animals. Butterworth Heinemann Elsevier, London, 2006, 191-215.
6. GWENDOLYN L.C., SIMONSON S.M.: *Recent developments in nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats*. J Am Hosp Assoc 2005; 41: 347-354.
7. HANSEN B.: *Acute Pain Management*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 2000; 30: 899-915.
8. HELLYER P.W.: *Treatment of pain in dogs and cats*. J Am Vet Med Assoc 2000; 221: 212-215.
9. LAMONT L.A., TRANQUILLI W.J., MATHEWS K.A.: *Adjunctive analgesic therapy in veterinary medicine*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 2008; 38: 1187-1203.
10. LAMONT L.A.: *Multimodal Pain Management in Veterinary Medicine: The Physiologic Basis of Pharmacologic Therapies*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 2008; 38: 1173-1186.
11. LASCELLES B.D.X., COURT M.H., HARDIE M., ROBERTONS S.A.: *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review*. Veterinary Anaesthesia and Analgesia 2007: 1-23.
12. LEMKE K.A., DAWSON S.D.: *Local and regional anesthesia*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 2000; 30: 839-857.
13. LIVINGSTON A.: *Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 2000; 30: 773-781.
14. MATHEWS K.A.: *Nonsteroidal anti-inflammatory analgesic. Indications and contraindications for pain management in dogs and cats*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 2000; 30: 783-803.
15. MUIR W.W.: *Drugs used to treat pain*. In: Gaynor J.S e Muir W.W.: Handbook of veterinary pain management. Mosby Elsevier, St. Luis (Missouri), 2009, 141-162.
16. PAPICH M.G.: *Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 2000; 30: 815-837.
17. PAPICH M.G.: *An Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Small Animals*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 2008; 38: 1243-1266.
18. PASCOE P.J.: *Opioid analgesic*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 2000; 30: 757-717.
19. PERKOWSKI S.Z., WETMORE L.A.: *The Science and Art of Analgesia*. In: Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: Companion Animals. International Veterinary Information Service (www.ivis.org) 23-10-2006.
20. ROBERTONS S.A.: *Assessment and management of acute pain in cats*. J Vet Emerg Crit Care 2005; 15: 261-272.
21. ROBERTONS S.A.: *Managing pain in feline patients*. Vet Clin Small Anim 2005; 35: 129-146.
22. ROBERTSON S.A.: *A review of opioid use in cats*. In: Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: Companion Animals. International Veterinary Information Service (www.ivis.org) 25-06-2007.
23. WETMORE L.: *Options for analgesia in dogs*. In: Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: Companion Animals. International Veterinary Information Service (www.ivis.org) 05-09-2000.

RUOLO DELLA FISIOTERAPIA NELLA GESTIONE DEL DOLORE

Dr.ssa Ludovica Dragone
DVM, CCRP, Reggio Emilia

Dr.ssa Chiara Chiaffredo
DVM, CCRP, Dir. San. Centro Veterinario Fisioterapico, Roletto (TO)

La fisioterapia ha indubbiamente un ruolo importante nel trattamento multimodale del dolore. Attraverso l'utilizzo di metodiche sia manuali, sia strumentali, possiamo contrastare il dolore in maniera efficace e senza effetti collaterali.

Potremo pertanto avvalerci dell'applicazione di:

- freddo o calore superficiale;
- massaggio e manipolazioni;
- esercizi passivi e attivi;
- idroterapia;
- elettrostimolazione;
- ultrasuoni;
- magnetoterapia;
- diatermia;
- laserterapia.

È fondamentale ricordare che la fisioterapia:

- se applicata in maniera non corretta può creare seri danni e compromettere anche un buon intervento chirurgico;
- va applicata quando necessaria;
- va effettuata basandosi sulla modalità terapeutica più idonea e più sicura, sia per noi che per il paziente;
- va scelta in base alla modalità più semplice e meno stressante per il paziente;
- bisogna valutarne i risultati in maniera oggettiva e frequentemente ed essere pronti a modificare il protocollo terapeutico scelto;
- va effettuato un numero di trattamenti idoneo, quelli necessari, e non esagerare sforzando inutilmente il paziente;
- nel caso in cui non porti ad alcun risultato, bisogna interrompere il trattamento scelto ed intraprendere altre metodiche terapeutiche, anche non fisioterapiche.

La fisioterapia per contrastare il dolore può essere applicata come metodica di elezione durante la **gestione conservativa** di alcune patologie, come per esempio il trattamento del dolore in presenza di osteoartrite, oppure nel **periodo successivo alla chirurgia**, sia in seguito a chirurgia ortopedica, sia in seguito a neurochirurgia, essendo di estremo aiuto consentendoci di ridurre il dolore e l'edema, accelerando i tempi di recupero funzionale.

Tra le metodiche utilizzabili ad effetto antalgico, la **termoterapia** è sicuramente la forma più semplice e più fa-

cilmente attuabile. La termoterapia è l'utilizzo di freddo e caldo applicati superficialmente per il trattamento di patologie o traumi. Questi agenti fisici possono essere applicati in vari modi, taluni anche molto semplici ed economici e quindi effettuabili da tutti.

L'organismo regola la sua temperatura analizzando le informazioni che provengono dai recettori periferici, attivando meccanismi quali il tremore e la sudorazione e modificando la circolazione regionale. Quest'ultima modalità è quella attraverso cui agisce la termoterapia.

La termoterapia può essere effettuata impiegando diverse modalità, alcune estremamente semplici, altre più sofisticate; si può utilizzare della semplice acqua fredda o calda, impacchi freddi o caldi, vasche con idromassaggio, massaggi con ghiaccio, bagni alternando acqua fredda o calda, lampade UV, microonde.

La **crioterapia**, applicazione di freddo a livello superficiale, trova applicazione soprattutto immediatamente dopo un trauma, provocando analgesia, una diminuzione dell'infiammazione e dell'edema, un controllo del sanguinamento e riducendo lo spasmo muscolare. Non appena si sarà superata la fase acuta dell'infiammazione si potrà passare alla somministrazione di calore.

Gli effetti fisiologici più importanti del freddo sono:

- vasocostrizione;
- diminuzione dell'irrorazione sanguigna locale e riduzione dell'edema;



Ice cup



Diatermia capacitiva

- ridotta attività enzimatica mediata dal danno tissutale;
- analgesia, conseguente all'innalzamento della soglia del dolore e alla diminuzione della velocità di conduzione dei nervi sensitivi.

L'effetto primario dell'applicazione della crioterapia è quello di provocare vasocostrizione mediata da riflessi locali e da risposte del sistema nervoso centrale. La diminuzione dell'irrorazione sanguigna tissutale infatti riduce la formazione dell'edema posttraumatico o postchirurgico ed il raffreddamento dei tessuti determina una riduzione del metabolismo locale, un'inibizione dei mediatori dell'infiammazione, dell'istamina e dei sistemi enzimatici con conseguente riduzione del danno tissutale. La vasocostrizione è di aiuto anche nel ridurre la percezione del dolore, grazie ad una diminuzione della pressione sui nocicettori.

