

Il tramadolo per via epidurale nel cane

Vullo C., Amatucci M., Dini F., Palumbo Piccionello A., Tambella A.M., Scrollavezza P.

Scuola di Scienze Mediche Veterinarie

Università degli Studi di Camerino

SUMMARY

Tramadol is a centrally acting analgesic with μ -opioid, monoaminergic, and local anaesthetic effects. In view of the involvement of the opioid and monoaminergic systems in pain pathways, the study was conducted to evaluate tramadol as an epidural analgesic in dogs. Ten healthy adult dogs were randomly divided into two groups of five animals each. Group T (tramadol group) were premedicated with acepromazine (0,03 mg/kg, IM), induced with propofol (2,0 mg/kg, IV), and maintained under anaesthesia with isoflurane in oxygen. Twenty minutes after starting propofol anaesthesia it received tramadol (2,0 mg/kg) epidurally at the lumbosacral space. Group C (control group) was similarly premedicated and induced, but it received saline solution epidurally.

Surgery began 15 minutes later. Temperature, MAC isoflurane, expired isoflurane concentration, expired CO₂ concentration, pulse oximetry, inspired oxygen concentration, pulse and respiratory rates, systolic, mean and diastolic arterial blood pressure were measured at fixed intervals after anaesthesia induction. Glucose concentrations were measured before premedication, during the surgery and 30 minutes thereafter. Postoperative analgesia was evaluated for 2 hours using a scoring system. Statistically significant increase in pulse and respiratory rates, MAC isoflurane and expired isoflurane concentration was observed in the control Group during the first 30 minutes. The remaining variables were not significantly different between two groups. Intraoperative antinociception was considered adequate, with satisfactory postoperative analgesia for 2 hours. In conclusion, epidural tramadol seem to produce satisfactory antinociception and analgesia without causing clinically significant hemodynamic and respiratory depression in healthy dogs undergoing stifle surgery (TPLO), orchiectomy and ovariohysterectomy.

KEY WORDS

tramadol, epidural, analgesia, pain, dog.

INTRODUZIONE

Il tramadolo è un oppioide sintetico ad azione centrale analogo alla codeina, dotato di affinità relativamente elevata per i recettori degli oppioidi, ma la sua efficacia è il risultato di una complessa interazione che coinvolge anche i recettori α_2 adrenergici e i sistemi recettoriali della serotonina.

Questo farmaco è in forma di miscela racemica, composto cioè da un enantiomero positivo ed uno negativo: (+) tramadolo interagisce con i recettori per gli oppioidi (μ , κ e δ), con i recettori α_2 adrenergici e con i recettori della serotonina, mentre (-) tramadolo interagisce solo con i recettori α_2 adrenergici.

Tale farmaco viene prontamente assorbito, ed essendo dotato di un legame proteico relativamente modesto (20%), mostra una biodisponibilità del 99,8%. Il picco plasmatico viene raggiunto dopo circa due ore, con emivita di 5-7 ore, indipendentemente dalla via di somministrazione.

La demetilazione epatica del tramadolo, ad opera del

citocromo P4502D (CYP2D6) produce un metabolita attivo, O-desmethyltramadol (M1), anch'esso sotto forma racemica: (+) M1 sembra essere dotato di un legame da 200 a 300 volte più potente nei confronti dei recettori μ , rispetto a (+) tramadolo, anche se l'affinità del tramadolo per i recettori μ è decisamente inferiore rispetto alla morfina. L'eliminazione avviene prevalentemente per via renale.

In linea con l'attività degli oppioidi agonisti per i recettori μ , il tramadolo riduce la sensibilità del SNC alla CO₂, ma non deprime la risposta ventilatoria all'ipossia e si ritiene che non causi depressione respiratoria significativa ai dosaggi raccomandati.

L'utilizzo del tramadolo extradurale nel cane è stato studiato di recente in seguito ad interventi chirurgici al ginocchio e a castrazione, ed è stata ottenuta in ogni caso una adeguata analgesia sia intra che postoperatoria, senza causare depressione emodinamica e respiratoria significativa.

