

# Il dolore neuropatico negli animali

## RIASSUNTO

Il dolore neuropatico, patologia ben riconosciuta nell'uomo, origina da una lesione primaria o da una disfunzione del sistema nervoso (SN). Sintomi comuni sono rappresentati da dolore spontaneo ed evocato, allodinia, iperalgesia, iperpatia, disfunzioni autonome e perdita di sensibilità.

È oramai appurato che cani e gatti presentano percorsi neurofisiologici analoghi e simili meccanismi patogenetici responsabili della attivazione del dolore dell'uomo, per cui è verosimile che, a seguito di traumi, interventi chirurgici, disordini infiammatori, neoplastici o metabolici, anche essi possano sviluppare, come l'uomo, dolore neuropatico.

Se già di difficile effettuazione nel paziente umano, la diagnosi di dolore neuropatico negli animali risulta ancora più complicata, data la loro impossibilità a verbalizzare. Il riscontro di comportamenti che si discostano dalle normali abitudini dell'animale, e che possono essere più verosimilmente rilevati dal proprietario dell'animale, può rappresentare un valido aiuto diagnostico.

Nel trattamento del dolore neuropatico, ai tradizionali analgesici comunemente conosciuti e utili per il trattamento del dolore acuto, vanno aggiunti altri principi attivi in grado di inserirsi nei meccanismi che sottendono lo sviluppo e il mantenimento di questo tipo di dolore.

## INTRODUZIONE

Il dolore può essere classificato in fisiologico (adattativo) e patologico (maladattativo).

Il **dolore fisiologico**, che completa le altre funzioni sensoriali dell'organismo, gioca un ruolo di allerta, di segnale di allarme, servendo all'animale come sistema protettivo, volto a minimizzare un danno tissutale.

Esso è generalmente rapido a comparire e di natura transitoria (scompare con la cessazione dello stimolo nocicettivo o poco tempo dopo), e in genere è associato a traumi tissutali lievi o nulli. Il dolore fisiologico è un *dolore nocicettivo*, dovuto cioè all'attivazione del sistema nocicettivo.

Il dolore viene definito **dolore infiammatorio** (o **dolore acuto**) quando è conseguente ad un danno tissutale di una certa entità e all'infiammazione che ne deriva (configurandosi come un *sintomo*). Ha anche esso una origine *nocicettiva*, ed entro certi limiti anch'esso può essere considerato un dolore fisiologico, condividendo con quest'ultimo lo scopo protettivo, che è quello di prevenire o minimizzare ulteriori danni tissutali, evitando l'amplificazione o la propagazione del processo patologico.

Il dolore fisiologico, così come quello infiammatorio con le prerogative appena descritte, viene definito **adattativo**. Il dolore adattativo dunque contribuisce alla sopravvivenza, proteggendo l'organismo dai danni o promuovendo la guarigione se il danno si è verificato.

Quando il dolore non è più associato ad un danno tissutale presente o ad un processo riparativo in atto, ma si presenta come riposta ad un danno del sistema nervoso (**dolore neuropatico**) o risulta da un anomalo funzionamento di quest'ultimo (**dolore funzionale**), si parla di **dolore maladattativo** o **dolore patologico** (che si configura come *dolore-malattia*). Tale dolore, alla cui eziopatogenesi contribuisce una sensibilizzazione del sistema nervoso (SN) o *wind-up* (fenomeno che caratterizza anche il dolore adattativo infiammatorio), non ha più una correlazione spazio-temporale con l'insulto che lo ha provocato, essendo l'espressione di un processo sensoriale anomalo ed esitando non di rado in **dolore cronico**.

Esso ha origine da tessuti fortemente danneggiati, come conseguenza di traumi estesi, di interventi chirurgici invasivi, di processi infiammatori cronici, di infezioni, di neoplasie, di neuropatie. In queste condizioni infatti, nell'ambito dei meccanismi alla base del dolore nocicettivo, si verificano a carico del SN dei cambiamenti plastici, spesso irreversibili, che fanno sì che in seguito il sistema si attivi anche quando non c'è nocicezione (*dolore disnocicettivo* o *non nocicettivo*), comportando la perdita di quelle caratteristiche di transitorietà e di autolimitazione che normalmente caratterizzano il dolore adattativo<sup>1,2,3</sup>.

La definizione universalmente data di "dolore neuropatico" è quella di "dolore iniziato o causato da una lesione primaria o da una disfunzione del sistema nervoso"<sup>4</sup>. In questa definizione, tuttavia, resta ancora poco chiaro il significato di *disfunzione*. In alternativa il dolore neuropatico può essere definito come "dolore che si sviluppa come diretta conseguenza di malattie che interessano il sistema somatosensitivo"<sup>5</sup>. Pertanto, esso

**Giorgia della Rocca, Alessandra Di Salvo, Matteo Vuerich<sup>1</sup>, Maria Teresa Mandara**

Centro di Studio sul Dolore Animale (CeSDA)

Facoltà di Medicina Veterinaria

Università degli Studi di Perugia

<sup>1</sup> Libero professionista

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 05/07/2010 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 22/10/2010".

risulta da un'anomala attivazione dei percorsi neuronali alla base della percezione del dolore, che deriva da un danno o da una disfunzione dei nervi periferici e delle loro radici dorsali (dolore neuropatico periferico) o del midollo spinale e dell'encefalo (dolore neuropatico centrale)<sup>6</sup>.

Contrariamente al dolore infiammatorio, il dolore neuropatico si presenta in assenza di stimolazione dei nocicettori, ma per attivazione ectopica di neuroni periferici presenti in particolari sedi neorecettoriali, o di neuroni centrali. Per questo esso viene considerato come dolore *disnocicettivo*.

### FISIOPATOLOGIA DEL DOLORE NEUROPATICO

La nocicezione è l'unico meccanismo che causa dolore nocicettivo. Evento necessario alla sopravvivenza dell'organismo, essa è il risultato di quattro distinti processi fisiologici:

1. La trasduzione di uno stimolo nocivo (es. calore o pressione elevati, danno tessutale) in un segnale elettrico da parte dei nocicettori.
2. La trasmissione del messaggio, lungo fibre sensitive afferenti primarie (fibre A $\delta$  e C), dai nocicettori al midollo spinale (conduzione), e poi, lungo il midollo spinale e i neuroni ascendenti di collegamento, al tronco encefalico, alla sostanza reticolare ascendente, al talamo ed infine alla corteccia somatosensitiva (proiezione).
3. La modulazione del messaggio via via che esso attraversa le sinapsi presenti nel midollo spinale, nel talamo e in altre aree del midollo allungato e del cervello.
4. L'integrazione, fortemente soggettiva in quanto legata alla sfera psichica dell'individuo, della serie di eventi elettrochimici appena menzionati, risultante nella esperienza finale di percezione del dolore<sup>2</sup>.

L'attuazione di tale catena di eventi fisiologici non è più vista, come fino a poco tempo fa, come un processo statico. Un insulto algico di una certa entità e/o persistente (che esula quindi da un insulto momentaneo evocante una risposta protettiva e che consegue ad un danno più ingente) comporta infatti l'instaurarsi di variazioni a lungo termine a carico del sistema nervoso periferico e centrale, che si rendono responsabili di una risposta esagerata dell'organismo nei confronti di ulteriori stimoli o anche in assenza di stimoli, configurando il dolore neuropatico<sup>1,2,3</sup>.

Tali variazioni possono coinvolgere i nocicettori, le fibre ascendenti, i terminali centrali e le strutture sopra-midollari (neuroni talamici e corticali). In particolare, da un punto di vista patogenetico, il **dolore neuropatico periferico** può essere ricondotto:

1. Ad una persistente ipereccitabilità dei nocicettori, dovuta ad un mancato ritorno, dopo la ri-

soluzione del danno tessutale, al normale livello di eccitabilità delle strutture nocicettive. In conseguenza di ciò anche stimoli innocui diventano in grado di attivare i neuroni afferenti.

2. A demielinizzazione delle fibre sensoriali (A $\delta$ ), cui fa seguito rallentamento della conduzione nervosa, aumento dell'espressione lungo il decorso dell'assone di canali ionici per il sodio (responsabili della depolarizzazione del neurone) e conseguente maggior eccitabilità della fibra nervosa.
  3. A ipermielinizzazione della fibra nervosa, cui consegue un prolungamento del potenziale di azione e possibilità che lo stimolo possa procedere lungo l'assone sia ortodromicamente che antidromicamente, rendendo il sistema più eccitabile.
  4. Alla formazione di neuromi, che può verificarsi a seguito della interruzione, distalmente al ganglio della radice dorsale (o alla corrispondente struttura dei nervi cranici) e in qualche punto lungo il suo decorso, della fibra nervosa (A $\delta$  e C). Quando ciò si verifica, l'organismo tenta di ripristinare la continuità dell'assone stimolando l'allungamento del moncone prossimale nel tentativo di ricongiungerlo a quello distale. Se la fibra nervosa è del tutto interrotta e se la distanza tra i due monconi è eccessiva, invece di ripristinare la continuità della fibra il moncone prossimale produce delle gemmazioni che, infiltrando i tessuti circostanti, ripiegandosi su se stesse e aggrovigliandosi producono il neuroma. Tali gemmazioni sono caratterizzate da una sovra-espressione di canali ionici e recettori adrenergici, nonché dalla possibilità di instaurare efapsi fra fibre afferenti integre e fibre danneggiate in rigenerazione. A causa di tali processi, i neorecettori delle gemmazioni possono essere indotti a scaricare dall'attività delle fibre afferenti limitrofe.
  5. Alla degenerazione dei terminali centrali delle fibre nocicettive, sempre a seguito dell'interruzione delle fibre nervose. A ciò può far seguito gemmazione a questo livello dei terminali di fibre non nocicettive (fibre A $\beta$ ), che normalmente raggiungono altre aree del midollo spinale. Questa trasformazione morfofunzionale del corno dorsale del midollo spinale fa sì che le afferenze tattili e propriocettive vengano percepite come dolorose (allodinia tattile).
  6. A deafferentazione, cioè a lesione del primo neurone a livello del ganglio della radice dorsale (o della corrispondente struttura dei nervi cranici) o dei dendriti, vale a dire in una sede prossimale al ganglio. Una lesione nervosa del ganglio o prossimale al ganglio comporta una degenerazione dei terminali centrali e le conseguenze riportate al punto precedente.
- Il **dolore neuropatico centrale** può far seguito a lesioni ad ogni livello del nevrasso (a livello del

corno dorsale del midollo spinale, nelle vie ascendenti nel midollo spinale e nel tronco encefalico, nel talamo, nella sostanza bianca sottocorticale e/o nella corteccia), e in particolare a lesioni del sistema spinotalamico. È stato ipotizzato che, come conseguenza della denervazione, si riduca il numero dei GABA-recettori, e che la ridotta attività GABAergica si traduca in una iperattività glutamatergica, con attivazione degli NMDA-recettori nel talamo e conseguente iperattività dei neuroni talamici e corticali<sup>7</sup>.

