

Marcello Vadacca

Terapia del dolore

Animali da laboratorio,
da reddito, d'affezione, esotici



1^a edizione: marzo 2020



© Copyright 2020 by «Edagricole – Edizioni Agricole di New Business Media srl»
via Eritrea 21 – 20157 Milano

Redazione: Piazza G. Galilei, 6 - 40123 Bologna

5592

Vendite: tel. 051/6575833; fax 051/6575999
e-mail: libri.edagricole@newbusinessmedia.it – <http://www.edagricole.it>

Proprietà letteraria riservata – printed in Italy

La riproduzione con qualsiasi processo di duplicazione delle pubblicazioni tutelate dal diritto d'autore è vietata e penalmente perseguibile (art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633). Quest'opera è protetta ai sensi della legge sul diritto d'autore e delle Convenzioni internazionali per la protezione del diritto d'autore (Convenzione di Berna, Convenzione di Ginevra). Nessuna parte di questa pubblicazione può quindi essere riprodotta, memorizzata o trasmessa con qualsiasi mezzo e in qualsiasi forma (fotomeccanica, fotocopia, elettronica, ecc.) senza l'autorizzazione scritta dell'editore. In ogni caso di riproduzione abusiva si procederà d'ufficio a norma di legge.

Realizzazione grafica: Emmegi Group, via F. Confalonieri, 36 - 20124 Milano
Impianti e stampa: Centro Stampa Digitalprint S.r.l., Via A. Novella, 15 - 47922 Rimini (RN)
Finito di stampare nel marzo 2020

ISBN-978-88-506-5592-2

A Giorgio e Donatella

*Tutti gli animali nascono uguali davanti alla vita
e hanno gli stessi diritti all'esistenza.*

Dalla Dichiarazione Universale dei Diritti dell'Animale, Parigi 1978

Presentazione

Per tutte le specie animali, siano esse di interesse veterinario o meno, il controllo del dolore da parte del terapeuta è un atto medico con responsabilità etiche. All'assenza di dolore hanno diritto tutti gli esseri viventi e in quest'ottica, e in quella strettamente farmacologica, la terapia antalgica rimane, indipendentemente dal genere animale e dalle finalità dell'azione medica, uno degli aspetti più complessi e stimolanti della professione veterinaria.

Per molti animali, soprattutto per le specie più vicine all'uomo, la terapia antalgica è da decenni una realtà clinica ed esistono una vasta letteratura di riferimento e un continuo aggiornamento scientifico orientato anche verso nuove molecole. Per molti altri soggetti, al contrario, vi sono poche indicazioni sulle strategie terapeutiche antidolorifiche e queste sono per lo più ricavate da studi sperimentali. I motivi delle difformità nelle informazioni sulla applicazione della terapia antalgica su animali non convenzionali sono complessi e devono essere ricercati nella rarità con la quale alcune specie vengono a sviluppare interesse veterinario e nelle ridotte conoscenze che si hanno sulla fisiopatologia di queste. Se è relativamente "semplice" riconoscere il dolore in animali vicini all'uomo nella scala evolutiva o in quelli domestici, lo è molto di meno per le specie non legate all'uomo stesso, come ad esempio i rettili, i pesci, oppure gli uccelli: tutti animali nei quali le conoscenze specifiche di fisiopatologia sono ridotte o si sono sviluppate unicamente verso le poche specie d'interesse economico o affettivo. Un altro aspetto di non poca rilevanza risiede nel fatto che si ha la tendenza a precludere dalla terapia antidolorifica alcuni animali nei quali il clinico ha difficoltà a riconoscere la sintomatologia del dolore che è spesso semeiologicamente criptica. Inoltre, in animali esotici e selvatici, le indicazioni terapeutiche che fornisce la letteratura clinica sono generiche e riferite a intere classi zoologiche che includono migliaia di specie, le quali, se pur raggruppate tassonomicamente, sono diverse fra loro anatomicamente e fisiologicamente. Nel merito possono essere d'esempio le differenze anatomiche, fisiologiche e patologiche (e di conseguenza anche di approccio terapeutico) che vi sono fra ofidi e testudinati, o fra uno psittacide e un columbide. Per tutte queste specie animali molto spesso i dati riportati nei vari formulari sono lacunosi e basati su lavori sperimentali poco codificati dalla prassi clinica. A volte ho riscontrato che la posologia di molti farmaci antidolorifici su animali che difficilmente accedono alla terapia veterinaria è ricavata da un adattamento dei dosaggi utilizzati nei mammiferi.

Pur esistendo una vasta letteratura sulla terapia antalgica sia sugli animali da compagnia che su quelli da reddito e da laboratorio, e in parte sugli esotici e sui selvatici, nei vari formulari che ho consultato le indicazioni farmacologiche sono frequentemente ridotte a brevi note, se non a tabelle. Questo tipo di informazioni, che spesso si limitano al solo dosaggio, è privo di indicazioni sulla classe farmacologica, sulle potenzialità e sui limiti che il farmaco può avere nei riguardi della specie animale presa in considerazione. Scarse, a volte, sono anche le informazioni sotto il profilo dell'efficacia dell'azione antalgica. Efficacia che di fatto è quella che il clinico cerca indirizzando il proprio operato verso una terapia coerente nei riguardi dell'animale che sta curando.

Presentazione

Questo manuale, che è nato con sole finalità pragmatiche, con tutti i limiti dati dalle diverse e a volte contraddittorie notizie esistenti in letteratura, non vuole essere un formulario, ma la raccolta di indicazioni, spero utili, alle quali i colleghi potranno attingere per elaborare – in base alla loro esperienza, alla specie animale, alla patologia, alla storia anamnestica del soggetto in cura – una strategia terapeutica efficace. Dei molti farmaci riportati, siano essi antinfiammatori non steroidei o oppiacei, ho indicato solo il dosaggio antalgico e la posologia che ho ritenuto il più coerente possibile con la specie animale considerata e con quanto riportato in letteratura.