E' stato inoltre rilevato che i cani sottoposti a tale pro-



Fig. 1. Rx post contrasto.

cedura anestesiológica hanno mostrato valori simili se non più bassi rispetto alla media della concentrazione alveolare minima di alotano (0,87%).

Il tramadolo è dotato di un profilo farmacologico che lo rende particolarmente adeguato alla somministrazione per via epidurale come trattamento analgesico in caso di chirurgia degli arti posteriori e dell'addome caudale; gli effetti analgesici locali sono probabilmente dovuti a una diminuzione della trasmissione del dolore e ad una migliore modulazione del segnale afferente nocicettivo, in seguito all'attivazione dei recettori oppioidi e a inibizione del sistema monoamminergico.

Questo aspetto, insieme alla carenza di informazioni sull'uso del tramadolo per via epidurale in letteratura veterinaria, motiva questo studio; pertanto è stata valutata la somministrazione preoperatoria di tramadolo attraverso lo spazio epidurale a livello lombosacrale come tecnica analgesica in cani sottoposti a tre tipi di intervento chirurgico: TPLO (Tibial Plateau Leveling Osteotomy), castrazione e ovarioisterectomia.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto in accordo con le Linee Guida delle Buone Pratiche Cliniche.

Sono stati utilizzati dieci cani, di età compresa tra 7 mesi e 12 anni, clinicamente sani, di razza mista, di peso compreso tra 25 e 75 kg, cinque maschi e cinque femmine.

I soggetti sono stati divisi in maniera casuale in due gruppi (Gruppo C controllo e Gruppo T tramadolo) di 5 animali ciascuno, omogenei per il tipo di intervento chirurgico e costituito da:

- 2 soggetti sottoposti a TPLO,
- 2 soggetti sottoposti a castrazione,
- 1 soggetto sottoposto ad ovarioisterectomia.

Tutti i pazienti sono stati premedicati con acepromazina intramuscolare al dosaggio di 0,03 mg/kg, e dopo circa 30 minuti è stato somministrato propofolo ad effetto per via endovenosa (2,0 mg/kg) attraverso un catetere precedentemente posizionato nella vena cefalica; i

cani sono stati poi intubati e mantenuti in anestesia generale con una miscela di isoflurano in 100% di ossigeno utilizzando un sistema circolare semi chiuso. Dopo circa 20 minuti dall'induzione dell'anestesia è stato posizionato un ago epidurale nello spazio lombosacrale. A conferma della sua corretta ubicazione, è stata effettuata una radiografia in proiezione sagittale dorso ventrale dopo somministrazione di mezzo di contrasto iodato (Fig. 1).

Al Gruppo T è stato somministrato tramadolo al dosaggio di 2,0 mg/kg per via epidurale a livello dello spazio L7-S1 diluito in soluzione fisiologica per arrivare a un volume finale di 3 ml. Il Gruppo C ha ricevuto invece soluzione fisiologica sterile sempre per via epidurale. L'operatore era all'oscuro della sostanza somministrata. I pazienti sottoposti a castrazione e ovarioisterectomia sono rimasti in decubito sternale per 10 minuti, mentre quelli che hanno subito l'intervento di TPLO, sono stati posizionati in decubito laterale, con l'arto da operare posizionato verso il basso per lo stesso periodo.

Durante la procedura chirurgica sono stati monitorati i seguenti parametri: temperatura (t), concentrazione alveolare minima di isoflurano (MAC Iso), concentrazione di isoflurano e CO₂ di fine espirazione (Iso Et e CO₂ Et), pulsossimetria (SpO₂), concentrazione di O₂ inspirato (O₂% Fi), pressione arteriosa media (MAP), frequenza cardiaca (FC) e respiratoria (FR),

Questi parametri sono stati registrati su una apposita scheda anestesiológica ogni 5 minuti dall'inizio fino alla fine di ogni intervento.






