

PARAMETRI EMATICI PER LA VALUTAZIONE DEL DOLORE NEL CANE E NEL GATTO

HEMATIC PARAMETERS FOR ASSESMENT OF PAIN
IN DOG AND CAT

ELENA BIANCHI ⁽¹⁾, GIOVANNI BARSOTTI ⁽²⁾,
PIERRE MELANIE ⁽¹⁾, GLORIA BREGHI ⁽²⁾

RIASSUNTO

Gli Autori descrivono l'utilità dell'analisi della variazione ematica di alcune sostanze in seguito a stimolazione dolorifica. In particolare il dosaggio del cortisolo e del glucosio possono essere di ausilio nella valutazione dello stato algico purché abbinati ad uno scrupoloso esame clinico e ad un giudizio soggettivo ricavato dall'impiego di "griglie del dolore".

Parole chiave: dolore, cortisolo, glucosio, catecolamine, β -endorfine.

SUMMARY

The Authors describe the utility to analyse specific blood parameter's variation as a result of painful stimulus. Especially the dosage of haematic cortisol and glucose can be useful for the evaluation of the state of pain. The condition is that these parameters are associated to a complete clinical examination and to a "pain score".

Key words: pain, cortisol, glucose, catecholamine, β -endorphin.

INTRODUZIONE

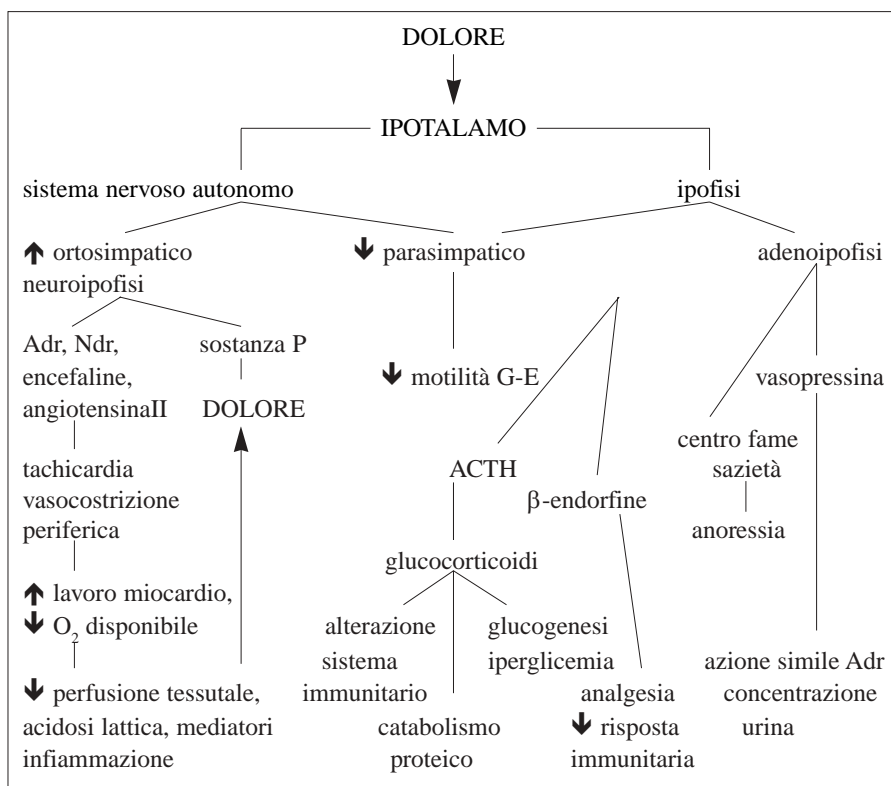
La valutazione del dolore animale è una procedura impegnativa che richiede un attento esame clinico da parte del medico esaminatore e l'interpretazione di atteggiamenti ed espressioni di soggetti spesso spaventati. Questo giudizio soggettivo, che si avvale dell'uso di numerose "scale del dolore", può essere affiancato dal dosaggio di

⁽¹⁾ Dottorando in Medicina d'Urgenza Veterinaria, anno 2000.

⁽²⁾ Dipartimento di Clinica Veterinaria - Direttore Prof. Fabio Carlucci.

parametri ematici strettamente connessi a situazioni di stress, perciò segnali di disagio da parte dell'animale.