La crioterapia contrasta anche lo spasmo muscolare. Questo è importante dal momento che lo spasmo muscolare compromette il ritorno venoso e favorisce l'acidosi muscolare con accumulo di acido lattico. Quindi il rilassamento muscolare può ridurre la formazione dell'edema stimolando il ritorno venoso e prevenendo il danno endoteliale causato dall'acidosi locale. Contrastando il ciclo dolore - spasmo - dolore si ha un ulteriore effetto analgesico.

Per raffreddare i tessuti si utilizzano più frequentemente impacchi freddi o *ice cup*.

Gli effetti terapeutici del freddo si esplicano a temperature tissutali comprese tra i 15 °C e i 19 °C. Temperature tissutali inferiori di 10 °C possono determinare un danno termico. Ogni applicazione dura in media 15 - 20 minuti e può essere ripetuta nell'arco della giornata. Anzi, il trattamento dovrebbe essere ripetuto ogni 2 - 4 ore durante le prime 24 - 48 ore dall'insulto, qualora lo scopo sia quello di ridurre l'infiammazione tissutale e l'edema, o effettuare trattamenti di 10 - 15 minuti alternando altrettanti minuti di riposo, ripetendo il tutto 2 volte. L'ipotermia locale non dovrebbe mai superare i 30 minuti di trattamento, perché in tal caso provoca vasodilatazione venosa e favorisce la formazione dell'edema, effetto *rebound* o iperemia reattiva.

I benefici principali della terapia col **calore** sono:

- aumento del flusso sanguigno locale;
- diminuzione del dolore;

- miorilassamento;
- aumento dell'estensibilità dei tessuti.

L'applicazione locale di calore determina una dilatazione dei vasi sanguigni e stimola la circolazione locale. L'aumento del flusso sanguigno aiuta ad eliminare i metaboliti tissutali, ad incrementare l'ossigenazione tissutale e ad aumentare il tasso metabolico delle cellule. Di norma il tasso di attività metabolica aumenta di 2 - 3 volte per ogni aumento di temperatura di 10 °C.

Altro effetto del calore è quello di alleviare il dolore. Tale effetto è spiegato con la "teoria del cancello" (*Gate Control*, Melzack e Wall 1965), secondo cui lo stimolo proveniente dai termocettori "chiude il cancello neurale" che blocca lo stimolo afferente dai nocicettori periferici. Il calore quindi fungerebbe da controstimolo al dolore, rendendo gli impulsi dolorifici afferenti meno evidenti.

L'applicazione del calore allevia anche gli spasmi muscolari, determinando nel muscolo una diminuzione della frequenza di scarica dei fusi muscolari che, a sua volta, aiuta ad interrompere il circolo vizioso dolore - spasmo - dolore. Trova utilità oltre che nel ridurre lo spasmo muscolare, anche nel ridurre l'algia dovuta a lesioni muscolo - scheletriche; infatti impacchi caldi possono essere usati in contusioni croniche o subacute, in stiramenti e miositi. Inoltre possono anche migliorare sintomi associati ad artrite e nevralgia.

La termoterapia mediante calore è indicata al termine della fase acuta dell'infiammazione, generalmente dopo almeno 48 ore dal trauma, in quanto, se applicato prima, può peggiorare l'edema. Generalmente si applica utilizzando impacchi caldi, applicati sulle per 15 - 20 minuti, circa 4 volte al giorno.

Tutte le metodiche strumentali, se regolate con gli opportuni parametri, possono avere un effetto antalgico, più marcato ed efficace per alcune, più blando per altre.

Tra queste è possibile utilizzare l'**elettrostimolazione**, TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation), sebbene con le più moderne metodiche strumentali questa sia una forma ormai superata. L'effetto antalgico si ottie-



Impacco freddo

ne utilizzando una corrente continua che prevede l'utilizzo di corrente costante a bassa frequenza con uguale senso della corrente e con frequenza e intensità costante. Studi hanno infatti dimostrato che, in confronto ai valori di partenza di riposo, l'irrorazione sanguigna muscolare aumenta fino al 300%. L'azione analgesica della corrente continua si basa sull'influenza dei nervi sensitivi.

Si ritiene che gli effetti analgesici siano da attribuire all'eccitazione selettiva di fibra nervose a calibro maggiore con conseguente inibizione di neuroni spinali coinvolti nella trasmissione nocicettiva (Teoria del cancello – Melzack e Wall), alla liberazione di endorfine che attivano i circuiti cerebrali inibenti la trasmissione del dolore a livello del midollo spinale, alla modificazione della eccitabilità periferica a livello di recettori e fibre nervose. I recettori del dolore dopo una scarica di corrente iniziale si assestano ad un livello più alto, cessando di inviare impulsi ai centri superiori. In tale condizione i recettori possono essere eccitati solo da stimoli di intensità maggiore rispetto a quella iniziale: si ha così un innalzamento della soglia del dolore.

In presenza di dolore acuto si utilizzerà una frequenza di 50 – 150 Hz, una durata di 2 – 50 microsecondi, una corrente continua con una intensità che renda visibile un fremito del muscolo ed una durata di trattamento di 20 -30 minuti; per il trattamento del dolore cronico invece utilizzeremo una frequenza inferiore, 0 - 10 Hz, una durata di 100 – 400 microsecondi, una corrente continua, una intensità che crei una contrazione muscolare visibile ed una durata di trattamento di 30 minuti. L'azione antiedemigena l'avremo invece con 1 – 10 Hz, una fase superiore a 80 microsecondi ed una durata di trattamento di 10 – 30 minuti.

L'anodo (elettrodo positivo) viene applicato come elettrodo di trattamento nella zona iperalgesica; sotto l'anodo si giunge ad una riduzione dell'eccitabilità nervosa e quindi ad un alleviamento e ad una eliminazione del dolore. Le contrazioni muscolari non sono desiderate nella terapia con corrente continua. Per la stimolazione locale antalgica, gli elettrodi possono essere posti direttamente sull'area dolente, oppure si pongono medialmente e lateralmente all'articolazione da trattare, oppure a destra e sinistra della colonna vertebrale, oppure cranialmente e caudalmente all'area da trattare. Mediante l'impiego degli **ultrasuoni** possiamo riscaldare (sfruttando quindi i benefici del calore già illustrati nella termoterapia) le strutture poste ad una profondità di 3 o più centimetri sotto la cute. Gli ultrasuoni infatti producono calore localizzato a livello dei tessuti più profondi in un breve tempo di applicazione (circa 10 minuti). L'azione termica dell'ultrasuono si basa sull'assorbimento e sul riflesso dell'energia ad ultrasuoni.