Marcello Vadacca

Indice generale

Presentazione	Pag.	V
1. Introduzione e generalità sul dolore	»	1
2. Fisiologia del dolore	»	3
2.1 Il dolore nocicettivo	»	5
2.2 Dolore di natura infiammatoria.....	»	8
Note e Bibliografia.....	»	9
3. Semiologia del dolore	»	11
3.1 Valutazione del dolore nelle diverse specie animali	»	16
3.1.1 Invertebrati.....	»	17
3.1.2 Pesci.....	»	19
3.1.3 Anfibi.....	»	21
3.1.4 Rettili.....	»	22
3.1.5 Uccelli.....	»	23
3.1.6 Mammiferi.....	»	25
3.2 Animali da laboratorio	»	25
3.2.1 Ratto.....	»	26
3.2.2 Topo.....	»	28
3.2.3 Cavia	»	28
3.2.4 Criceto.....	»	30
3.2.5 Coniglio.....	»	30
3.3 Animali da compagnia	»	32
3.3.1 Gatto	»	32
3.3.2 Cane.....	»	33
3.4 Animali da allevamento.....	»	34
3.4.1 Cavallo	»	34
3.4.2 Pecora e capra	»	36
3.4.3 Bovini	»	37
3.4.4 Suino	»	38
Note e Bibliografia	»	39
4. Terapia antalgica	»	41
5. Analgesici non Oppioidi	»	45

Indice generale

5.1	Acetaminofene o Paracetamolo.....	Pag.	45
5.1.1	Caratteristiche principali.....	»	45
5.1.1.1	Chimica.....	»	45
5.1.1.2	Attività farmacologica.....	»	45
5.1.1.3	Farmacocinetica.....	»	45
5.1.1.4	Controindicazioni.....	»	46
5.1.2	Indicazioni e dosaggi.....	»	46
5.1.2.1	Pesci.....	»	46
5.1.2.2	Anfibi.....	»	46
5.1.2.3	Rettili.....	»	46
5.1.2.4	Uccelli.....	»	46
5.1.2.5	Mammiferi.....	»	47
5.2	Antinfiammatori non steroidei.....	»	48
5.2.1	Caratteristiche principali.....	»	48
5.2.1.1	Chimica.....	»	48
5.2.1.2	Farmacocinetica.....	»	48
5.2.1.3	Farmacodinamica.....	»	49
5.2.2	Acido acetilsalicilico (ASA).....	»	51
5.2.2.1	Chimica.....	»	51
5.2.2.2	Meccanismo d'azione.....	»	51
5.2.2.3	Farmacocinetica.....	»	51
5.2.2.4	Controindicazioni.....	»	52
5.2.2.5	Indicazioni e dosaggi.....	»	52
5.2.3	Carprofene.....	»	54
5.2.3.1	Chimica.....	»	54
5.2.3.2	Farmacodinamica.....	»	54
5.2.3.3	Farmacocinetica.....	»	55
5.2.3.4	Attività farmacologica.....	»	55
5.2.3.5	Controindicazioni.....	»	55
5.2.3.6	Effetti avversi e sovradosaggio.....	»	55
5.2.3.7	Interazioni farmacologiche.....	»	55
5.2.3.8	Indicazioni e dosaggi.....	»	55
5.2.4	Ketoprofene.....	»	57
5.2.4.1	Chimica.....	»	57
5.2.4.2	Azione farmacologica.....	»	57
5.2.4.3	Farmacocinetica.....	»	58
5.2.4.4	Controindicazioni.....	»	58
5.2.4.5	Reazioni avverse.....	»	58
5.2.4.6	Interazioni farmacologiche.....	»	58
5.2.4.7	Indicazioni e dosaggi.....	»	58
5.2.5	Flunixina Meglumina.....	»	60
5.2.5.1	Chimica.....	»	60
5.2.5.2	Farmacocinetica.....	»	61
5.2.5.3	Farmacodinamica.....	»	61
5.2.5.4	Controindicazioni.....	»	61
5.2.5.5	Interazioni farmacologiche.....	»	61
5.2.5.6	Indicazioni e dosaggi.....	»	61

5.2.6	Coxib	Pag.	64
5.2.6.1	Deracoxib	»	65
5.2.6.2	Firocoxib.....	»	66
5.2.6.3	Robenacoxib.....	»	67
5.2.6.4	Mavacoxib	»	69
5.2.6.5	Cimicoxib.....	»	70
5.2.7	Eteroaril-alcanoici.....	»	70
5.2.7.1	Ketorolac	»	71
5.2.8	Acido tolfenamico.....	»	72
5.2.8.1	Chimica.....	»	72
5.2.8.2	Farmacodinamica	»	72
5.2.8.3	Farmacocinetica.....	»	72
5.2.8.4	Controindicazioni.....	»	73
5.2.8.5	Reazioni avverse	»	73
5.2.8.6	Interazioni farmacologiche	»	73
5.2.8.7	Indicazioni e dosaggi.....	»	73
5.2.9	Metamizolo sodico.....	»	74
5.2.9.1	Chimica.....	»	74
5.2.9.2	Attività farmacologica	»	74
5.2.9.3	Farmacocinetica.....	»	74
5.2.9.4	Controindicazioni.....	»	75
5.2.9.5	Reazioni avverse	»	75
5.2.9.6	Interazioni farmacologiche	»	75
5.2.9.7	Indicazioni e dosaggi.....	»	75
5.2.10	Oxicami	»	77
5.2.10.1	Piroxicam	»	77
5.2.10.2	Meloxicam	»	79
	Note e Bibliografia	»	83
6	Analgesici Oppioidi	»	89
6.1	Morfina	»	91
6.1.1	Chimica	»	91
6.1.2	Azione farmacologica	»	92
6.1.3	Farmacocinetica	»	92
6.1.4	Controindicazioni	»	92
6.1.5	Interazioni farmacologiche.....	»	93
6.1.6	Indicazioni e dosaggi	»	93
6.1.6.1	Pesci	»	93
6.1.6.2	Anfibi	»	93
6.1.6.3	Rettili	»	93
6.1.6.4	Uccelli.....	»	94
6.1.6.5	Mammiferi	»	94
6.2	Fentanyl.....	»	97
6.2.1	Farmacocinetica	»	97
6.2.2	Farmacodinamica	»	97
6.2.3	Sovradosaggio	»	97
6.2.4	Interazioni farmacologiche.....	»	98

Indice generale

	Pag.
6.2.5 Indicazioni e dosaggi	98
6.2.5.1 Anfibi	» 98
6.2.5.2 Rettili	» 98
6.2.5.3 Uccelli	» 98
6.2.5.4 Mammiferi	» 99
6.3 Tramadolo	» 100
6.3.1 Farmacodinamica	» 100
6.3.2 Farmacocinetica	» 100
6.3.3 Controindicazioni	» 101
6.3.4 Sovradosaggio	» 101
6.3.5 Indicazioni e dosaggi	» 101
6.3.5.1 Rettili	» 101
6.3.5.2 Mammiferi	» 101
6.4 Petidina	» 102
6.4.1 Farmacodinamica	» 102
6.4.2 Farmacocinetica	» 103
6.4.3 Controindicazioni	» 103
6.4.4 Effetti avversi.....	» 103
6.4.5 Interazioni farmacologiche.....	» 103
6.4.6 Indicazioni e dosaggi	» 103
6.4.6.1 Anfibi	» 103
6.4.6.2 Rettili	» 104
6.4.6.3 Uccelli	» 104
6.4.6.4 Mammiferi	» 104
6.5 Buprenorfina.....	» 106
6.5.1 Azione farmacologica	» 106
6.5.2 Farmacocinetica	» 106
6.5.3 Precauzioni e controindicazioni	» 107
6.5.4 Interazioni farmacologiche.....	» 107
6.5.5 Indicazioni e dosaggi	» 107
6.5.5.1 Anfibi	» 107
6.5.5.2 Rettili	» 107
6.5.5.3 Uccelli	» 107
6.5.5.4 Mammiferi	» 108
6.6 Butorfanolo	» 109
6.6.1 Farmacocinetica	» 110
6.6.2 Farmacodinamica	» 110
6.6.3 Precauzioni e controindicazioni	» 110
6.6.4 Effetti collaterali	» 111
6.6.5 Interazioni farmacologiche.....	» 111
6.6.6 Indicazioni e dosaggi	» 111
6.6.6.1 Pesci	» 111
6.6.6.2 Anfibi	» 111
6.6.6.3 Rettili	» 112
6.6.6.4 Uccelli	» 112
6.6.6.5 Mammiferi	» 112
6.7 Pentazocina	» 115