## CONDIZIONI ASSOCIATE AL DOLORE NEUROPATICO NEGLI ANIMALI

Essendo oramai certo che gli animali presentano analoghi percorsi neurofisiologici e simili meccanismi patogenetici nella attivazione del dolore rispetto all'uomo e che anche negli animali si verificano, come risposta a stimoli algici di una certa consistenza, quei cambiamenti plastici del SN che comportano la trasformazione del dolore da adattativo a maladattativo, appare quanto mai plausibile la possibilità che anche gli animali possano presentare dolore neuropatico.

Per comparazione con quanto avviene in medicina umana e sulla base di esperienze dirette, Mathews (2008) ha ipotizzato anche in medicina veterinaria l'esistenza di numerose condizioni che potrebbero essere associate a dolore neuropatico o addirittura rendersi responsabili della sua insorgenza. Lo stesso Autore ha proposto di identificare, negli animali, varie cause responsabili della induzione di dolore neuropatico, individuando:

- dolore neuropatico associato a traumi accidentali o chirurgici;
- dolore neuropatico conseguente a lesioni primarie del sistema nervoso periferico (SNP) o centrale (SNC);
- dolore neuropatico di origine viscerale.

### Dolore neuropatico associato a traumi accidentali e chirurgici

Sulla base di quanto riportato nell'introduzione, si può dedurre che danni tissutali di una certa entità, quali quelli provocati da un trauma o da un intervento di chirurgia invasiva, se non opportunamente e tempestivamente trattati possono comportare l'insorgenza di quelle modificazioni plastiche a carico dei circuiti algici che favoriscono il perpetuarsi del dolore anche quando cessa la stimolazione afferente. Inoltre, in corso di interventi chirurgici, il tessuto nervoso può essere inavvertitamente incorporato nella procedura chirurgica. Considerato che la legatura di un nervo rappresenta un modello animale per lo studio del dolore neuropatico, appare alquanto evidente come all'intrappolamento di un nervo in una

sutura o nel tessuto fibroso cicatriziale di nuova formazione possa conseguire lo sviluppo di dolore neuropatico<sup>8</sup>.

Tra le situazioni potenzialmente responsabili di dolore neuropatico di origine traumatica o chirurgica possiamo annoverare la riduzione dell'ernia inguinale e perineale (con intrappolamento del nervo pudendo), le fratture pelviche o sacrali e loro riduzione (con danni a carico del nervo sciatico e della cauda equina e/o intrappolamento del nervo pudendo), le procedure chirurgiche a carico degli arti (con intrappolamento dei nervi appendicolari), l'amputazione (con formazione di neuromi), le lesioni lombosacrali (es. stenosi degenerativa lombosacrale o "sindrome della cauda equina", stenosi idiopatiche, discospondiliti, osteomieliti vertebrali, traumi, neoplasie, flogosi, compromissioni vascolari, anomalie congenite), nonché le lesioni del midollo spinale (es. traumi, ischemia, emorragie, ernie discali, embolia fibrocartilaginea)<sup>8</sup>.

### Riduzione dell'ernia inguinale o di quella perineale

La riduzione dell'ernia inguinale o di quella perineale è una procedura relativamente comune in medicina veterinaria. Il potenziale danno nervoso che può esitare a seguito delle procedure di riduzione e la possibilità che si sviluppi dolore neuropatico possono essere simili a quanto può verificarsi nei pazienti umani, in cui sono stati descritti danni a carico dei nervi genitofemorali, dovuti alla chirurgia o conseguenti alla formazione del tessuto cicatriziale, responsabili dell'insorgenza di dolore neuropatico ad un anno dall'intervento<sup>9</sup>. È dunque molto importante, oltre all'attenzione da porre durante l'intervento, che i soggetti operati vengano sottoposti a follow-up, controllando, fra le altre cose, la presenza di intorpidimento e di dolore nel sito chirurgico<sup>8</sup>.

### Fratture pelviche

Le fratture pelviche avvengono con una certa frequenza in medicina veterinaria ed è ragionevole pensare che le complicazioni nei nostri pazienti siano le stesse di quelle ben note nei pazienti umani. Le fratture pelviche e la loro riduzione possono causare un danno a carico del nervo sciatico e della cauda equina. Una lesione a livello di queste radici determina un deficit della funzione dei nervi sciatico, pudendo, pelvico, perineale e rettale caudale. In seguito a tale deficit di funzionalità si instaura una disfunzione motoria che può essere facilmente e rapidamente riconosciuta negli animali, mentre non risulta altrettanto facile individuare una eventuale concomitante disfunzione sensitiva, quale una modica ipo- o iperestesia. Quando essa è presente, può suggerire che ci si trovi di fronte ad un dolore neuropatico persistente o intermittente<sup>8</sup>.

### **Intrappolamento del nervo pudendo**

L'intrappolamento del nervo pudendo è una potenziale complicazione successiva alla riduzione dell'ernia perineale o ad un trauma pelvico e sacrale. Il danno a carico del nervo può avvenire durante il trauma o durante la procedura chirurgica, o in un secondo momento, in seguito all'intrappolamento del tessuto nervoso all'interno della cicatrice post-chirurgica o post-traumatica.

L'intrappolamento del nervo pudendo può essere sospettato nei cani e nei gatti quando sia presente un evento anamnestico compatibile con la lesione, in cui il proprietario descrive segni simili a quelli descritti nell'uomo, quando si evidenzia dolore all'esame rettale o vaginale, tirando la coda, o nel momento in cui l'animale venga forzato a sedersi. La presenza di dolore durante l'esame rettale può comunemente essere evidenziata nei cani affetti da sindrome della cauda equina<sup>8</sup>.

### **Intrappolamento dei nervi degli arti**

L'intrappolamento di strutture nervose è una potenziale complicazione delle procedure chirurgiche eseguite sugli arti che si verifica durante la riparazione delle fratture. Il riferimento ad un caso di dolore neuropatico in un gatto a seguito dell'intrappolamento del nervo sciatico durante la riduzione di una frattura femorale<sup>10</sup>, sottolinea l'importanza della consapevolezza dell'esistenza di questa complicazione. Un'altra potenziale causa di intrappolamento del nervo è rappresentata dalla calcificazione eterotopica associata alla formazione di un ematoma nel sito che ha subito un trauma<sup>8</sup>.

### **Amputazione**

Il dolore da amputazione è una sindrome ben conosciuta nei pazienti umani, e assolutamente verosimile anche negli animali. La causa può essere rappresentata dall'instaurarsi di sensibilizzazione periferica, di sensibilizzazione centrale o di riorganizzazione corticale, come risultato di un'attività spontanea proveniente da gemme rigenerative di tronchi nervosi amputati, condizione questa che dà origine a cambiamenti secondari in piccole cellule gangliari delle radici dorsali altrimenti silenti<sup>11,12</sup>.

### **Lesioni lombosacrali**

Una comune causa di dolore neuropatico soprattutto nei cani di grossa taglia è la stenosi degenerativa lombosacrale o "sindrome della cauda equina". Altre lesioni lombosacrali potenzialmente causa di dolore neuropatico, sono riconducibili a stenosi idiopatiche, discospondiliti, osteomieliti vertebrali, traumi, neoplasie, flogosi, compromissioni vascolari e anomalie congenite<sup>8</sup>.

### **Lesioni del midollo spinale**

Lesioni a carico del midollo spinale, responsabili di dolore neuropatico, possono essere rappresentate da traumi, ischemia, emorragie, ernie dei dischi

intervertebrali (a livello cervicale o toracolombare) e mielopatia da embolia fibrocartilaginea<sup>8</sup>.

Nell'uomo, lesioni a carico del midollo spinale possono dare origine a dolore percepito a livello viscerale, e non è escluso che lo stesso possa verificarsi anche negli animali. È stato proposto che, in queste condizioni, il dolore viscerale possa essere causato da una scarica continua e lenta lungo la fibra, determinata da alterazioni non riconoscibili nella funzione viscerale, da un qualche processo di trasmissione che avviene nella catena gangliare simpatica, o da una distorsione degli impulsi afferenti dai visceri che attraversano la zona del danno nel midollo spinale<sup>13</sup>.

### **Dolore neuropatico da lesioni primarie del sistema nervoso periferico (SNP)**

Tra le lesioni primarie del SNP come causa di dolore neuropatico vanno annoverate le neoplasie e le poliradiculoneuriti; il diabete e le alterazioni funzionali dell'innervazione dei vasi sanguigni possono potenzialmente rappresentare ulteriori cause di dolore neuropatico.

