

## ANALGESIA NEL CANE E NEL GATTO IN PARTICOLARI CONDIZIONI: gravidanza

*Della Rocca G., Bufalari A.*

*Dipartimento di Patologia, Diagnostica e Clinica Veterinaria*

*Facoltà di Medicina Veterinaria*

*Università degli Studi di Perugia*

### **SUMMARY**

Very little information on the approach to analgesia in pregnant, nursing, neonatal/pediatric, old or critically ill animals is available in the veterinary literature.

Management of pain is extremely important in all animals, where unmanaged pain leads to hemodynamic, endocrine and metabolic responses that may be deleterious to the organism. In the very young, a permanent hyperalgesic response to pain may exist with inadequate therapy. In pregnant bitches or queens inappropriate analgesic selection may result in congenital abnormalities of the fetus or neonate. In nursing bitches or queens inadequate analgesia may cause aggressive behaviour toward the young.

In this and the following papers, the unique physiological characteristics of those groups of patients that must be considered when selecting analgesics is discussed. A review of the human and veterinary literature on the various analgesics available for use in these situations is presented. Various analgesics and analgesic modalities are discussed, with emphasis placed on preference and caution for each group.

**Key words:** pregnant dogs and cats, physiological and pharmacological modifications, analgesic drugs

### **INTRODUZIONE**

In corso di particolari condizioni parafisiologiche (es. gravidanza, lattazione, giovane età o età avanzata) e patologiche (es. presenza di patologie epatiche, renali, cardiovascolari, condizioni critiche, ecc.) il trattamento del dolore negli animali è ancor più complicato di quanto già non lo sia in soggetti adulti e in buone condizioni di salute.

D'altronde animali gravidi o che allattano possono ferirsi, dover subire procedure chirurgiche o essere affetti da dolore cronico; soggetti in età neonatale o pediatrica possono richiedere interventi routinari (correzioni chirurgiche di anomalie congenite) o di emergenza; pazienti anziani possono andare incontro a patologie acute e/o croniche o, anch'essi, dover sottostare a interventi chirurgici; pazienti critici, quali soggetti politraumatizzati o intossicati, possono riconoscere nell'intenso dolore provato un'ulteriore causa di aggravamento delle loro condizioni. In tali situazioni il controllo del dolore dovrebbe rappresentare parte integrante del protocollo terapeutico da applicare, anche in considerazione dei progressi nell'ambito della clinica veterinaria e del crescente numero di pazienti (e quindi di problematiche) e di aspettative da parte del proprietario.

Un limite all'applicazione, in queste situazioni peculiari, di protocolli terapeutici specifici è spesso dovuto alla paura che, in seguito alle modificazioni fisiologiche (o patologiche) che si presentano (o insorgono) negli animali appartenenti alle categorie succitate, e alle conseguenti modificazioni del comportamento farmacologico degli analgesici, ci sia un maggior rischio di comparsa di effetti collaterali.

In questo e negli articoli che seguiranno nei prossimi numeri saranno descritte le principali variazioni organiche e farmacologiche che devono essere tenute a mente per una corretta gestione del dolore nelle varie categorie di pazienti considerate, e saranno date le indicazioni di massima per una corretta scelta di protocolli analgesici appropriati.

## ANALGESIA NELLE CAGNE E NELLE GATTE IN GESTAZIONE

Negli animali gravidi le caratteristiche farmacologiche degli analgesici, in particolare le loro proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche, sono alterate rispetto a quanto avviene in animali non gravidi, in virtù dei molti cambiamenti fisiologici che si verificano in questo particolare stato. Tali cambiamenti, evidenziati nella specie umana, ma verosimili anche per quella canina e felina, coinvolgono l'apparato gastroenterico, cardiocircolatorio, respiratorio, il sistema endocrino e metabolico, e si traducono in variazioni a carico dell'assorbimento, della distribuzione (che può riguardare anche il feto), del metabolismo e dell'eliminazione dei farmaci, nonché delle possibili interazioni con i rispettivi bersagli molecolari. Ne conseguono delle modificazioni degli effetti farmacologici, che in alcuni casi possono portare alla comparsa di effetti indesiderati sia nella gestante che nei nascituri.

L'assorbimento dei farmaci può essere alterato, sia nel senso di un aumento che di una diminuzione, in ragione della comparsa, in determinate fasi della gestazione, di reflusso esofageo, di vomito e di diminuita peristalsi intestinale, e per l'instaurarsi di vasodilatazione cutanea.<sup>(28)</sup>

Anche la distribuzione degli analgesici può risultare variata da molteplici fattori quali modificazioni a carico del circolo, a variazioni della componente idrica e lipidica dell'organismo e riduzione delle proteine plasmatiche.

