

**MORFINA vs SUFENTANIL PER L'ANALGESIA EPIDURALE NEL CANE
MORPHINE vs SUFENTANIL FOR EPIDURAL ANALGESIA IN THE DOG**

Bufalari A. PhD, Maggio C., Bordoni T., Corsi R., Arcelli R., Di Meo A.

Parole chiave: epidurale, analgesia, morfina, sufentanil, cane.

Key words: epidural, analgesia, morphine, sufentanil, dog.

SUMMARY Two groups of dogs, who underwent surgery for Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO) in general anaesthesia with a mixture of isoflurane in oxygen, received an epidural bolus of morphine or sufentanil. Cardiorespiratory effects during surgery, awakening's quality and post-operative analgesia were assessed. Results indicated that both drugs provided a good level of analgesia during surgery and for 6 hours postoperative. Despite of a severe bradycardia immediately after epidural administration, sufentanil granted more rapid onset of analgesia, significant spare effect of isoflurane and more rapid recovery from sedation compared to morphine group.

INTRODUZIONE: L'efficacia dell'analgesia dipende da una adeguata anestesia bilanciata, ovvero dalla somministrazione della corretta combinazione di farmaci per la via più idonea. La somministrazione di farmaci nello spazio epidurale è una tecnica sicura, per la riduzione degli effetti collaterali rispetto alla loro somministrazione sistemica, efficace, per l'elevato grado di analgesia segmentale, e di lunga durata. Esistono scarse informazioni sull'utilizzo del sufentanil per l'analgesia epidurale nel cane, e, sempre in questa specie, non esistono confronti diretti tra questo farmaco e la morfina, che ancora oggi è l'oppiaceo più frequentemente somministrato per tale via. Scopo del lavoro è stato quello di effettuare una valutazione comparativa tra sufentanil e morfina per via epidurale in cani sottoposti a Osteotomia di Livellamento del Piatto Tibiale (TPLO).

MATERIALI E METODI:

Per questo studio sono stati selezionati 12 cani riferiti presso la Sezione di Clinica Chirurgica della Facoltà di Medicina Veterinaria di Perugia, per essere sottoposti a TPLO. La procedura anestesiológica è stata autorizzata dai proprietari degli animali mediante consenso informato. I pazienti, 2 o 3 giorni prima della procedura chirurgica, sono stati oggetto di analisi ematochimiche, emocromocitometriche e visita clinica preanestesiológica, che ha consentito di classificarli tutti come pazienti ASA II. Gli animali sono stati divisi in maniera casuale in 2 gruppi, di 6 soggetti ciascuno. L'anestesista, all'oscuro del tipo di farmaco da somministrare a ciascun animale durante l'analgesia epidurale, ha avuto il compito di valutare il piano anestetico, la risposta dell'animale alla stimolazione nocicettiva chirurgica e il grado di analgesia durante le 6 ore successive alla conclusione dell'anestesia. L'inizio del protocollo anestetico ha previsto la raccolta dei valori basali (Basale) di ogni animale (temperatura, polso e respiro), a cui è seguita la somministrazione di 10 µg/kg di acepromazina (Prequillan®, 0,1 mg/ml; Fatro S.p.A) per via intramuscolare al fine di consentire le manualità di base per un approccio adeguato anche in animali di difficile gestione. A 20 minuti dalla somministrazione di acepromazina, è stato posizionato un catetere venoso da 20-Gauge e 32 mm (Jelco®; Medex Medical L.t.d) nella vena brachicefalica, in modo da iniziare l'infusione (10 ml/kg/h) di ringer lattato (Galenica Senese S.p.A), che è poi stata mantenuta per tutta la procedura chirurgica. A 35' dalla premedicazione è stato inoculato propofol ad effetto (in circa 30-40 secondi) (Propofol IBI®, 10 mg/ml; IBI S.p.A.), fino a raggiungere un adeguato livello di anestesia e consentire, quindi, l'intubazione oro-tracheale del paziente. Dopo il corretto posizionamento del tracheotubo, l'anestesia è stata mantenuta con isofluorano (IsoFlo®; Esteve s.r.l.) vaporizzato (vaporizzatore Penlon PPVS, Penlon Limited) in ossigeno attraverso un circuito semichiuso, con un flusso di gas freschi impostato a 30 ml/kg/min. L'isofluorano di fine