### **Neoplasie del SNP**

Lesioni piuttosto comuni nel cane, ma a volte di difficile identificazione almeno nelle fasi iniziali di sviluppo, sono i tumori che coinvolgono il SNP. Tumori maligni delle guaine dei nervi periferici rappresentano una causa primaria di zoppia neurogena cronica e di dolore nei cani<sup>14</sup> e nei gatti<sup>15</sup>. Masse nel tessuto sottocutaneo<sup>16</sup> e nella compagine del muscolo, con invasione locale del tessuto neurale, possono presentarsi in maniera analoga ai tumori delle guaine di rivestimento dei nervi<sup>17,18</sup>.

### **Neuropatia diabetica**

Il diabete mellito è una ben nota causa di dolore neuropatico nell'uomo. Anche i gatti, e in minor misura i cani, possono sviluppare una neuropatia associata a questa endocrinopatia, che, per analogia con l'uomo, potrebbe essere accompagnata da dolore<sup>8</sup>. Studi condotti sulla neuropatia diabetica felina, in cui sono stati presi in considerazione elementi elettrofisiologici, biochimici ed istologici, hanno definitivamente dimostrato un pari coinvolgimento dei nervi sensitivi e motori, con una disfunzione sensitiva che coinvolge le radici dorsali dei nervi spinali più prossimali (sensitive) e l'intero decorso dei nervi periferici sensoriali negli arti pelvici e toracici<sup>19</sup>. Nessun lavoro allo stato attuale ha però confermato o negato la presenza di dolore in gatti con neuropatia diabetica.

### **Poliradiculoneuriti**

La poliradiculoneurite è più comunemente associata a disfunzioni motorie, poiché coinvolge soprattutto le radici ventrali dei nervi spinali. Tuttavia, quando interessa anche le radici dorsali dei

nervi spinali e il ganglio ad esse associato, la poli-radiceleoneurite è responsabile di iperestesia al tocco e alla manipolazione, aggravato dall'incapacità motoria dell'animale di potersi sottrarre agli stimoli<sup>8</sup>.

#### **Innervazione vascolare come causa di dolore spinale**

È ipotesi alquanto diffusa che in particolari circostanze le fibre mielinizzate che innervano i vasi sanguigni del midollo spinale possano funzionare da innervazione sensitiva. Può infatti verificarsi che l'innervazione dei vasi sanguigni condivida delle vie con i nervi che servono altre strutture nel canale vertebrale, contribuendo allo sviluppo in cani e gatti della dolorabilità in questa area<sup>20</sup>.

#### **Dolore neuropatico da lesioni primarie del sistema nervoso centrale (SNC)**

Tumori a carico del SNC, lesioni congenite e dello sviluppo e vasculiti rappresentano alcune delle lesioni primarie del SNC causa di dolore neuropatico.

#### **Tumori del SNC**

Nell'uomo, i tumori del SNC che sviluppano in aree appartenenti al sistema di trasmissione della sensibilità somatica al dolore ed alla temperatura, come il corno dorsale del midollo spinale, i tratti spinotalamici, spinoreticolari, spinomesencefalici e la corteccia cerebrale, possono determinare dolore. Questo viene percepito nell'area in cui si sviluppa il tumore e lungo le vie interessate dal processo neoplastico, e viene riferito come dolore centrale. Nell'uomo la più alta incidenza di questi tumori riguarda il midollo spinale, il tronco encefalico e il talamo ventroposteriore<sup>21</sup>. Emiparestesia ed iperestesia, sintomi che si accompagnano alla sindrome dolorifica centrale dell'uomo, sono state riportate in un cane boxer di 4 anni con un oligodendroglioma del proencefalo<sup>22</sup>.

#### **Anomalie dello sviluppo**

Il complesso simil-Chiari associato a siringomielia/idrosiringomielia è causa di una grave sindrome da dolore centrale severo negli esseri umani. Esso è stato riscontrato anche nei cani, dove risulta caratterizzato da dolore neuropatico da moderato a severo<sup>23</sup>.

#### **Vasculiti**

I processi infiammatori a carico dei vasi meningiali e spinali di piccolo-medio calibro possono essere causa di dolore centrale. È ben nota, a questo proposito, la "Steroid Responsive Meningitis-Arteritis", un tempo conosciuta come "Beagle Pain Syndrome". Questa sindrome dolorifica è associata a vasculite generalizzata, perivasculite e trombosi. Tuttavia, in via ipotetica tutte le patologie che causano infiammazione delle meningi, specialmente

quelle che coinvolgono la regione cervicale, possono indurre un dolore seppur di entità diversa. Merita di essere ricordata la meningoencefalomielite granulomatosa del cane.

#### **Dolore neuropatico di origine viscerale**

Tra le cause di dolore neuropatico di origine viscerale si ricordano la cistite interstiziale felina, l'Inflammatory Bowel Disease (IBD), le pancreatiti e i tumori pancreatici.

#### **Cistite interstiziale felina**

La cistite interstiziale felina è un problema ben conosciuto nei gatti ed è un esempio di infiammazione viscerale che esita in dolore neuropatico. A seguito di questa condizione, i gatti presentano una ridotta escrezione di glicosaminoglicani (GAG), un'augmentata permeabilità vescicale ed un'infiammazione neurogena. La minore protezione da parte dell'epitelio vescicale modificato, dovuta ai bassi livelli di GAG, può facilitare il contatto delle urine con i terminali nervosi afferenti primari che innervano la vescica, determinando il locale rilascio di neurotrasmettitori e un'infiammazione neurogena. La flogosi della vescica attiva le fibre A $\delta$  e C, con un significativo reclutamento di quelle "silenti". La maggior attività delle fibre afferenti, generata dalla vescica infiammata, sembra essere in grado di determinare un progressivo e permanente aumento dell'eccitabilità del corno dorsale del midollo spinale, producendo sensibilizzazione centrale<sup>24</sup>.

#### **Inflammatory Bowel Disease (IBD)**

Una patologia infiammatoria intestinale di origine idiopatica (Inflammatory Bowel Disease - IBD) viene spesso diagnosticata in cani e gatti, con una maggiore frequenza in quest'ultima specie animale<sup>25</sup>. Da un punto di vista patogenetico, l'IBD è simile ad altre condizioni in cui si verifici una persistente attivazione delle fibre afferenti e la conseguente eccitabilità del corno dorsale. Così come avviene nella vescica urinaria, anche a livello gastroenterico, a seguito di un processo flogistico, i meccanoceettori ad alta e bassa soglia vanno incontro a sensibilizzazione e può verificarsi il reclutamento di recettori silenti. Le fibre afferenti viscerali che innervano il tratto gastrointestinale sono perciò in grado di modificare il loro comportamento durante il processo infiammatorio, causando un aumento degli input afferenti al midollo spinale, e provocando così incremento del dolore viscerale ed iperalgesia<sup>8</sup>.

#### **Pancreatiti e tumori pancreatici**

Il dolore addominale è una caratteristica chiave delle pancreatiti acute e croniche e dei tumori pancreatici negli esseri umani, verosimilmente innescato da una neuropatia pancreatica. Nell'uo-

mo, un danno dei nervi intrapancreatici sembra sostenere il mantenimento e l'esacerbazione del dolore neuropatico. Allo stesso modo, l'infiltrazione del perinervio dei nervi extrapancreatici locali da parte delle cellule del tumore pancreatico, può parzialmente spiegare il dolore intenso provato dai pazienti umani. Negli ultimi anni, nella patogenesi del dolore pancreatico è stato dimostrato il coinvolgimento di una abbondante serie di neurotropine e di neuropeptidi<sup>26</sup>. Potenzialmente questi meccanismi possono verificarsi anche nei cani e nei gatti, spiegando l'apparente sensazione dolorifica da severa a lancinante provata da alcuni animali in seguito a ripetuti episodi di pancreatite<sup>8</sup>.

### CARATTERISTICHE CLINICHE DEL DOLORE NEUROPATICO

Nell'uomo, le manifestazioni cliniche del dolore neuropatico possono essere ascrivibili a segni positivi o negativi ed a disfunzioni autonome (Fig. 1). Tra quelle più rappresentative si ricordano il

dolore spontaneo ed evocato, l'allodinia, l'iperalgia, la perdita di sensibilità, le disfunzioni vascolari e delle ghiandole sudoripare<sup>27</sup>.

A conoscenza degli Autori, ad oggi non esistono riferimenti bibliografici che riportino e/o riassumano le caratteristiche cliniche del dolore neuropatico negli animali, stante, verosimilmente, la difficoltà nell'identificarne la presenza.

### DIAGNOSI DI DOLORE NEUROPATICO

La diagnosi eziopatogenetica di dolore neuropatico riveste un'importanza fondamentale, in quanto i meccanismi coinvolti nella genesi di questo tipo di dolore ne condizionano l'approccio terapeutico. Nella pratica clinica sia umana che veterinaria la diagnosi di dolore neuropatico risulta tutt'altro che di facile raggiungimento.

