

**USO COMBINATO DI CARPROFEN-SUFENTANIL-ISOFUORANO (CSI) vs
SUFENTANIL-ISOFUORANO (SI) IN CANI SOTTOPOSTI A TPLO: CONSIDERAZIONI
PRELIMINARI**

**Bufalari A. DMV PhD, Zingaretti G. DMV, Adami C. DMV, Angeli DMV, Arcelli R. DMV, Di
Meo A. DMV.**

Parole chiave: analgesia preventiva, oppiacei, cane, fans, sufentanil, carprofen

Key words: preemptive analgesia, opioids, dog, nsaid, sufentanil, carprofen

SUMMARY The aim of this study was to evaluate the effect of pre-operative use of carprofen on the quality of intra-operative and post-operative analgesia, during sufentanil and isoflurane anaesthesia for Tibial Plateau Levelling Osteotomy (TPLO) surgery. Eight dogs were randomly divided in two groups, treated respectively with and without pre-operative carprofen; in each group, rate of sufentanil infusion was adjusted according to modifications of clinical and cardiovascular parameters, while isoflurane was kept at 1,4 % of ET ISO. Pre-operative use of carprofen showed no differences regarding sufentanil infusion rate, but improved the quality and duration of recovery between the two groups. However, carprofen alone could not be sufficient to maintain an adequate level of postoperative analgesia in dogs undergoing to TPLO surgery

INTRODUZIONE: La terapia del dolore assume un ruolo di rilievo sempre maggiore nella clinica dei piccoli animali e, rispetto al passato, c'è una maggiore sensibilizzazione verso la ricerca di nuovi analgesici e differenti modalità operative per il controllo del dolore perioperatorio (3, 5, 6, 12). In particolar modo, si tende oggi a dare grande importanza al concetto di analgesia preventiva il cui obiettivo è quello di modulare e di attenuare lo stato di ipersensibilità centrale e periferica che si scatena in seguito ad un danno tissutale (19). I dati clinici riportati da vari autori, indicano che l'analgesia preventiva è in grado di fornire un valido aiuto per il controllo del dolore riducendo il fabbisogno di analgesici tradizionali durante la fase postoperatoria (4, 7, 9, 10, 15). Tra i farmaci maggiormente impiegati a questo scopo possiamo includere gli oppiacei e i FANS (16, 17). Questi ultimi, al di là dei potenziali effetti collaterali oramai noti, offrono diversi vantaggi rispetto agli stupefacenti in quanto non soggiacciono a particolari norme di detenzione, hanno spesso un'azione più prolungata a parità d'azione e, infine, agiscono anche come modulatori della flogosi post-operatoria riducendo la quota dei mediatori dell'infiammazione (1, 6, 10).

L'obiettivo del presente studio è di valutare se il carprofen (somministrato prima dell'insulto iatrogeno) sia in grado di modificare il dosaggio dell'analgesico (sufentanil) nella fase intraoperatoria e di migliorare la qualità del risveglio in cani sottoposti ad una stimolazione algica presumibilmente di analoga intensità.