6.7.1 Azione farmacologica	Pag.	116
6.7.2 Farmacocinetica	»	116
6.7.3 Interazioni farmacologiche.....	»	116
6.7.4 Controindicazioni	»	116
6.7.5 Effetti collaterali	»	116
6.7.6 Indicazioni e dosaggi	»	117
6.7.6.1 Rettili	»	117
6.7.6.2 Mammiferi	»	117
Note e Bibliografia	»	117
Indice analitico	»	123

1 Introduzione e generalità sul dolore

Negli animali il dolore è una esperienza soggettiva che viene elaborata in maniera diversa nelle diverse specie e che comporta, anche in soggetti appartenenti all'identico taxa, risposte disuguali per intensità e durata. L'individualità e la soggettività della risposta al dolore hanno in sé evidenti difficoltà interpretative che frequentemente il veterinario clinico non è in grado di rilevare nella loro interezza. Una difficoltà che porta a una non facile interpretazione della percezione dolorosa sulla base del solo rilevamento semeiotico. Frequentemente la sintomatologia che accompagna il dolore è criptica e non proporzionata all'intensità della percezione sensitiva e fisiopatologica che sta provando l'animale¹.

La difficoltà nell'interpretare pienamente uno stato di dolore può essere causa, sotto il profilo terapeutico, di errori anche grossolani, pertanto sia la localizzazione anatomica che l'intensità e la durata del dolore costituiscono parametri rilevanti che aiutano a prognosticare quella che potrebbe essere l'evoluzione clinica e l'esito del quadro morboso in esame. Di conseguenza, valutare il dolore e la sua intensità sulla base di una corretta disamina dei sintomi, anche se a volte di non facile attuazione nella normale prassi clinica, può essere risolutivo per indirizzare le scelte terapeutiche. Inoltre, il contrastare uno di stato di sofferenza dell'animale, al di là di essere un fondamento etico imprescindibile, interviene nell'agevolare la risoluzione clinica della patologia che si vuole curare.

Uno dei sistemi più semplici e istintivamente utilizzati per valutare il dolore si fonda sul-

la comparazione diretta fra l'insulto che ha subito l'animale e l'analoga esperienza percettiva nell'uomo. Questo semplice accostamento, basato su un'affinità sensoriale fra i mammiferi, ha un suo carattere di indicatività e di immediatezza che può essere utilizzato dal clinico veterinario per valutare tempestivamente la gravità della sofferenza dell'animale.

Tuttavia, il solo basarsi su questa comparazione può costituire una generalizzazione in quanto non si tengono in debito conto le differenze fisiologiche esistenti fra i vari animali. La comparazione delle esperienze dolorose fra specie diverse, pur avendo come si è detto un carattere di indicatività, costituisce solo un primo criterio clinico che necessita di ulteriori approfondimenti. Questi devono tenere conto, anche in soggetti appartenenti alla stessa specie, delle varianti legate all'età, al sesso, allo stato emozionale, nutrizionale ed a quant'altro interviene a modificare la risposta individuale ad un insulto algico. La processazione di un evento algico avviene per ogni specie animale con un corredo semiologico proprio e, come si è accennato, a volte alcuni sintomi legati al dolore possono risultare poco leggibili. Generalizzando, la percezione dolorosa si è visto essere più intensa e manifesta nei soggetti giovani rispetto agli adulti o agli anziani. Questa considerazione per molti fisiologi è in parte imputabile all'assenza di esperienza da parte dell'animale giovane che può dare luogo a una conflittualità comportamentale che nell'adulto molte volte non si verifica. Nei mammiferi il dolore non si arresta solo

1. Introduzione e generalità sul dolore

nella nocicezione ma è percepito, con intensità diversa, come un'esperienza emozionale. Esperienza che l'animale conserva e rielabora rispondendo con un corredo comportamentale nel quale si caratterizzano comportamenti quali l'isolamento, il ritardo nella risposta sociale e quello verso le sollecitazioni individuali.

Negli ultimi decenni, come è avvenuto in medicina umana, anche in quella veterinaria, per meglio comprendere e definire il dolore negli animali, si è operata una fondamentale separazione soprattutto dal punto di vista clinico fra dolore e stress. Intendendo per quest'ultimo una condizione sfavorevole e dannosa per gli animali stessi risultato dell'effetto di fattori fisici, psicologici o emozionali che alterano l'omeostasi del soggetto o il suo stato adattativo.

Si è visto che negli animali la risposta evocata da quelli che vengono definiti fattori stressanti, o più semplicemente *stressor*, comporta alterazioni nelle funzioni neuroendocrine, nel sistema nervoso autonomo, nello stato mentale e comportamentale. Le problematiche

legate allo stress e alle sue implicazioni cliniche quindi si ripercuotono sulla buona pratica zootecnica e su tutto ciò che è correlato al benessere animale, in ragione del fatto che nel momento in cui questo viene meno comunque si crea una condizione di sofferenza nel soggetto. In merito, di oramai storica acquisizione, sono le patologie stress dipendenti come l'elevata incidenza di ulcere duodenali nel suino allevato in condizioni di sovraffollamento o le stereotipie spinte fino all'autolesionismo di animali selvatici tenuti in cattività.

Il dolore, al contrario, può essere una conseguenza dello stress ma nella sua accezione più ampia, rimane una sensazione spiacevole legata a un evento patologico che può essere di origine traumatica, o anche infiammatoria, o, nello stesso modo in cui avviene in medicina umana, psichica. Il dolore, per le implicazioni che ha sotto il profilo neuroendocrino, può essere definito come una fra le più complesse espressioni biologiche finalizzate alla sopravvivenza dell'individuo. Pertanto, è una esperienza trasversale comune alle diverse specie animali, invertebrati compresi.