In medicina umana la dimostrazione e la quantificazione della risposta sensoria che accompagna la dolorabilità sia spontanea che evocata giocano un

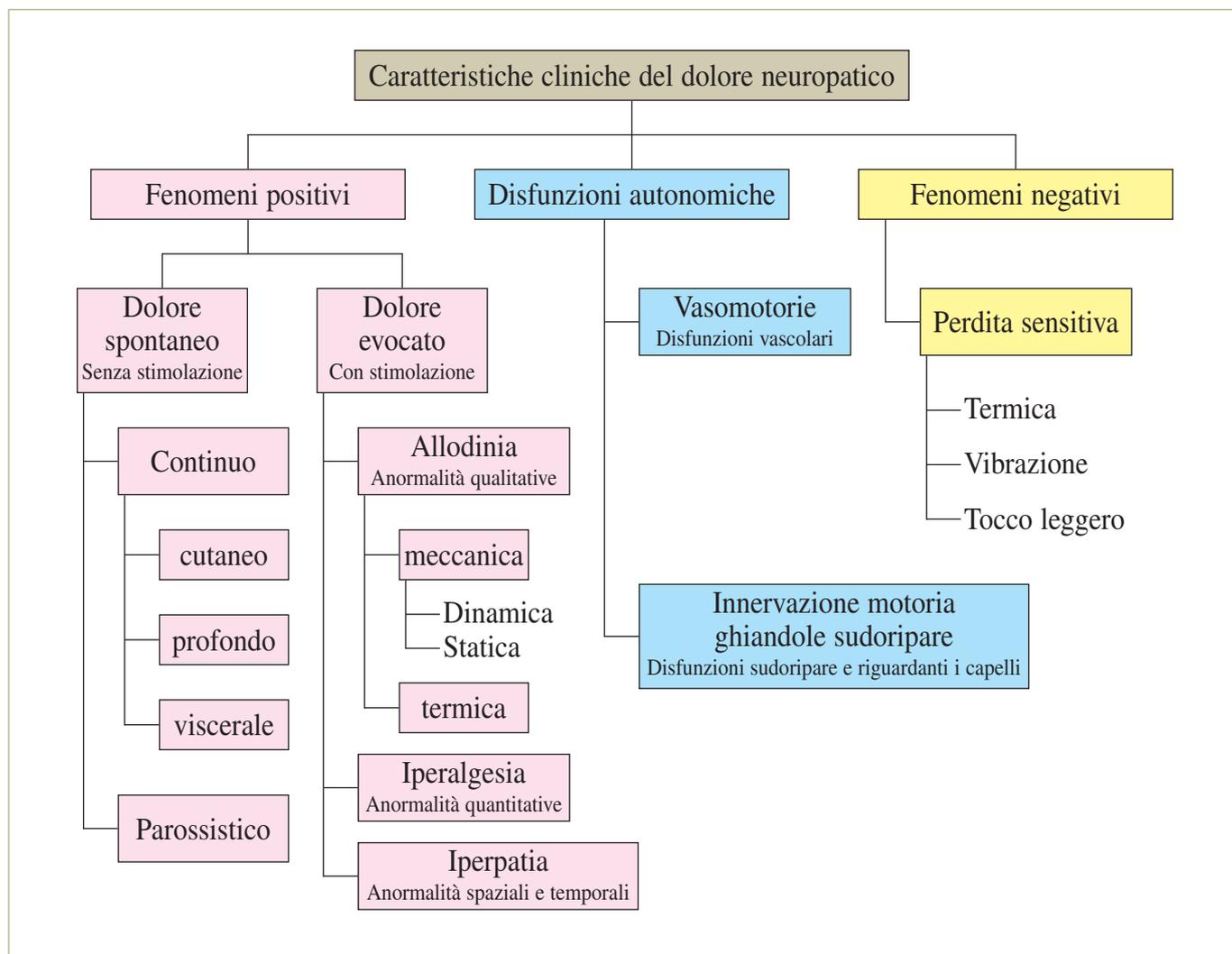


FIGURA 1 - Organigramma delle caratteristiche cliniche del dolore neuropatico (da Bennett, 2007b, modificato).

ruolo fondamentale nella diagnosi di dolore neuropatico. Al di là di specifici test diagnostici, nell'uomo trovano una certa utilità, pur se con il problema della soggettività, gli indicatori verbali e le scale per la valutazione del dolore neuropatico, come la *Neuropathic Pain Scale* (NPS), la *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS) *pain scale*, il *Neuropathic Pain Symptom Inventory* (NPSI), il *Neuropathic Pain Questionnaire* (NPQ) e il *Douleur Neuropathique 4* (DN4)<sup>27</sup>. In linea generale comunque, negli esseri umani la diagnosi di dolore neuropatico può essere unicamente basata sul riferimento in anamnesi di un danno nervoso e sulla individuazione, da parte di un clinico esperto, di specifici riscontri clinici in assenza di effettivo danno tissutale, quali presenza di allodinia e iperalgesia secondaria e di dolore parossistico o spontaneo, bruciante, pulsante, associato a disestesia e a caratteristiche autonome, all'interno ma non necessariamente confinato ad un'area di deficit sensitivo<sup>8</sup>.

Se già difficile nei pazienti umani, la diagnosi di dolore neuropatico appare ben più complessa in medicina veterinaria. Negli animali infatti, stante la loro impossibilità di verbalizzare, l'intensità del dolore e la sua precisa localizzazione non sono sempre facili da valutare neanche quando si tratti di dolore acuto; la questione si complica in presenza di dolore neuropatico, in cui i segni presenti possono essere sottili e le osservazioni dei proprietari piuttosto vaghe.

Lo stesso approccio utilizzato in medicina umana, vale a dire il controllo clinico, con particolare riguardo verso l'anamnesi e l'esame della sensibilità, può essere adattato anche alla medicina veterinaria. Ciò che negli animali può far sospettare la presenza di dolore neuropatico è un cambiamento della "personalità" degli animali, conseguente alla percezione sensitiva ed emozionale del dolore. Cambiamenti del comportamento, come uno stato di intorpidimento o manifestazioni occasionali di aggressività, possono essere notati dai proprietari in associazione a chiari segni di dolore. Anoressia, tendenza a nascondersi, riduzione del grooming, eccessivo lambimento, autotraumatismi, ridotte interazioni con i conspecifici o con l'uomo, modificazioni, in generale, dello stile di vita dell'animale, sono alcuni degli atteggiamenti comportamentali che possono far sospettare la presenza di uno stato algico cronico. Un confronto approfondito con il proprietario dell'animale è fortemente auspicabile allo scopo di rilevare elementi anamnestici e/o comportamentali che possano indirizzare la diagnosi.

Nell'iter diagnostico risulta molto utile interagire con gli animali: il movimento e la palpazione dell'area dolente possono infatti evocare una dolorabilità non proporzionale a quella che ci si aspetta, suggerendo la presenza di dolore neuropatico.

In medicina veterinaria come in medicina umana, nella valutazione del dolore oltre a tener conto di

una serie di caratteri descrittivi comuni, è importante introdurre misure oggettive per la valutazione sia del dolore a riposo che di quello evocato. A questo proposito, test algometrici e termici sono stati usati per la valutazione di dolore evocato negli animali, e gli stessi metodi elettrodiagnostici utilizzati nell'uomo per completare la valutazione neurologica sono oggi disponibili anche per i pazienti animali. Sebbene gli studi sulla conduzione nervosa a livello di fibre nervose sensitive e di radici dorsali non siano ancora in grado di valutare in modo specifico le fibre nocicettive, una valutazione dettagliata del sistema nervoso sensitivo periferico, attraverso studi sui potenziali di azione lungo tutti i tratti delle fibre nervose sensitive fino alle corna dorsali, può fornire preziose informazioni circa il coinvolgimento dell'intero sistema sensitivo periferico, come dimostrato in corso di neuropatia diabetica felina<sup>8</sup>.

Purtroppo nei nostri animali non possono essere applicate le scale di valutazione del dolore neuropatico formulate per l'uomo, poiché queste prevedono la descrizione di caratteri quali l'intorpidimento o la distinzione in dolore bruciante, penetrante, lancinante, ecc., che non possono ovviamente trovare applicazione in medicina veterinaria. Già molti passi avanti sono stati fatti in medicina veterinaria nell'ambito della formulazione di scale del dolore utili ad identificare la presenza di dolore acuto nel cane e nel gatto, ed è verosimile che con il tempo e con appositi studi al riguardo potranno essere allestite scale anche per la valutazione del dolore neuropatico.

## FARMACI PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO

L'approntamento di un appropriato protocollo farmacologico per il trattamento del dolore presuppone un'approfondita conoscenza dei meccanismi fisiopatogenetici alla base dell'algia. L'erronea convinzione che il dolore acuto e quello neuropatico condividano le stesse basi fisiopatogenetiche, giustifica infatti gli insuccessi terapeutici che a volte conseguono all'utilizzo dei principi attivi applicabili per il controllo del dolore acuto.

Ai tradizionali analgesici comunemente conosciuti, quali gli oppioidi, i FANS, gli anestetici locali, ecc., nel trattamento del dolore neuropatico si aggiungono altre molecole, appartenenti alle classi degli anticonvulsivanti e degli antidepressivi, nonché nuovi e potenziali principi attivi che trovano un razionale nel loro impiego come antalgici proprio a ragione della loro capacità di inerirsi nei meccanismi che sottendono lo sviluppo e il mantenimento di questo tipo di dolore.

Non esistono allo stato attuale informazioni circa protocolli terapeutici da adottare negli animali in

corso di dolore neuropatico. Molte delle informazioni di seguito riportate fanno riferimento alla medicina umana e/o derivano da esperienze degli Autori citati.

### Oppioidi

Come è noto gli oppioidi sono frequentemente utilizzati per gestire il dolore acuto sia nell'uomo che negli animali.

Tuttavia, numerosi studi hanno dimostrato una ridotta sensibilità agli oppioidi in soggetti umani affetti da dolore neuropatico, verosimilmente ascrivibile a variazioni genetiche a carico dei recettori oppioidi (con possibile riduzione dell'affinità per i farmaci) e in particolar modo al polimorfismo genetico, ad una riduzione dei recettori a livello dei terminali spinali presinaptici e ad una *up-regulation* del neuromodulatore colecistochinina, che antagonizza gli effetti degli oppioidi. Altri studi suggeriscono che il dolore neuropatico possa causare una riduzione dell'accoppiamento dei recettori stessi con le proteine G, determinando una riduzione della loro attività anche qualora il farmaco si leghi al recettore<sup>28</sup>. Va anche ricordato che, poiché gli oppioidi hanno uno specifico effetto sugli input trasmessi dalle fibre A $\delta$  e C e non su quelli veicolati dalle A $\beta$ , e poiché queste ultime sono fortemente implicate nella genesi dell'allodinia tattile, una componente importante del dolore neuropatico, essi potrebbero non essere di beneficio nella cura di questo tipo di dolore. L'efficacia degli oppioidi dipende infatti dai meccanismi patogenetici alla base dell'algia.