MATERIALI E METODI: L'indagine è stata condotta su 12 cani di età e razza diversa (cfr tabella 1), sottoposti al medesimo intervento chirurgico (Osteotomia Livellante del Piatto Tibiale, TPLO) presso la Sezione di Chirurgia e Radiodiagnostica della Facoltà di Medicina Veterinaria di Perugia. La procedura anestesiológica è stata autorizzata dai proprietari degli animali oggetto dello studio mediante consenso informato. I pazienti sono stati oggetto di analisi ematochimiche, emocromocitometriche e visita clinica pre-anestesiológica, che ha consentito di classificarli tutti come pazienti ASA II. Sono stati esclusi dallo studio i cani che negli ultimi 14 giorni erano stati trattati con FANS o corticosteroidi oppure avevano subito un'infiltrazione locale dell'articolazione interessata nei precedenti 3 mesi. Ad un primo gruppo di 4 soggetti scelti in maniera casuale (gruppo CSI), è stato somministrato carprofen (Rimadyl[®], 50 mg/ml) al dosaggio di 4 mg/kg per via sottocutanea 30 minuti prima della premedicazione con sufentanil (Fentatienil[®] 50 µg/ml) (0,5 µg/kg IV in 180 secondi), mentre nel secondo gruppo si è proceduto solo alla somministrazione dell'oppiaceo alla stessa dose. Dopo 15 minuti dalla premedicazione, in tutti i soggetti si è proceduto all'induzione dell'anestesia generale mediante propofol (Rapinivet[®] 10 mg/ml) somministrato ad una velocità di 30-40 secondi e, una volta raggiunto un adeguato livello di anestesia, all'intubazione orotracheale. I pazienti sono stati ventilati meccanicamente (Soxil, Jolly Tronic 2) con frequenza respiratoria di 8-10 atti al minuto, volume tidale di 10-12 ml/kg e limite di pressione impostato tra 10-12 cm H₂O, al fine di mantenere costante la ET CO₂ (35-45 mmHg) per non generare variabilità cardiocircolatoria, e mantenuti in anestesia generale con ossigeno e isoflurano (Isoflo[®]) ad una concentrazione di fine espirazione dell'alogenato (ET ISO) pari a 1,4% (Capnomac Ultima). In tutti i soggetti l'infusione endovenosa di sufentanil è stata eseguita mediante pompa (Braun Perfusor compact), partendo da un dosaggio base di 0,5 µg/kg/h, IV in accordo con i dati precedentemente

pubblicati (2). Il dosaggio di partenza, in entrambi i gruppi, è stato poi variato in funzione delle necessità analgesiche del singolo paziente tenendo in considerazione la variazione dei parametri clinici e cardiovascolari. La preparazione del paziente (tricotomia, disinfezione della parte, applicazione dei teli chirurgici), effettuata tra l'inizio dell'anestesia inalatoria e l'inizio della procedura chirurgica (applicazione delle pinze Backhaus sulla cute), ha richiesto circa 30 minuti, durante i quali si è provveduto a stabilizzare il livello di anestesia. La somministrazione di sufentanil è stata interrotta al termine della sintesi cutanea. L'intervento chirurgico ha avuto una durata media di 132 minuti (range da 84 a 180 minuti) e in tutti i casi, al termine della procedura chirurgica, si è provveduto ad applicare un bendaggio leggero all'arto interessato e ad eseguire gli esami radiografici nelle due proiezioni standard. Con il termine fine anestesia si è indicato il momento dell'estubazione del soggetto. La qualità di sedazione, induzione e risveglio immediato è stata valutata tramite attribuzione di un punteggio in scala decrescente da 0 a 4 (cfr tabella 2). Infine, tutti i cani sono stati sottoposti ad una valutazione del dolore post-operatorio basata sulla scala numerico descrittiva di Hellyer and Gaynor (1998) (8) (cfr tabella 3). Qualora fosse stato rilevato un valore complessivo superiore a 15, il protocollo ha previsto un trattamento con buprenorfina (10 µg/kg IV) da sola o in associazione a medetomidina al dosaggio di 3 µg/kg IV, nel caso di episodi di disforia postoperatoria imputabili all'oppiaceo. Al fine di standardizzare il metodo, tutte le procedure anestesilogiche sono state eseguite dai medesimi operatori che sono rimasti all'oscuro del gruppo di appartenenza dell'animale sottoposto ad anestesia per tutta la durata della procedura. Per questo motivo non è stato necessario effettuare la somministrazione di un placebo al gruppo SI, 30 minuti prima della premedicazione.