2 Fisiologia del dolore

Nel 2004 l'*American College of Physicians* propose una classificazione del dolore fra le più complesse tra quelle fino ad allora consigliate. Tale classificazione, anche se è stata fatta per l'uomo è estensibile, per analoghi percorsi neuro-fisiologici e affini meccanismi patogenetici, agli animali e, fra questi, soprattutto ai mammiferi.

Secondo Woolf (2004) il dolore può essere diviso in due ordini principali: il dolore adattativo e il dolore non adattativo.

- Il **dolore adattativo**, fondamentale per la sopravvivenza dell'animale, si attiva a seguito dell'opera fattori lesivi e, quando questi determinano un danno a tessuti ed organi, i meccanismi infiammatori generano a loro volta dolore.

Il dolore adattativo si distingue in dolore nocicettivo e dolore infiammatorio.

- Il *dolore nocicettivo*, detto anche dolore fisiologico, è quella espressione algica che si verifica attraverso l'azione di stimoli di natura meccanica, termica, chimica o traumatica. La nocicezione identifica un proprio sistema formato da terminazioni specifiche, unimodali o polimodali, da fibre nervose afferenti, che trasportano lo stimolo dalla periferia verso il SNC, da diverse tipologie di neuroni situati nel midollo spinale, nel tronco dell'encefalo, nel diencefalo e nel telencefalo, e da vari circuiti talamo-corticali e limbici. Il dolore nocicettivo come tale è un dolore acuto e di facile identificazione per la sede, per l'intensità e per la tipologia. Questo tipo di dolore innesca nell'animale meccanismi

di risposta finalizzati alla sottrazione della parte lesa e di protezione dell'intero individuo.

- Il *dolore infiammatorio* è consequenziale a processi istiolesivi e riparativi o immunoprotettivi che si generano con la flogosi. Il dolore infiammatorio persiste fino alla riparazione del tessuto o organo interessato all'evento infiammatorio e non è un'algia acuta. Frequentemente nell'uomo è definito come un dolore sordo e prolungato. L'algia infiammatoria ha una sua distinta finalità che è quella di attivare una serie di meccanismi protettivi ed anche comportamentali il cui obiettivo è la protezione della parte in flogosi.

Sono competenza del dolore non adattativo, o dolore patologico, tutte quelle algie non associate ad un danno tissutale o ad un processo flogistico.

Nel dolore non adattativo si distinguono il *dolore neuropatico*, originato da lesioni del sistema nervoso periferico o centrale, e il *dolore funzionale*, che è un particolare tipo di algia che non riconosce nessuna lesione organica ed ha una genesi spontanea per meccanismi fisiopatologici o biochimici, spesso determinati geneticamente.

- Il **dolore non adattativo** quando si verifica negli animali è sempre una forma di dolore grave, ripetitivo e cronico, privo di finalità, molto spesso criptico nella sua sintomatologia e di conseguenza di difficile diagnosi. Una delle caratteristiche del dolore non adattativo è quella di rispondere male, o non rispondere affatto, ai trattamenti farma-

2. Fisiologia del dolore

cologici. Il dolore neuropatico deve essere considerato come una patologia autonoma contraddistinta da uno specifico corredo sintomatologico. In veterinaria il dolore non adattativo neuropatico può essere l'esito di pregressi eventi patologici originati da traumi accidentali o chirurgici, da lesioni primarie del sistema nervoso periferico o centrale, ma può avere anche origine viscerale o essere una complicazione di malattia metabolica, come si verifica frequentemente nella neuropatia diabetica.

Sul dolore e sulla sua interpretazione quale meccanismo fisiopatologico complesso si è sviluppato, nel corso dei secoli, un ampio dibattito che ha portato alla formulazione di diverse teorie. Teorie che hanno sempre più aiutato e spinto i fisiopatologi verso le attuali conoscenze sulla neurofisiologia del dolore. Ad oggi le teorie sul dolore sono otto:

1. la teoria della specificità,
2. la teoria dell'intensità,
3. la teoria del pattern,
4. la teoria del cancello,
5. la teoria della modulazione discendente,
6. la teoria della neuromatrice,
7. la teoria della matrice del dolore,
8. la teoria dei disturbi del dolore idiopatico.

Una prima teoria fu quella dell'intensità, che aveva nei confronti del dolore un approccio quantitativo e il dolore stesso altro non sarebbe che il risultato dell'intensa eccitazione dei recettori sensoriali. Secondo il neurologo Erb, fra i maggiori sostenitori di tale teoria, ogni stimolazione di un nervo sensitivo esuberante le condizioni ordinarie determina la comparsa del dolore. Prima di Erb e contemporaneamente a lui due altri neurologi, Schiff (1859) e von Frey (1894), formularono quella che fu indicata come la teoria della «specificità del dolore». Teoria che riconosceva al dolore ed alla sua percezione un suo apparato sensorio, indipendente dalle fibre sensitive normali, quali quelle del tatto o le olfattive o visive. Si può affermare che l'algologia moderna prese inizio da Schiff, von Frey e da Goldscheider, che elaborò una propria teoria, *Pattern Theory*,

conosciuta in Italia come «teoria della sommazione». Secondo Goldscheider gli impulsi nervosi che evocano il dolore sono la risultante della sommazione degli stimoli sensitivi che arrivano alle corna posteriori del midollo. Goldscheider ipotizzò che il dolore è la conseguenza del superamento di un valore limite che viene raggiunto sia da una stimolazione eccessiva dei recettori che veicolano gli stimoli dolorosi, sia da una condizione patologica che esalta i normali stimoli sensoriali. Per Goldscheider nel midollo vi doveva essere una via di sommazione che, attraverso una catena polisinaptica, costituita da fibre lente e veloci, era in grado di far giungere al cervello lo stimolo doloroso².

Sinclair e Weddell, negli anni Cinquanta del secolo scorso, dimostrarono che i recettori del dolore erano collegati a fini arborizzazioni di fibre nervose sia mieliniche che amieliniche situate nei tessuti sottoepiteliali e attorno ai vasi sanguigni. Questi ricercatori presero in considerazione sia l'intensità dello stimolo algico che il codice di informazione. Codice che avrebbe dovuto avere, in base all'origine delle stimolazioni, caratteristiche differenti, distinguendo fra la cute e gli organi interni³.