L'apparato cardiocircolatorio subisce delle importanti modificazioni correlate alla situazione ormonale, agli effetti meccanici dell'utero gravido e alle richieste metaboliche del feto, caratterizzate da un progressivo aumento della frequenza, dell'inotropismo e della gittata cardiaca (con valori compresi tra il 20-50%) e da una diminuzione delle resistenze vascolari periferiche, che permette di mantenere inalterata la pressione sistemica nonostante il considerevole aumento del lavoro cardiaco. Queste modificazioni, in grado di alterare la cinetica dei farmaci, sono tanto più evidenti quanto più avanzato è lo stato di gestazione.<sup>(3)</sup>

L'attivazione del sistema renina-angiotensina e di altre attività osmoregolatrici determina ritenzione di acqua e ridotta eliminazione di sodio, con conseguente aumento del volume plasmatico circolante (che può arrivare fino ad un 40%) e dell'acqua totale corporea. I liquidi trattenuti si distribuiscono nei tessuti materni, nel liquido amniotico, nella placenta e nel feto, con conseguente aumento del volume di distribuzione dei farmaci idrosolubili e ridotta concentrazione degli stessi nel sito effetto.<sup>(15)</sup> Allo stesso modo, l'aumento del grasso corporeo comporta un aumento del volume di distribuzione dei farmaci liposolubili e una loro minore disponibilità nel plasma.

La riduzione delle albumine seriche può esitare in una maggiore quantità di farmaco libero, e quindi in una maggior capacità di distribuzione dello stesso.

Nell'animale gravido anche il metabolismo e l'eliminazione degli analgesici possono subire delle modificazioni.

L'attività degli enzimi epatici può, infatti, risultare alterata (il sistema endocrino è fortemente correlato a quello enzimatico), comportando una variazione nell'ambito della quota metabolizzata del farmaco. Per quello che concerne la funzionalità renale, la gestante ha un flusso plasmatico renale e una filtrazione glomerulare considerevolmente aumentati (fino al 50% rispetto ai valori normali) come conseguenza dell'aumento della gittata cardiaca, e pertanto la clearance dei farmaci risulta più elevata, con conseguente aumentata eliminazione dei farmaci solubili e dei loro metaboliti.<sup>(28)</sup>

Il variare delle caratteristiche cinetiche dei farmaci comporta una variazione dei loro effetti (la cui entità non è facilmente individuabile) e la possibile comparsa degli effetti collaterali indesiderati propri della classe di farmaci che si sta impiegando.

Quando si sottopone a trattamento con dei farmaci un soggetto gravido non bisogna poi dimenticare la possibilità di un loro passaggio transplacentare e quindi di una loro diffusione nei tessuti fetali. La barriera placentare può essere considerata alla stessa stregua di quella emato-encefalica, pertanto appare ovvio che un analgesico capace di trasferirsi nel SNC (dove svolge la sua azione primaria), può passare altrettanto facilmente quella placentare. La velocità e il grado di trasporto attraverso la barriera dipendono da numerosi fattori, quali il peso molecolare del farmaco, il suo grado di liposolubilità, l'entità del suo legame con le proteine seriche, la sua concentrazione ematica materna e il pH del mezzo. La barriera placentare risulta particolarmente permeabile nei confronti delle molecole lipofile e di quelle con peso molecolare inferiore a 500 Dalton, non consentendo invece, se non in misura ridotta, il passaggio di composti polari. In conseguenza di tale passaggio, una certa quota di farmaco somministrato alla madre potrà essere disponibile e attiva per il feto. Inoltre, essendo la placenta un organo enzimaticamente attivo, i farmaci che vi transitano possono essere detossificati ma anche trasformati in forme ancora attive o dotate di differente attività, con possibili effetti tossici sul feto.<sup>(27)</sup> Quando la placenta invecchia, il suo spessore diminuisce, facilitando un'ulteriore diffusione di farmaci al feto. L'aumento dell'acqua corporea e delle albumine del feto e la riduzione dei grassi corporei durante lo sviluppo intrauterino concorrono ad influenzare la concentrazione plasmatica fetale e quindi l'effetto di vari farmaci.<sup>(28)</sup> Sempre nell'ambito delle variazioni farmacocinetiche, bisogna sottolineare che il fegato di feto di cane (non si sa se lo stesso avvenga nel gatto) non è in grado di metabolizzare alcun farmaco. Pertanto l'eliminazione di certe sostanze dal circolo fetale canino si attua attraverso un meccanismo renale ancora immaturo o tramite una diffusione retrograda dalla placenta alla madre, rendendo ancor più complicata la predizione del comportamento cinetico del farmaco sia nella madre che nel feto.<sup>(17)</sup>

Le conseguenze dell'esposizione prenatale ad alcuni farmaci si traducono in potenziali effetti teratogeni ma anche in possibili (e meno facilmente evidenziabili) alterazioni funzionali nel feto. In generale, mentre l'esposizione a un agente tossico nelle prime fasi di sviluppo può provocare gravi anomalie morfologiche, l'interferenza con i successivi processi di sviluppo pre e/o postnatali ha un'elevata probabilità di indurre delle alterazioni biochimiche.<sup>(25)</sup> Non va pertanto dimenticato che lo stadio di gestazione influenza gli effetti di molti analgesici: lo stesso farmaco somministrato nelle prime fasi di gravidanza darà un effetto diverso rispetto ad una sua somministrazione negli ultimi stadi.<sup>(28)</sup>

Riguardo a possibili modificazioni farmacodinamiche degli analgesici, a causa delle modificazioni neuroendocrine (aumento del progesterone, endorfine e dinorfine), la gestante risulta essere più suscettibile e sensibile all'azione di tali farmaci rispetto ad una paziente non gravida.<sup>(3)</sup>

Sulla base di quanto finora esposto, è possibile affermare che la dose totale di analgesico nella gestante dovrebbe essere considerevolmente ridotta a tutto vantaggio della sicurezza del feto oltre che della madre. In generale sono da preferire farmaci con picco plasmatico breve (breve emivita), mentre sono da evitare quelli a lunga emivita o con un lungo picco plasmatico e a metabolismo prevalentemente epatico.