VALUTAZIONE POSTOPERATORIA DEL DOLORE:

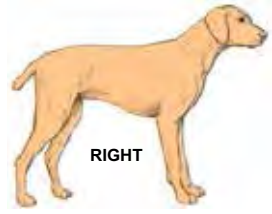
Durante le 2 ore successive al termine dell'operazione, i cani sono stati tenuti isolati e monitorati ogni 30 minuti per valutare l'adeguatezza del piano analgesico, utilizzando *The Canine Acute Pain Scale of Colorado State University*: con questo metodo sono stati osservati parametri fisiologici e comportamentali che sono compresi all'interno di determinate zone della scala del dolore (Fig.2).

Tale valutazione è alquanto soggettiva, dal momento che i valori esaminati sono esclusivamente qualitativi e non riproducibili, tenendo anche conto del fatto che il giudizio è strettamente affidato alla percezione individuale dell'operatore. Per tale motivo sono stati contestualmente effettuati quattro prelievi di sangue venoso, a T0 (prima dell'intervento chirurgico), a T1 (durante il posizionamento delle pinze fissateli), a T2 (durante lo stiramento del funicolo spermatico, del peduncolo ovarico e dell'osteotomia della tibia) e a T3 (circa 30 minuti dal termine della chirurgia), per valutare la concentrazione ematica di glucosio.

Questo parametro infatti è strettamente correlato all'azione delle catecolamine (adrenalina, noradrenalina e dopamina), prodotte dalla midollare del surrene. Il controllo della loro secrezione è quasi esclusivamente nervoso: situazioni come freddo, paura, fatica, ira e stress in genere, ne determinano un rapido aumento.

ANALISI STATISTICHE

Rescore when awake				
<input type="checkbox"/> Animal is sleeping, but can be aroused - Not evaluated for pain <input type="checkbox"/> Animal can't be aroused, check vital signs, assess therapy				
Pain Score	Example	Psychological & Behavioral	Response to Palpation	Body Tension
0		<input type="checkbox"/> Comfortable when resting <input type="checkbox"/> Happy, content <input type="checkbox"/> Not bothering wound or surgery site <input type="checkbox"/> Interested in or curious about surroundings	<input type="checkbox"/> Nontender to palpation of wound or surgery site, or to palpation elsewhere	Minimal
1		<input type="checkbox"/> Content to slightly unsettled or restless <input type="checkbox"/> Distracted easily by surroundings	<input type="checkbox"/> Reacts to palpation of wound, surgery site, or other body part by looking around, flinching, or whimpering	Mild
2		<input type="checkbox"/> Looks uncomfortable when resting <input type="checkbox"/> May whimper or cry and may lick or rub wound or surgery site when unattended <input type="checkbox"/> Droopy ears, worried facial expression (arched eye brows, darting eyes) <input type="checkbox"/> Reluctant to respond when beckoned <input type="checkbox"/> Not eager to interact with people or surroundings but will look around to see what is going on	<input type="checkbox"/> Flinches, whimpers cries, or guards/pulls away	Mild to Moderate Reassess analgesic plan
3		<input type="checkbox"/> Unsettled, crying, groaning, biting or chewing wound when unattended <input type="checkbox"/> Guards or protects wound or surgery site by altering weight distribution (i.e., limping, shifting body position) <input type="checkbox"/> May be unwilling to move all or part of body	<input type="checkbox"/> May be subtle (shifting eyes or increased respiratory rate) if dog is too painful to move or is stoic <input type="checkbox"/> May be dramatic, such as a sharp cry, growl, bite or bite threat, and/or pulling away	Moderate Reassess analgesic plan
4		<input type="checkbox"/> Constantly groaning or screaming when unattended <input type="checkbox"/> May bite or chew at wound, but unlikely to move <input type="checkbox"/> Potentially unresponsive to surroundings <input type="checkbox"/> Difficult to distract from pain	<input type="checkbox"/> Cries at non-painful palpation (may be experiencing allodynia, wind-up, or fearful that pain could be made worse) <input type="checkbox"/> May react aggressively to palpation	Moderate to Severe May be rigid to avoid painful movement Reassess analgesic plan

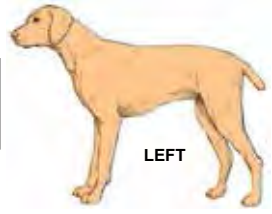


RIGHT

○ Tender to palpation

× Warm

■ Tense



LEFT

Fig. 2. Scala del dolore postoperatorio utilizzata nello studio.