L'anestesia, il trauma chirurgico ed il dolore post-operatorio, avvertiti come stress da parte dell'organismo, inducono una serie di reazioni a partire dall'ipotalamo che agisce direttamente su sistema nervoso autonomo ed ipofisi. La diminuzione di attività del parasimpatico è accompagnata ad aumento del tono ortosimpatico con rilascio di adrenalina, noradrenalina, angiotensina II ed encefaline. La neuroipofisi rilascia vasopressina dotata di attività analoga alle catecolamine, mentre l'adenopofisi rilascia ACTH inducendo l'increzione di glucocorticoidi da parte della ghiandola surrenale. L'adenopofisi è responsabile anche della secrezione di β -endorfine ad attività analgesica.



La somministrazione preventiva di farmaci analgesici può diminuire il dolore limitando le reazioni suddette e riducendo quindi la problematica associata al dolore postoperatorio (Smith e coll., 1996).

Il dosaggio plasmatico di cortisolo, glicemia, catecolamine (Hellyer, 1998) e β -endorfine può essere d'aiuto nella valutazione del dolore peri-operatorio (Day e coll., 1995; Hendrix e coll., 1996) quando affiancato da osservazioni cliniche (frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea, pressione arteriosa,...) e comportamentali (aumento o diminuzione delle vocalizzazioni, atteggiamenti antalgici, salivazione, diminuzione dell'appetito,...). Tra l'altro le reazioni comportamentali al dolore sono numerose, complesse e spesso opposte tra loro.

Il lavoro ha lo scopo di valutare la bibliografia riguardante i parametri ematici impiegati in veterinaria come ausilio nella valutazione del dolore, focalizzando l'attenzione sulle indicazioni, sulla praticità ed affidabilità.

MATERIALI E METODI

I parametri ematici presi in considerazione sono quelli più frequentemente dosati per valutare l'efficacia di farmaci o procedure analgesiche intra o peri-operatorie.

Si tratta di sostanze fisiologicamente presenti nell'organismo che aumentano in seguito a stress:

- cortisolo
- glucosio
- catecolamine: adrenalina (Adr), noradrenalina (Ndr)
- β -endorfine

La risposta allo stress, valutabile con le alterazioni dei parametri plasmatici delle sostanze suddette, è diversa tra cane e gatto e nell'ambito della specie canina, può essere correlabile alla taglia dell'animale (Hardie e coll., 1985). Nei felini, le segnalazioni bibliografiche concernenti la valutazione del dolore sono meno numerose rispetto al cane, probabilmente a causa della loro limitata manifestazione dello stato algico (Wingfield, 2001).

Cortisolo

Prodotto terminale dell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisurrene in seguito ad uno stress, il cortisolo induce reazioni cataboliche finalizzate alla salvaguardia dell'organismo.

Nel cane e nel gatto sottoposti a chirurgia il tasso di cortisolo sierico aumenta di 2-4 volte rispetto ai valori fisiologici (cane: 0-5 mcg/dl, gatto: 0,5-3,5 mcg/dl) restando elevato nella fase post-operatoria (Smith e coll., 1996; Hansen, 1997). La concentrazione ritorna ai valori basali in 8-24 ore se il dolore è moderato, mentre diminuisce più lentamente in seguito a dolore intenso. Nell'uomo è stato valutato aumento di cortisolo oltre che dopo procedure chirurgiche, anche in seguito ad anestesia, intubazione ed emorragia (Chernow e coll., 1987; Rutberg e coll., 1984). Studi condotti sui gatti per la valutazione dell'efficacia di un protocollo analgesico intra-operatorio a base di butorfanolo, segnalano aumento dei livelli sierici di cortisolo sia in seguito a chirurgia che a risveglio da semplice anestesia non accompagnata da intervento chirurgico (Smith e coll., 1996).

Il dosaggio di cortisolo nel cane, come indicatore di dolore post operatorio, ha rappresentato un parametro per la valutazione dell'efficacia analgesica di diversi farmaci. Infatti Pibarot e coll. (1997) dopo chirurgia ortopedica, si sono avvalsi oltre che dell'esame clinico anche del dosaggio di cortisolo e catecolamine per stimare l'efficacia di alcune sostanze ad attività analgesica.