Tabella 1: Segnalamento

GRUPPO	SOGGETTO	RAZZA	ETÀ	PESO (kg)	SESSO
SI	CANE 1	DOGUE DE BORDEAUX	3,5 A	45	M
	CANE 2	LABRADOR	1 A	31	M
	CANE 3	SEGUGIO	7 A	20	M
	CANE 4	BOXER	1 A	30	M
	CANE 5	LABRADOR	6 A	32	F
	CANE 6	CORSO	4,5 A	53	F
CSI	CANE 7	LABRADOR	1,3 A	39	M
	CANE 8	METICCIO	7 A	38	M
	CANE 9	DOGUE DE BORDEAUX	6 A	43	F
	CANE 10	CORSO	6 A	60	F
	CANE 11	LABRADOR	2 A	28	M
	CANE 12	TERRANOVA	1,5 A	58	M

Tabella 2: Metodo di valutazione della qualità di sedazione, induzione e risveglio immediato.

PUNTEGGIO	SEDAZIONE
0	Graduale, calmo, sta in decubito tranquillo
1	Decubito tranquillo ma con affanno e tremori
2	E' in decubito ma è agitato con affanno e tremori
3	Vocalizza, è inquieto, cammina barcollando, si lamenta, è inconsolabile
4	Sedazione inaccettabile
PUNTEGGIO	INDUZIONE
0	Calmo, tranquillo, facile e rapida l'intubazione
1	Calmo, alcuni tremori o scuotimenti, rapida l'intubazione
2	Rigidità muscolare, tremori o scuotimenti, intubazione ritardata
3	Opistotono, tremori, vocalizzazioni, difficoltà ad incubare
4	Induzione inaccettabile
PUNTEGGIO	RISVEGLIO
0	Graduale, calmo e tranquillo, veloce, sembra in una condizione di benessere
1	Graduale, lento, moderata irrequietezza
2	Si lamenta, è agitato, alcuni pedalamenti o tremori
3	Vocalizza, è irrequieto, pedalamenti, minzione e/o defecazione
4	Risveglio inaccettabile

Tabella 3: Sistema di valutazione soggettiva del dolore: scala multiparametrica di Hellyer PW, (1998)

CATEGORIA	PUNTEGGIO	OSSERVAZIONI
Benessere	0	Dorme o è calmo
	1	Sveglio, interessato all'ambiente circostante
	2	Lieve agitazione; depresso e non interessato all'ambiente circostante
	3	Moderata agitazione; irrequietezza e disagio
	4	Irrequietezza estrema, il soggetto si dimena
Movimento	0	Normale
	1	Frequenti cambi di posizione o riluttanza al movimento
	2	Il soggetto si dimena
Comportamento (non provocato)	0	Normale
	1	Si discosta di poco dal normale
	2	Lievemente al di fuori della norma; lieve ottundimento del sensorio e disinteresse per l'ambiente circostante
	3	Al di fuori della norma; irrequietezza, vocalizzazioni, autotraumatismi; sguardo rivolto verso il fondo della gabbia
Comportamento interattivo	0	Normale
	1	Si sottrae alla palpazione della ferita chirurgica, guarda la ferita
	2	Si lamenta alla palpazione della ferita; lieve irrequietezza; riluttante al movimento ma si muove se forzato
	3	Violente reazioni agli stimoli, vocalizza anche se non toccato; nervoso, ringhia o soffia se avvicinato; irrequieto o riluttante al movimento, anche se forzato.
Vocalizzazioni	0	Silenzioso
	1	Piange ma smette se viene accarezzato o se gli si parla con voce calma
	2	Pianto o lamento intermittente; non risponde alla voce e alle carezze
	3	Emette un rumore continuo inusuale per l'animale
Frequenza cardiaca	0	0-15% in più rispetto al valore preoperatorio
	1	16-29% in più rispetto al valore preoperatorio
	2	30-45% in più rispetto al valore preoperatorio
	3	>45% in più rispetto al valore preoperatorio
Frequenza respiratoria	1	0-15% in più rispetto al valore preoperatorio
	2	30-45% in più rispetto al valore preoperatorio
	3	>45% in più rispetto al valore preoperatorio
TOTALE (0-24)		