Nel 1965 Melzack e Wall proposero una loro teoria secondo la quale ogni individuo ha una propria rete neurale, geneticamente determinata. Questa rete è all'origine del sistema percettivo del corpo e il dolore, all'interno del sistema neuronale percettivo, è avvertito da strutture specifiche, distinte e diverse dai semplici trasduttori di informazione afferenti come temperatura, pressione, calore. Le fibre preposte a riconoscere il dolore, distribuite in tutti i tessuti capaci di riconoscere sensazioni dolorose, generano una informazione afferente continua, cioè un ininterrotto treno di impulsi che dalla periferia giunge al cervello. Secondo Melzack e Wall questo flusso, in assenza di stimoli dolorifici forti, non arriva alla soglia della coscienza, in quanto tra periferia e corteccia cerebrale esiste un filtro, o cancello, con il compito di inibire, entro limiti variabili da soggetto a soggetto, il progredire degli impulsi dolorosi. Il filtro ha lo scopo di evitare che gli stimoli dolorosi arrivino in massa alla corteccia celebrale. Questa interpretazione neu-

rofisiologica del dolore, conosciuta come *Gate Control Theory*, spiegherebbe la disuguaglianza che vi è nelle risposte individuali fra soggetti della stessa specie sottoposti a stimoli algici di uguale intensità⁴. Contemporaneo a Wall il neurofisiologo americano Perl, insieme a Burgess e Bessou, dimostrò, verso la fine degli anni Settanta del secolo scorso, che esistevano particolari terminazioni di neuroni sensoriali di fibre mieliniche, e amieliniche che trasmettevano al cervello le sensazioni dolorose. Questi neurofisiologi riuscirono ad individuare sulla cute, sulle mucose e sulle sierose ed in molti organi dell'organismo animale molteplici recettori del dolore e formularono quella che fu espressa come la «teoria della nocicezione».

2.1 Il dolore nocicettivo

Come si è generalizzato la processazione di insulti di varia origine (meccanica, chimica, termica e traumatica) in grado di generare dolore avviene perché vi è un complesso sistema anatomico-funzionale-biochimico specificatamente preposto a rilevare il dolore. La nocicezione, o dolore fisiologico, altro non è che «il processo sensoriale che rileva e convoglia i segnali e le sensazioni di dolore»⁵. Quindi l'impulso algico progredisce dalla periferia al sistema nervoso centrale dove viene elaborato con la finalità di rendere l'organismo animale consapevole dell'insulto subito. Il sistema anatomico del dolore è sinteticamente suddiviso per grandi linee nelle seguenti componenti.

- **Nocicettori.** I nocicettori sono i recettori del sistema nervoso periferico in grado di rilevare lo stimolo doloroso.
- **Fibre afferenti nocicettive.** Fibre nervose primarie specializzate che trasmettono al corno dorsale del midollo spinale lo stimolo algico rilevato dai nocicettori.
- **Fasci ascendenti nocicettivi.** Fasci nervosi (fascio spino-talamico, fascio spino-ipotalamico) che convogliano le informazioni dolorose dal corno dorsale del midollo spinale ai centri superiori del sistema nervoso centrale.

- **Centri superiori del sistema nervoso centrale.** Centri del sistema nervoso centrale coinvolti nella discriminazione del dolore, nel controllo motorio correlato alla finalità di contrastare o evitare gli stimoli dolorosi. Attivano la componente mnemonica e quella emotiva legata al dolore.
- **Sistema discendente.** Un sistema che interviene permettendo ai centri superiori del sistema nervoso centrale di modificare l'informazione algica in arrivo.

La nocicezione si avvia con l'attivazione dei nocicettori che sono le terminazioni di specifiche fibre nervose preposte a segnalare il danno tissutale⁶. Caratteristica essenziale dei nocicettori è quella di non attivarsi in assenza di stimolo e dall'aver una soglia di attivazione molto elevata. I nocicettori, in sintesi, sono silenti quando il soggetto non avvisa nessun dolore e sono in grado di eccitarsi in maniera specifica se sollecitati da stimoli nocivi. Fisiologicamente la stimolazione ad alta intensità dei recettori neurologici preposti per il tatto, per il caldo, per la pressione, eccetera, di per sé non evoca dolore ma semplicemente sensazioni tattili, termiche, pressorie più o meno decise sulla base dell'intensità dello stimolo. Solo quando lo stimolo stesso è in grado di eccitare i nocicettori si ha l'avvio del processo di nocicezione il cui risultato è il dolore. I nocicettori non possono essere considerati recettori "specifici" per il dolore ma recettori "specializzati" a raccogliere le informazioni nocicettive. Il termine nocicettore si riferisce alle terminazioni nervose libere delle fibre afferenti primarie ma viene usato anche per indicare l'intero apparato in grado di tradurre e trasmettere informazioni relative agli stimoli algici. I nocicettori si classificano in base a tre criteri dei quali uno è anatomico, correlato al tipo di fibra nervosa, e gli altri riguardano la natura della stimolazione che ha attivato la terminazione nervosa e le caratteristiche della risposta a tale attivazione.

I nocicettori vengono suddivisi per il grado di mielinizzazione della fibra nervosa e per la velocità di conduzione dello stimolo doloroso. Si distinguono fibre A-delta, A δ e fibre C. Le A-delta, A δ , sono fibre del diametro

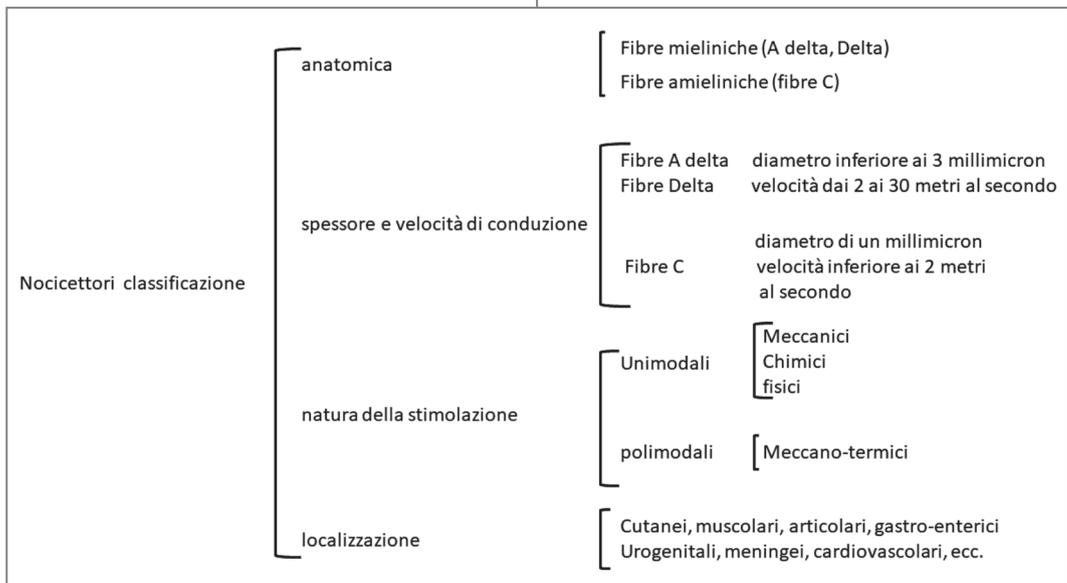
2. Fisiologia del dolore

inferiore ai tre millimicron, mielinizzate e con una velocità di conduzione fra i due e i trenta metri al secondo, in media quindici. Le fibre C, non mielinizzate, hanno un diametro medio intorno ad un millimicron e una velocità inferiore ai due metri al secondo.

