



*Edizioni: A. Em. Vet. Italia*

## **Veterinary Regional Anaesthesia and Pain Medicine**

VOLUME 1, NUMERO 1, GIUGNO 2003

VIRA

Rivista Ufficiale di:



Società Italiana Veterinaria  
di Anestesia Regionale e  
Terapia del Dolore



Edizioni: A. Em. Vet. Italia

## Veterinary Regional Anaesthesia and Pain Medicine

### **Primo Congresso Nazionale ISVRA Napoli, 21 - 22 Giugno 2003**

#### ATTI DEL CONGRESSO

SABATO 21 GIUGNO

*ORE 14.30 Sessione specialistica*

Il blocco neuromuscolare in medicina veterinaria (*F. Corletto*)

La ventilazione meccanica in anestesia (*L. Novello*)

*Pausa*

Problemi in corso di ventilazione meccanica (*E. Stefanelli*)

Prevenire l'ipotermia e le sue conseguenze (*C. Gualtierotti*)

*Discussione*

*Chiusura della giornata*

DOMENICA 22 GIUGNO

*ORE 8,30 Prima sessione*

Apertura ufficiale del congresso

Fisiopatologia del dolore (*F. Corletto*)

Preemptive analgesia (*J. C. Brearley*)

*Discussione*

*Pausa*

*ORE 11,30 Seconda sessione*

Anestesia venosa retrograda (AVR): teoria (*L. Novello*)

AVR e blocchi periferici: applicazioni (*F. Corletto*)

Blocchi nervosi della testa (*E. Stefanelli*)

*Discussione*

*Pausa pranzo*

*ORE 14,30 Terza sessione*

Stato dell'arte dell'analgesia veterinaria (*J. C. Brearley*)

Tramadololo nei piccoli animali (*N. Ronchetti*)

Anestesia/analgesia epidurale (*E. Stefanelli*)

*Discussione*

*Chiusura del congresso*

NOTIZIARIO ITALIANO DI ANESTESIA LOCOREGIONALE  
E TERAPIA DEL DOLORE DEGLI ANIMALI DA COMPAGNIA.

RIVISTA FONDATA NEL 2001 DA:  
A. BONIOLI - L. NOVELLO - E. STEFANELLI

DIRETTORE:  
L. NOVELLO

VESTE GRAFICA A CURA DI:  
B. CAROBBI

REALIZZATO A VENEZIA.  
STAMPATO A OSASCO (TO) DA SERVIZI GRAFICI SRL.

TUTTI I DIRITTI SONO RISERVATI. NESSUNA PARTE DI  
QUESTA PUBBLICAZIONE PUÒ ESSERE RIPRODOTTA,  
TRASMESSA E MEMORIZZATA IN QUALSIASI FORMA  
E CON QUALSIASI MEZZO.

Rivista Ufficiale di:



Società Italiana Veterinaria  
di Anestesia Regionale e  
Terapia del Dolore

# Il blocco neuromuscolare in medicina veterinaria

F. Corletto, Med Vet, CertVA, MRCVS

La stimolazione dei nervi motori induce liberazione di acetilcolina nella placca neuromuscolare. L'acetilcolina attraversa il vallo sinaptico e si lega a recettori postsinaptici di tipo nicotinico, costituiti da 5 subunità (2 unità  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ) disposte a formare un cilindro con un canale centrale che attraversa la membrana. L'acetilcolina si lega ad entrambe le unità  $\alpha$  del recettore, determinando l'apertura del canale e la depolarizzazione della membrana postsinaptica, con conseguente contrazione muscolare. Il legame tra Ach e poco duraturo perché l'acetilcolina è rapidamente metabolizzata dall'enzima acetilcolinesterasi contenuto nel vallo sinaptico. I recettori per l'Ach sono localizzati anche a livello presinaptico e la loro attivazione determina ulteriore liberazione di acetilcolina, facilitando la contrazione muscolare. I bloccanti neuromuscolari interferiscono con la funzione della placca neuromuscolare, impedendo che l'acetilcolina liberata determini una contrazione.

La paralisi indotta dal blocco neuromuscolare interessa tutti i muscoli scheletrici ed è necessario, quindi, ventilare meccanicamente il paziente. La paralisi neuromuscolare facilita l'accesso chirurgico, migliora il controllo della ventilazione e consente, in associazioni ad analgesici ed ipnotici, di minimizzare gli effetti dell'anestesia sull'apparato cardiocircolatorio. L'impiego di miorellassanti insieme ad analgesici ed ipnotici è la base per l'anestesia bilanciata.