## **Oppioidi**

Per quanto riguarda le classi di farmaci antidolorifici utilizzati in animali gestanti, sulla base delle attuali conoscenze gli oppioidi rappresentano i farmaci di elezione. Essi vengono frequentemente usati in medicina veterinaria per controllare il dolore associato al taglio cesareo, senza determinare alcuna alterazione nei nascituri. Tuttavia l'uso prolungato (diversi giorni o settimane) di tali farmaci durante la gravidanza potrebbe comportare l'insorgenza di danni fetali.<sup>(17)</sup> Studi condotti in medicina umana hanno evidenziato che, in

donne che avevano assunto più volte oppioidi durante la gravidanza, si verificava un aumento delle nascite di neonati di peso corporeo ridotto e con deficit comportamentali. Analoghi riscontri si sono avuti in animali da laboratorio.<sup>(21)</sup> I problemi comportamentali insorti con l'uso cronico potrebbero essere il risultato di un ridotto sviluppo del sistema nervoso, secondario all'azione degli oppioidi sullo sviluppo delle normali connessioni sinaptiche, sulla produzione di neurotrasmettitori e sul loro metabolismo. L'uso cronico durante la gravidanza è comunque piuttosto raro in medicina veterinaria. Basandosi sulla letteratura umana è dato pensare che il trattamento analgesico a breve termine con oppioidi non dovrebbe costituire un problema nemmeno nei pazienti animali, e un loro impiego dovrebbe essere scevro da rischi. Nel computo del rapporto rischi/benefici, non va comunque mai scordata la salute della gestante.<sup>(17)</sup>

Poiché gli effetti diretti dei farmaci sul feto dipendono dalla loro concentrazione nel circolo fetale, in medicina umana sono stati eseguiti vari studi per comparare l'entità di passaggio transplacentare di diversi oppioidi, allo scopo di poter individuare composti più sicuri.

Studi sul passaggio transplacentare e sul metabolismo della *buprenorfina* nella placenta isolata hanno rivelato uno scarso passaggio del farmaco nel circolo fetale in seguito a somministrazione di una dose singola. Depositandosi nello spazio tra i villi, la buprenorfina sembra venire rilasciata dalla placenta molto lentamente, e di conseguenza il suo trasferimento transplacentare al circolo fetale è molto basso, risultando inferiore al 10%. La sua scarsa disponibilità dovrebbe pertanto mettere al riparo il feto da eventuali effetti collaterali.<sup>(19)</sup> Tuttavia, in seguito a somministrazioni ripetute, l'aumento del deposito placentare del farmaco potrebbe esitare in un suo continuo rilascio nel circolo fetale, con conseguente aumento delle concentrazioni ematiche fetali e possibile comparsa di effetti collaterali.<sup>(8)</sup> Per questa molecola non sono stati riportati casi di teratogenesi nel coniglio e nel ratto.

Al contrario, un altro studio, condotto su feti umani abortiti, eseguito allo scopo di valutare l'entità del passaggio di *fentanyl* dalla madre al feto, ha dimostrato che durante il primo trimestre di gravidanza e nelle prime fasi del secondo, il farmaco attraversa rapidamente la placenta ed è in grado di diffondere nel cervello del feto.<sup>(4)</sup>

In uno studio volto ad indagare la concentrazione ematica materna e fetale umana di oppioidi dopo somministrazione epidurale di un'associazione di sufentanil-bupivacaina o di fentanyl-bupivacaina (somministrata per indurre analgesia durante le contrazioni e il parto), il passaggio transplacentare di sufentanil era maggiore di quello di fentanyl. Tuttavia il sufentanil andava incontro ad un significativo re-uptake da parte del circolo materno, riducendo considerevolmente l'esposizione del feto a tale oppioide. In questo studio, la somministrazione di fentanyl risultava associata a punteggi più bassi nei test sul comportamento nervoso a 24 ore di vita, sebbene nessuno dei neonati manifestasse una depressione clinica significativa. I risultati di tale studio hanno permesso di concludere che entrambi i composti siano accettabili per l'uso in associazione alla bupivacaina per via epidurale durante il travaglio, ma che la ridotta esposizione dei neonati al sufentanil rende tale composto più vantaggioso rispetto al fentanyl.<sup>(16)</sup>

Riguardo quest'ultimo composto, nell'uomo, non è stato riportato alcun difetto congenito nel neonato alla cui madre era stato applicato in gravidanza, per la terapia di un dolore cronico, un cerotto transdermico. Parimenti, nel ratto non è stata evidenziata teratogenicità in seguito alla somministrazione di fentanyl.<sup>(10)</sup>

Nonostante la *morfina* abbia un passaggio placentare molto rapido e determini una vasocostrizione diretta dei vasi placentari, non è stata mai riportata alcuna segnalazione circa eventuali difetti congeniti in seguito all'uso terapeutico di tale molecola, mentre risulta ben documentata la presenza di disturbi neonatali correlati alla sua assunzione come droga da abuso da parte di donne in gestazione.<sup>(17)</sup> L'uso di morfina cloridrato, come di tutti gli analgesici stupefacenti, è da attuarsi con cautela nella fase finale della gravidanza,

tenendo presente che tale molecola può provocare depressione respiratoria nel neonato se somministrata in bolo ad alti dosaggi, o sindrome da astinenza se somministrata ripetutamente. Inoltre, la morfina, se impiegata come unico agente anestetico (0,1-0,3 mg/kg IM) può generare vomito (situazione non piacevole per la gestante) ed effetti disforici (anche se rari). Tali effetti possono essere ridotti dall'associazione con acetilpromazina meleato (5-10 µg/kg IM), stante l'azione diretta della fenotiazina sul centro del vomito e la sua blanda azione sedativa.