espirazione (ET_{ISO}) è stato portato e poi mantenuto su un valore pari a 1,4 %. In presenza di depressione respiratoria (apnea transitoria o $ET_{CO_2} > 55$ mmHg), i soggetti sono stati sottoposti a ventilazione a pressione positiva intermittente (6 atti respiratori/minuto). Prima di iniziare con la procedura epidurale è stato concesso a tutti gli animali di raggiungere la programmata ET_{ISO} e, quindi, uno stazionario piano anestesiológico. Durante questa fase si è provveduto alla preparazione in modo sterile della regione lombosacrale per la puntura epidurale, che è stata effettuata con l'animale in decubito laterale (lo stesso in cui è stato mantenuto per la procedura chirurgica), adottando aghi spinali tipo Quincke da 18-Gouge (Terumo® s.r.l.). Il gruppo che ha ricevuto la somministrazione di morfina (0,1 mg/kg) (Morfina Cloridato, Molteni farmaceutici s.r.l.) è stato denominato Gruppo MEP, quello che ha ricevuto sufentanil (5 µg/kg) (Fentatienil® 0,05 mg mL⁻¹, ACRAF S.p.A.) è stato designato come Gruppo SEP. In tutti i soggetti l'oppiaceo è stato diluito in 0,1 ml/kg di soluzione fisiologica (fino ad un massimo di 6 ml). Le procedure per confermare il corretto posizionamento dell'ago spinale hanno previsto il test di "loss of resistance" e la successiva esecuzione di esami radiografici diretti. Da questo momento uno dei compiti dell'anestesista è stato quello di mantenere l'isofluorano alla concentrazione minima in grado di mantenere un adeguato livello anestetico. Per valutare la profondità dell'anestesia sono state valutate le modificazioni dei parametri clinico-anestesiológicos quali: riflesso palpebrale, posizionamento dell'occhio, miorilassamento dei masseteri, frequenza cardiaca e respiratoria, pressione arteriosa, etc. I parametri cardiorespiratori sono stati raccolti subito prima della somministrazione di propofol (Premedicazione), a 2 e 5 minuti dall'induzione con propofol, e, a intervalli di 5 minuti, durante tutta l'anestesia generale. Il monitoraggio della frequenza cardiaca è stato eseguito mediante un ECG in II derivazione (Soxil Sentinel 2K) e la pressione arteriosa è stata determinata con metodica oscillometrica non-invasiva (Gabriel Spegas Ind.) con un manicotto opportunamente selezionato posto intorno ad un avambraccio. La pressione parziale di fine espirazione di anidride carbonica (ET_{CO_2}) e l' ET_{ISO} , sono state monitorate attraverso un capnografo (Datex Engstrom Capnomac Ultima, Datex Ohmeda). Al termine dell'anestesia sono stati registrati anche i tempi richiesti per l'estubazione, il sollevamento della testa e l'assunzione volontaria delle posizioni sternale e quadrupedale. Per la valutazione del dolore post-operatorio è stata presa in considerazione la scala multiparametrica di Hellyer e Gaynor (1998), che analizza più fattori, tra cui: le alterazioni comportamentali, i parametri fisiologici e la capacità ed il grado di interazione tra il paziente e il personale medico. Un punteggio ≥ 15 (intervallo di misurazione tra 0 e 24) indicava la necessità di un trattamento analgesico con morfina (0,2 mg/kg EV). Gli animali sono stati valutati dopo i primi 30 minuti dal risveglio e, in seguito, ogni ora per 6 ore. Per l'analisi delle differenze dei parametri cardiopolmonari tra i 2 gruppi è stata impiegata l'analisi della varianza (ANOVA) a una via. L'analisi statistica dei rimanenti dati è stata condotta tramite T test per dati ripetuti. Tutti i risultati sono espressi come valori medi \pm DS e le differenze sono state considerate significative per valori di $p < 0,05$. Il peso, l'età, il sesso e la durata di ciascun intervento sono riassunti in Tabella 1.

Tabella 1- segnalamento dei 6 cani utilizzati per lo studio

	Gruppo MEP (6 cani)	Gruppo SEP (6 cani)
Peso (kg)	38,5 \pm 2,9	33,4 \pm 8,495
Età (mesi)	57,33 \pm 36,3	61 \pm 32,4
Sesso	2F ; 4M	3F ; 3M
Durata chirurgia (min)	121,3 \pm 12,6	126,1 \pm 13,1
Durata anestesia (min)	200 \pm 10	131,7 \pm 12,58

RISULTATI

I tempi delle fasi del risveglio di entrambi i gruppi sono riportati in Tabella 2:

Tabella 2 - Tempi di risveglio (espressi in minuti a partire dalla fine della somministrazione di isofluorano); * **valore statisticamente significativo**