Gli agenti di blocco neuromuscolare possono agire con due diversi meccanismi d'azione, depolarizzante e non depolarizzante.

## **Agenti depolarizzanti**

L'unico agente depolarizzante disponibile commercialmente è la succinilcolina, che ha una struttura simile a 2 molecole di acetilcolina unite. La succinilcolina si lega alle subunità  $\alpha$  del recettore, alterandone la conformazione spaziale ed aprendo il canale centrale. A differenza dell'Ach, la succinilcolina blocca il canale nello stato aperto, determinando una depolarizzazione prolungata, che si manifesta con contrazioni muscolari generalizzate, seguita da paralisi flaccida. La succinilcolina è metabolizzata lentamente dalle pseudocolinesterasi plasmatiche. Nell'uomo e nel gatto la durata della paralisi è breve (una decina di minuti), mentre nel cane l'attività delle pseudocolinesterasi è decisamente minore, pertanto la paralisi è più duratura (25-30 minuti). La pseudocolinesterasi plasmatica è prodotta dal fegato, pertanto la produzione può notevolmente variare da individuo ad individuo ed in condizioni patologiche. Le fascicolazioni muscolari, seppur transitorie, possono

causare aumento della pressione intraoculare, intragastrica ed intracranica, pertanto qualora ciò sia controindicato (ad esempio in caso di ulcere corneali o corpi estranei intraoculare o esofagei), la succinilcolina è controindicata. L'apertura di tutti i canali membranari dei recettori nicotinici, inoltre, aumenta la potassiemia, nell'uomo in ragione di 0.5 mmol/l circa, ma in corso di patologie muscolari, danni muscolari (ustioni, miopatie), proliferazione dei recettori nicotinici a livello extragiunzionale (denervazione, distrofia muscolare), l'aumento può essere di tale entità da mettere in pericolo la vita del paziente. Le contrazioni muscolari possono, inoltre, causare dolore dopo il risveglio dall'anestesia.

Non esiste un farmaco per antagonizzare la paralisi indotta dalla succinilcolina e le caratteristiche della paralisi non consentono di monitorare adeguatamente il blocco nel paziente anestetizzato. La somministrazione di anticolinesterasici, impiegati per antagonizzare il blocco indotto da miorellassanti non depolarizzanti, rallenta il metabolismo della succinilcolina e ne prolunga la durata d'azione.

La succinilcolina viene impiegata in medicina umana quando è necessario proteggere rapidamente le vie aeree del paziente. In medicina veterinaria, per intubare il paziente non è necessario somministrare miorellassanti, pertanto manca l'unica reale indicazione per l'uso della succinilcolina.

## **Agenti non depolarizzanti**

I miorellassanti con azione non depolarizzante competono con l'Ach per il legame con il recettore nicotinico. Non determina depolarizzazione, bensì bloccano il recettore nello stato disattivo, impedendo che questo venga stimolato dall'Ach. La paralisi si risolve quando la concentrazione dell'Ach a livello della sinapsi neuromuscolare supera quella dell'agente miorellassante. Il metabolismo degli agenti non depolarizzanti avviene a livello epatico, tranne che nel caso di alcuni derivati benzilisoquinolinici, la cui particolare struttura favorisce la degradazione spontanea della molecola in condizioni di temperatura e pH corporei e del mivacurio, che viene metabolizzato dalle pseudocolinesterasi plasmatiche.

I miorellassanti non depolarizzanti si legano anche ai recettori nicotinici presinaptici, inibendo anche il rilascio di Ach, oltre che competendo per il legame con il recettore. Questa caratteristica è la base del fenomeno di fading osservato durante l'insorgenza e la risoluzione del blocco. Stimolazioni ripetute determinano contrazioni muscolari progressivamente più deboli e ciò può essere sfruttato per determinare qualitativamente l'intensità del

blocco. L'effetto dei miorilassanti interessa prima le estremità del corpo, quindi la faringe ed i muscoli della testa ed infine il diaframma. L'insorgenza differenziale della paralisi può essere spiegata considerando la diversa innervazione dei muscoli, ma anche la loro vascolarizzazione. I miorilassanti non depolarizzanti devono essere somministrati per via endovenosa. Alcuni composti (atracurio, mivacurio) possono determinare liberazione di istamina una volta nel torrente circolatorio, pertanto devono essere somministrati lentamente. La somministrazione di dosi maggiori di quelle consigliate determina una più rapida insorgenza dell'effetto, ma a scapito di una maggiore durata d'azione. Con le dosi consigliate l'effetto insorge dopo circa un paio di minuti. La durata d'azione e l'entità dell'effetto degli agenti miorilassanti non depolarizzanti è prolungata dagli anestetici inalatori, dagli aminoglicosidi e dalle patologie neuromuscolari, oltre che dalle condizioni cliniche che ritardano il metabolismo dei farmaci somministrati. Di seguito verranno considerati alcuni miorilassanti non depolarizzanti.