La *meperidina* o *petidina* cloridrato ha un passaggio placentare molto rapido e studi nell'uomo hanno dimostrato una diretta correlazione tra il suo impiego in gravidanza e la presenza di difetti congeniti.<sup>(20)</sup> Qualora impiegata in corso di parto cesareo però, la petidina sembra causare una minor depressione respiratoria rispetto alla morfina, che però va di pari passo con una minor durata dell'effetto analgesico.<sup>(17)</sup>

Il *butorfanolo*, un oppiaceo agonista-antagonista, chimicamente e strutturalmente simile all'ossimorfone che al momento non è disponibile in Italia, ha indubbi vantaggi per gli scarsi o nulli effetti emetici, per la scarsa depressione respiratoria e per non determinare un incremento del rischio di comparsa di depressione respiratoria all'aumentare della sua dose d'impiego (effetto tetto). D'altro canto, è necessario ricordare che il butorfanolo ha un passaggio molto rapido attraverso la barriera placentare e può determinare un effetto di depressione del ritmo sinusale fetale con modica bradicardia. Per questo motivo in medicina umana il farmaco non è utilizzato molto di frequente, mentre in medicina veterinaria al momento non esistono dati che ne sconsiglino l'impiego nelle gestanti.<sup>(3)</sup>

In sostanza, sembra che gli oppioidi possano risultare particolarmente utili nel trattamento di condizioni algiche di animali gestanti, non costituendo un grande rischio né per la madre né per il nascituro qualora usati con cautela, soprattutto evitando somministrazioni prolungate. Inoltre, la disponibilità di un composto antagonista quale il naloxone riduce ulteriormente i rischi associati al trattamento. Infatti tale farmaco è in grado di annullare gli effetti depressanti dell'oppioide laddove si sia incorsi in una "overdose" e quindi nella comparsa di effetti indesiderati nella madre o nei cuccioli.

L'analgesia con gli oppioidi dovrebbe comunque essere effettuata dosando il farmaco ad effetto. E' anche importante assicurarsi che non ci siano concomitanti situazioni stressanti e che la paziente abbia a disposizione un ambiente confortevole, pulito ed una temperatura ambientale nella norma.<sup>(17)</sup>

## **Tramadolo**

Il *tramadolo* è un analgesico non oppioide che agisce centralmente.<sup>(18)</sup>

Tale farmaco passa facilmente la barriera placentare e studi sperimentali condotti sugli animali hanno rivelato che, a dosi però molto più elevate di quelle normalmente impiegate, produce effetti negativi sullo sviluppo degli organi, sull'ossificazione e sulla mortalità neonatale.<sup>(24)</sup> Di contro, in studi condotti su topi, ratti e conigli, l'impiego di tramadolo ai dosaggi preconizzati non ha evidenziato effetti teratogeni, fetotossici, maternotossici.

Non disponendo ancora di dati sufficienti sulla sicurezza di tramadolo in gravidanza negli animali da affezione, allo stato attuale se ne raccomanda l'impiego solamente in conformità alla valutazione del rapporto rischio/beneficio a cura del medico veterinario responsabile.

## **Antinfiammatori non steroidei**

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) rappresentano un'altra classe di analgesici molto usati sia in medicina umana che veterinaria. In medicina umana i FANS vengono prescritti, oltre che come antidolorifici, anche per ridurre lo shunt destro-sinistro di sangue

attraverso il dotto arterioso o il forame ovale, quando questo venga diagnosticato prima della nascita dei bambini.<sup>(1)</sup>

La somministrazione di FANS durante la gravidanza è però legata a tutta una serie di effetti collaterali a carico del feto che ne sconsigliano un uso prolungato negli animali in gestazione.<sup>(17)</sup>

Tra i rischi della somministrazione di FANS in gravidanza ricordiamo l'insorgenza di ipertensione polmonare nel feto, in quanto le prostaglandine, la cui produzione viene inibita dai FANS, sono indispensabili nel mantenimento della pervietà duttale e della vascolarizzazione polmonare.<sup>(1,22)</sup>

Ma la principale condizione morbosa associata alla somministrazione di FANS in gravidanza è rappresentata da fenomeni di nefrotossicità per il feto.<sup>(5)</sup> Studi recenti hanno infatti dimostrato l'importanza delle COX-2 nel processo di maturazione renale nell'embrione: il potenziale passaggio transplacentare dei FANS può pertanto causare l'arresto della nefrogenesi del feto.<sup>(12)</sup>