Analoga procedura è stata seguita in un confronto tra ketoprofene e carprofene per valutarne l'analgesia preventiva in interventi ortopedici eseguiti sul cane. I risultati ottenuti sono assimilabili, secondo gli autori, a quelli conseguiti con il metodo della griglia del dolore (Grisneaux, 1999).

La misurazione di cortisolo e glicemia è rientrata tra le tecniche oggettive di valutazione del dolore nel corso di uno studio sull'analgesia correlata alla somministrazione intra-articolare o epidurale di morfina (Day e coll., 1995) o epidurale di bupivacaina o morfina (Hendrix e coll., 1996).

Il dosaggio di cortisolo è stato effettuato anche nel gatto, insieme a quello di glucosio e catecolamine, come parametro oggettivo del dolore post-chirurgico da confrontare con i criteri clinici. Le misurazioni sono state effettuate prima, durante e dopo la chirurgia in modo da valutare come i livelli basali si alterassero nella fase stressante. I prelievi, effettuati a circa un'ora di distanza l'uno dall'altro si protraevano al massimo fino a 24 ore, tempo in cui tutti i valori tornavano nella norma (Smith e coll., 1996).

La secrezione di cortisolo in risposta allo stress è un fenomeno che può protrarsi per un tempo maggiore rispetto all'attivazione del siste-

ma catecolaminergico che, nonostante il permanere dello stimolo dolorifico, viene depresso centralmente. Per questo motivo non è fuori luogo l'impiego del cortisolo come parametro oggettivo nella valutazione del dolore cronico.

Il dosaggio avviene con metodo radioimmunologico (RIA) centrifugando entro 2 minuti, a 4° C per 10 minuti, il sangue raccolto in provette con sodio eparina a 1800 rpm e congelando il plasma raccolto a -70° C fino al momento dell'esame (Pibarot, 1997). Un metodo alternativo di dosaggio è il test ELISA effettuato su micropiastra utilizzando il siero ematico. Si tratta di kit ad uso umano adattati alla veterinaria, pratici, di rapida attuazione ed affidabili, che prescindono l'uso dei costosi e particolari apparecchi necessari per il RIA.

Glucosio

L'iperglicemia conseguente al dolore è legata all'attività dei glucocorticoidi rilasciati per attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Breazile, 1987), e delle catecolamine, con ridotta secrezione insulinica e liberazione di glucagone. Lo stress, inteso come agitazione, paura o dolore spesso associati all'intervento chirurgico, causa iperglicemia e glicosuria. In effetti la risposta fisiologica è finalizzata a fornire più substrato energetico per il metabolismo cerebrale (Barcali e coll., 1986). Nei gatti, l'incremento glicemico successivo ad una procedura chirurgica, risulta maggiore di quello rilevato nei cani (Hardie e coll., 1985).

Sia nel cane che nel gatto in seguito ad interventi di ovarioisterectomia o chirurgia maggiore, già dopo 30 minuti, si registra un aumento del glucosio ematico che permane per 2-4 ore per poi tornare ai valori normali (cane: 60-90 mg/dl, gatto: 55-130 mg/dl) nell'arco di 24 ore. La valutazione oggettiva del dolore ortopedico nel cane trattato con morfina intra-articolare o epidurale si è avvalsa della misurazione della glicemia oltre che del cortisolo (Day e coll., 1995) sottolineando però il mancato incremento del tasso glicemico in risposta allo stimolo algico. L'impiego della glicemia come ausilio nella valutazione del dolore felino è stata presa in considerazione raffrontandola al dosaggio di cortisolo e catecolamine. Dai risultati ottenuti nello studio effettuato da Smith e coll. (1996) l'affidabilità dell'aumento glicemico è in secondo piano rispetto a quella del cortisolo, non essendo costantemente associato alla risposta stressante o dolorifica.

L'iperglicemia conseguente allo stress assume una valenza del

tutto particolare in una bassa percentuale di gatti che presentano una forma di diabete latente, ovvero un equilibrio glicemico ai limiti della norma. Questi soggetti, clinicamente sani, se sottoposti ad un agente stressante che causa iperglicemia possono manifestare il cosiddetto “diabete mellito transitorio” (Feldman & Nelson, 1998).