Tabella 4: Minuti entro i quali è stata somministrata Buprenorfina (B) (10 µg/kg IV) e/o Medetomidina (M) (3 µg/kg IV) nei gruppi SI e CSI

GRUPPO SI	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
CANE 1	BM									B		
CANE 2				B								
CANE 3		B		B								
CANE 4	BM											
CANE 5		BM										
CANE 6	BM					B						
GRUPPO CSI	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
CANE 7	BM											
CANE 9	BM											
CANE 11		B										

RISULTATI: Per motivi tecnici legati a fattori casuali quali malfunzionamento della pompa ad infusione (1 caso), perdita temporanea di connessione tra agocannula e deflussore della pompa (1 caso), problemi tecnici operatori (1 caso), erroneo calcolo del dosaggio di sufentanil in infusione (1 caso), è stato necessario escludere 4 soggetti dallo studio, riducendo la casistica totale a 8 casi. L'analisi statistica dei dati, condotta tramite T test per dati ripetuti con livello di significatività $p < 0,05$, non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due gruppi in esame in relazione alla stabilità dei parametri cardiovascolari (cfr grafico 1). Analogamente, il confronto dei dosaggi di propofol (mg/kg, IV) (SI: 3,8 +/- 1,6; CSI: 4,1 +/- 1,9) (cfr grafico 4) e di sufentanil (µg/kg/h, IV) (SI: 0,53 +/- 0,24; CSI: 0,44 +/- 0,31) impiegati (cfr grafici 3), nonché della qualità di sedazione e risveglio immediato (cfr grafico 5), non ha evidenziato differenze significative ($p > 0,05$).

In relazione alla qualità di induzione (SI: 2,25 +/- 1,5; CSI 0,85 +/- 0,5), e del risveglio a 30 minuti dalla fine dell'anestesia (SI: 16,3 +/- 3,6; CSI 9,3 +/- 5,7), 1 ora (SI: 13,7 +/- 5,1; CSI: 8,3 +/- 5,5), 2 ore (SI: 13,5 +/- 4,7; CSI: 5,3 +/- 2,6), 3 ore (S: 10 +/- 3,7; CSI: 6 +/- 2,6) e 5 ore (SI: 11,3 +/- 1,7, CSI: 7,5 +/- 2), il gruppo CSI ha evidenziato un punteggio statisticamente più favorevole rispetto al gruppo SI. A 4 e 6 ore dalla fine dell'anestesia, i due gruppi non hanno evidenziato differenze statisticamente significative. Inoltre, a tutti i cani del gruppo SI, e a 3 cani del gruppo CSI, sono state somministrate buprenorfina con o senza medetomidina come supporto analgesico (cfr tabella 4). Nel caso del gruppo SI, in 2 cani è stato necessario ripetere la somministrazione di buprenorfina al fine di abbassare il punteggio della scala multiparametrica. Infatti, l'intervento farmacologico ha modificato in modo sostanziale il punteggio in entrambi i gruppi. Il bendaggio leggero postoperatorio effettuato in entrambi i gruppi di cani e imposto dalla procedura chirurgica, ha parzialmente falsato la procedura di valutazione del dolore mediante palpazione della parte, rendendo tale metodica meno sensibile.

Grafico 1: Frequenza cardiaca (battiti/min)

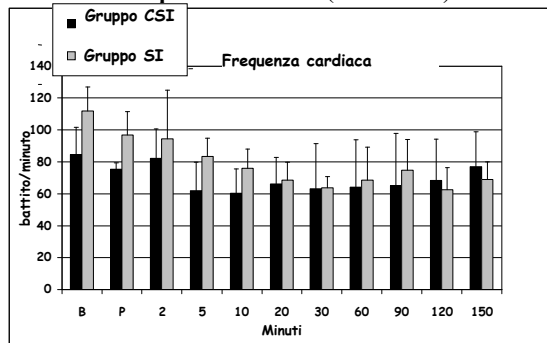


Grafico 2: Pressione arteriosa media (mmHg)