	Gruppo MEP	Gruppo SEP
Riflesso Palpebrale	9,8 ± 3,5	2,1 ± 2,8
Estubazione	13,4 ± 3,3	8,9 ± 3,5
Sollevamento testa	19,9 ± 6,5	11,3 ± 1,2
Decubito sternale*	28,2 ± 12,3	15,3 ± 2,1
Posizione quadrupedale*	123,9 ± 3,6	66,8 ± 22,5

I valori di alcuni dei principali parametri cardiovascolari sono riportati in Tabella 3:

Tabella 3 - La rilevazione dei dati è stata effettuata ai tempi: Basale (subito prima della sedazione con acepromazina); Premedicazione (30 minuti dopo il bolo di acepromazina); Epidurale (subito prima dell'Epidurale); 2', 30', 60' 90' 120' 150', minuti trascorsi dall'epidurale. * **differenze significative tra i due gruppi**, ‡ **differenze significative rispetto al tempo Epidurale**.

Parametri	Gruppo	Basale	Premedicazione	Epidurale						
					2'	30'	60'	90'	120'	150'
FC	MEP	100,2± 16,9	91,9±11,1	87,5±2,1	75,9±26,2	88,9±16,2	98,9±56,2	102,3±11,5	109±6,7	109±9,3
	SEP	109,3±22,1	109±8,4	112±12,9	52±9,1[‡]	55±4,1[‡]	61±4,9[‡]	71,3±8,9[‡]	73±5,6[‡]	79±9,1
FR	MEP	32,3±14,6	22,3±10,4	15,9±3,6	10,4±3,4	11,4±2,4	10,4±2,1	10,6±3,9	9,2±2,1	9,4±3,8
	SEP	21,2±19,6	24,6±10,9	12,1±3,7	10,7±9,6	12,7±10,6	13,7±10,4	12,3±3,1	9,6±2,1	9,7±3,8
P _{media}	MEP	NR	NR	76,6±17,8	82,4±15,4	80,4±15,4	90,4±15,7	89,6±12,1	86,6±16,5	98,3±14,3
	SEP	NR	NR	72,5±4,4	69,1±6,6	69,1±6,6	65,1±6,7	85,1±9,2	86,1±20,8	84,5±15,3
ETCO ₂	MEP	NR	NR	42,3±6,7	36,3±4,1	34,3±4,8	35,3±4,7	44,3±5,1	42,3±8,2	41,1±7,1
	SEP	NR	NR	40,6±2,8	44,3±1,1	42,3±1,4	44,3±1,9	48,6±3,1	48,2±2,9	49,1±1,4
ETISO	MEP	NR	NR	1,4±0	1,4±0	1,48±0,37[*]	1,49±0,39[*]	1,43±0,53[*]	1,21±0,33[*]	1,21±0,12[*]
	SEP	NR	NR	1,4±0	1,4±0	0,89±0,21	0,90±0,20	0,92±0,21	0,97±0,10	0,93±0,18

I punteggi del dolore post-operatorio sono riportati in Tabella 4:

Tabella 4 - Punteggi del dolore post-operatorio in base della scala multiparametrica di Hellyer e Gaynor (1998).

Gruppo	30 min	1 ora	2 ore	3 ore	4 ore	5 ore	6 ore
SEP	1,63±1,5	1,6±2,8	1,8±2,1	3,9 ±2,1	3,4±1,9	4,9±1,9	5,3±2,9
MEP	1,23±2,3	1,9±1,2	1,4±1,5	1,1±1,8	2,1 ±1,9	1,9±1,8	1,9±1,4

DISCUSSIONE: L'efficacia della morfina per l'analgesia epidurale nel cane è ben documentata e per questo motivo è stato deciso di comparare i suoi effetti analgesici e cardiorespiratori con quelli del sufentanil per il quale, invece, esistono scarse e, talvolta, anche contraddittorie informazioni bibliografiche sul suo impiego per via epidurale. Il dosaggio della morfina è stato selezionato in base alla letteratura consultata (Torske et. al, 2000; Jones 2001; Waterman-Pearson 2003), mentre la dose di sufentanil è stata scelta in base a precedenti prove cliniche e a quanto indicato in bibliografia (Stevens et al., 1993; Bernards at al., 2003; Almeida et al., 2007). Data la mole e/o la