In generale le intensità necessarie per portare la temperatura di un tessuto intorno ai 40 – 45 °C variano da 1 a 2 W / cm² per 8 – 10 minuti. In presenza di pochi tessuti molli e/o osso in prossimità della superficie, sono adeguate basse intensità ed alte frequenze. Se nell'area da trattare non vi sono muscoli e/o il tessuto adiposo è scarso, l'intensità andrebbe mantenuta bassa, a circa 0,5 W / cm². A volte l'intensità va anche modificata in base



Ultrasuoni

all'eventuale disagio manifestato dall'animale, in quanto il disagio è spesso dovuto ad una sensazione di dolore. Bisognerà quindi verificare questa sensazione e diminuire l'intensità degli ultrasuoni o porre fine alla seduta.

Come detto l'aumento della temperatura nei tessuti determina un aumento della distensibilità del collagene, un incremento del flusso ematico, un aumento del metabolismo generale, un innalzamento della soglia del dolore e dell'attività enzimatica e variazioni nella velocità di conduzione delle fibre nervose, argomenti già trattati nel capitolo relativo alla termoterapia. L'entità del riscaldamento dipende dall'intensità, dalla frequenza, dalla durata, dall'area di trattamento e dal tessuto. Per avere un effetto terapeutico, i tessuti vanno scaldati sino a circa 40 °C. La temperatura dovrebbe aumentare di 1 – 4 °C a seconda dell'effetto desiderato. Più specificatamente, un aumento di 1 °C sopra la temperatura di riferimento, 38 – 39 °C, accelera il metabolismo basale; un aumento di 2 – 3 °C riduce gli spasmi muscolari, il dolore, le infiammazioni croniche ed aumenta il flusso sanguigno; un aumento di circa 4 °C modifica le proprietà viscoelastiche del collagene. Proprio per il fatto che gli ultrasuoni producono calore, dovrebbero essere usati nella fasi subacute o croniche delle varie patologie, in quanto riscaldano i tessuti, aumentano la pressione sanguigna nei capillari e possono quindi provocare edema o aggravare una situazione edematosa già presente. La dimensione dell'area da trattare deve essere il doppio della dimensione della testina (per esempio un'area non superiore ai 10 cm se si utilizza una testina da 5 cm) ed il movimento della testina deve essere di 4 cm al secondo. Fermare la sonda su un determinato punto della cute a contatto diretto può provocare lesioni tissutali, *hot spots* per l'accumulo di energia in un solo punto.

Gli ultrasuoni sono molto utili nella terapia del dolore e di solito si esegue il trattamento prima dell'attività fisica per migliorare il riscaldamento e fornire un certo sollievo. La soglia del dolore è infatti innalzata dopo la terapia ad ultrasuoni. Questo sembra dovuto al fatto che il caldo potrebbe innalzare la soglia di attivazione delle terminazioni nervose libere che presiedono alla percezione del dolore, oppure potrebbe avere un'attività contraria a quella dello stimolo irritativi, o potrebbe attivare fibre nervose di maggiore diametro.

La **magnetoterapia** è una forma di terapia fisica che, sfruttando l'interazione tra un campo magnetico e l'organismo, va a regolarizzare l'equilibrio elettro-chimico della cellula, ristabilendo la corretta permeabilità di membrana e quindi stimolando la rigenerazione dei tessuti accelerando i fenomeni riparatori grazie all'azione bio-rigenerante. Questa forma di terapia viene utilizzata soprattutto per la riparazione / rigenerazione di ossa e nervi, lesioni dei tessuti molli e per il controllo del dolore. L'applicazione di Campi ElettroMagnetici Pulsati (CEMP) viene comunemente indicata come magnetoterapia, ma è più precisa la dizione CEMP, in quanto il trattamento non viene eseguito con una semplice calamita, bensì con l'induzione di un preciso campo elettromagnetico con determinate caratteristiche di potenza e frequenza. La frequenza di emissione dei campi elettromagnetici pulsati (CEMP) varia da qualche Hz a 800 Hz. Il campo di applicazione dei CEMP è molto ampio grazie alla ottima tollerabilità e all'efficacia di tale metodica; esso comprende sia patologie croniche che acute. L'effetto delle onde elettromagnetiche sull'organismo è di tipo analgesico, antiinfiammatorio, antiedemigeno e di stimolazione della riparazione tissutale. Applicando frequenze discretamente elevate, 750 Hz, si ottiene un effetto inibitorio sul dolore grazie alla *Gate Control Theory* di Melzack - Wall.

La **diatermia** prevede l'utilizzo di campi elettromagnetici di frequenza elevata, applicati ai tessuti dell'organismo, con l'obiettivo di incrementare la temperatura interna ed indurre i conseguenti diversi effetti terapeutici. La diatermia prevede l'applicazione di onde corte, *short wave diathermy*, -SWD (frequenza 10 - 100 MHz e 3 - 30 m di lunghezza d'onda) o di microonde, *microwave diathermy* - MWD (frequenza da 300 MHz a 300 GHz e 1 mm - 1 m di lunghezza d'onda), energia elettromagnetica per produrre calore nei tessuti. Il riscaldamento elettromagnetico presenta alcuni vantaggi rispetto alle altre forme di riscaldamento (conduzione, radiazione infrarossa). In particolare, le profondità di trattamento raggiungibili sono notevolmente superiori: mentre nel riscaldamento per contatto con una superficie calda la temperatura all'interno dei tessuti decade esponenzialmente al valore fisiologico (37 °C nell'uomo) in pochi millimetri, il riscaldamento elettromagnetico permette di ottenere una distribuzione di temperatura più graduale, che può interessare profondità anche di diversi centimetri, non raggiungibili con altri mezzi esterni di termoterapia. Il riscaldamento che si ha nell'organismo è in relazione alle caratteristiche degli organi attraversati, cioè alla loro conducibilità e alla costante dielettrica, perciò varia a seconda della composizione chimico-fisica dei tessuti.

È opinione diffusa che l'effetto terapeutico della diatermia sia correlato soprattutto con l'aumento di volume e di flusso di sangue nei tessuti (iperemia), indotto dal riscaldamento profondo.