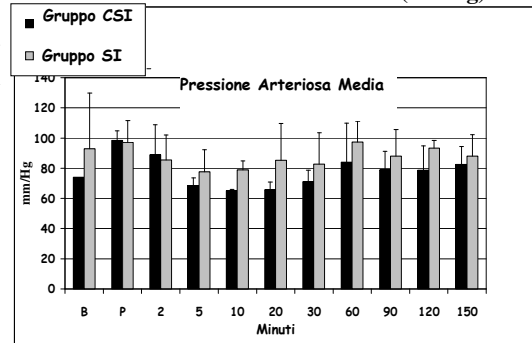


Grafico 3: Dose sufentanil (µg/kg/h, IV)

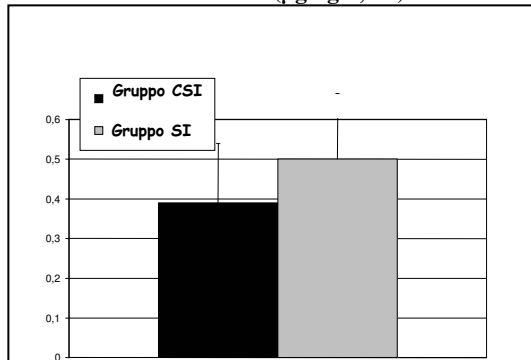


Grafico 4: Dose propofol (mg/kg, IV)

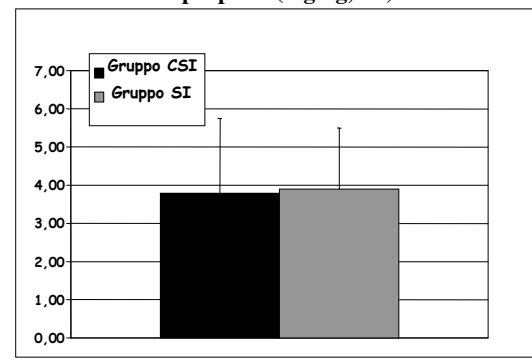


Grafico 5: Qualità di sedazione, induzione e risveglio;

* statisticamente significativo rispetto a SI

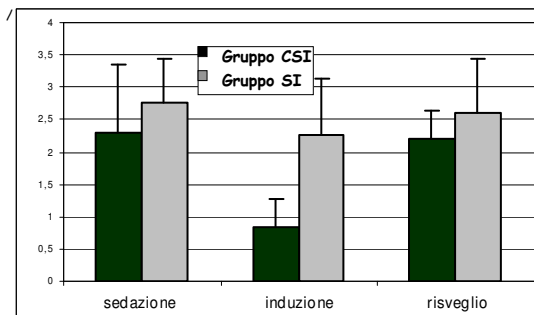
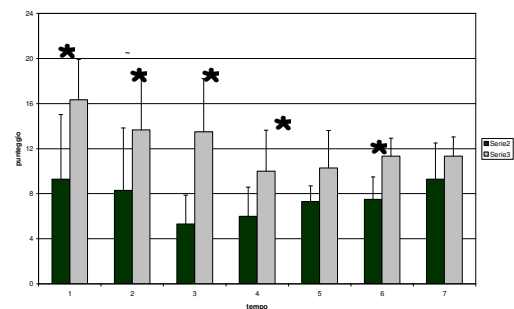


Grafico 6: Qualità del dolore postoperatorio; *

* statisticamente significativo rispetto a SI; # statisticamente significativo rispetto a CSI