Altre complicazioni includono una transitoria insufficienza renale, che può ridurre in modo misurabile la produzione fetale di urina e portare ad oligoidroamnios, nonché anomalie dell'omeostasi fetale, che si estendono al periodo neonatale predisponendo i soggetti ad emorragie intraventricolari e a riduzione del flusso di sangue mesenterico, che può indurre l'insorgenza di enterocoliti necrotizzanti.<sup>(26)</sup>

Anche se non esistono ancora dati certi, sembra che la somministrazione di FANS in gravidanza nella donna possa essere anche associata ad effetti teratogeni (es. palatoschisi), specialmente qualora somministrati durante il primo trimestre, quando si verifica la maggior parte dell'organogenesi fetale.<sup>(7,23)</sup>

Poiché l'induzione delle COX-2 è necessaria per l'ovulazione e per il conseguente impianto dell'embrione, i FANS dovrebbero essere evitati nelle femmine durante queste fasi del ciclo riproduttivo. Uno studio recente condotto su donne che prendevano aspirina o altri FANS durante le prime 20 settimane di gestazione, ha infatti evidenziato il verificarsi di aborti nell'80% dei casi<sup>(14)</sup>. Va ricordato che la ventesima settimana di gestazione nella donna può essere equiparata approssimativamente alla quarta/quinta nei cani e nei gatti<sup>(17)</sup>.

I FANS possono infine avere effetti indesiderati per le gestanti in quanto, bloccando l'attività delle prostaglandine, possono causare interruzione del parto e alterazione della circolazione fetale.<sup>(6)</sup>

Poiché in medicina veterinaria allo stato attuale non ci sono studi che confermino specificatamente la sicurezza o i potenziali effetti indesiderati dei FANS più recentemente approvati nei cani e nei gatti (*meloxicam*, *carprofen*, *firocoxib*, *acido tolfenamico*, *ketoprofene*), se ne sconsiglia la somministrazione continuativa negli animali in gestazione, e se ne raccomanda un uso limitato alla somministrazione di una dose singola dopo il taglio cesareo.<sup>(17)</sup>

## **Alfa<sub>2</sub>-agonisti**

I farmaci alfa<sub>2</sub>-agonisti sono potenti sedativi e miorilassanti con moderata azione analgesica e rappresentano farmaci insostituibili nella pratica clinica veterinaria.

È noto da tempo che gli alfa<sub>2</sub>-agonisti non dovrebbero essere impiegati in corso di gestazione in quanto, a causa della loro possibile interazione anche con i recettori alfa<sub>1</sub>, causano contrazione uterina che potrebbe indurre parti prematuri o addirittura aborto. La *medetomidina* sembra comunque avere una minore influenza a livello della muscolatura uterina rispetto agli altri alfa<sub>2</sub>-agonisti, in virtù probabilmente della sua maggiore selettività verso i recettori alfa<sub>2</sub>. È stato infatti dimostrato che la medetomidina, anche a dosaggi elevati (20 µg/kg EV) ha scarsa influenza sulla contrattilità uterina della cagna a fine

gestazione, e riduce l'attività elettrica dell'utero gravido. Aumentando i dosaggi fino a 40 e 60 µg/kg, è stato evidenziato un sensibile aumento dell'attività contrattile uterina per circa 7-8 minuti, con un graduale e lento ritorno alle condizioni iniziali dopo 40-50 minuti. Nonostante questi effetti sulla muscolatura dell'utero gravido, nessun caso di aborto è stato osservato in questo studio, mentre gli effetti di contrazione post-partum sono risultati evidenti per tutti i dosaggi impiegati.<sup>(13)</sup>

Secondo gli autori, la medetomidina, impiegata nelle gestanti a dosaggi molto bassi (1-3 µg/kg EV o IM), non dà luogo ad effetti negativi sul proseguo della gravidanza. A questi bassi dosaggi la medetomidina risulta essere un discreto sedativo e un blando miorilassante, mentre gli effetti analgesici sono irrisori e, quindi, non sovrapponibili a quelli degli oppiacei.

Il nuovo alfa<sub>2</sub>-agonista *dexmedetomidina* (isomero destrogiro della medetomidina) potrebbe avere un ruolo importante nella gestione del dolore in animali gestanti. Questa nuova molecola ha una affinità di legame ancora più bassa per i recettori alfa<sub>1</sub> (affinità pari a 692 contro 1318 della medetomidina) con effetti benefici in termini di ridotta attività della muscolatura uterina. Al momento non ci sono studi in merito al suo impiego nella fasi di gestazione degli animali.

Un effetto collaterale nell'impiego degli alfa<sub>2</sub>-agonisti è il vomito, che però raramente si verifica ai dosaggi precedentemente riportati.

E' consigliabile non impiegare la medetomidina in associazione agli oppiacei, in quanto in seguito alla loro associazione potrebbe verificarsi una grave bradicardia materna che potrebbe alterare la corretta circolazione e perfusione placentare.

Il grande vantaggio nell'impiego in sicurezza degli alfa<sub>2</sub>-agonisti risiede nella possibilità di impiegare un antagonista specifico.