scarsa collaborazione di alcuni soggetti è stato necessario includere nel protocollo anestesiológico un basso dosaggio di acepromazina. Ciò ha probabilmente attenuato il grado di stress degli animali sottoposti alle manipolazioni preoperatorie senza modificare la risposta alle stimolazioni algiche, in quanto le fenotiazine sono prive di proprietà analgesiche (Lukasik 2003). Per poter standardizzare lo studio e garantire simili tempi operatori e stimolazioni algiche, tutti gli animali sono stati sottoposti alla medesima procedura chirurgica (TPLO) effettuata dallo stesso team chirurgico. L'effetto cardiovascolare più evidente è stata la marcata bradicardia che è comparsa nel gruppo SEP già 2 minuti dopo la puntura extradurale e si è protratta per gran parte della procedura anestesiológica (Tabella 3). Come suggerito da altri autori (Koren et al. 1989; Stevens et al., 1993) il sufentanil somministrato per via epidurale è assorbito molto rapidamente nel torrente circolatorio con concentrazioni plasmatiche rilevabili già 2 minuti dopo la somministrazione epidurale e concentrazioni massime dopo 5-15 minuti. Possiamo pertanto supporre che la repentina bradicardia evidenziata nel gruppo SEP, sia da imputare alla spiccata lipofilia del sufentanil che una volta immesso nello spazio epidurale si lega rapidamente al grasso e da qui, attraverso i seni venosi, passa nel circolo sistemico per raggiungere il SNC e svolgere la sua azione vagotonica. È da verificare se con dosaggi più bassi di quelli impiegati nel nostro protocollo sia possibile ridurre questo importante effetto collaterale. Ancora non è chiaro se il sufentanil somministrato per via epidurale sia in grado di passare nel LCR e migrare anteriormente fino ai centri respiratori bulbari determinando depressione respiratoria tardiva come è stato dimostrato per la morfina (Flecknell et al. 2000). Secondo Stevens et al. (1993), il sufentanil si ritrova ad alte concentrazioni nel LCR già 1 minuto dopo la somministrazione epidurale nel cane. Questi riscontri sono stati confermati da Sabbe et al. (1994). Uno studio più recente (Bernards et al., 2003), invece, ha dimostrato che non esiste un passaggio di sufentanil nel LCR dopo la sua somministrazione epidurale anche se è necessario sottolineare che questa ricerca è stata condotta in una specie differente (suino). Nel nostro studio non abbiamo riscontrato alcuna depressione respiratoria tardiva in entrambi i gruppi e, anche in corso di anestesia generale, tutti gli animali hanno mantenuto sempre la respirazione spontanea ed evidenziato valori di $ETCO_2$ clinicamente accettabili (40-50 mmHg). La somministrazione di sufentanil, inoltre, ha consentito di diminuire i volumi erogati di isofluorano (circa del 35 %) già 5 minuti dopo la puntura epidurale. Ciò potrebbe essere riconducibile all'elevato coefficiente di partizione lipidica del farmaco, con un rapido assorbimento direttamente all'interno del liquido cefalorachidiano (come supposto da Stevens et al., 1993) oppure ad un veloce riassorbimento nel torrente ematico e al successivo effetto centrale. Al contrario, l'insorgenza d'azione della morfina è apparsa più lenta e per i primi 30 minuti post-epidurale è stato necessario mantenere i volumi erogati di isofluorano su valori prossimi all'1,4 % (Tabella 4). Questa osservazione è confortata da quanto riportato in bibliografia, secondo cui la latenza d'azione della morfina è di 20-60 minuti (Jones 2001; Watermann-Pearson 2003). Il risveglio dall'anestesia è stato rapido e tranquillo in tutti i casi e il punteggio ottenuto nei due gruppi è risultato basso e senza differenze significative. Nel gruppo SEP i tempi di ripresa sono stati più rapidi rispetto a quelli del gruppo MEP, soprattutto per quanto riguarda la ripresa della stazione quadrupedale (Tabella 2). Una possibile interferenza dell'acepromazina nell'indurre un eventuale stato sedativo in entrambi i gruppi dovrebbe essere esclusa sia per il basso dosaggio utilizzato, sia per il tempo intercorso tra la sua somministrazione e l'inizio del risveglio. Per le 6 ore successive all'intervento, infine, nessun cane ha avuto bisogno di un supplemento analgesico, in quanto i punteggi ottenuti si sono mantenuti sempre lontani dal valore di riferimento (≥ 15); ciò era prevedibile per la morfina, i cui effetti, in letteratura, sono riportati prolungarsi anche per 24 ore (Smith et al., 2001), mentre per quanto riguarda il sufentanil non esistono dati in merito nel cane. Nell'uomo, al contrario, è stato dimostrato che il sufentanil, in virtù della sua elevata lipofilità, tende ad accumularsi a livello del grasso lombare che diventa quindi una riserva di farmaco,

garantendo un lento rilascio e permettendo, così, il costante ingresso nel LCR e nel sistema circolatorio, in modo da assicurare un'analgia chirurgica di lunga durata (Taverne et al., 1992).