La classificazione in base allo stimolo inquadra i nocicettori in monomodali e polimodali. I monomodali rispondono ad un unico stimolo che può essere di natura meccanica, chimica o termica, mentre i polimodali possono essere attivati da stimoli diversi. Esempio di recettore polimodali è dato da quelli meccano-termici. I nocicettori, quali componenti neuroanatomici fondamentali per il dolore, sono stati descritti in tutte le specie animali ad eccezione dei Placozoi. Molti ricercatori hanno proposto come organismi modello di studio della nocicezione la *Drosophyla melanogaster* le cui larve sono ritenute un sistema modello per studiare la nocicezione termica o il *Caenorhabditis elegans* utilizzato per studiare la conduzione dello stimolo nervoso. La nocicezione è stata approfondita a scopo clinico nei mammiferi, nei rettili, negli uccelli e negli anfibi⁷. Fibre mieliniche A-delta e amieliniche sono presenti sia nei pesci primitivi come le lamprede che nei teleostei come la Trota iridea. Nella trota, uno

dei modelli più studiati fra i pesci, i recettori polimodali, posti sul viso e sul muso, si attivano se sottoposti a stimoli dolorosi di natura fisica (pressione meccanica), termica (temperature superiori a 40 °C) e chimica, concentrazioni dell'1% di acido acetico nell'acqua. Ulteriori studi hanno evidenziato una distribuzione di nocicettori nei merluzzi e nelle carpe. In questi animali le zone anatomiche più sensibili sono intorno agli occhi, alle narici, alle parti carnose della coda e delle pinne pettorali e dorsali. Gli avannotti di zebrafish, se sottoposti a stimoli nocicettivi di tipo termico, si sottraggono allo stesso cercando ambienti più idonei per la loro sopravvivenza⁷.

Le informazioni algogene afferenti, percepite dai nocicettori, vengono inviate al corpo cellulare e al nucleo del neurone periferico deputato al trasporto del dolore, 1° neurone afferente, situato sui gangli delle radici posteriori del midollo spinale. Il 1° neurone afferente confluisce nel corno dorsale del midollo spinale e mediante una sinapsi, si connette con il 2° neurone afferente. Gli stimoli dolorosi, trasmessi al 2° neurone afferente al midollo spinale, collocati in fasci organizzati, verso il bulbo. Di questi fasci il più importante è il tratto spino-talamico laterale. Lungo il percor-

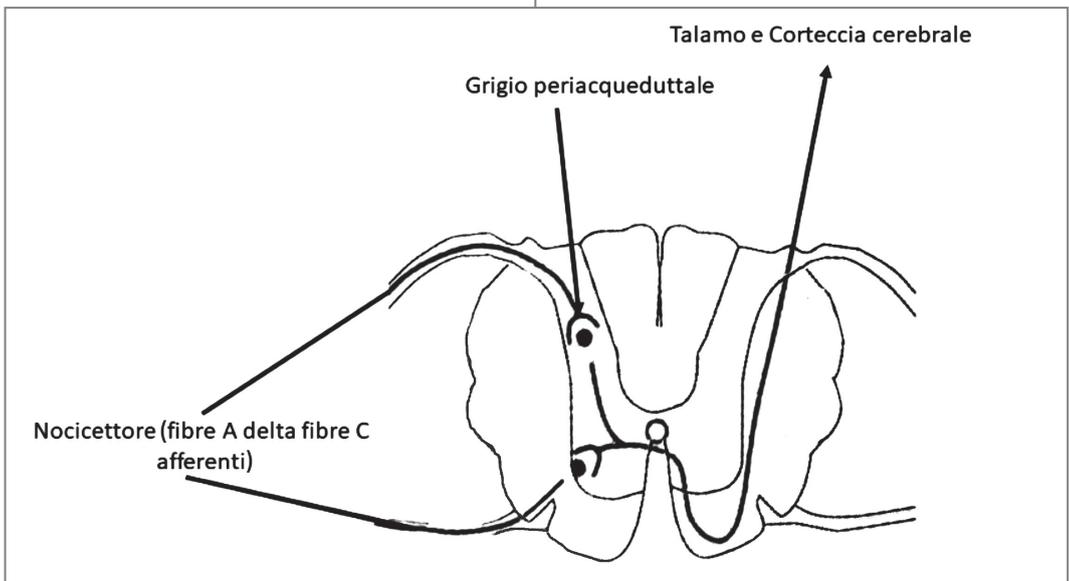


Schema 2.1 - La classificazione dei nocicettori.

so tra il midollo spinale e il talamo un certo numero di fibre con varie connessioni con il tronco encefalico. A livello del midollo allungato si realizzano connessioni con i nuclei nervosi della formazione reticolare e gli stimoli algici in arrivo vengono proiettati verso il talamo oppure ritornano al midollo spinale, per connettersi con i motoneuroni delle corna anteriori. Questa connessione è alla base del riflesso di allontanamento dell'area del corpo interessata dallo stimolo doloroso. Una seconda connessione bulbare viene realizzata con il midollo ventro-laterale che comprende il nucleo del tratto solitario e il *locus coeruleus*. Questi collegamenti sono indispensabili perché determinano le integrazioni con il sistema nervoso autonomo, e quindi le reazioni di risposta al dolore quali l'aumento della frequenza cardiaca e di quella respiratoria, l'aumento della pressione arteriosa. Un'altra connessione, che ha l'obiettivo di ridurre e modulare gli stimoli dolorosi provenienti dalla periferia, si realizza con il nucleo del rafe magno da dove partono fibre nervose discendenti il cui scopo è quello di limitare l'entità della sensazione dolorifica. Le fibre algogene quando, attraverso il fascio spino-talamico, giungono al ponte si connettono con quelle del nucleo parabrachiale dove

giungono anche le afferenze dolorose provenienti dai visceri. Il nucleo parabrachiale si connette a sua volta con l'ipotalamo e l'amigdala. Le connessioni ipotalamiche modulano le risposte neuroendocrine consistenti nella liberazione di sostanze ad azione analgesica, gli oppioidi endogeni. L'interessamento dell'amigdala guida quelle che sono le risposte emotive dell'animale quando questo ha un'esperienza dolorosa e sono rappresentate dalla rabbia, dall'ansia, dalla depressione e dalla aggressività.