A seconda della potenza usata si distinguono vari livelli di trasferimento energetico:

- basso livello energetico (circa 20%): a questa intensità non si ha alcuno sviluppo di calore. L'effetto biolo-

gico è tutto orientato verso la biostimolazione ultrastrutturale della cellula con incremento della trasformazione dell'ADP in ATP;

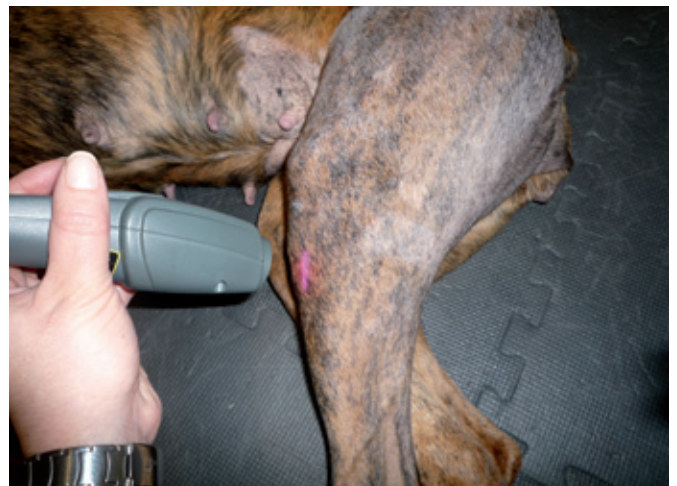
- medio livello energetico (circa 40%): si ha solo un leggero effetto termico. La biostimolazione è invece notevole. Si ha un incremento del microcircolo con iperemia locale arteriolare, un incremento del deflusso venulare e linfatico, una degranulazione dei mastociti ed un aumento della temperatura locale dei tessuti;
- alto livello energetico (oltre 40%): si ha un importante effetto termico che, tuttavia, varia in relazione all'estensione della superficie dell'elettrodo attivo impiegato e si ha una diminuzione dell'effetto di biostimolazione già descritto.

I tre livelli energetici hanno diverse indicazioni, così i livelli medio - bassi vanno usati per le patologie acute, mentre quelli più alti si usano per quelle croniche.

Gli effetti provocati dall'aumento della temperatura tissutale sono i medesimi descritti durante la termoterapia, la differenza consiste solo nel fatto che grazie alla diatermia possiamo riscaldare tessuti posti ad una profondità maggiore.

LASER è l'acronimo di "Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation" ed indica l'amplificazione della luce mediante un'emissione stimolata di radiazioni. Ad oggi il laser costituisce la sorgente luminosa più avanzata a nostra disposizione. La luce è una radiazione elettromagnetica con una lunghezza d'onda compresa nel range della visibilità umana (da circa 400 nm a 780 nm).

A livello tissutale, l'interazione con la radiazione laser può produrre effetti fotochimici, fototermici e fotomeccanici. Le reazioni fotochimiche, dovute all'assorbimento di specifiche lunghezze d'onda da parte di alcune molecole endogene, possono produrre processi fotobiologici complessi i cui esiti nei tessuti irradiati si traducono in un'azione antinfiammatoria, antiedemigena, analgesica e biostimolante. L'effetto fototermico generato dalle radiazioni laser è correlato al riscaldamento dei tessuti conseguente alla dissipazione termica dell'energia assorbita e promuove gli effetti analgesici ed antinfiammatori.



Laser

Il laser agisce su diverse componenti coinvolte nel processo infiammatorio.

L'applicazione laser aumenta il rilascio di serotonina, precursore delle endorfine, determinando diminuzione del dolore; a livello di mastcellule la stimolazione laser a bassa potenza inibisce la degradazione dei granuli di istamina, influenzando in questa maniera il decorso del processo infiammatorio, inoltre agisce sulla sintesi delle prostaglandine, aumentando la sintesi di PG12 a partire da PG2, che viene rilasciata all'interno delle cellule endoteliali e nelle cellule muscolari lisce della parete vasale determinando vasodilatazione. Per il trattamento dell'artrosi quindi il laser possiede un effetto antinfiammatorio agendo sulla cartilagine articolare con aumento della rigenerazione cartilaginea e con conseguenti benefici sul dolore.

Come visto è quindi possibile trattare il dolore sfruttando l'effetto sinergico di parecchie metodiche, utilizzate da sole o in associazione. La scelta della metodica migliore deve essere fatta conoscendo pienamente la metodica stessa ed identificando pertanto eventuali controindicazioni; sebbene infatti l'effetto finale (azione antalgica) sia comune a tutte, non ci si dovrà solo basare su una scelta soggettiva, ma bisognerà valutare il modo di lavoro di ogni apparecchiatura e selezionare il giusto paziente. Per esempio in presenza di una placca ossea dovremo escludere l'utilizzo degli ultrasuoni su quella zona da trattare, ma potremo agevolmente utilizzare la diatermia.

Inoltre soltanto ragionando per obiettivi e non per patologia, data la grande variabilità individuale dei nostri pazienti, saremo in grado di ottenere il massimo dai nostri trattamenti. Ogni soggetto infatti reagisce in maniera propria ad un intervento chirurgico e ha una sua specifica collaborazione e reazione ai trattamenti riabilitativi, rendendo talora estremamente soggettivi i tempi di ripresa.

Soltanto facendo queste considerazioni saremo in grado di creare un protocollo riabilitativo specifico per il nostro paziente e trattare in maniera efficace il dolore.

