

PRINCIPI DI TERAPIA DEL DOLORE

giorgia della rocca

Introduzione

La comprensione dei meccanismi che sono alla base della percezione del dolore e di quelli che ne sottendono la modulazione (nel senso di antinocicezione) 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 ciclici 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.

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

- Oppioidi;
- Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS);
- Corticosteroidi (più utilizzati a scopo antinfiammatorio che analgesico);
- Anestetici locali;
- α_2 -agonisti;
- Antagonisti del glutammato;
- Antidepressivi triciclici ed anticonvulsivanti.

Prima di passare brevemente in rassegna tali categorie, è importante puntualizzare che qualora ci sia la necessità di intraprendere una terapia farmacologia 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 essere riscontrate anche a distanza di un mese da interventi chirurgici: per prevenirlo, 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, molto importante risulta la tempestività dell'intervento analgesico, che pur se non previene 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 traduzione, 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 vengono spesso impiegati in medicina veterinaria per il controllo del dolore acuto e cronico, e rappresentano gli agenti analgesici di elezione nel periodo perioperatorio. Essi risultano particolarmente efficaci non solo come analgesici nel controllo del dolore da moderato a severo, ma anche, qualora somministrati nel pre-operatorio, nel determinare sedazione e favorire il contenimento dell'animale (Pascoe, 2000).

Gli oppioidi tendono ad interferire limitatamente con l'apparato cardiocircolatorio, e il loro impiego nella premedicazione consente una riduzione dei farmaci anestetici, spesso dotati di maggiori effetti depressivi sul sistema cardiovascolare (Pascoe, 2000).

Gli oppioidi possono essere somministrati per via epidurale, intratecale o sistemica, allo scopo di inibire la trasmissione del dolore dalle radici dorsali ai centri superiori, e di modulare la percezione del dolore a livello dei centri integrativi corticali (Stein, 1995).

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 (Stein, 1995).

Gli oppioidi producono analgesia interferendo con specifici recettori (μ , κ e δ) mimando gli effetti degli oppioidi endogeni (endorfine, encefaline e dinorfine). Questi recettori variano nei loro effetti farmacologici (sebbene tutti e tre producano analgesia) e nella loro distribuzione nell'organismo (Waldhoer et al, 2004).

Gli agonisti oppioidi puri (morfina, fentanil, sufentanil, meperidina, metadone, idromorfone e ossimorfone) 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 (Waldhoer et al, 2004).

I composti agonisti-antagonisti (butorfanolo e 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 (Perkowski e Wetmore, 2006).

L'analgesia sub-massimale e gli effetti collaterali meno gravi degli agonisti-antagonisti riflettono il fatto che questi farmaci manifestano un effetto "tetto": nonostante la somministrazione aggiuntiva, non si ottiene alcun incremento dell'analgesia oltre quella raggiunta dalla massima dose consentita (Pascoe, 2000).

La somministrazione di questi farmaci può parzialmente contrastare gli effetti di agonisti puri precedentemente somministrati. Ciò può rappresentare un vantaggio qualora l'effetto che si vuole annullare è rappresentato da sedazione o da depressione respiratoria. Sfortunatamente, la loro azione si riflette anche sul grado di analgesia. (Pascoe, 2000).

I principali effetti collaterali degli oppioidi sono rappresentati da sedazione, eccitazione o disforia, depressione respiratoria, ipotensione, nausea e vomito, ipotermia e ritenzione urinaria (Papich, 2000).

Sedazione. Tutti gli oppioidi causano un certo grado di sedazione, che può risultare utile se l'animale non riesce a dormire a causa del dolore o dello stress. Tuttavia un impiego eccessivo di oppioidi può causare sedazione marcata e difficoltà nel risveglio (Papich, 2000 e Pascoe, 2000).

Eccitazione o disforia. Molti animali risultano eccitati durante il risveglio dall'anestesia, e ciò è particolarmente frequente qualora siano stati trattati con oppioidi durante il periodo di anestesia stessa. Alcune specie (Husky, Doberman, Labrador) appaiono particolarmente suscettibili all'eccitazione e alle vocalizzazioni eccessive dopo somministrazione di oppioidi. I gatti (soprattutto i soggetti giovani e sani) possono risultare eccitati dopo somministrazione di oppioidi puri, mentre lo sono di meno con butorfanolo o buprenorfina. 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 (Papich, 2000 e Pascoe, 2000).