## **Anestetici locali**

Gli anestetici locali possono essere impiegati ai dosaggi clinici consigliati con una certa sicurezza anche nei pazienti gravidi, rappresentando i farmaci di prima scelta nell'ambito del protocollo anestesiológico in corso di parto cesareo. Per contro, se la somministrazione degli anestetici locali è incorretta (es. somministrazione intravascolare accidentale a dosaggi elevati), gli effetti ipotensivi che ne conseguono possono determinare marcata riduzione della circolazione utero-placentare e ipotonia uterina.<sup>(3)</sup>

La *lidocaina*, che tra gli anestetici locali risulta essere il farmaco di uso più comune nella pratica veterinaria, è stata usata per decenni in medicina umana in virtù della sua breve latenza d'azione (10-15'), della sua media durata (60-120') e della sua elevata sicurezza.

Studi volti a misurare il rapporto tra la concentrazione della lidocaina presente nella vena ombelicale e quella del sangue materno (VO/M) hanno dimostrato che esso è più elevato rispetto a quello presentato dagli altri anestetici locali, a dimostrazione del rapido (circa 2-3 minuti) e cospicuo passaggio transplacentare del farmaco. Peraltro, tale farmaco potrebbe subire effetti di accumulo in feti in stato di acidosi (feti con compromissione generale), in quanto in ambiente acido si ha una più favorevole ionizzazione del composto basico e una minore capacità del farmaco di fuoriuscire dalle membrane lipidiche fetali ("*ion trapping*"). Fortunatamente non sono stati riportati fenomeni tossici o teratogeni da parte della lidocaina nel feto sano umano e animale.<sup>(3)</sup>

Il limite della lidocaina per il trattamento del dolore nelle gestanti risiede nella sua durata d'azione (60-120' a seconda del dosaggio e della via di somministrazione) e della mancanza di selettività tra fibre sensitive e motorie, che induce uno stato di paralisi motoria temporanea se somministrata per via loco-regionale.

La *bupivacaina* è un anestetico locale caratterizzato da una maggiore durata d'azione e da una maggiore selettività per le terminazioni nervose sensitive rispetto alla lidocaina. La

sua VO/M nell'uomo è inferiore rispetto alla lidocaina, a dimostrazione della maggiore difficoltà di passaggio a livello placentare. Nell'uomo sono stati riportati episodi di tossicità cardiaca acuta nella gestante; pertanto si preferisce impiegare il farmaco a concentrazioni basse (0,25%) e non per anestesia regionale endovenosa.<sup>(2)</sup> Inoltre la bupivacaina anche per via epidurale può generare un blocco simpatico vascolare significativo con conseguente ipotensione.<sup>(9)</sup>

In considerazione di questi aspetti la bupivacaina dovrebbe essere impiegata a bassi dosaggi e basse concentrazioni quando si richieda un'analgesia prolungata, oppure optare per l'isomero levogiro o *levobupivacaina*, meno predisposto rispetto alla bupivacaina a generare tossicità cardiaca. Studi in umana e negli animali hanno infatti dimostrato che la levobupivacaina è meno tossica della soluzione racemica da cui deriva, pertanto al di là dei costi più elevati, questo anestetico locale sembra garantire maggiore sicurezza a parità di durata d'azione.<sup>(3)</sup>

In conclusione, gli anestetici locali, se correttamente impiegati, non hanno effetti depressivi diretti sul neonato e pertanto possono essere impiegati con estrema sicurezza per la gestione del dolore acuto nella gestante.

## **Ketamina**

La *ketamina*, un antagonista del recettore dell'N-metil-D-aspartato (NMDA), è un farmaco in grado di prevenire lo sviluppo della sensibilizzazione centrale imputato al glutammato, ma può risultare utile anche nel ridurre tale sensibilizzazione una volta che si sia instaurata.<sup>(11)</sup>

In infusione a bassi dosaggi (0,2-1,0 mg/kg/h), attraversa rapidamente la placenta e raggiunge il feto sia nell'uomo che negli animali. I dati in letteratura umana o veterinaria circa gli effetti della ketamina ai dosaggi suddetti sulla madre o sul feto sono però piuttosto scarsi.<sup>(17)</sup>

In medicina umana, basse dosi (0,275-1,1 mg/kg EV) di ketamina sono in grado di aumentare le contrazioni uterine, e dosi più elevate (2,2 mg/kg EV) provocano un marcato incremento del tono uterino. L'effetto della ketamina sulla pressione intrauterina varia a seconda dello stadio di gestazione: in pazienti umani a fine gestazione una dose di 2 mg/kg EV di ketamina non sembra aumentare la pressione intrauterina; tuttavia, la stessa dose somministrata a donne all'8<sup>a</sup>-19<sup>a</sup> settimana di gestazione comporta un aumento non solo della pressione intrauterina, ma anche dell'intensità e della frequenza delle contrazioni. Dosaggi più alti risultano in un incremento della pressione sistolica e diastolica materna, mentre dosaggi più bassi non sembrano avere effetti sulla pressione ematica del feto. Sulla base degli effetti della ketamina sul tono e sulle contrazioni uterine, è però possibile ipotizzare la possibilità di insorgenza di aborti, che ne scongiurerebbero l'impiego durante la gravidanza.<sup>(17)</sup>

Quando somministrata a dosi anestetiche in ratti, topi, conigli e cani durante l'organogenesi e in prossimità del parto, non sono stati osservati effetti teratogeni o altri effetti indesiderati. Tuttavia, dosaggi di 2 mg/kg somministrati per via endovenosa prima del parto esitano in una profonda depressione respiratoria e in un incremento del tono muscolare dei neonati alla nascita, mentre dosaggi inferiori (0,25-1,0 mg/kg EV) non risultano associati a tali effetti.<sup>(17)</sup>