Alcune fibre nervose in uscita dal talamo si propagano verso il sistema limbico che è delegato a elaborare i contenuti emozionali della percezione dolorosa. I nuclei talamici inviano gli stimoli dolorosi verso alcune specifiche aree sensitive corticali. Queste aree sono la corteccia insulare posteriore, che sviluppa la cognizione del dolore, e il cingolo anteriore. Quest'ultimo preposto alla memoria del dolore e alla elaborazione della risposta antidolorosa. Il processo nocicettivo si identifica nella progressione dell'informazione algica dalla periferia verso il sistema nervoso centrale. Il dolore progredisce per mezzo di tre fasi consecutive che sono: la trasduzione, la conduzione e la trasmissione sinaptica.



Schema 2.2 - La trasmissione nocicettiva verso talamo e corteccia cerebrale.

2. Fisiologia del dolore

La trasduzione altro non è che la conversione degli stimoli nocicettivi in impulsi elettrici. Questo avviene indipendentemente dalla origine dello stimolo sia esso meccanico, termico o chimico. La trasduzione si verifica, dopo l'attivazione dei nocicettori, per l'immediata apertura dei canali del Sodio con una massiccia entrata dello ione Na all'interno del primo neurone afferente che depolarizza. L'impulso si propaga lungo l'intero decorso delle fibre Aδ e C. La depolarizzazione si ripete in ogni tratto della fibra nervosa, consentendo la trasmissione dell'impulso elettrico da un estremo all'altro del neurone, fino a giungere alla sinapsi a livello del corno dorsale del midollo spinale.

2.2 Dolore di natura infiammatoria

Un evento infiammatorio è accompagnato anche da un'attivazione neurochimica da parte delle stesse cellule nervose coinvolte nella percezione del dolore. Questa attivazione viene definita come infiammazione neurogenica. Dalle cellule danneggiate per un evento infiammatorio fuoriescono diverse sostanze chimiche, tra cui ATP e idrogenioni, che producono una locale acidosi. Inoltre gli elementi cellulari del sistema immunocompetente (macrofagi, granulociti polimorfonucleati, mastociti, fibroblasti e piastrine), a seguito della vasodilatazione giungono sulle zone infiammate e contribuiscono al processo infiammatorio liberando sostanze quali la bradichinina, l'Istamina, la serotonina (5-HT, 5-Hydroxy Triptamine), le citochine e le prostaglandine e alcuni fattori di crescita del tessuto nervoso, tra i quali il *Nerve Growth Factor* (NGF), il *Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor* (GDNF) e il *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Altre sostanze liberate e diffuse durante il processo infiammatorio, quali il CGRP (*Calcitonin-Gene-Related Peptide*), attivano i nocicettori.

Effetti neurotossici sono imputati anche all'ossido nitrico, che possiede la capacità di diffondere tra i tessuti.

Una grande importanza nella genesi dell'infiammazione e del dolore hanno le ciclos-

sigenasi-2 (COX-2), conosciuta anche come prostaglandina-endoperossido sintetasi 2, che converte l'acido arachidonico (AA) nella prostaglandina endoperossido H₂. Le COX-2, agendo all'interno dei fibroblasti, favoriscono la produzione di PGH₂⁸. Le terminazioni nervose sensoriali posseggono una varietà di recettori atti a legarsi con i mediatori dell'infiammazione. Alcune delle molecole liberate durante l'infiammazione, come l'ATP e gli idrogenioni, attivano direttamente i nocicettori determinando l'immediata depolarizzazione della fibra nervosa con l'avvio di uno stimolo doloroso.

Altre sostanze, liberate durante il processo infiammatorio, non sono in grado di far partire lo stimolo doloroso ma sono capaci di sensibilizzare i nocicettori abbassandone la soglia di attivazione.

I mediatori chimici dell'infiammazione, per quanto si è accennato, possono essere divisi in due grandi categorie di cui una comprende le sostanze depolarizzanti dirette in grado di agire esplicitamente sui nocicettori, mentre l'altra include tutte quelle sostanze sensibilizzanti. Sostanze che sono in grado di abbassare la soglia del dolore e causare iperalgesia. Da un punto di vista fisiologico il ruolo dei mediatori chimici del dolore è complesso. Quelli ad azione diretta portano ad un'immediata introduzione del sodio nella cellula nervosa determinando la depolarizzazione. Gli ioni H⁺ intervengono sui recettori attraverso i canali ionici sensibili all'acidità, (*Acid Sensing Ion channels*, ASICs 1 e ASICs 3). L'ATP agisce sui canali dei cationici purinergici (P2X2 e P2X3) mentre la bradichinina interviene sullo stato di eccitazione della cellula nervosa attraverso due specifici e distinti recettori (B1 e B2). Da questa attivazione deriva la sintesi della proteinchinasi C che, insieme ad altre chinasi, favorisce il passaggio di ioni attraverso la membrana cellulare. Le prostaglandine vengono trasformate in acido arachidonico e agiscono sui recettori EP. La serotonina, liberata dalle piastrine e dai mastociti stimola i recettori 5-HT₂ e 5-HT₃ e la loro azione si somma a quella degli altri recettori eccitati direttamente durante l'infiammazione.

Un ruolo basilare è svolto dall'NGF (*Nerve Growth Factor*), che è particolarmente attivo in condizioni di infiammazione. L'azione del fattore di crescita nervosa, NGF, si esplica sul 1° neurone afferente aumentandone la sensibilità e abbassandone la soglia di eccitazione. L'NGF stimola la formazione di alcune molecole coinvolte, con varie attività, nella genesi degli stimoli dolorosi, aumenta uno dei neurotrasmettitori attivi a livello della prima sinapsi, la SP (*Substance P*). La sostanza P, insieme all'azione svolta sui recettori per la bradichinina e di quelli per i canali del Sodio dai mediatori chimici diretti, potenzia la capacità di attivarsi e portare gli stimoli dolorosi del primo neurone afferente. Le Citochine, molecole proteiche prodotte dalle cellule del sistema immunitario, in particolare TNF (*Tumor Necrosis Factor*) e le Interleuchine causano l'attivazione diretta nocicettori e la loro sensibilizzazione originando iperalgesia. L'infiammazione periferica aumenta la liberazione di citochine a livello del sistema nervoso centrale e queste amplificano gli stimoli dolorosi provenienti dalla periferia.

Dalla corteccia somatosensoriale, dall'ipotalamo, dalla sostanza grigia periacqueduttale, dalle aree del ponte e dal rafe mediano discendono, attraverso il funicolo dorso laterale del midollo spinale, fibre nervose che attivano i sistemi analgesici discendenti. Questi sono tre diversi sistemi, connessi fra loro, che intervengono direttamente sul passaggio dell'informazione dolorosa e sono: il sistema oppioide, il sistema noradrenergico e il sistema serotonergico. Le vie discendenti hanno come obiettivi i neuroni nocicettivi spinali e gli interneuroni inibitori o eccitatori e gli stessi neuroni delle vie ascendenti spino-talamiche.