Depressione respiratoria. La depressione respiratoria è una delle principali complicazioni legate all'impiego sistemico di oppioidi. Questi infatti causano depressione respiratoria e riduzione della risposta del cervello alla CO₂. La depressione respiratoria può risultare esacerbata dal concomitante impiego di altri farmaci (es. diazepam). 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). L'aumento di CO₂, conseguente alla depressione respiratoria, si rende responsabile di vasodilatazione cerebrale e di aumento della pressione intracranica (ICP). Pertanto gli oppioidi non dovrebbero essere somministrati in pazienti con traumi a carico della testa o con lesioni intracraniche, a meno che non siano sottoposti a ventilazione forzata. Infine, la sedazione oppioidi-indotta può rendere più complicata la valutazione neurologica (Papich, 2000 e Pascoe, 2000).

Ipotensione. In generale gli oppioidi non compromettono il sistema cardiovascolare, tuttavia devono essere usati con cautela, soprattutto in soggetti debilitati. Esistono infatti delle differenze tra i vari composti appartenenti a questa classe. Molti oppioidi possono causare una bradicardia vago-mediata che può essere facilmente risolta con composti anticolinergici (es. atropina, glicopirrolato). Ossimorfone, idromorfone e fentanil tendono a fornire una maggior stabilità emodinamica rispetto agli altri oppioidi comunemente impiegati in medicina veterinaria. 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. L'ipotensione da oppioidi può risultare aggravata dalla concomitante somministrazione di altri farmaci, quali, ad esempio diazepam o acepromazina (Papich, 2000 e Pascoe, 2000).

Nausea e vomito. Gli oppioidi possono causare stimolazione della CTZ e quindi indurre il vomito, soprattutto quando usati nella premedicazione (morfina in particolare). 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 (Papich, 2000 e Pascoe, 2000).

Ipotermia. Gli oppioidi che si comportano da antagonisti parziali dei recettori μ (es. buprenorfina e idromorfone) agiscono sul centro termoregolatore determinando una maggior tolleranza del paziente alla perdita di calore, alla quale non corrisponde pertanto la normale risposta compensatoria rappresentata dalla comparsa di brividi. Immediatamente dopo la somministrazione di oppioidi è abbastanza frequente che il cane, iperventilando, porti la propria temperatura corporea al di sotto dei livelli fisiologici. Pertanto soggetti trattati con oppioidi vanno isolati da pavimenti freddi e possibilmente posti in ambienti riscaldati in modo tale da mantenere la temperatura corporea al di sopra dei 100°F. Qualora venga raggiunta una temperatura inferiore, in soggetti peraltro particolarmente depressi, la somministrazione di un antagonista oppioide si rende necessaria (Papich, 2000 e Pascoe, 2000).

Ritenzione urinaria. 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 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 endovesicale (Papich, 2000 e Pascoe, 2000).

Qualora dopo la somministrazione di oppioidi si verificassero effetti collaterali 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 l'effetto desiderato. Allo scopo di contrastare alcuni degli effetti degli agonisti oppioidi puri, pur conservando un certo livello di analgesia, alternativamente al naloxone possono essere somministrate piccole dosi di butorfanolo, che accentua gli effetti a livello dei recettori κ (Perkowski e Wetmore, 2006).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

I FANS rappresentano degli ottimi analgesici, da sempre ritenuti validi nei confronti del dolore infiammatorio. Attualmente, date le nuove acquisizioni circa i meccanismi neurofisiologici che sottendono alla trasmissione dello stimolo algico e la recente disponibilità di nuovi prodotti, le condizioni patologiche nelle quali può essere previsto il loro utilizzo sono aumentate, comprendendo anche situazioni non a sfondo infiammatorio, come il dolore neuropatico e quello legato a stati artrosici o cancerosi (Perkowski e Wetmore, 2006).