DISCUSSIONE: Il protocollo anestesilogico scelto per questo studio non ha previsto l'impiego di alcun agente sedativo da associare al sufentanil nella fase di premedicazione al fine di non alterare le risposte cardiovascolari e respiratorie durante la fase anestetica e postoperatoria. Il confronto diretto

dei parametri cardiovascolari consente di affermare che la somministrazione di carprofen nel periodo preoperatorio non modifica negativamente la stabilità della pressione arteriosa media e della frequenza cardiaca durante l'anestesia con sufentanil e isoflurano, che sono rimaste su valori ritenuti sempre compatibili con una corretta gestione anestetica e paragonabili ai valori riportati in letteratura (1, 13, 14). Riguardo alla valutazione della qualità della premedicazione e del risveglio immediato, il confronto tra i due gruppi non ha evidenziato differenze significative; tuttavia, in relazione al parametro qualità dell'induzione, il miglior punteggio ottenuto dal gruppo CSI è verosimilmente espressione del fatto che in due soggetti appartenenti al gruppo SI, si sono avute complicazioni caratterizzate da opistotono e tremori, che hanno determinato una diminuzione del punteggio in questo ultimo gruppo; questo fatto, considerando anche l'esiguità della casistica, ha condizionato l'esito dell'analisi statistica. Si ritiene, pertanto, che il peggior punteggio di induzione conseguito dal gruppo SI sia puramente casuale e probabilmente da imputare agli effetti del propofol (18). Al di là di questi episodi, in entrambi i gruppi non sono stati riscontrati altri effetti collaterali nel periodo perioperatorio e postoperatorio. In merito ai dosaggi di sufentanil impiegati, sebbene nel gruppo CSI sia stata impiegata una dose inferiore rispetto al gruppo SI, tale differenza non è risultata statisticamente significativa. Tutti i pazienti esaminati presentavano lesioni sub-acute o croniche a carico dell'articolazione del ginocchio; di conseguenza è possibile supporre che il processo di sensibilizzazione periferico e centrale fosse già in atto al momento dell'intervento chirurgico. Al riguardo, va precisato che nei cani oggetto di questo studio è verosimile che l'azione antinfiammatoria/analgesica preventiva del carprofen possa essere stata incompleta o solo parzialmente efficace nel modulare la flogosi tissutale periferica e la sensibilizzazione centrale in presenza di nuovi insulti nocicettivi legati alla procedura chirurgica. Ai fini di questo studio sono stati scelti soggetti sottoposti a TPLO; questo perché, considerando la standardizzazione della procedura e il fatto che ad eseguire l'intervento fosse sempre la stessa equipe chirurgica, è possibile supporre che gli insulti iatrogeni fossero di analoga intensità. Riguardo la variabile qualità del risveglio a 30 minuti, 1, 2, 3, 4, e 5 e 6 ore dopo la fine dell'anestesia, dai risultati ottenuti dall'analisi statistica si evince che il gruppo CSI ha mostrato un risveglio qualitativamente migliore rispetto al gruppo SI fino a 5 ore dopo l'intervento chirurgico. Il fatto che dall'analisi dei dati raccolti a 4 e 6 ore emerga un punteggio simile tra i due gruppi, può essere interpretato come conseguenza dell'effetto farmacologico di altre molecole impiegate; va infatti precisato che, in tutti i soggetti del gruppo SI, a causa del risveglio più o meno agitato e dell'inadeguatezza dell'analgesia è stato necessario procedere, dopo un intervallo di tempo variabile da 30 a 360 minuti dal termine dell'anestesia, alla somministrazione di buprenorfina con o senza medetomidina e che in due casi è stata ripetuta la somministrazione di buprenorfina al fine di mantenere il punteggio della scala multiparametrica al di sotto di 15 (cfr tabella 4). Tale supplemento analgesico, in base al punteggio acquisito, è stato attuato anche in 3 dei pazienti appartenenti al gruppo CSI (30 minuti dalla fine dell'anestesia), senza però necessità di integrare il trattamento farmacologico nelle ore successive a dimostrazione di un effetto analgesico più prolungato rispetto al gruppo SI (cfr tabella 4).