Bibliografia

1. Anderson G.I.: Fracture disease and related contractions. *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice*, 1991, 21 (4): 845-858.
2. Berry W.L., Reyers L.: Nursing care of the small animal neurological patient. *Journal of the South African Veterinary Association*, 1990, 61 (4): 188-193.
3. Cameron M.H.: Thermal Agents: cold and heat. In Cameron M.H., *Physical Agents in Rehabilitation*, Philadelphia, 1999, Saunders, 133-184.
4. Carlucci F., Cesca L., Breggi G., Modenato M., Puntoni P.: Applicazioni cliniche dei campi elettromagnetici pulsati nei piccoli animali. *Annali della Facoltà di Medicina Veterinaria di Pisa*, 1987, 39: 255-266.
5. Cisari C., Severini G.: Elettroterapia. In *Fisioterapia clinica pratica*, Edi.Ermes, 1999: 21-38.
6. Clark B., Mc Laughlin R.M.: Physical rehabilitation in small-animal orthopaedic patients. *Veterinary Medicine*, 2001, 96 (3): 243-246.
7. De Risio L., Mizzau P.: Il ruolo della fisioterapia nella gestione non chirurgica dell'osteoartrite d'anca. *Summa*, 2002, 19 (4): 7-11.
8. Downer A.H.: Conductive heat therapy. *Modern Veterinary Practice*, 1979, 60 (7): 525-527.
9. Downer A.H., Spear V.L.: Physical therapy in the management of long bone fractures in small animals. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 1975, 5 (2): 157-164.
10. Downer A.H.: Ultrasound therapy for animals. *Modern Veterinary Practice*, 1976, 57 (7): 523-526.
11. Dragone L.: Tecniche strumentali. In Dragone L., *Fisioterapia riabilitativa del cane e del gatto*, Ed Elsevier, 2010, 77-155.
12. Einsingbach T.: Elettroterapia. In Einsingbach T., Klumper A., Biedermann L., *Fisioterapia e riabilitazione sportiva*, Ed Marrapese, 1990 : 133-142.
13. Einsingbach T.: Termoterapia. In Einsingbach T., Klumper A., Biedermann L., *Fisioterapia e Riabilitazione Sportiva*, Roma, 1990, Marrapese Edizioni, 148-158.
14. Gialanella B., D'Alessandro G., Santoro R.: Introduzione alla terapia fisica pratica. In *Terapia fisica pratica*. Ed Marrapese, 1997: 187-197.
14. Kaneps A.J.: Termoterapia: caldo e freddo. *Cinologia*, 1997, 8 (3): 9-12.
16. Millis D.L., Levine D.: The role of exercise and physical modalities in the treatment of osteoarthritis. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 1997, 27 (4): 913-930.
17. Payne J.T.: General management considerations for the trauma patient. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 1995, 25 (5): 1015-1029.
18. Rindge D. W., Blahnik J. A. Laser Therapy a Clinical Manual. *Healing Light Seminars*, Malbourne, 2003, 86-93.
19. Saki Hama H. "Effect of a Elium-Neon Laser on Cutaneous Inflammation. *Kurume Med. Journal*, 1995, 42 (4): 229-305.
20. Speciale J., Fingerth J.M.: Use of physiatry as the sole treatment for three paretic or paralysed dogs with chronic compressive conditions of the caudal portion of the cervical spinal cord. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2000, 217 (1): 43-47.
21. Steiss J.E.: Ultrasuoni: principi di terapia e applicazione pratica. *Cinologia*, 1997, 8 (3): 13-18.
22. Steiss J.E.: Magnetoterapia: teoria e principi di applicazione. *Cinologia*, 1997, 8 (3): 19-20.
23. Steiss J.E., Adams C.C.: Effect of coat on rate of temperature increase in muscle during ultrasound treatment of dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 1999, 60: 76-80.
24. Stella L.: The accelerated rehabilitation of the injured athlete. *XIV International Congress on Sports Rehabilitation and Traumatology*, 2005.
25. Tangner G.H.: Physical therapy in small animal patients: Basic principles and applications. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian*, 1984, 6: 933-936.
26. Taylor R. A.: Principi basilari di fisioterapia per il cane sportivo. *Cinologia*, 1997, 8 (3): 43-48.

LE TECNICHE DI MASSAGGIO

La fisioterapia offre numerose possibilità ed interessanti strategie per trattare il dolore nei nostri animali sfruttando ed applicando svariati mezzi fisici e modalità, a volte complesse altre volte molto semplici. È importante sottolineare che il primo strumento (o mezzo fisico) che il fisioterapista ha a disposizione è rappresentato dalle sue stesse mani. Sin dai tempi antichi l'uomo ha utilizzato *tecniche di massaggio* per alleviare il dolore, per eliminare la fatica, per rilassare il fisico e la mente ed ancora oggi la terapia manuale è considerata parte fondamentale dei protocolli fisioterapici. Oggi anche i nostri animali affetti da patologie croniche osteo - articolari con elevata componente algica, vengono sottoposti a terapia manuale, alle tecniche di massaggio, alle mobilizzazioni articolari, agli esercizi attivi e passivi e, da tutto ciò traggono enormi benefici.

I soggetti anziani affetti da OA presentano segni clinici ben precisi, primo tra tutti il dolore, non solo articolare, ma anche muscolo-tendineo. Infatti, in seguito alla ridotta mobilità articolare insorgono frequentemente tendiniti croniche e contratture muscolari che non fanno altro che aggravare il quadro clinico del soggetto portandolo a ricercare sempre più l'immobilità non solo articolare ma di tutto il corpo, sino ad arrivare ad avere un paziente che limita i propri movimenti al minimo indispensabile quali raggiungere le ciotole del cibo e dell'acqua, ed espletare le proprie funzioni organiche.

Altro segno clinico tipico del soggetto anziano con OA, ed importante da un punto di vista fisioterapico è la diminuzione delle capacità propriocettive del soggetto dovuta ad un rallentamento del meccanismo di conduzione di determinati stimoli, dalla periferia verso il cervello.

Questo determina una maggior difficoltà nel gestire i movimenti del proprio corpo nello spazio, un maggior rischio di traumi (cadute, distorsioni), e quindi un notevole aumento dell'insicurezza e del timore di farsi male con conseguente calo del movimento. Le sedute di fisioterapia possono fungere da stimolo per i nostri pazienti geriatrici, riattivando circuiti mentali e circuiti motori che spesso sono sopiti per via dell'età avanzata. La nostra seduta fisioterapica mira a ristabilire un equilibrio psico-fisico ottimale per quel determinato paziente migliorandone la qualità della vita. Quando trattiamo un paziente affetto da OA possiamo individuare facilmente i targets e gli obiettivi dei nostri trattamenti fisioterapici che saranno: diminuire il dolore, ripristinare e conservare le funzionalità articolari, alleviare tensioni e dolori muscolari, ristabilire le corrette funzioni motorie, stimolare e risvegliare la voglia di muoversi e di giocare, andando a soddisfare notevolmente la compliance del proprietario il cui scopo principale è liberare il proprio animale dal dolore e dal disagio psicologico che tale condizione fisica comporta.

Dopo aver valutato e visitato attentamente il nostro paziente è fondamentale impostare un protocollo di lavoro fisioterapico. Tale protocollo comprenderà le tecniche strumentali (citate precedentemente) scelte in funzione della patologia, delle caratteristiche del paziente e della

nostra domestichezza con i vari strumenti, comprenderà anche tecniche di terapia manuale ed esercizi attivi e passivi.

Il **massaggio** rappresenta una delle più note tecniche di terapia manuale. Esso svolge un'azione diretta o meccanica grazie allo stimolo fisico prodotto dalle nostre mani direttamente sui tessuti trattati, con conseguente aumento e miglioramento del ROM articolare, aumento dell'elasticità periarticolare, maggior vascolarizzazione dei tessuti, diminuzione delle tensioni muscolari. L'azione indiretta o neuro riflessa si basa invece sulla stimolazione dei recettori nervosi di cute, fascia connettivale, muscoli, tendini e capsula articolare che, una volta attivati, trasmettono lo stimolo al SNC, che risponde attraverso variazioni fisiologiche di tipo riflesso, anche in corrispondenza di distretti anatomici lontani dal punto di stimolazione. Un buon massaggio servirà quindi al nostro paziente non solo per alleviare il dolore e per scaldare i tessuti in funzione di manovre più aggressive o di esercizi attivi, ma anche a indurre una condizione più profonda di benessere psico - fisico grazie alla liberazione di endorfine.