CONCLUSIONI: In base ai risultati di questo studio, è possibile affermare che la somministrazione per via epidurale di morfina o di sufentanil è in grado di assicurare un ottimo livello analgesico intra e postoperatorio. Il sufentanil ha evidenziato una più breve latenza d'azione rispetto alla morfina; ciò può agevolare il compito dell'anestesista nel raggiungere un adeguato e rapido piano analgesico e un più veloce inizio delle procedure chirurgiche. È stata riscontrata anche una differenza statisticamente significativa, a favore del gruppo SEP, nella riduzione dei volumi erogati di isoflurano. La bradicardia riscontrata nel gruppo SEP subito dopo l'epidurale, non trattata nel nostro studio, potrebbe rappresentare un effetto collaterale grave in pazienti a rischio. Il gruppo MEP, per contro, ha denotato un'ottima stabilità cardiovascolare. Per quanto riguarda l'analgia post-operatoria, entrambi i farmaci si sono dimostrati in grado di controllare efficacemente il dolore sia nell'immediato risveglio sia nelle 6 ore successive all'intervento. Gli animali del gruppo sufentanil si sono dimostrati vivaci e interattivi già poche ore dopo la chirurgia e ciò potrebbe essere considerato un ulteriore vantaggio per la riduzione dei tempi di ospedalizzazione e per la soddisfazione del proprietario.

BIBLIOGRAFIA

1. Almeida TF, Fantoni DT, Mastrocinque S, Tatarunas AC, Imagawa VH "Epidural anesthesia with bupivacaine, bupivacaine and fentanyl, or bupivacaine and sufentanil during intravenous administration of propofol for ovariohysterectomy in dogs". *JAVMA*, **2007**, 230(1): 45-51.
2. Bernards CM, Shen DD, Sterling EM, Adkins JE, Risler L, Phillips B, "Epidural, cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics of epidural opioids". *Anesthesiology*, **2003**, 99: 455-465.
3. Flecknell PA, Waterman-Pearson A, "Postoperative and acute pain". In: *Pain management in animals*, **2000**, Ed. W.B. Saunders, p. 94-115.
4. Hellyer PW, Gaynor JS, *Compon Cont Educ for the Pract Vet*, 1998, 20: 140-153.
5. Jones R.S., "Epidural analgesia in dog and cat". *Vet J*, **2001**, 161(2):123-31. Review.
6. Koren G, Sandler AN, Klein J, Whiting WC, Lau LC, Slavchenko P, Daley D, "Relationship between the pharmacokinetics and the analgesic and respiratory pharmacodynamics of epidural sufentanil". *Clin Pharmacol Ther*, , **1989**, 46(4):458-462.
7. Lukasik VM, "Premedicazione e sedazione". In: *Anestesia e Analgesia*, Seymour C., Gleed R., **2003**. UTET, 79-94.
8. Sabbe MB, Grafe MR, Tiseo PJ, Hill HF, Yaksh TL, "Spinal delivery of sufentanil, alfentanil and morphine in dogs". *Anesthesiology*, **1994**, 81: 899-920.
9. Smith LJ, Kwan-An Yu J, "A comparison of epidural buprenorphine with epidural morphine for postoperative analgesia following stifle surgery in dogs". *Veterinary anaesthesia and analgesia*, **2001**, 28: 87-96.
10. Stevens RA, Petty RH, Hill HF, Kao TC, Schaffer R, Hahn MB, Harris P, "Redistribution of sufentanil to cerebrospinal fluid and systemic circulation after epidural administration in dogs". *Anesth Analg*. **1993**;76:323-7.
11. Taverne RHT, Ionescu TI, Nuyten STM, "Comparative absorption and distribution pharmacokinetics of intravenous and epidural sufentanil for mayor abdominal surgery". *Clin Pharmacokinet*, **1992**, 23(3): 231-237.
12. Torske KE, Dyson DH, "Epidural analgesia and anesthesia". *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. **2000**, 30(4):859-74.
13. Waterman-Pearson AE, "Analgesia". In: *Anestesia e Analgesia*, Seymour C, Gleed R, **2003**. UTET. p. 66-78.