Come appena menzionato, i recettori degli oppioidi presenti nelle vie discendenti possono, in corso di dolore neuropatico, essere ridotti o inattivati; per questo motivo l'efficacia delle molecole agoniste è frequentemente inadeguata quando esse vengano utilizzate da sole. È interessante notare che più la lesione del sistema nervoso è vicina al SNC e meno efficaci sono gli oppioidi. Per esempio, le lesioni dei nervi periferici tendono a rispondere meglio alla terapia oppioide rispetto a quelle delle radici dei nervi, le quali, a loro volta, risponderanno meglio rispetto alle lesioni del midollo spinale. Poiché il dolore neuropatico non è sensibile agli oppioidi quanto lo sono le condizioni non neuropatiche, nei pazienti umani viene suggerita la titolazione della dose ad effetto, con possibilità di superare i dosaggi massimi raccomandati nei libri di testo<sup>29</sup>.

Evidenze cliniche hanno anche dimostrato che alcuni oppioidi, in particolare i  $\mu$ -agonisti puri, sono in grado di favorire i processi di eccitazione spinale qualora impiegati a dosi elevate, implementando paradossalmente il livello di dolore. Pertanto, nei casi in cui il dolore sembra peggiorare con l'innalzamento della dose dell'oppioide utilizzato, è opportuno prendere in considerazione l'iperalgia farmaco-indotta. Nell'uomo evidenze sperimenta-

li suggeriscono che la tolleranza e l'iperalgia agli oppioidi si manifestano entro un mese dall'utilizzo continuativo di queste molecole, limitando così l'utilità clinica degli oppioidi nel controllo del dolore cronico<sup>30</sup>. Al contrario, sembra che quegli oppioidi che manifestano una certa attività antagonista a livello di alcuni recettori, come il metadone e la buprenorfina, siano in grado di inibire i processi che portano all'ipereccitazione spinale<sup>28</sup>.

Il metadone è probabilmente l'oppioide di elezione nella gestione del dolore neuropatico perché, oltre alle proprietà analgesiche tipiche della sua classe farmacologica, esso è un antagonista dei recettori NMDA per il glutammato, oltre ad essere un inibitore della ricaptazione della serotonina (glutammato e serotonina giocano rispettivamente un ruolo eccitatorio e inibitorio sulla genesi del dolore). Nell'uomo, la sua prolungata emivita e la comparsa ritardata di effetti collaterali, nonché la possibilità di somministrazione orale, ne giustificano peraltro l'utilizzo in corso di dolore neuropatico. Purtroppo nel cane il metadone non viene assorbito qualora somministrato per via orale, invalidandone così l'impiego per tempi prolungati<sup>31</sup>.

La buprenorfina, dal canto suo, può essere adatta al controllo di un dolore moderato, ma aumentando la dose oltre quella raccomandata non si registra alcun vantaggio a causa dell'effetto tetto che la caratterizza.

In medicina veterinaria, nella gestione del dolore cronico sono stati tentati trattamenti con cerotti a base di fentanyl, ossicodone e morfina a lento rilascio, a fronte di più elevati rischi di effetti collaterali.

Da quanto esposto appare evidente come gli oppioidi non abbiano un gran riscontro terapeutico nella terapia del dolore neuropatico; tuttavia, nel dolore grave o in corso di dolore episodico intenso o *breakthrough pain*, come quello che si registra in corso di alcuni tumori, essi vanno senz'altro considerati nell'ambito dei protocolli antalgici da adottare. Tuttavia si raccomanda che essi, qualora impiegati, siano inclusi in un regime antalgico multimodale<sup>8</sup>.

### Tramadolo

Il tramadolo è stato valutato nell'uomo nei riguardi del suo potere antalgico in numerosi trials randomizzati che lo hanno visto impiegato in pazienti con nevralgia post-erpetica e neuropatia diabetica: tali studi hanno fornito una considerevole evidenza circa la sua efficacia nel dolore neuropatico<sup>28</sup>. Nei pazienti umani il tramadolo viene pertanto raccomandato oltre che per la gestione del dolore acuto, anche per quello cronico di intensità moderata associato ad una varietà di condizioni, incluso il dolore neuropatico.

Non ci sono lavori in letteratura veterinaria che abbiano valutato l'efficacia del tramadolo nel trattamento del dolore neuropatico, tuttavia in alcu-

ne condizioni ne viene consigliato l'impiego. Le linee guida sui dosaggi, ad oggi, sono basate sull'estrapolazione di dati ottenuti dai pazienti umani e sull'esperienza clinica effettuata da alcuni Autori su pazienti animali<sup>8</sup>. Kukanic e Papich (2004) hanno riportato che, nei cani, un regime di dosaggio orale di 5 mg/kg ogni 6 ore determina concentrazioni plasmatiche di tramadolo e del suo metabolita principale coincidenti con i livelli ottenuti in pazienti umani e responsabili di analgesia<sup>32</sup>. Basandosi su tali informazioni, Mathews (2008) raccomanda un range di dosaggio iniziale da 1 a 5 mg/kg somministrati per os ogni 6-8 ore contro il dolore tumorale e da 1 a 2 mg/kg ogni 8-12 ore nei cani e ogni 12-24 ore nei gatti (nei quali dosaggi superiori determinano con facilità la comparsa di disforia) in corso di osteoartriti. Come per ogni farmaco, per ridurre al minimo la sedazione o la disforia nella gestione del dolore è richiesta la titolazione ad effetto della dose. Purtroppo, allo stato attuale non esistono dati farmacocinetici pubblicati in cani o gatti utili a fornire delle raccomandazioni per il dosaggio delle formulazioni a lento rilascio.

Gli effetti collaterali comuni associati alla somministrazione di tramadolo includono, come accennato, sedazione e disforia, specialmente nei gatti, nonché, nell'uomo, la riduzione della soglia convulsiva. A causa del suo effetto inibitorio sull'assorbimento della serotonina, il tramadolo non dovrebbe essere utilizzato nei pazienti già trattati con inibitori delle monoaminoossidasi, come la selegilina<sup>8</sup>.

## Antagonisti dei recettori

### N-metil-D-aspartato

Il recettore NMDA, principale responsabile dei fenomeni di sensibilizzazione centrale o *wind-up* e del conseguente sviluppo di iperalgesia, può essere bloccato da antagonisti quali la ketamina, l'amantadina e il dextrometorfano. Nei modelli animali di dolore neuropatico, gli stati allodinici e di iperalgesia spesso risultano sensibili agli antagonisti del recettore NMDA.

Come è noto, la ketamina è un anestetico dissociativo comunemente utilizzato in medicina veterinaria. Recentemente è invalso il suo impiego a dosi subanestetiche nel trattamento del dolore. L'amantadina è stata recentemente introdotta per la gestione del dolore cronico negli animali. Il dextrometorfano è un antagonista orale del recettore NMDA e viene raccomandato per la gestione del dolore neuropatico nell'uomo. Purtroppo, nei cani esso non viene assorbito se somministrato per via orale, e per questo motivo non è raccomandato in questa specie<sup>8</sup>.

### Ketamina

Nonostante esistano pochi studi randomizzati riguardo all'utilizzo della ketamina, sempre maggiori evidenze confermano la sua efficacia nell'uomo

nel trattamento del dolore neuropatico di varia eziologia e nel trattamento del dolore da cancro refrattario ad altri trattamenti, soprattutto se in aggiunta a oppioidi.

L'efficacia della ketamina è in parte attribuibile ad un fenomeno di *wind-down*, in grado di "resettare" le vie di trasmissione del dolore. In altre parole, essa è più efficace in stati dolorifici caratterizzati da ipereccitabilità.

Studi controllati e randomizzati hanno dimostrato nell'uomo l'effettiva efficacia della ketamina (riduzione di allodinia e di iperalgesia) a seguito di somministrazioni endovenose (IV) in corso di nevralgia post-erpetica e di dolore neuropatico conseguente a lesioni dei nervi periferici prodottesi a seguito di interventi chirurgici o di chemioterapia. Infusioni continue sottocutanee del farmaco si sono dimostrate efficaci nel ridurre il dolore continuo in maniera proporzionale alle dosi utilizzate e ai livelli sierici di ketamina e di norketamina (metabolita ancora attivo). La ketamina sembra peraltro rappresentare un ottimo adiuvante quando altri analgesici non siano risultati pienamente d'aiuto<sup>33</sup>.

Anche in letteratura veterinaria vengono riportati lavori sull'uso di ketamina a basse dosi. In uno studio sulla valutazione dell'efficacia della ketamina a seguito della sua somministrazione IV (bolo di carico prima della chirurgia 0,5 mg/kg, 10 µg/kg/min durante la chirurgia e 2 µg/kg/min per le 18 ore successive) nei confronti del dolore da amputazione, che come descritto in precedenza è stato notato un miglioramento nella scala del punteggio del dolore postoperatorio nei 3 giorni successivi alla chirurgia, qualora comparato con un regime unicamente a base di oppioidi<sup>34</sup>. Un altro studio ha comparato gli effetti di due diversi dosaggi di ketamina (dose di carico di 150 µg/kg seguita 2 µg/kg/min vs. dose di partenza pari a 700 µg/kg seguita da 10 µg/kg/min) sul comportamento alimentare di cagne sottoposte ad intervento di mastectomia (l'assunzione di cibo rappresenta di norma un indice di assenza di dolore), evidenziando che la dose più alta determinava un aumento dell'appetito<sup>35</sup>. Evidenze cliniche hanno confermato che basse dosi di ketamina (dose di carico inferiore a 0,5 mg/kg seguite da dosi inferiori a 1,0 mg/kg/h), anche in combinazione con oppioidi, con o senza lidocaina o antiinfiammatori non steroidei, sono frequentemente inadeguate per gestire, in cani e gatti, dolori severi conseguenti a ferite da morso di una certa entità, pancreatiti gravi, lesioni ortopediche multiple successive alla chirurgia, sindrome della cauda equina postoperatoria o ernia del disco cervicale, tutte condizioni in cui è presente dolore neuropatico ed infiammatorio<sup>8</sup>.