Principali indicazioni per il massaggio nel paziente affetto da OA sono: dolore, contratture muscolari e muscolo tendinee, lesioni muscolari, rigidità e contratture peri-articolari.

Una seduta di massaggio può durare da dieci minuti a cinquanta minuti, fondamentale la scelta di un ambiente calmo ed accogliente per favorire il rilassamento del paziente. Anche il fisioterapista dovrà essere rilassato ma deciso per non trasmettere al paziente sensazioni incerte o sgradevoli che potrebbero ridurre l'efficacia del trattamento.



Massaggio

La frequenza indicata di solito è di una o due sedute a settimana. Il massaggio può essere utilizzato sia come apertura che come chiusura della seduta di fisioterapia. È opportuno tuttavia scegliere le corrette tecniche di massaggio e quindi prima della seduta di fisioterapia si applica un massaggio *stimolante ed energizzante* che aumenta la vascolarizzazione prepara i muscoli al lavoro attivo. Al termine di una seduta di fisioterapia o di idro-

terapia si applica invece un massaggio *decontratturante e rilassante* che scarica i muscoli da eventuali tensioni o affaticamenti dovuti al lavoro attivo appena concluso. Per poter offrire il miglior beneficio è fondamentale applicare la tecnica e soprattutto la manovra più indicata in base alle caratteristiche del soggetto e della patologia affrontata. Pressioni manuali profonde, eseguite in maniera statica o con lenti movimenti, oltre a favorire la trasformazione “gel to sol” della sostanza fondamentale della fascia connettivale, stimolano i mecano-recettori di Ruffini (specie per forze tangenziali come lo stretching laterale) e una parte degli interstiziali inducendo un incremento dell’attività vagale con i relativi effetti sulle attività autonome fra cui un rilassamento globale di tutti i muscoli oltre che mentale. Risultato opposto è ottenuto tramite manualità rapide ed energiche (manipolazioni, vibrazioni, pizzicamenti, battiture ecc.) che stimolano i corpuscoli di Pacini e i Paciniformi. Tra le tecniche di massaggio più utilizzate in medicina veterinaria troviamo: lo *sfiornamento*, l’*impastamento*, il *frizionamento*, il *picchiettamento*.

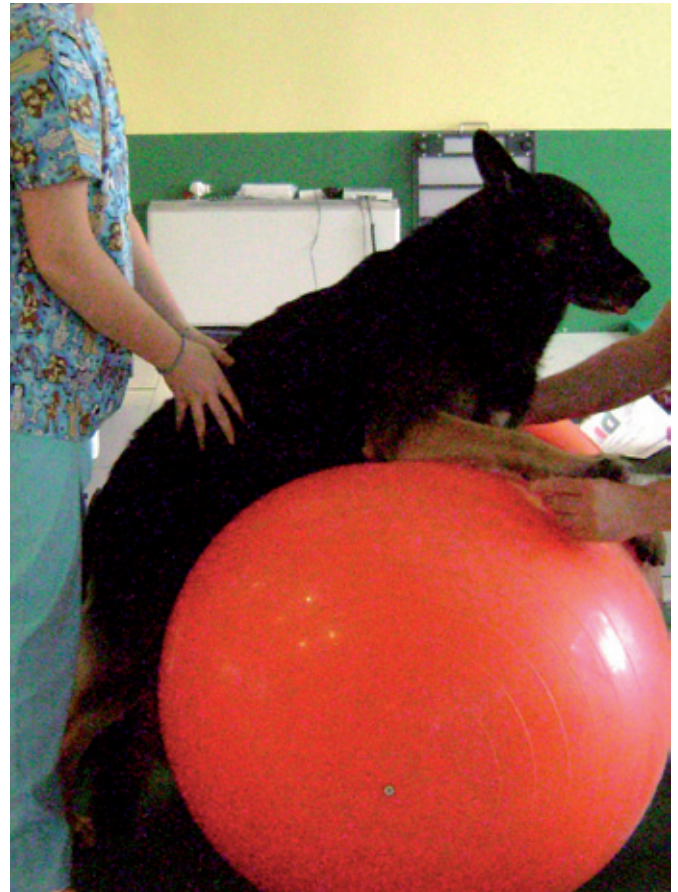
Parte fondamentale della terapia manuale è il *Range of Motion* (ROM) abbinato allo Stretching. Il ROM passivo è una tecnica che prevede il movimento di un articolazione senza però generare una contrazione muscolare, invece il ROM attivo è il movimento articolare dovuto a contrazioni muscolari attive, di solito eseguito con l’aiuto di vari strumenti quali ad esempio ostacoli, scalini o vari attrezzi da palestra.



ROM

Quando al movimento articolare, sia esso in estensione che in flessione, si aggiunge una pressione, mantenendola per alcuni secondi, allora si sta facendo dello *stretching*.

Lo *stretching* è una metodica molto utilizzata nel paziente geriatrico affetto da OA poiché si tratta di manovre dolci e piacevoli finalizzate a ridurre il dolore, a migliorare il comfort articolare e ad allungare ed estendere tutte le strutture periarticolari. Lo stretching va eseguito dopo aver riscaldato le strutture anatomiche da trattare, a tal proposito lo si può abbinare non solo agli esercizi passivi per il ROM ma anche a metodiche strumentali come ad esempio l’ultrasuono ; inoltre lo stretching come anche il massaggio possono essere praticati in acqua ed essere abbinati alla seduta di idroterapia.



Stretching

Il ROM e lo Stretching migliorano la mobilità articolare aumentando l’estensibilità della capsula articolare e dei tendini, rimodellano la fibrosi periarticolare, favoriscono la distribuzione del liquido sinoviale, facilitano la rottura di aderenze periarticolari. Sono estremamente utili nel paziente con OA e vanno eseguiti prima e dopo il lavoro attivo (sia esso in acqua o no). Sia per il ROM che per lo stretching si possono utilizzare vari attrezzi per modificare e/o ottimizzare il lavoro, trasformando l’esercizio da passivo ad attivo e coinvolgendo ancora di più la componente psichica del nostro paziente. Per esempio una *physioroll* o una *physioball* possono essere utilizzate per ottimizzare gli esercizi di estensione dell’anca in caso di grave OA.



ROM attivo con percorso ad ostacoli

Un percorso ad ostacoli realizzato con *coni e bastoncini* è un ottimo esercizio per migliorare il ROM articolare di tutte le articolazioni e variando con le altezze dei coni e delle bacchette si può migliorare il ROM articolare.

Allo stesso modo far eseguire al nostro paziente il seduto in piedi è un modo per migliorare il ROM attivo e per rinforzare i glutei, il quadricipite, il bicipite femorale migliorando il quadro clinico di un'anca affetta da OA.