Le variabili numeriche ottenute dalla valutazione del piano analgesico intaroperatorio sono state analizzate attraverso l'uso del Test *t di Student* per determinare le eventuali differenze nel tempo tra i due gruppi. Sono stati considerati significativi valori di $p < 0,05$. I dati sono stati espressi come media e deviazione standard. La valutazione postoperatoria registrata per ogni paziente del piano analgesico, dei parametri fisiologici e comportamentali, della risposta alla palpazione della ferita chirurgica e della tensione corporea, sono espressi come media di ogni gruppo e riportati all'interno del punteggio della scala del dolore acuto: il range di riferimento è compreso in valori che vanno da 0 (assenza di dolore) a 4 (dolore da moderato a grave).

RISULTATI

Durante la procedura chirurgica non sono state registrate differenze significative rispetto a temperatura (t), volume finale di CO₂ espirato (CO₂ Et), concentrazione

di ossigeno inspirato (O₂ % Fi), pulsossimetria (SpO₂) e pressione arteriosa media (MAP).

E' stata invece notata una differenza significativa tra i due gruppi relativamente a frequenza cardiaca e respiratoria: il Gruppo C ha mostrato infatti un incremento significativo di questi due parametri durante i primi 30 minuti della procedura chirurgica (Figg. 3 e 4). Anche i valori della MAC Iso e dell'Iso Et si sono mostrati superiori nel Gruppo C nei primi 30 minuti (Figg. 5 e 6).

Per quanto riguarda la glicemia, si è registrata una differenza significativa rispetto ai prelievi T2 e T3: mentre nel Gruppo T tutti i valori si sono mostrati costanti nel tempo, nel Gruppo C si è evidenziato un brusco innalzamento degli stessi durante la fase considerata più dolorosa della chirurgia (stiramento del funicolo spermatico, del peduncolo ovarico e osteotomia della tibia) e nei 30 minuti successivi all'intervento (Fig. 7).