Quando si effettua una terapia analgesica con ketamina, è opportuno considerare nella scelta dei dosaggi anche i possibili effetti collaterali del farmaco, soprattutto in pazienti in condizioni critiche<sup>8</sup>.

### **Amantadina**

L'amantadina è un antagonista dei recettori NMDA con attività simile a quella della ketamina. Nasce come farmaco antivirale, ma recentemente nell'uomo è stato preso in considerazione il suo impiego in condizioni di dolore neuropatico.

Uno studio che riporta l'uso prolungato di amantadina in medicina veterinaria, ha mostrato in cani con osteoartrite refrattaria al trattamento un miglioramento del pain score (maggiore attività e riduzione della zoppia) quando usata in combinazione con meloxicam, rispetto al trattamento con il solo antiinfiammatorio. Il dosaggio di amantadina adottato in questo studio andava da 3 a 5 mg/kg somministrati per os ogni 24 ore. Questi risultati sembrano pertanto aprire nuove prospettive nell'uso dell'amantadina nella gestione del dolore cronico neuropatico, simili a quelle riconosciute per l'uso della ketamina nelle condizioni di dolore acuto<sup>36</sup>.

### **Anestetici locali**

Tra le modificazioni trascrizionali che possono verificarsi nei tratti di fibra nervosa danneggiata o neo-formata, può essere inclusa una *up-regulation* dei canali ionici voltaggio-dipendenti per il sodio, che rende ragione della valida attività analgica degli anestetici locali in corso di dolore neuropatico. Le molecole utilizzabili a questo scopo sono lidocaina, tlocainide, mexiletina e flecainide. Questi ultimi sono degli analoghi della lidocaina per i quali è stata dimostrata la capacità di alleviare il dolore neuropatico in alcuni pazienti umani. Attualmente, non esistono lavori in medicina veterinaria circa una loro efficacia analgesica in cani e gatti con dolore neuropatico<sup>8</sup>.

### **Lidocaina**

Nell'uomo la lidocaina somministrata per via sistemica si è dimostrata efficace nei confronti del dolore neuropatico severo a dosi che non producono anestesia e che non rallentano la conduzione cardiaca. Infusioni di lidocaina hanno infatti condotto ad un significativo miglioramento delle condizioni di pazienti umani con esperienza di dolore neuropatico cronico<sup>37</sup>.

Mentre diversi studi veterinari hanno dimostrato la validità analgesica dell'utilizzo di infusioni di lidocaina nei cani durante l'anestesia, non sono riportati studi in cani e gatti sull'efficacia della lidocaina quando usata da sola negli stati di dolore neuropatico; tuttavia, in un caso viene riportata l'associazione della lidocaina alla morfina e alla ketamina per trattare il dolore neuropatico nel gatto. Al contrario, in questa specie animale infusioni di lidocaina non hanno prodotto un evidente beneficio quando usate singolarmente, potendosi peraltro rendere responsabili di effetti avversi<sup>8</sup>.

In medicina umana, i pazienti riferiscono che il dolore associato a scariche ectopiche spontanee

in molte circostanze sembra rispondere alla terapia con lidocaina. Tuttavia, poiché questo tipo di dolore può essere mediato anche dalla sensibilizzazione di recettori  $\alpha$ -adrenergici, che possono non rispondere alla lidocaina, e poiché nei soggetti umani non tutti i sintomi del dolore neuropatico sono evidenziati da scariche ectopiche, esso manifesta risposte variabili alla terapia con lidocaina<sup>38</sup>. Pertanto, una mancata risposta alla lidocaina non va interpretata come assenza di dolore neuropatico, ma come l'evidenza che il meccanismo fondamentale della sua insorgenza non implica primariamente i canali del sodio. Tale considerazione è del tutto trasferibile anche alla medicina veterinaria<sup>8</sup>.

Cerotti cutanei di lidocaina al 5% sono frequentemente usati nell'uomo con dolore neuropatico. Le basse concentrazioni sistemiche raggiunte in seguito all'applicazione della lidocaina transdermica suggeriscono che l'efficacia venga raggiunta per mezzo del blocco dei canali del sodio del SNP piuttosto che del SNC.

Buoni risultati sono stati ottenuti in bambini con dolore neuropatico intrattabile e disabilitante che originava nella ed intorno alla zona di precedenti procedure chirurgiche, identificate grazie alla presenza di cicatrici conseguenti a svariati tipi di intervento (es. nefrectomia, laminectomia, laparotomia, inserzione nell'area inguinale di un catetere per una procedura cardiaca), dove poteva essere sospettato il coinvolgimento chirurgico di un nervo<sup>39</sup>.

Queste procedure e molte altre, eseguite in medicina veterinaria, in cui può avvenire l'intrappolamento del nervo, giustificano l'impiego di cerotti di lidocaina anche nel cane e nel gatto<sup>8</sup>.

Studi farmacocinetici sui cerotti di lidocaina nei cani hanno dimostrato che il picco dei livelli di lidocaina avviene tra le 9,5 e le 12 h dall'applicazione dei cerotti; le concentrazioni rimangono stazionarie tra le 24 e le 48 h e decrescono drammaticamente 60 h dopo l'applicazione. Basse concentrazioni plasmatiche di lidocaina permangono per 6 ore dalla rimozione del cerotto<sup>40,41</sup>.

### **Agonisti $\alpha_2$ -adrenergici**

È ormai dimostrato che gli agonisti  $\alpha_2$ -adrenergici somministrati per via spinale contrastano le componenti disestesiche e allodiniche degli stati dolorifici osservati in seguito ad una lesione nervosa periferica in ratti ed esseri umani<sup>42,43</sup>.

La medetomidina, e recentemente la dexmedetomidina, sono gli agenti  $\alpha_2$ -agonisti più comunemente utilizzati in medicina veterinaria. La medetomidina viene somministrata per diverse vie, sola o in combinazione con altri farmaci. Come esempio del suo utilizzo nel dolore neuropatico del cane, si riporta l'esperienza di Mathews (2008), che ha somministrato medetomidina (1-3  $\mu$ g/kg/h) in aggiunta a fentanyl a basso dosaggio

(3-4 µg/kg/h) e a corticosteroidi per la gestione di un dolore severo associato a meningite. La gestione del dolore intra- e postoperatorio in corso di ernia discale è un altro esempio di utilizzo degli  $\alpha_2$ -agonisti nel cane<sup>8</sup>.

### Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)

I FANS sono ampiamente utilizzati in medicina umana e veterinaria, in particolar modo per la gestione del dolore acuto e di quello persistente conseguente ad osteoartrosi.

Essi agiscono perifericamente riducendo il dolore prodotto dall'infiammazione, ma la loro azione si manifesta ancor più nell'ambito dei processi che avvengono nel midollo spinale, dove bloccano l'iperalgia cui concorre, almeno in parte, l'azione prostaglandino-indotta del glutammato spinale e della sostanza P. Pertanto, gli effetti analgesici dei FANS possono essere dissociati dalle loro azioni antiinfiammatorie della periferia, rendendo questi farmaci di valido ausilio nel contrastare i fenomeni di *wind-up*<sup>44</sup>.

I FANS rappresentano degli effettivi agenti analgesici per il dolore da moderato a severo nei cani e nei gatti. Tuttavia, non esistono ad oggi dati concreti circa la loro efficacia nella gestione del dolore neuropatico. Da un punto di vista clinico, è stato osservato che l'aggiunta di un FANS ad un oppioide, per via parenterale, nel trattamento del dolore neuropatico, migliora l'analgesia e i punteggi sulla scala del dolore, se comparati all'utilizzo di un singolo oppioide<sup>8</sup>.

È stato notato, inoltre, che in animali da laboratorio l'inibizione della COX-2 favorisce il recupero di un danno cerebrale e spinale. Questo accade verosimilmente a motivo del fatto che un danno al SNC aumenta l'espressione della COX-2, e che l'innalzamento prolungato di questo isoenzima e dei prostanoidei che da esso derivano contribuisce all'infiammazione, all'apoptosi, al danno tissutale mediato dai radicali liberi e alle alterazioni nel metabolismo cellulare. Pertanto, l'azione degli inibitori delle COX-2 riduce la sintesi dei prostanoidei e dei radicali liberi. Inoltre, a causa dell'inibizione delle COX, si verifica un diverso utilizzo metabolico dell'acido arachidonico grazie all'instaurarsi di meccanismi metabolici alternativi, con conseguente sintesi di eicosanoidi potenzialmente neuroprotettivi. È stato anche ipotizzato che l'inibizione della COX-2 blocca la morte ritardata cellulare e l'infiammazione del tessuto nervoso<sup>45</sup>. Nonostante questi risultati ottenuti in animali da laboratorio, gli effettivi benefici clinici devono tuttavia ancora essere confermati nella pratica medico-veterinaria.

Vale la pena ricordare che prima di una terapia con FANS, ogni paziente deve essere valutato sia per i possibili effetti collaterali, che per le possibili controindicazioni legate all'uso di questi farmaci.