Test neurocomportamentali effettuati in bambini neonati hanno mostrato una depressione del sensorio che si perpetuava fino a 2 giorni dopo la somministrazione di ketamina alle madri durante la fase di induzione al parto. Tuttavia, qualora il tempo di induzione dell'anestesia era inferiore ai 10 minuti, le anomalie fetali risultavano notevolmente ridotte.<sup>(17)</sup>



Sulla base di quanto esposto, la somministrazione della molecola per il parto cesareo è sempre e comunque da evitare, e nelle pazienti in gestazione la ketamina a dosi elevate e ripetute non è consigliata.

## **CONCLUSIONI**

Il controllo del dolore non dovrebbe essere precluso a nessun paziente, nemmeno alle gestanti, in quanto la sicurezza di impiego di molti analgesici è tale da garantire elevati margini di tutela della salute sia per la madre che per i feti. Ovviamente è necessario rispettare alcune importanti regole che se seguite possono migliorare di molto l'efficacia e la sicurezza del trattamento.

In linea di massima il trattamento analgesico in corso di gestazione dovrebbe essere attuato solo quando realmente necessario, rispettando i dosaggi terapeutici indicati e evitando qualsiasi trattamento a lungo termine.

Gli analgesici oppiacei rimangono i farmaci più efficaci in questo ambito. Nonostante esistano pochissime segnalazioni in medicina veterinaria, il loro impiego è da considerarsi sicuro specialmente per fentanil, sufentanil, butorfanolo e buprenorfina. Il livello di sicurezza aumenta sensibilmente se si considera che è a disposizione del Veterinario un antagonista specifico (naloxone) degli oppiacei.

Per quanto riguarda i farmaci antinfiammatori non steroidei, i numerosi effetti collaterali legati a questi composti ne limitano l'impiego a somministrazioni singole in seguito ad interventi di parto cesareo.

Gli alfa<sub>2</sub>-agonisti sono farmaci di comune impiego nella pratica clinica, ma dovrebbero essere impiegate solo alcune molecole e a bassi dosaggi (1-3 µg/kg EV o IM). È comunque da sottolineare che a questi bassi dosaggi l'effetto analgesico è minimo o nullo. Così come avviene per gli oppiacei, la possibilità di antagonizzare completamente gli effetti della medetomidina risulta un significativo vantaggio nell'impiego di questa molecola.

Gli anestetici locali sono in assoluto i farmaci più efficaci nel blocco della trasmissione algica; il loro impiego nelle gestanti è peraltro sicuro, tanto che sono i farmaci di prima scelta in corso di parto cesareo sia nell'uomo che negli animali. Purtroppo il loro utilizzo è limitato solo ad alcune condizioni algiche acute che possano prevedere un impiego locale, tronculare o loco-regionale dei farmaci.

In tabella 1 è riportata una indicazione di massima circa i dosaggi di oppioidi, tramadolo e alfa<sub>2</sub> agonisti da impiegare in cani e gatti in gestazione. I dosaggi indicati sono quelli raccomandati per animali non gravidi e sono riportati soltanto come guida, andando adattati agli animali gravidi a seconda del peso magro (non gravidico). Si ricorda che la titolazione ad effetto rappresenta il metodo più prudente di dosaggio.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Alano M.A., Ngougma E., Ostrea E.M. et al.: Analysis of non-steroidal anti-inflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*, 2001, 107, 519–523.
2. Albright G.A.: Cardiac arrest following regional anesthesia with lidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*, 1979, 514, 285-287.
3. Birnbach D.: Anesthesia for Obstetrics. In: *Miller's Anesthesia*, 6<sup>a</sup> edizione, 2004, Miller Ed.
4. Cooper J., Jauniaux E., Gulbis B. et al.: Placental transfer of fentanyl in early human pregnancy and its detection in fetal brain. *British Journal of Anaesthesia*, 1999, 82, 929–931.