Il sistema oppioide fa parte di un complesso di trasmissione neurochimico ed ha un'azione morfinosimile esercitata da peptidi oppioidi naturali che si legano con i recettori specifici presenti sulle membrane cellulari. I peptidi oppioidi sono la α -neoendorfina, la β -neoendorfina, la dinorfina A e la dinorfina B. Questi, legandosi ai recettori, trasducono il messaggio oppioide. I recettori oppioidi sono di tre tipi: recettori μ (Mu), i recettori κ (Kappa) e i recettori δ (Delta) ed hanno lo stesso

meccanismo d'azione il cui scopo finale, è quello di determinare un'inibizione dell'eccitabilità della cellula nervosa. L'inattività cellulare si traduce in un minor rilascio di neurotrasmettitori. Gli oppioidi endogeni intervengono sulla trasmissione dello stimolo doloroso operando a vari livelli. In primo luogo, riducono la capacità percettiva dei nocicettori e riducono il rilascio dei neurotrasmettitori responsabili della trasmissione del dolore. Gli oppioidi endogeni, inoltre, a livello talamico ostacolano il passaggio dello stimolo doloroso alla corteccia sensoriale e rafforzano il controllo inibitorio delle vie modulatorie discendenti.

I recettori μ permettono una modulazione ubiquitaria del dolore in quanto sono ampiamente distribuiti a livello sovraspinale e sono presenti anche nella zona midollare. Le principali funzioni di questi recettori riguardano il controllo dell'effetto analgesico a livello sovra spinale e spinale e dell'effetto sedativo. I recettori δ , situati a livello sovra spinale e spinale, sono deputati alla modulazione dell'analgesia ed al controllo neuro-endocrino. I recettori κ che hanno la stessa distribuzione dei recettori δ , ma con diversa funzione; sono responsabili degli effetti psicomimetici e della ridotta motilità gastrointestinale.

Il *locus coeruleus* (LC) è il sito principale per la sintesi della noradrenalina nel cervello che proietta ad aree encefaliche superiori, appartenenti al sistema limbico, con particolare riferimento all'amigdala e alla corteccia. La stimolazione di queste aree genera analgesia. Inoltre, molti neuroni del rafe magno producono serotonina (5-idrossitriptamina) che viene inviata, attraverso il funicolo dorso laterale, nel midollo spinale dove induce analgesia.

Note e Bibliografia

¹ In via sperimentale nella pratica clinica sono stati proposti negli animali, nel tentativo di individuare misure oggettive in grado di valutare il dolore acuto e cronico, diversi metodi di valutazione della risposta sensoriale in soggetti con dolore. Fra questi vi sono le varie scale del dolore e si ricordano la *Pain Scale* dell'University of Melbourne e quella della Colorado State University.

² Riferimenti bibliografici: A. GOLDSCHIEDER, Über den Schmerz in physiologischer und klinischer Hinsicht:

2. Fisiologia del dolore

Nach einem Vortrage in der Berliner militärärztlichen Gesellschaft, *Journal of Psychology and Physiology of the Sense Organs*, 1896; A. Goldscheider, *Das Schmerzproblem*, 1920; H. Head, *On disturbance of sensation with special reference to the pain of visceral disease in Brain*, 1893. Lugaro E., Fisiopatologia del dolore, *Rivista di patologia nervosa e mentale*, 1930, XXXVII, pp. 105 e segg.

³ WOOLLARD H.H., WEDDELL G., HARPMAN J.A. (1940) – Observations on the neurohistological basis of cutaneous pain. *Journal of Anatomy*, pp. 413-440.

⁴ MELZACK R., WALL P.D. (1965) – Pain mechanisms: a new theory, *Science*, 150, pp. 971-979.

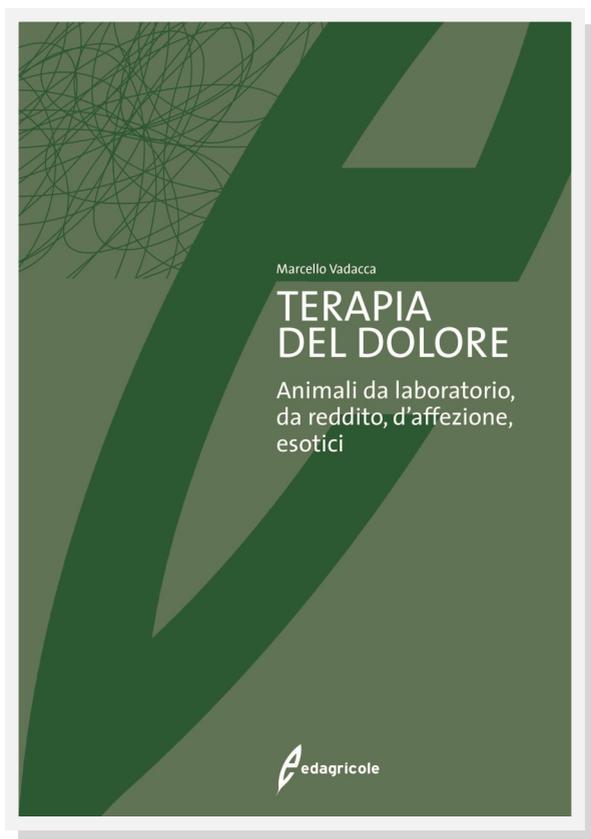
⁵ LOESER J.D., TREEDE R.D. (2008) – The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*, 137(3), pp. 473-477. doi: 10.1016/j.pain.2008.04.025.

⁶ Dal latino *noxa*= danno. Il termine fu introdotto da Sherrington nel 1906. MOSLEY C. (2005) – “Anesthesia and analgesia in reptiles”. In: *Seminars in Avian and Exotic Medicine Pet*, 14, pp. 243-262.

⁷ MOSLEY C. (2011) – Pain and nociception in reptiles. *Veterinary clinics of North America Exotic Animal Practice*, 14, pp. 45-60.

⁸ Sladky K.K., Mans C. (2012) – Clinical analgesia in reptiles. *Journal of Medicine Exotic Pet*, 21, pp. 158-167; MALAFOGLIA V., BRYANT B., RAFFAELI W., GIORDANO A., BELLIPANNI G. (2014) – The zebrafish as a model for nociception studies. *Journal of Cellular Physiology*, 228, 10, p. 530; MCMAHON S., BENNETT D., BEVAN S. (2006) – “Inflammatory mediators and modulators of pain². In: Wall and Melzack’s *Textbook of Pain.*, GB, pp. 49-72.

Terapia del dolore



**Clicca QUI per
ACQUISTARE il libro ONLINE**

**Clicca QUI per scoprire tutti i LIBRI
del catalogo EDAGRICOLE**

**Clicca QUI per avere maggiori
INFORMAZIONI**