### Farmaci anticonvulsivanti

Il gabapentin, insieme al pregabalin e alla lamotrigina, fa parte della classe di farmaci ad attività antiepilettica. Recentemente tali farmaci sono stati raccomandati anche per il trattamento del dolore acuto post-operatorio nei pazienti umani, nei quali il maggior beneficio sembra trarsi quando contemporaneamente sia presente dolore neuropatico<sup>46</sup>.

Se gabapentin e pregabalin stanno iniziando a prendere piede anche nella pratica veterinaria, la lamotrigina viene ritenuta non adatta all'uso nei cani sia perché l'emivita di eliminazione plasmatica è di sole 2-3 h (comparata con le 22-24 h negli esseri umani), ma anche perché il suo metabolita ha proprietà cardioattive con possibili significativi effetti depressivi cardiovascolari<sup>8</sup>.

### Gabapentin

Alcuni studi hanno confermato l'azione analgesica soprasspinale del gabapentin dopo un danno nervoso periferico indotto nel ratto. Questi studi indicano che la somministrazione perioperatoria di gabapentin ad animali con lesioni nervose può ridurre il possibile stabilirsi del dolore neuropatico<sup>47</sup>. Si potrebbe dunque avere un potenziale vantaggio somministrando gabapentin prima di ogni intervento chirurgico che coinvolga il sistema nervoso centrale e quello periferico. In aggiunta al suo utilizzo in condizioni chirurgiche o traumatiche di natura neurologica, il gabapentin viene somministrato nei pazienti umani per la gestione del dolore associato a diabete, cancro e compressione primaria dei nervi<sup>29</sup>.

Secondo l'esperienza di Mathews (2008), utilizzato nella pratica clinica veterinaria, il gabapentin riduce il dolore in cani e gatti con un'esperienza refrattaria di dolore neuropatico secondario a patologie dei dischi intervertebrali cervicali e toracolombari o a trauma pelvico. L'Autore consiglia di somministrare gabapentin inizialmente in combinazione con un oppioide e un FANS; successivamente oppioidi e FANS possono essere gradualmente sospesi, continuando la somministrazione del solo gabapentin. Alcuni animali hanno bisogno di diverse settimane, fino ad alcuni mesi, perché il dolore si risolva, e a volte è necessario continuare la somministrazione a vita. L'Autore propone di utilizzare una dose iniziale di 10 mg/kg per via orale ogni 8 ore nel cane e di 5 mg/kg nel gatto sempre 3 volte al dì e, successivamente, di aumentare o diminuire la dose effettuando una titolazione ad effetto (range di dosaggio 5-25 mg/kg, anche se in alcuni casi è stato necessario somministrare fino a 100 mg/kg). La riduzione del dosaggio, per arrivare a quello necessario all'individuo, va fatta gradualmente, perché interrompere improvvisamente la somministrazione del farmaco può portare a una recrudescenza del dolore. Il gabapentin viene escreto attraverso i reni, cosa che impone dosag-

gi meno frequenti in quegli animali affetti da insufficienza renale.

La sedazione è di solito uno degli effetti collaterali che limitano la dose<sup>8</sup>.

### **Pregabalin**

Il pregabalin ha un profilo farmacologico simile al gabapentin ed è utilizzato nella gestione del dolore neuropatico dell'uomo. Sembra causare meno confusione mentale ed effetti collaterali sedativi rispetto a quelli riportati per il gabapentin.

Un preciso dosaggio per il pregabalin non è stato ancora ben definito negli animali. Questo farmaco è peraltro molto più costoso del gabapentin<sup>8</sup>.

### **Farmaci antidepressivi**

In virtù della loro capacità di modulare l'azione di serotonina e noradrenalina a livello centrale e periferico e quindi di potenziare il sistema discendente inibitorio, farmaci quali gli antidepressivi triciclici e gli inibitori del *re-uptake* di serotonina e noradrenalina hanno recentemente trovato applicazione anche come adiuvanti in corso di sindromi caratterizzate dalla presenza di dolore neuropatico.

### **Antidepressivi triciclici**

Gli antidepressivi triciclici, come l'imipramina e l'amitriptilina (che agisce anche in virtù di un blocco dei canali del sodio, del calcio e del potassio), rappresentano dei validi farmaci adiuvanti nella gestione del dolore cronico nell'uomo. Essi vengono utilizzati anche in medicina veterinaria, associati ad altre molecole antalgiche in una serie di condizioni neuropatiche, o usati da soli in corso di IBD o di cistite interstiziale felina.

Nell'uomo, gli effetti analgesici di questi farmaci sembrano prodursi a dosi più basse di quelle antidepressive. Mathews (2008) consiglia nei cani dosaggi di amitriptilina ed imipramina rispettivamente di 1-2 mg/kg per os ogni 12-24 h e di 0,5-1 mg/kg per os ogni 8 h. Nei gatti, entrambe le molecole possono essere utilizzate per via orale alla dose di 2,5-5 mg ogni 12 h. Sebbene sia stato riportato che, per raggiungere la massima efficacia, questi farmaci debbano essere assunti dalle 2 alle 4 settimane, il miglioramento clinico può già mostrarsi entro le 48 h dalla somministrazione e progredire nel tempo. Questi prodotti possono avere un sapore sgradevole e richiedere qualche accortezza nella somministrazione<sup>8</sup>.

### **Inibitori del riassorbimento di serotonina e noradrenalina**

Anche gli inibitori del riassorbimento della serotonina (SRI) e della noradrenalina (NRI) hanno trovato impiego, in medicina umana, come adiuvanti del trattamento del dolore neuropatico. La duloxetina, un inibitore misto del riassorbimento sia di serotonina che di noradrenalina, è il primo

composto approvato per il trattamento della neuropatia diabetica nell'uomo. Dati preclinici, tendenti a valutare questo composto in modelli animali di dolore neuropatico ed infiammatorio, ne hanno dimostrato l'effettiva attività analgesica<sup>48</sup>. In uno studio più recente, è stato suggerito che i composti che manifestano un'azione inibitoria mista potrebbero essere di particolare beneficio per il trattamento del dolore neuropatico, mentre quelli con maggiore affinità per l'inibizione del riassorbimento della sola noradrenalina potrebbero trovare maggior utilità nel trattamento del dolore viscerale<sup>49</sup>.

Stante l'aumento di popolarità in medicina umana di questi composti in quanto efficaci nel trattare il dolore neuropatico, si comincia a prendere in considerazione il loro impiego, in combinazione ad altri analgesici, anche in medicina veterinaria.

## **TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI**

La gestione del dolore neuropatico può prevedere, oltre all'uso di farmaci, trattamenti complementari tra cui si ricordano l'agopuntura, la stimolazione elettrica transcutanea, la fisioterapia riabilitativa, la laserterapia, la tecarterapia ed altre tecniche fisiche.

## **CONCLUSIONI**

Il dolore neuropatico è frequentemente associato a patologie croniche; tuttavia, esso può instaurarsi anche a seguito di condizioni acute, quali traumi che coinvolgano il tessuto nervoso o interventi chirurgici che possano aver comportato danni iatrogeni transitori o permanenti.

Nonostante la diagnosi di dolore neuropatico negli animali sia tutt'altro che semplice, l'individuazione della presenza di sintomi quali iperalgesia e allodinia, in associazione a deviazioni del comportamento abituale dell'animale e in assenza di una evidente causa di dolore, può far sospettare la presenza di dolore neuropatico.

Risalire alle cause eziopatogenetiche che possono aver prodotto il tipo di dolore riscontrato nell'animale diventa inoltre di fondamentale importanza qualora si desideri intervenire con una terapia antalgica appropriata ed efficace.

Per gestire il dolore esistono infatti terapie farmacologiche che utilizzano diverse classi di molecole, ognuna delle quali agisce ad un determinato livello delle vie algiche e con specifici meccanismi, ma non tutti i farmaci sono efficaci nel contrastare il dolore neuropatico, che da un punto di vista patogenetico differisce dal dolore acuto. Un ottimo approccio, dopo aver fatto diagnosi di dolore neuropatico, è quello di far ricorso ad un regime

farmacologico multimodale, sfruttando l'azione sinergica dei diversi farmaci antalgici scelti in base ai presunti meccanismi patogenetici alla base del dolore presente.

Trattamenti per così dire "non convenzionali", come l'agopuntura o tecniche fisiche, possono inoltre essere considerati nell'ambito dei protocolli antalgici adottabili.

Non va infine dimenticato che riconoscere gli animali "a rischio" di sviluppare dolore neuropatico a partire da una condizione acuta può contribuire a prevenirne l'insorgenza: l'attuazione di una analgesia preventiva, fondamentale nell'ottica di ridurre la stimolazione afferente e il conseguente sviluppo di sensibilizzazione nervosa, unitamente all'identificazione del tessuto nervoso e alla cura nel maneggiarlo sempre con grande prudenza, garantendo che questo non venga coinvolto nelle legature chirurgiche, possono infatti prevenire il potenziale sviluppo di dolore neuropatico, evitando all'animale inutili sofferenze.

Al proprietario dell'animale va richiesto un compito importante, che è quello di osservare costantemente il comportamento del paziente, le cui modificazioni possono dare indicazioni sul successo o meno della terapia.

### Parole chiave

*Dolore neuropatico, animali, cause, diagnosi, farmaci antalgici.*

## ■ Neuropathic pain in animals

### Summary

Neuropathic pain, well characterized in humans, originate from a primary lesion or dysfunction of the nervous system (NS). Common symptoms and signs are spontaneous and evoked pain, allodynia, hyperalgesia, hyperpathia, autonomic dysfunction and sensory loss.

The NS of cats and dogs is very similar to that of humans, thus the pathophysiological mechanisms of pain are likely to be identical. During surgery and in traumatic, inflammatory, neoplastic and metabolic disorders animals can present, like human beings, conditions affecting the NS and leading to neuropathic pain.