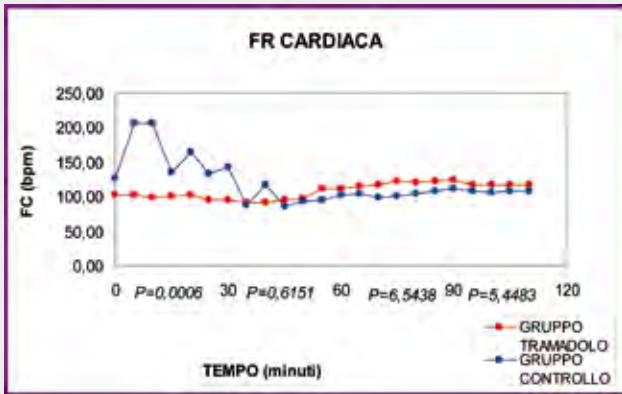


Fig.3. Media dei valori della frequenza cardiaca nei due gruppi

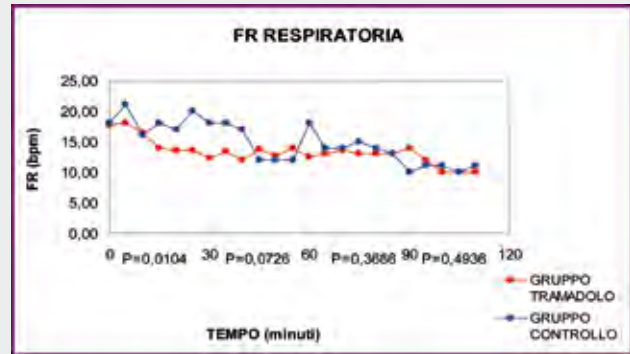


Fig. 4. Media dei valori della frequenza respiratoria nei due gruppi

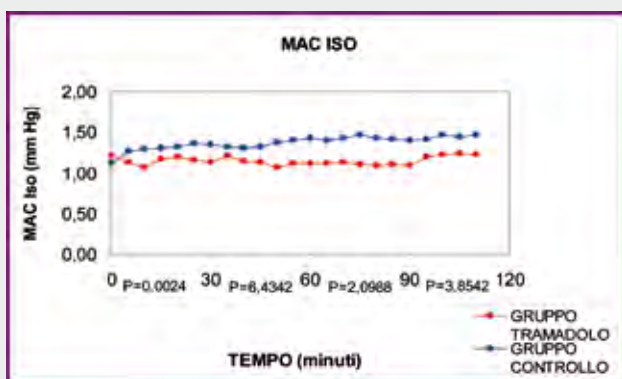


Fig. 5. Media dei valori della MAC Iso nei due gruppi

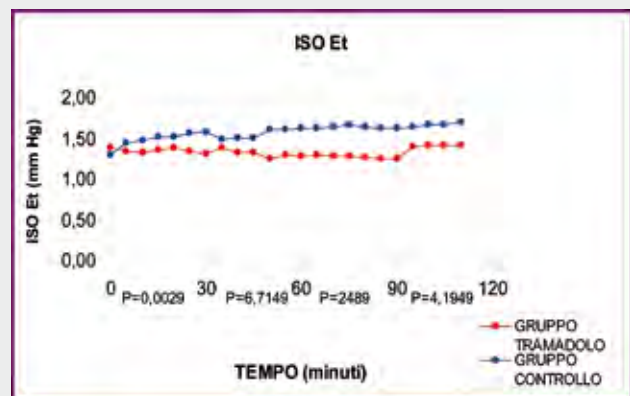


Fig. 6 Media dei valori della Et Iso nei due gruppi.

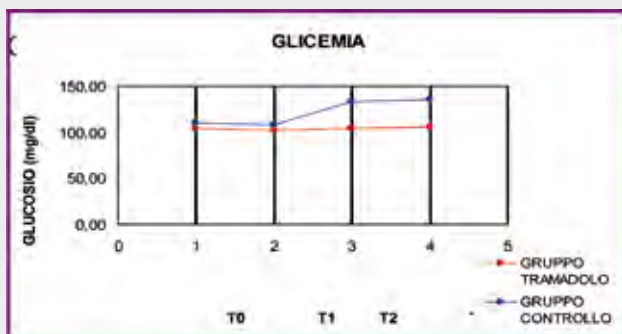


Fig. 7. Media dei valori della glicemia nei due gruppi.

Nella valutazione soggettiva post operatoria, i pazienti di entrambi i gruppi non hanno mostrato alcun dolore o fastidio alla palpazione della ferita chirurgica e di tutto il corpo, tuttavia mentre il Gruppo T non ha mai ricevuto punteggi superiori a 1, il Gruppo C ha mostrato parametri corrispondenti al punteggio 2 nella scala del dolore. i

CONCLUSIONI

I risultati ottenuti evidenziano come il tramadolo somministrato per via epidurale sia in grado di produrre

una adeguata analgesia sia intra che postoperatoria, senza causare una significativa depressione respiratoria ed emodinamica, in soggetti sottoposti a chirurgia degli arti posteriori e dell'addome caudale. Questi dati risultano in accordo con quanto riportato in letteratura, sia in studi in cui il tramadolo è stato utilizzato per via epidurale⁽¹³⁾, sia in lavori in cui questa molecola è stata somministrata per via endovenosa. Inoltre, a differenza di altri oppioidi, il tramadolo presenta il grande vantaggio di non determinare depressione respiratoria, caratteristica che rende questo farmaco estremamente sicuro e maneggevole.

Si è ulteriormente registrata una minore richiesta di agenti anestetici sistemici, come evidenziato dalla bassa concentrazione di isofluorano di fine espirazione (Iso Et) e dalla diminuzione della concentrazione alveolare minima di isofluorano (MAC Iso). Questi valori sono considerati essere un riferimento clinico intraoperatorio della efficacia dei farmaci antidolorifici.