Per il dosaggio della glicemia viene utilizzato un metodo chimico colorimetrico (chimica liquida) preciso ed economico, o in alternativa, uno di chimica “a secco” di rapida attuazione ma meno sensibile. Il metodo di chimica liquida prevede l'utilizzo di siero o plasma ottenuto per centrifugazione di sangue raccolto in provette con EDTA o litio eparina, mentre la lettura refrattometrica (chimica a secco) si avvale di una goccia di sangue intero così da evitare i problemi dovuti ad emolisi o lipemia del campione centrifugato. Nel caso in cui il dosaggio non avvenga in successione al prelievo, occorre centrifugare il campione per limitare i fenomeni di glicolisi.

Catecolamine

L'aumento di catecolamine circolanti (Adr, Ndr) in risposta allo stress, segue l'attivazione del sistema nervoso ortosimpatico (Brazile, 1987). Si tratta di una risposta immediata che però decresce abbastanza velocemente e dura al massimo 24-48 ore.

In veterinaria, come in umana, è stato rilevato incremento dei tassi plasmatici di catecolamine in seguito ad interventi chirurgici (Taborsky e coll., 1982) ed evidenziata l'utilità del preventivo trattamento analgesico (Hendrix e coll., 1996). Il dosaggio delle catecolamine in cani sottoposti a laparotomia ha permesso la valutazione dell'attività analgesica svolta dalla morfina. Secondo alcuni autori l'aumentata concentrazione ematica di Adr e Ndr è legata alla percezione del dolore più che all'anestesia o al risveglio (Taborsky e coll., 1982). Prove sperimentali effettuate su gatti semplicemente anestetizzati o sottoposti anche ad onicectomia, hanno condotto a risultati analoghi (Benson e coll., 1991).

Al contrario, secondo altri autori, in confronto al cortisolo le catecolamine risultano più incostantemente legate alla percezione del dolore, pertanto meno affidabili sia nella specie canina che felina (Popilskis e coll., 1993; Smith e coll., 1996).

Il dosaggio delle catecolamine si avvale della cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC, high performance liquid chromato-

graphy) utilizzando siero o plasma, di test ELISA o di metodo chimico colorimetrico. L'HPLC è una procedura costosa e di esecuzione non facile e immediata, però molto più sensibile delle altre metodiche.

β-endorfine

Si tratta di cosecreti dell'ACTH ad opera dell'adenoipofisi e nell'animale sano rappresentano un legame funzionale tra sistema nervoso centrale (SNC) e sistema immunitario. In seguito al dolore vengono rilasciate nel circolo producendo analgesia e modulando il sistema immunitario con meccanismo ancora da chiarire (Breazile, 1987) che comunque facilita l'insorgenza di fenomeni infettivi.

Il loro impiego per la valutazione del dolore è poco documentato in ambito veterinario e anche in medicina umana non esistono molti dati in proposito. Le β-endorfine possono essere dosate con HPLC analogamente alle catecolamine a partire da siero o plasma.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I parametri ematici che possono costituire un ausilio nella valutazione del dolore devono essere affidabili e di facile ed economica determinazione. Per quanto rilevato in bibliografia il cortisolo, ed in misura minore il glucosio, rispondono a queste caratteristiche. Al contrario il dosaggio delle catecolamine e delle β-endorfine non fornisce indicazioni costantemente associate alla percezione del dolore da parte dell'animale. Alcune indagini sperimentali a riguardo, infatti, riscontrano disaccordo tra quanto rilevato attraverso il dosaggio ematico di catecolamine e β-endorfine e i dati raccolti con visita clinica o valutazione soggettiva tramite "griglie del dolore". Un altro limite al loro utilizzo è costituito dalla difficoltà d'esecuzione e dall'elevato costo della metodica di dosaggio.

La secrezione di cortisolo fa parte della risposta neuroendocrina e ciò ne costituisce un limite poiché molteplici sono i fattori che la inducono oltre allo stress e al dolore. Risulta pertanto necessario affiancare questa valutazione ad altre osservazioni.