Neuropathic pain is considerably more difficult to diagnose in animals, due to their incapacity to communicate verbally, thus observation of behavioural changes is often the most useful diagnostic tool.

Once neuropathic pain is diagnosed, an appropriate therapy should be prescribed, instructing owners to assess the effect of therapy on behavior. Different classes of analgesic drugs should be considered, based on their mechanism of action in relation to the pathophysiology of pain.

### Key words

*Neuropathic pain, animals, causes, diagnosis, analgesic drugs.*

## BIBLIOGRAFIA

- Lamont L.A., Tranquilli W.J. Physiology of pain. *Vet. Clin. of North Am. Small Anim. Pract.* 2000; 30: 703-728.
- Perkowski S.Z., Wetmore L.A. The Science and Art of Analgesia. In: Gleed R.D. e Ludders J.W.: Recent advances in Veterinary anesthesia and analgesia: companion animals. International Veterinary Information Service (IVIS) (www.ivis.org), Ithaca, New York 2006.
- Woolf C.J. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. *Life Sci.* 2004; 74: 2605-2610.
- Merskey H.M., Bogduk N. Classification of Chronic Pain, 2nd ed., 1994, IASP Press, Seattle, p. 211.
- Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N., Cruccu G. et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-1635.
- Bennet M.I. Theories, history, and current taxonomy. In Bennet M.I.: Neuropathic pain'. Oxford University Press, Oxford, 2007a: pp. 3-8.
- Orlandini G. Elementi di fisiopatologia del dolore. In Orlandini G: La semeiotica del dolore: i presupposti teorici e la pratica clinica. Delfino A. editore, Roma 2005, pp. 31-149.
- Mathews K.A. Neuropathic Pain in Dogs and Cats: If Only They Could Tell Us If They Hurt. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.* 2008, 38: 1365-1414.
- Cunningham J., Temple W.J., Mitchell P. et al. Cooperative hernia study. Pain in the postrepair patient. *Ann. Surg.* 1996; 224:598-602.
- O'Hagan B.J. Neuropathic pain in a cat post-amputation. *Aust. Vet. J.* 2006; 84:83-86.
- Woolf C.J., Shortland P., Coggeshall R.E. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992; 355:75-77.
- McLachlan E.M., Janig W., Devor M. et al. Peripheral nerve root injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993; 363:543-545.
- Kogos S.C. Jr, Richards J.S., Baños J.H., et al. Visceral pain and life quality in persons with spinal cord injury: a brief report. *J. Spinal Cord Med.* 2005; 28:333-337.
- McDonnell J.J., Platt S.R., Clayton L.A. Neurologic conditions causing lameness in companion animals. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2001; 31:17-38.
- Okada M., Kitagawa M., Shibuya H. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising from the spinal canal in a cat. *J. Vet. Med. Sci.* 2007; 69:683-686.
- Tremblay N., Lanevski A., Dore M., et al. Of all the nerve! A subcutaneous forelimb mass on a cat. *Vet. Clin. Pathol.* 2005; 34:417-420.
- Montoliu P., Pumarola, Zamora A., et al. Femoral mononeuropathy caused by a malignant sarcoma: two case reports. *Vet. J.* 2007 Sep 20.
- Vasilopoulos R.J., Mackin A.J., Jennings D., et al. What is your neurologic diagnosis? *Vet. Med. Today. J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2002; 221:1397-1399.
- Mizisin A.P., Shelton G.D., Burgess M.L. et al. Neurological complications associated with spontaneously occurring feline diabetes mellitus. *J. Neuroopathol. Exp. Neurol.* 2002, 61:872-874.
- Heavner J.E., Coates P.W., Racz G., et al. Myelinated fibres of spinal cord blood vessels-sensory innervation? *Curr. Rev. Pain.* 2000; 4:353-355.
- Kramek B.A., Moise S., Cooper B., et al. Neuropathy associated with diabetes mellitus in the cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1984; 184:42-45.
- Holland C.T., Charles J.A., Smith S.H., et al. Hemihyperesthesia and hyper-responsiveness resembling central pain syndrome in a dog with a forebrain oligodendroglioma. *Aust. Vet. J.* 2000; 78:676-680.
- Rusbridge C., Jeffery N.D. Pathophysiology and treatment of neuropathic pain associated with syringomyelia. *Vet. J.* 2008; 175:164-172.
- Buffington C.A.T., Wolfe S.A. High affinity binding sites for [3H] substance P in urinary bladders of cats with interstitial cystitis. *J. Urol.* 2000; 163:1112-1115.
- Jergens A.F., Moore F.M., Haynes J.S., et al. Idiopathic inflammatory

- bowel disease in dogs and cats: 84 cases (1987-1990). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992; 201:1603-1608.
26. Ceyhan G.O., Michalski C.W., Demir I.E., et al. Pancreatic pain. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2008; 22:31-44.
  27. Bennet M.I. Diagnosing neuropathic pain in clinical practice. In Bennet M.I.: *Neuropathic pain*. Oxford University Press, Oxford, 2007b: pp. 25-35.
  28. Bennet M.I. Opioids. In Bennet M.I.: *Neuropathic pain*. Oxford University Press, Oxford, 2007c: pp. 105-116.
  29. Wallace M.S. Pharmacologic treatment of neuropathic pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 2001; 5:138-150.
  30. Chu L.F., Clark D.J., Angst M.S. Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *J. Pain* 2006; 7:43-48.
  31. Kukanich B., Lascelles B.D., Aman A.M., et al. The effects of inhibiting cytochrome P450 3A, p-glycoprotein, and gastric acid secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2005; 28:461-466.
  32. Kukanich B., Papich M.G. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2004; 27:239-246.
  33. Fallon M.T., Fergus C. Ketamine and other NMDA receptor antagonists. In Bennet M.I.: *Neuropathic pain*. Oxford University Press, Oxford, 2007: pp. 97-104.
  34. Wagner A.E., Walton J.A., Hellyer P.W. et al. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2002; 221:72-75.
  35. Sarrau S., Jourdan J., Dupuis-Soyris F, et al. Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches undergoing mastectomy. *J. Small Anim. Pract.* 2007; 48:670-676.
  36. Lascelles B.D.X., Gaynor J., Smith E.S. et al. Evaluation of amantadine in a multimodal analgesic regimen for the alleviation of refractory canine osteoarthritis pain. *J. Vet. Intern. Med.* 2008; 22:53-59.
  37. Challapalli V., Tremont-Lukats I.W., McNicol E.D. et al. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 19:CD003345.
  38. Mao J., Chen L.L. Systemic lidocaine for neuropathic pain relief. *Pain* 2000; 87:7-17.
  39. Nayak S., Cunliffe M. Lidocaine 5% patch for localized chronic neuropathic pain in adolescents: report of five cases. *Pediatric Anesth.* 2008; 18:554-558.
  40. Weiland L., Croubels S., Baert K. et al. Pharmacokinetics of a lidocaine patch 5% in dogs. *J. Vet. Med.* 2006; 53:34-39.
  41. Ko J., Weil A., Maxwell L., et al. Plasma concentrations of lidocaine in dogs following lidocaine patch application. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2007; 43:280-283.
  42. Yaksh T.L., Pogrel J.W., Lee Y.W. et al. Reversal of nerve-ligation induced allodynia by spinal alpha 2 adrenoceptor agonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 272:207-214.
  43. Rauck R.L., Eisenach J.C., Jackson K. et al. Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology* 1993; 79:1163-1169.
  44. Burian M. e Geisslinger G. Cox-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacology & Therapeutics*, 2005, vol. 107, 139-154.
  45. Strauss K.I. Antiinflammatory and neuroprotective actions of COX-2 inhibitors in injured brain. *Brain Behav. Immun.* 2008; 22:285-298.
  46. Hayashida K., DeGoes S., Curry R., et al. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. *Anesthesiology* 2007; 106:557-562.
  47. Tanabe M., Takasu K., Takeuchi Y., et al. Pain relief by gabapentin and pregabalin via supraspinal mechanisms after peripheral nerve injury. *J. Neurosci. Res.* 2008; 86:3258-3264.
  48. Jones C.K., Peters S.C., Shannon H.E. Efficacy of Duloxetine, a potent and balanced serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitor, in inflammatory and acute pain models in rodents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 312:726-732.
  49. Leventhal L., Smith V., Hornby L. et al. Differential and synergistic effects of selective norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors in rodent models of pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007; 320:1178-1185.

# COMPRAVENDITA DI ATTREZZATURE PROFESSIONALI VETERINARIE

**VET-EXCHANGE** è il servizio telematico, libero e gratuito riservato ai soli medici veterinari. Questo servizio ha l'unico scopo di consentire un più facile contatto tra soggetti interessati alla compravendita di attrezzature professionali veterinarie. **Non è consentito l'accesso alle aziende del settore.**

Dal 1° gennaio al 30 giugno 2010 sono state inviate n. 37 newsletter per un totale di n. 392 inserzioni.

Per inserire la propria offerta o richiesta è necessaria la registrazione al servizio tramite un modulo on-line. Al ter-

mine della registrazione il sistema fornirà all'utente un codice che, insieme alla password, consentirà di accedere all'area riservata per modificare/integrare/cancellare la propria scheda prodotti e la scheda dati personale. Le inserzioni permangono in rete per 90 giorni; alla scadenza di questo periodo vengono rimosse automaticamente.

Registrazione e condizioni d'uso dettagliate al sito: <http://www.vetexchange.it/>

**VET-EXCHANGE**  
IL MERCATO ITALIANO DELLE ATTREZZATURE  
PROFESSIONALI VETERINARIE  
Servizio on-line dell'AN.I.V.I.