CONCLUSIONI: Nonostante le limitazioni legate al fatto di disporre di una ridotta casistica, dal presente studio clinico è possibile evincere che il carprofen, somministrato per via sottocutanea prima della chirurgia non consente di ridurre in modo significativo il dosaggio di sufentanil durante la procedura anestetica. Per ciò che concerne la gestione del dolore postoperatorio in cani sottoposti a intervento di TPLO, possiamo affermare che il carprofen può significativamente migliorare la qualità del risveglio (in termini di profondità e durata dell'analgesia) nelle prime 6 ore da noi valutate, nonostante sia stato necessario attuare la somministrazione di buprenorfina/medetomidina in 2 casi al fine di aumentare il livello di analgesia. Pertanto, il carprofen impiegato come unico analgesico nella fase preoperatoria potrebbe non essere sufficiente a controllare il dolore postoperatorio in cani sottoposti a chirurgie ortopediche maggiori, ma, in associazione ad altri analgesici, consente un risveglio migliore e un'analgesia postoperatoria più prolungata rispetto al gruppo di cani che non sono stati trattati con il FANS.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Al-Gizawiy MM, Rudè EP, (2004). Comparison of preoperative carprofen and postoperative butorphanol as postsurgical analgesics in cats undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anesth Analg*; 31; 164-174.

- 2) Bufalari A, Nannarone S, Adami C, Di Meo A, (2005). Fentanyl or sufentanil continuous infusion during isoflurane anesthesia in dogs: clinical experiences. Proceedings AVA Spring Meeting Rimini, 82.
- 3) Campanile D, Valastro C, Di Bello A, Crovace A, (2003). Analgesia perioperatoria con meloxicam nel cane. Atti SICV, 31-37.
- 4) Cullino I, Mauthe Von Degerfeld M, (2003). Pre-emptive analgesia. Carprofene vs butorfanolo: valutazione clinica intraoperatoria in cani sottoposti a chirurgia ortopedica. Esperienze personali. Atti SICV, 92-96.
- 5) Cullino I, Mauthe Von Degerfeld M, (2002). Valutazione clinica di differenti FANS (carprofene, Meloxicam, flunixin meglumina) in cani sottoposti a chirurgia ortopedica. Esperienze personali. Atti SICV, 53-56.
- 6) Fonda D, (1999). Effetto analgesico postanestetico dopo impiego pre- e post-operatorio di carprofene nel gatto. Atti SICV, 313-320.
- 7) Grisneaux E, Pibarot P, Dupuis J, et al., (1999). Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. J Am Vet Assoc; 215: 1105-1110.
- 8) Hellyer PW, Gaynor JS, (1998). Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian, 20: 140-153.
- 9) Lascelles BD, Cripps PJ, Jones A, et al., (1998). Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. Vet Surg; 27: 568-582.
- 10) Lascelles BD, Butterworth SJ, Waterman AE, (1994). Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. Vet Rec; 187-191.
- 11) Leece EA, Brearley JC, Harding EF, (2005). Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. Vet Anesth Analg; 32; 184-192
- 12) Menafro A, Esca S, D'Avino L, Zilberstein L, Vesce G, (2003). Indagine comparativa tra diversi protocolli analgesici nella chirurgia del cane. Atti SICV, 66-71.
- 13) Mendes GM, Selmi AL, (2003). Use of a combination of propofol and fentanyl, alfentanil, or sufentanil for total intravenous anesthesia in cats. J Am Vet Med Assoc, 223 (11): 1608-1613.
- 14) Monk JP, Beresford R, Ward A, (1988). Sufentanil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. Drugs 36, 286-313.
- 15) Nolan A, Reid J, (1993). Comparison of postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and papaveretum in the dog. Vet Rec; 133: 240-242.
- 16) Nolan A.M., Flecknell P, et al., (2000). Pharmacology of analgesic drugs. In: Pain Management in Animals, 21-34.
- 17) Pascoe PJ, (2000). Opioid analgesics. Vet Clin North Am 30, 757-772.
- 18) Smith JA, Gaynor JA, Bednarski RM, Muir WW, (1993). Adverse effects of administration of propofol with various preanaesthetic regimens in dog. J Am Vet Med Assoc 202: 1111-1115.
- 19) Woolf CJ, (1983). Evidence for a central component of post injury pain hypersensitivity. Nature; 308: 386-388.