Ulteriori studi sono comunque necessari per confermare questi risultati, considerando soprattutto la possibilità di ampliare la casistica ed eventualmente di confrontare gli effetti del tramadolo per via epidurale con altri analgesici da tempo utilizzati attraverso questa via, come ad esempio la morfina.

LETTURE CONSIGLIATE

1. Driessen B., Reimann W., Giertz H.: Effects of the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine in vitro, *British J Anaesth*, 1993, 108, 806-811.
2. Raffa RB., Friderichs E., Reimann W. et al.: Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993, 267, 331-340.
3. Sevcik J., Nieber K., Driessen B., Illes P.: Effects of the central analgesic tramadol and its main metabolite, O-desmethyltramadol, on rat locus coeruleus neurones. *British J Pharmacol*, 1993, 110, 169-176.
4. Halfpenny DM., Callado LF., Hopwood SE. et al.: Effects of tramadol stereoisomers on norepinephrine efflux and uptake in the rat locus coeruleus measured by real time voltammetry. *British J Anaesth*, 1999, 83, 909-915.
5. Hennies HH., Friderichs E., Schneider J.: Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. *Arzneimittelforschung*, 1988, 38, 877-880.
6. Lee CR., McTavish D., Sorkin EM.: Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs*, 1993, 46, 313-340.
7. Poulsen L., Arendt-Nielsen L., Brosen K., Sindrup SH.: The hypoalgesic effect of tramadol on micturition in relation to CYP2D6. *Clinical Pharmacol Ther*, 1996, 60, 636-644.
8. Gillen C., Haurand M., Kobelt DJ., Wnendt D.: Affinity potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human μ opioid receptor. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2000, 362, 116-121.
9. Scott LJ., Perry CM.: Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*, 2000, 60, 139-176.
10. Ground S., Sablotzki A.: Clinical pharmacology of tramadol. *Clinical Pharmacokinetics*, 2004, 43, 879-923.
11. Vickers MD., O'Flaherty D., Szekely SM., Read M., Yoshizumi J.: Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia*, 1992, 47, 291-296.
12. Nieuwenhuijs D., Bruce J., Drummond JB. et al.: Influence of oral tramadol on the dynamic ventilatory response to carbon dioxide in healthy volunteers, *British J Anaesth*, 2001, 87, 860-865.
13. Natalini CC., Polydoro AS., Crosignani N.: Antinociceptive effects of epidural tramadol administration in dogs as an analgesic technique for experimental stifle surgery. *Acta Scientiae Veterinariae*, 2007, 35, 189-195.
14. Vettorato E., Zonca A., Isola M. et al.: Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs. *The Veterinary Journal*, 2010, 183, 310-315.
15. Almeida MR., Escobar A., Maguinik S.: Analgesia of epidural tramadol in dogs submitted to orchiectomy. *Intern J Appl Res Vet Med*, 2009, 7, 84-90.
16. Almeida MR., Escobar A., Maguinik S.: Comparison of analgesia provided by lidocaine, lidocaine-morphine or lidocaine-tramadol delivered epidurally in dogs following orchiectomy. *Vet Anaesth and Analg*, 2010, 27, 542-549.
17. Steffey EP., Gillespie JR., Berry JD., Eger EI., Rhode EA.: Circulatory effects of halothane and halothane-nitrous oxide anaesthesia in the dog: spontaneous ventilation. *American J Vet Res*, 1975, 36, 197-200.
18. Collart L., Luthy C., Dayer P.: Multimodal analgesic effect of tramadol. *Clin Pharmacol Ther*, 1993, 53, 223-227.
19. Altunkaya H., Ozer Y., Kargi E., Babuccu O.: Comparison of local anaesthetic effects of tramadol with prilocaine for minor surgical procedures. *Br J Anaesth*, 2003, 90, 320-322.
20. Mastrocinque S., Fantoni DT.: A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2003, 30, 220-228.