Altra parte importante della terapia manuale è rappresentata dalle mobilizzazioni articolari. Si tratta di una tecnica specifica per ristabilire le corrette possibilità di movimento articolare, nota sin dai tempi antichi e di grande utilità in campo fisioterapico. Tale metodica consiste nell'eseguire movimenti articolari passivi secondo il ROM articolare ma anche secondo i movimenti accessori che ogni articolazione possiede.

La mobilizzazione produce a livello articolare effetti neurofisiologici (stimolazione dei meccanorecettori e diminuzione del dolore, stimolazione dei nervi afferenti e conseguente maggior consapevolezza del proprio corpo nello spazio), effetti nutrizionali (distribuzione del liquido sinoviale) ed effetti meccanici (aumento di mobilità ed estensibilità). Anche per le mobilizzazioni articolari è necessario che il paziente sia molto rilassato e comodo. Il fisioterapista utilizza la propria forza e il proprio corpo per ottimizzare il trattamento dando all'animale una sensazione di calma e di sicurezza.



Mobilizzazione articolare a livello di spalla

Il metodo più usato in medicina veterinaria è il *metodo Maitland* che prevede mobilizzazioni di quattro gradi. La differenza tra i vari gradi consiste nella forza applicata e nell'escursione di ROM utilizzata. Le mobilizzazioni articolari di grado uno e due sono specifiche per trattare il dolore anche in fase acuta, sono caratterizzate da movimenti articolari brevi leggeri e lenti. Le mobilizzazioni di grado tre e quattro sono manovre più decise che favoriscono la rottura di aderenze periarticolari e sono finalizzate a migliorare la mobilità articolare riducendone la rigidità, sono più difficili da eseguire e possono essere dolorose.

Le tecniche di mobilizzazione articolare possono essere eseguite su tutte le articolazioni ma è necessario conoscere bene la tecnica per non arrecare danno e scegliere il grado giusto di mobilizzazione in base al quadro clinico del paziente. Un deficit di movimento a livello di un'articolazione comporta spesso una serie di problemi a livello di articolazioni adiacenti. Per esempio una ridotta estensione di anca per OA si ripercuote a livello di movimento anche sulla colonna vertebrale lombare e su tutto il bacino. Quindi sarà necessario non concentrarsi esclusivamente sul trattamento fisioterapico dell'anca affetta da OA ma bisognerà trattare anche la zona lombare, il bacino e l'anca contro laterale. La terapia manuale infatti coinvolge spesso numerose aree anatomiche, oltre a quella per la quale si è scelto di trattare il nostro paziente.



Joint mobs

La terapia manuale è solo una parte delle metodiche fisioterapiche utili per trattare i pazienti affetti da OA, è semplice ed estremamente efficace; inoltre alcune manovre ed alcuni esercizi facili, possono essere mostrati ed insegnati al proprietario (ad esempio la tecnica di sfioramento del massaggio o il ROM passivo) in maniera tale da impostare un protocollo di lavoro quotidiano a domicilio, garantendo il massimo risultato per il nostro paziente. Il beneficio che i soggetti affetti da OA possono trarre dai trattamenti fisioterapici è enorme ed è quindi importante che tali metodiche vengano sempre inserite nei protocolli di trattamento dell'OA.

IDROTERAPIA

Quando si pensa alle possibili soluzioni in materia di terapia e gestione del dolore nei nostri animali, non si può non pensare alla idroterapia. I benefici che la terapia in acqua offre ai pazienti affetti da dolore osteoarticolare sono innumerevoli. La terapia in acqua consente di far lavorare i muscoli in maniera attiva con un carico articolare notevolmente ridotto, condizione ottimale in caso di dolore articolare. Inoltre quando sono presenti un notevole grado di debolezza muscolare ed una ridotta capa-

cità propriocettiva (condizioni tipiche dei soggetti anziani ed affetti da OA) la terapia in under water treadmill è estremamente utile. Infatti tale tipologia di esercizio permette di rinforzare la muscolatura, migliorare il ROM articolare, migliorare le funzioni cardio-respiratorie, ridurre il dolore sia esso articolare o muscolo tendineo. Le principali indicazioni per la terapia in acqua sono: osteoartrite, debolezza muscolare, spasmi muscolari, lesioni subacute e croniche a livello tessuti molli, patologie neurologiche. L'efficacia ed il successo della terapia in acqua sono dovute alle caratteristiche che l'acqua stessa possiede cioè: la galleggibilità, gli effetti termici, la pressione idrostatica, la coesione tra le sue molecole e la turbolenza. La galleggibilità contrasta il peso e quando un corpo o parte di esso è immerso si verifica una apparente diminuzione del peso a livello articolare. L'acqua possiede una elevata conduttività termica ed è quindi in grado di raffreddare o riscaldare assai velocemente. La pressione idrostatica dell'acqua è di notevole aiuto in caso di edemi passivi agli arti, in caso di problemi circolatori ma va tenuta in considerazione se si sottopone a terapia in acqua un soggetto con problemi respiratori. La coesione molecolare dell'acqua aumenta la sua resistenza e quindi, muovendosi in acqua è necessaria più forza per spezzare i legami tra le molecole. Anche la turbolenza determinata da piccoli vortici che si formano in acqua durante il movimento dell'animale, va ad aumentare l'intensità dello sforzo fatto ottimizzando il lavoro a livello musco-

lare e cardiocircolatorio. La terapia in acqua mediante *under water treadmill* garantisce un'ottimo ROM articolare ed un ottimo lavoro muscolare, è un'attività semplice e sicura per il cane e favorisce la diminuzione del dolore. L'idroterapia rappresenta certamente una delle migliori strategie per la gestione del dolore, è importante adattare il protocollo al singolo paziente onde evitare un super lavoro che aggraverebbe la situazione clinica; inoltre è importante condurre la seduta di idroterapia in assoluta sicurezza per il cane allo scopo di evitare inconvenienti spiacevoli.

Bibliografia

1. Millis D.L., Levine D., Taylor R.A.: *Canine rehabilitation and physical therapy*, Ed. Saunders, 2004, 303-323, 228-243.
2. Fox S., Millis D.: *Multimodal management of canine osteoarthritis*, Ed. Manson, 2010, 65-84.
3. Gross D.M.: *Canine Physical Therapy*, Ed. Russell M. Woodman, 2002, 136-217.
4. Bockstahler B., Levine D., Millis D., *Essential Facts of physiotherapy in dogs and cats*, Ed. BE vetverlag, 2004, 46-67.
5. Jaegger G., Marcellin-Little D, *Levine D: Reliability of goniometry in Labrador Retrievers*, AJVR, vol 63, n 7, july 2002.
6. Gross Saunders D, *Levine D: Joint Mobilization*, Vet Clin Small Anim 35 (2005) 1287-1316.