Analogamente a quanto avviene in medicina pediatrica umana, in veterinaria, l'accurata valutazione del dolore è difficoltosa da conseguire a causa dell'impossibilità di ottenere informazioni direttamente

dal paziente. Deve pertanto avvalersi sia di un metodo soggettivo basato su un sistema di punteggio del dolore che di osservazioni oggettive, comprendenti la visita clinica ed il dosaggio di parametri ematici opportuni.

Dal momento che spesso i cani e soprattutto i gatti, tendono a nascondere il dolore assumendo addirittura atteggiamenti aggressivi, l'identificazione di una metodica oggettiva, per rilevare e valutare gli stati dolorifici negli animali, può essere di grande aiuto nella pratica clinica veterinaria. Purtroppo esistono limiti di applicazione che devono essere conosciuti per evitare errori interpretativi.

BIBLIOGRAFIA

- BARCALI A.M., DORDONI P.L., MIGNANI V., MANNA R. (1986). Risposte endocrine e variazioni glicemiche durante anestesia isofluranica. *Act. Anesth. Ital.*, 37: 396-399.
- BENSON G.J., WHEATON L.G., THURMON J.C., TRANQUILLI W.J., OLSON W.A., DAVIS C.A. (1991). Postoperative catecholamine response to onychectomy in isoflurane-anesthetized cats. Effect of analgesics. *Vet. Surg.*, 20, 3: 222-225.
- BREAZILE J.E. (1987). Physiologic basis and consequences of distress in animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 191, 10: 1212-1215.
- CHERNOW B., ALEXANDER H.R., SMALLRIDGE R.C. (1987). Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch. Intern. Med.*, 147: 1273-1278.
- DAY T.K., PEPPER W.T., TOBIAS T.A., FLYNN M.F., CLARKE K.M. (1995). Comparison of Intra-articular and Epidural Morphine for Analgesia Following Stifle Arthrotomy in Dogs. *Vet. Surg.*, 24: 522-530.
- FELDMAN E.C., NELSON R.W. (1998). *Endocrinologia e riproduzione del cane e del gatto*. Ed. UTET Torino.
- GRISNEAUX E., PIBAROT P., DUPUIS J., BLAIS D. (1999). Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 215, 8: 1105-1110.
- HANSEN B.D. (1997). Physiological measurements after ovario-hysterectomy in dogs: what's normal? *Appl. Anim. Behavi. Sci.*, 51: 101-109.
- HARDIE E.M., RAWLINGS C.A., GEORGE J.W. (1985). Plasma-glucose concentrations in dogs and cats before and after surgery: comparison of healthy animals and animals with sepsis. *Am. J. Vet. Res.*, 46, 8: 1700-1704.
- HELLYER P. (1998). American College of Veterinary Anesthesiologist' position paper on the treatment of pain in animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 213, 5: 628-630.
- HENDRIX P.K., RAFFE M.R., ROBINSON E.P., FELICE L.J., RANDALL D.A. (1996). Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 209, 3: 598-607.
- PIBAROT P., DUPUIS J., GRISNEAUX E., CUVELLIEZ S., PLANTE J., BEAURE-

- GARD G., BONNEAU N.H., BOUFFARD J., BLAIS D. (1997). Comparison of ketoprofen oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 211, 4: 438-444.
- POPILSKIS S., KHON D.F., LAURENT L. (1993). Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for postthoracotomy pain in dogs. *J. Vet. Anaesth.*, 20: 21-25.
- RUTBERG H., HAKANSON E., ANDERBERG B. (1984). Effects of the extradural administration of morphine, or bupivacaine, on the endocrine response to upper abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.*, 56: 233-237.
- SMITH J.D., ALLEN S.W., QUANDT J.E., TACKETT R.L. (1996). Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *Am. J. Vet. Res.*, 57, 11: 1674-1678.
- TABORSKY G.J., HALTER J.B., PORTER D. (1982). Morphine suppresses plasma catecholamine responses to laparotomy but not to 2- deoxyglucose. *Am. J. Physiol.*, 242: 317-322.
- WINGFIELD W.E. (2001). *Veterinary emergency medicine secrets*. Ed. Hanley & Belfus, inc., Philadelphia.