I FANS agiscono inibendo la ciclossigenasi (COX), enzima fondamentale per il metabolismo dell'acido arachidonico, determinando effetti antinfiammatori, antipiretici ed analgesici. I prodotti del metabolismo COX-dipendente dell'acido arachidonico includono le prostaglandine classiche, come la prostaglandina E_2 , la prostaciclina e il trombossano. Molti di questi metaboliti rappresentano degli importanti mediatori della risposta infiammatoria periferica che contribuisce alla sensibilizzazione periferica. Inibendo le COX in periferia i FANS si rendono pertanto responsabili del contenimento dell'iperalgisia primaria. Più recentemente si è accertato che i FANS producono molti dei loro effetti analgesici inibendo l'attività della COX (soprattutto della COX2) a livello centrale, così contribuendo a limitare il fenomeno del *wind-up*. E' stato inoltre riscontrato 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, e potenziando in tal modo gli effetti analgesici dovuti all'attivazione del sistema endocannabinoide (Perkowski e Wetmore, 2006).

I FANS, al contrario degli oppioidi, non causano sedazione, eccitazione, depressione respiratoria od ipotensione quando usati a dosi terapeutiche. Tuttavia il loro utilizzo deve essere attentamente valutato.

Allo stato attuale è noto che le COX esistono in almeno due isoforme, COX1 e COX2 (recentemente nel cervello è stata identificata una terza isoforma denominata COX3). La

COX1 è sempre presente nei tessuti (e per questo è stata definita costitutiva), quali la mucosa gastrica, il fegato, i reni e le piastrine. I prodotti prostanoidi della COX1 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. Al contrario, la COX2 rappresenta principalmente una forma inducibile particolarmente presente nelle cellule infiammatorie, nei nervi periferici e nel sistema nervoso centrale, sebbene sia stata riscontrata costitutivamente nel sistema nervoso centrale e soprattutto nei reni, dove contribuisce, insieme alla COX1, alle funzioni fisiologiche di tali organi (Perkowski e Wetmore, 2006).

L'attività della COX2 aumenta, sia perifericamente che centralmente, in seguito ad una condizione di infiammazione periferica. L'aumento dell'attività della COX-2 in periferia, a cui segue un incremento della produzione di PGE₂, induce molti dei segni associati all'infiammazione, quali calore, rossore e gonfiore. Inoltre, le PGE₂, aumentando la durata della scarica neuronale, contribuiscono alla sensibilizzazione periferica. 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 dell'effetto analgesico di questa classe di farmaci è dovuto all'inibizione delle COX, e specificatamente della isoforma COX-2, a livello centrale. Pertanto le molecole che inibiscono selettivamente tale isoforma rappresentano sicuramente dei potenti agenti analgesici, oltre a possedere minimi effetti collaterali a livello gastrico e sulla coagulazione. Tuttavia particolare attenzione deve essere posta qualora 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). 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. Raramente può verificarsi la comparsa di effetti idiosincrasici.

Gli effetti collaterali dei FANS comprendono lo sviluppo di ulcere gastrointestinali e di conseguenti emorragie, nefrotossicità, epatotossicità e riduzione dell'aggregazione piastrinica (Perkowski e Wetmore, 2006).

Ulcere GI ed emorragie. 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 GI (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 se possono dare comunque 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.

Nefrotossicità. I FANS possono causare ischemia renale, soprattutto in pazienti con ridotta perfusione periferica. Ciò è dovuto all'inibizione della produzione locale di prostaglandine nei reni. Infatti, sebbene i prostanoidi non giochino un ruolo di spicco nella normale fisiologia del rene, normalmente essi causano vasodilatazione (opponendosi agli effetti vasocostrittori 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 ipotesi o nei pazienti critici. I FANS possono anche

determinare ritenzione di sodio e di acqua, pertanto è buona norma non impiegare in soggetti che presentino insufficienza cardiaca congestizia (Livingston, 2000).

Epatotossicità. L'epatotossicità da FANS è solitamente idiosincrasica, e causa anoressia, vomito, ittero ed aumento degli enzimi epatici come conseguenza di una reazione cellulare citotossica. 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 (Mathews, 2000).

Ridotta funzionalità piastrinica. I FANS COX-1 selettivi inibiscono la funzionalità piastrinica in seguito all'inibizione della produzione di trombossano, un potente aggregatore piastrinico e vasocostrittore. Pertanto attenzione va 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. (Mathews, 2000).