5. Cuzzolin L., Cere M.D., Fanos V.: NSAID-induced nephrotoxicity from the fetus to the child. *Drug Safety*, 2001, 241, 9–18.
6. Dubois R.N., Abramson S.B., Crofford L. et al.: Cyclooxygenase in biology and disease. *The FASEB Journal*, 1998; 12, 1063–1073.
7. Ericson A., Kallen B.A.J.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reproductive Toxicology*, 2001, 15, 371–375.
8. Fischer G., Rolley J.E., Eder H. et al.: Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine. *Addiction*, 2000, 95, 239–244.
9. Franquelo C., Toledo A., Manubens J. et al.: Bupivacaine disposition and pharmacologic effects after intravenous and epidural administrations in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 1995, 56, 1087-91.
10. Fujinaga M., Stevenson J.B., Mazze R.I.: Reproductive and teratogenic effects of fentanyl in Sprague-Dawley rats. *Teratology*, 1986, 34, 51-57
11. Grant D.: Other analgesic drugs. In: Grant D.: *Pain management in small animals*, Elsevier ed., 2006, 191-216
12. Harris R.C.: Cyclooxygenase-2 in the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2000, 11, 2387–2394.
13. Jedruch J., Gajewski Z., Ratajska-Michalczak K.: Uterine motor responses to an alpha 2-adrenergic agonist medetomidine hydrochloride in the bitches during the end of gestation and the post-partum period. *Acta Veterinaria Scandinava*, 1989, 85, 129-134.
14. Li D.K., Liu L., Odouli R.: Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *British Medical Journal*, 2003, 327, 368.
15. Loebstein R., Lalkin A., Koren G.: Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clinical Pharmacokinetics*, 1997, 33, 328–343
16. Loftus J.R., Hill H., Cohen S.: Placental transfer and neonatal effects of epidural sufentanil and fentanyl administered with bupivacaine during labor. *Anesthesiology*, 1995, 83, 300–308.
17. Mathews K.A.: Analgesia for the pregnant, lactating and neonatal to pediatric cat and dog. *Journal of veterinary emergency and critical care*, 2005, 15, 273-284
18. Miyoshi H.R., Leckband S.G. Oppioidi analgesici sistemici. In: Bonica J.J.: *Trattamento del dolore*, ed. Delfino, Roma, 2002, 1682-1709
19. Nanovskaya T., Deshmukh S., Brooks M. et al.: Transplacental transfer and metabolism of buprenorphine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2002, 300, 26–33.
20. Nelson M.M., Forfar J.O.: Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. *British Medical Journal*, 1971, 6, 523-7
21. Pascoe P.J.: Perioperative pain management. *Veterinary Clinic of North America: Small Animal Practice*, 2000, 30, 917–932.
22. Philips J.B., Lyrene R.K. Prostaglandins, related compounds and the perinatal pulmonary circulation. *Clinics in Perinatology* 1984, 11, 565–579.
23. Schoenfield A., Bar Y., Merlob P. et al.: NSAIDs: maternal and fetal considerations. *American Journal of Reproductive Immunology*, 1992, 28, 141–147.
24. Shepard T.H.: *Catalog of Teratogenic Agents*. 8th ed., Johns Hopkins University Press, Baltimore, MD, 1995, 420.
25. Trabace L., Cuomo C.: Xenobiotici in utero e sviluppo. *Quaderni della SIF*, 2008, 13, 13-15
26. Van der Veyver I.H.V.D., Moise KJ.: Prostaglandin synthetase inhibitors in pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 1993, 48, 493–502.

27. Ward R.: Maternal–placental–fetal unit: unique problems of pharmacologic study. *Pediatric Clinics of North America*, 1989, 36, 1075–1088
28. Wunsch M.J., Stanard V., Schnoll S.H.: Treatment of pain in pregnancy. *Clinical Journal of Pain*, 2003, 19, 148–155

Tabella 1. Dosaggi dei farmaci sedativi e analgesici di più comune impiego in anestesiologia veterinaria

Farmaco oppioide	Dose (mg/kg, se non specificato altrimenti)	Via di somministrazione	Intervallo di dosaggio (ore, se non specificato altrimenti)
Morfina	Cane 0,1-0,2	EV (solo se eseguita lentamente: 5 min)	1-3
	Cane 0,3-0,5	IM, SC	2-4
	Cane 0,1-0,3 mg/kg/h	EV CRI	8-12
	Cane 0,1-0,2 mg/kg	Epidurale	
	Gatto 0,1-0,2	SC, IM	6-8
	Gatto 0,1-0,2 mg/kg/h	EV CRI	
Meperidina (petidina C)	Cane 3-5	IM, SC (NO EV)	1-2 (Solo per trattamento del dolore acuto di breve durata, no per trattamenti cronici)
	Gatto 3-5	IM, SC (NO EV)	
Fentanyl	Cane 2-4 (mcg/kg)	EV, IM	10-15 min
	Cane 2-20 (mcg/kg/h)	CRI EV	
	Gatto 2-4 (mcg/kg)	EV, IM	10-15 min
	Gatto 2-10 (mcg/kg/h)	EV CRI	
Sufentanil	Cane 0,5-1 (mcg/kg)	EV, IM	20-30 min
	Cane 0,1-1 (mcg/kg/h)	EV CRI	
	Cane 2-4 (mcg/kg)	Epidurale	6-8
	Gatto 0,5-1 (mcg/kg)	IM, EV	20-30 min
Gatto 0,1-0,5 (mcg/kg/h)	CRI EV		
Metadone	Cane 0,1-0,4	IM, SC, EV	2-4
	Gatto 0,1-0,2	IM, SC, EV	3-5
Butorfanolo	Cane 0,1-0,4	EV, IM, SC	1-2
	Gatto 0,1-0,4	EV, IM, SC	1-2
Buprenorfina	Cane 10-15 (mcg/kg)	EV, IM	6-8
	Gatto 10-15 (mcg/kg)	EV, IM	8-12
Tramadolo	Cane 0,2-0,4	EV, IM, PO	6-8
	Gatto 0,2-0,4	EV, IM, PO	6-8
Medetomidina	Cane 3-5 1-3	IM, SC EV	1-2 1
	Gatto 10-20 5-8	IM, SC EV	1-2 1
Dexmedetomidina	Cane 1-3 0,5-2	IM, SC EV	1-2 1
	Gatto 5-10 3-6	IM, SC EV	1-2 1

CRI: infusione continua; EV: endovena; PO: per os; IM: intramuscolare