NUOVO

Trocoxil®

Sollievo costante

Mavacoxib

Il percorso continuativo verso il sollievo dal dolore

in una singola dose mensile*

► Ora puoi interrompere il circolo vizioso del dolore.



* dalla seconda dose in poi



Pfizer Animal Health

NUOVO

Trocoxil®

Sollievo costante

Mavacoxib

Trocoxil® compresse masticabili per cani. **Composizione.** Principio attivo: Mavacoxil 6 mg, Mavacoxil 20 mg, Mavacoxil 30 mg, Mavacoxil 75 mg, Mavacoxil 95 mg. **Forma farmaceutica:** compresse masticabili. Compresse di forma triangolare di colore marrone scurezate con impressi da un lato il dosaggio e dall'altro il marchio "Pfizer". **Specie di destinazione:** cani di almeno 12 mesi d'età. **Indicazioni per l'uso:** per il trattamento del dolore e degli stati infiammatori associati a patologia articolare degenerativa nei cani nei casi in cui è indicato un trattamento continuo superiore ad un mese. **Controindicazioni:** non usare in cani di età inferiore a 12 mesi o di peso inferiore a 5 kg. Non usare in cani che soffrono di disturbi gastrointestinali, comprese ulcere o emorragie. Non usare in presenza di manifesti disturbi emorragici. Non usare in caso di alterazione della funzionalità renale o epatica. Non usare in caso di insufficienza cardiaca. Non usare durante la gravidanza, l'allattamento e in animali riproduttori. Non usare in caso di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Non usare in caso di ipersensibilità nota ai sulfamidici. Non usare in associazione con glucocorticoidi o altri FANS. **Avvertenze speciali:** non somministrare altri FANS entro un mese dall'assunzione dell'ultima compressa di Trocoxil. **Precauzioni speciali per l'impiego.** **Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:** grazie alla sua lenta eliminazione, il mavacoxil evidenzia una lunga emivita plasmatica (fino a oltre 90 giorni). Ciò comporta una durata dell'effetto di 1-2 mesi dopo la somministrazione della seconda dose (le dosi seguenti). Usare cautela per evitare il trattamento di animali che potrebbero non tollerare una prolungata esposizione ai FANS. Si raccomanda una durata massima di trattamento di 65 mesi consecutivi così da gestire i livelli plasmatici di mavacoxil negli animali che possono mostrare una ridotta eliminazione. Gli animali dovrebbero essere sottoposti ad un esame clinico prima di iniziare il trattamento con Trocoxil e si raccomandano appropriati esami di laboratorio per monitorare l'ematologia e la chimica clinica. Gli animali con una manifesta alterazione della funzionalità renale o epatica, o con una manifesta enteropatia emorragica o protein-disperdente non sono idonei al trattamento con Trocoxil. Si raccomanda di ripetere l'esame clinico un mese dopo avere iniziato il trattamento con Trocoxil e prima della somministrazione della terza dose con un ulteriore monitoraggio della patologia clinica durante il trattamento, se richiesto. Il mavacoxil è escreto per via biliare e nei cani con disturbi epatici si può determinare una ridotta eliminazione e conseguente accumulo eccessivo. Per questo motivo i cani con disturbi epatici non devono essere trattati. Non impiegare il medicinale veterinario in animali disidratati, ipovolemici o potesi giacché sussiste potenzialmente il rischio di acidosi metabolica. Evitare la somministrazione concomitante di prodotti medicinali potenzialmente nefrotossici. Assicurare un'adeguata idratazione e un corretto stato emodinamico se gli animali in trattamento con Trocoxil sono sottoposti ad anestesia o a procedure chirurgiche oppure se sviluppano quadri clinici in grado di indurre disidratazione e compromettere lo stato emodinamico. Lo scopo principale dell'intervento è quello di mantenere la perfusione renale. Pazienti con una malattia renale non diagnosticata possono manifestare un peggioramento di una decompensazione della malattia renale durante la terapia con i FANS. **Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il prodotto agli animali:** in caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta. L'ingestione di Trocoxil può essere dannosa per i bambini e si possono osservare effetti farmacologici prolungati con comparsa, ad esempio, di disturbi gastrointestinali. Per evitare l'ingestione accidentale somministrare la compressa al cane subito dopo averla estratta dal blister. Le persone con nota ipersensibilità ai FANS devono evitare contatti con il medicinale veterinario. Non mangiare, bere o fumare quando si maneggia il prodotto. Lavarsi le mani dopo avere maneggiato il prodotto. **Reazioni avverse (frequenza e gravità):** sono state comunemente riferite reazioni avverse relative al tratto digerente quali, ad esempio, vomito e diarrea; in casi non comuni sono state riferite perdita di appetito, diarrea emorragica e melena. In casi rari è stata riferita ulcera gastrintestinale. Anche alterazione dei parametri biochimici renali e della funzionalità renale sono stati riferiti in casi non comuni. In casi rari queste reazioni avverse possono essere fatali. In caso di reazione avverse conseguente alla somministrazione di Trocoxil, sospendere la somministrazione delle compresse e mettere in atto una terapia di supporto generale, come si fa in caso di sovradosaggio clinico con i FANS. Particolare attenzione deve essere assicurata per mantenere lo stato emodinamico. Per animali che hanno manifestato reazioni avverse gastrintestinali e renali, secondo le esigenze possono essere utili protettori gastrintestinali e fluidi per somministrazione parenterale. I veterinari devono essere consapevoli del fatto che i segni clinici possono persistere anche dopo la sospensione della terapia di supporto (come i gastrite/enteriti). **Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodisposizione:** non usare durante la gravidanza, l'allattamento e in animali riproduttori. La sicurezza di Trocoxil durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. Tuttavia, studi effettuati su animali da laboratorio trattati con altri FANS hanno evidenziato un incremento della perdita pre- e post-impianto, di mortalità embrionale e malformazioni. **Psicologia e via di somministrazione:** uso orale. **QUESTO NON È UN FANS A SOMMINISTRAZIONE GIORNALIERA.** Somministrare 2 mg di mavacoxil per kg di peso corporeo immediatamente prima o insieme al pasto principale. **Precauzioni speciali per l'impiego in commercio:** Pfizer Limited - Ramsgate Road - Sandwich - Kent - CT13 9NU - Regno Unito. **Condizioni di vendita:** da vendersi dietro presentazione di ricetta medico-veterinaria in copia unica non ripetibile. **Tempo di attesa:** non pertinente. **N.A.N.C.:** EU/2/08/094/001 6 mg, EU/2/08/094/002 20 mg, EU/2/08/094/003 30 mg, EU/2/08/094/004 75 mg, EU/2/08/094/005 95 mg.

1192099

www.pfizer-salute-animale.it