Corticosteroidi

I corticosteroidi producono analgesia determinando effetti antinfiammatori in maniera simile ai FANS. Essi bloccano sia le ciclossigenasi che le lipossigenasi, agendo sulla fosfolipasi A₂, inibendo così il rilascio di acido arachidonico dalle membrane cellulari.

All'impiego di questi farmaci, soprattutto se in associazione con i FANS, è particolarmente collegato il rischio di ulcere GI, nonché di altri effetti collaterali sistemici. Pertanto solitamente è preferibile utilizzare altri analgesici (Lamont et al, 2000).

Anestetici locali

Lidocaina e bupivacaina sono noti anestetici locali utilizzati per produrre anestesia regionale (a seguito di somministrazione epidurale, topica, di infiltrazione e di conduzione cavitaria). 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. Questi farmaci 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 infiltrazione 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 fermare 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). La lidocaina, ma non la bupivacaina, può anche essere somministrata per via endovenosa come adiuvante nei confronti di altri analgesici. Entrambi i farmaci presentano un'elevata tossicità, quale che sia la via di somministrazione. Effetti tossici cardiovascolari (es. aritmie e depressione cardiaca) e neurologici (es. convulsioni) 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 .

Alfa₂-agonisti

I recettori α -adrenergici sono localizzati in svariate aree del midollo spinale e del tronco encefalico coinvolte nell'analgesia. Quando somministrati per via sistemica, i composti α_2 -agonisti (es. xilazina, detomidina, medetomidina) 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. Per tali ragioni 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: basse dosi di medetomidina somministrate per CRI provocano 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 (Perkowski e Wetmore, 2006).

Antagonisti del glutammato

La ketamina è un antagonista dei recettori NMDA, e rappresenta un valido adiuvante (cioè un composto che non è in grado di determinare un'adeguata analgesia a meno che non sia associata ad altri farmaci analgesici) in grado di prevenire il *wind-up*. 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 od 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 (Perkowski e Wetmore, 2006).

Altri farmaci analgesici

Gli *antidepressivi triciclici*, gli antiepilettici come la *fentoina*, la *gabapentina* e il *pregabalin* ed altri agenti si sono pure mostrati efficaci nei confronti di alcune sindromi dolorifiche croniche (es. dolore neuropatico, neuropatia diabetica) che non rispondono ai trattamenti analgesici classici. La gabapentina, sviluppata in origine come anticonvulsivante, si è dimostrata 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 utilizzata in concomitanza con altri farmaci nell'ambito di un protocollo multimodale 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 gabapentina, ma si usano per estrapolazione i dosaggi raccomandati nell'uomo (la gabapentina ha un elevatissimo indice terapeutico, per cui è praticamente impossibile incorrere in problemi di sovradosaggio).

Il *tramadolo* 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-sesmetiltramadolo (M1), mostra per i recettori μ un'affinità superiore di 20-200 volte rispetto al tramadolo. 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.

L'*amantadina*, 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 associato a sensibilizzazione centrale. Proposto in origine come farmaco antivirale, è poi risultato un composto efficace nel ridurre il dolore neuropatico dovuto ad interventi chirurgici in soggetti canceromatosi, ed ha manifestato effetti sinergici con la morfina nei confronti di alcuni tipi di dolore in animali da laboratorio. Risulta efficace nel trattamento della tolleranza da oppioidi e dell'allodinia.

Interventi non farmacologici

Secondo la definizione di dolore data dalla IASP (*International Association for the Study of Pain*), il dolore presenta una componente fisica ed una psicologica.

La prima viene trattata con i farmaci, mentre nel secondo caso si parla della cosiddetta "*compassionate care*".

Di seguito vengono riportate tutte quelle condizioni che possono 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.

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
2. Offrire cure infermieristiche ottimali
 - Immobilizzare l'area interessata
 - Applicare impacchi caldi o freddi a seconda del caso
 - Minimizzare il dolore nelle procedure mediche
3. Considerare terapie alternative
 - Agopressione
 - Stimolazione nervosa elettrica transcutanea
 - Agopuntura