### ***Pancuronio***

Il pancuronio (Pavulon®) è un miorilassante non depolarizzante con struttura aminosteroidica, ma sprovvisto di attività ormonale. Parte della dose somministrata viene metabolizzata, mentre il resto viene escreto in forma non modificata dal rene. Il metabolismo, come per gli altri aminosteroidi, consiste nella idrossilazione epatica. La durata d'azione del farmaco è significativamente prolungata dall'insufficienza renale. Gli effetti cardiovascolari del pancuronio sono limitati, talvolta possono essere riscontrati aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. La durata d'azione varia, secondo la dose somministrata, da circa 30 minuti a 60-90 minuti. Nel cane e nel gatto la dose consigliata è 60 µg/kg, che va dimezzata in pazienti con nefropatia o insufficienza epatica.

### ***Vecuronio***

Il vecuronio (Norcuron®) è un derivato aminosteroidico come il pancuronio, ma è sprovvisto degli effetti cardiocircolatori del pancuronio (tachicardia, ipertensione) ed è pertanto utilizzabile anche in pazienti cardiopatici. L'accumulo dopo somministrazioni ripetute è minore che nel caso di pancuronio. Il farmaco viene eliminato prevalentemente attraverso l'escrezione biliare dopo metabolismo epatico. Il vecuronio viene commercializzato come polvere da ricostituire e la soluzione ricostituita non è particolarmente stabile, pertanto dovrebbe essere utilizzata entro 24 ore, se conservata a temperatura ambiente. Le soluzioni conservate per tempi più lunghi possono perdere parte della loro efficacia.

La dose consigliata nel gatto e nel cane è 0.05-0.1 mg/kg e l'effetto dura circa 35-45 minuti (fino a completo riacquisto della funzione neuromuscolare). La durata della paralisi può essere maggiore in pazienti con insufficienza renale o epatica. Per prolungare la paralisi per ulteriori 15-20 minuti, può essere somministrata metà della dose iniziale quando il blocco comincia a scomparire.

### ***Atracurio***

L'atracurio (Tracrium®) è un miorilassante non depolarizzante con struttura benzilisoquinolinica, commercializzato come miscela racemica. Parte del farmaco somministrato degrada spontaneamente nel plasma in condizioni fisiologiche di temperatura e pH, secondo la reazione di Hofmann. Il resto del farmaco è metabolizzato dal fegato e da esterasi plasmatiche. Questo farmaco, pertanto, può essere impiegato in pazienti con insufficienza renale ed epatica, senza che la sua durata d'azione risulti significativamente prolungata. Il Tracrium deve essere conservato a temperatura di refrigerazione, per evitare la degradazione spontanea del principio attivo.

La somministrazione endovenosa deve essere effettuata lentamente, poiché può indurre liberazione di istamina, che si manifesta come una reazione anafilattoide (vasodilatazione periferica, tachicardia, ipotensione, rash cutanei, collasso cardiocircolatorio).

La dose consigliata nel cane e nel gatto è 0.2-0.4 mg/kg. Il tempo necessario per riacquistare la normale funzione neuromuscolare è simile al vecuronio. L'accumulo del farmaco in forma attiva è scarso, pertanto può essere somministrato in infusione (0.2-0.4 mg/kg/h), monitorando l'intensità del blocco. La paralisi può essere prolungata anche somministrando metà o un quarto della dose iniziale quando il blocco comincia a scomparire. La paralisi viene prolungata, in questo modo, di circa 15-20 minuti. La laudanosina, un metabolita dell'atracurio, può accumularsi durante l'infusione del farmaco per tempi lunghi e può causare convulsioni, mai riscontrate, tuttavia, in ambito clinico.

### ***Cis-atracurio***

È un isomero dell'atracurio, dotato di maggiore potenza rispetto alla miscela racemica. Il potere di liberare istamina dopo la somministrazione endovenosa è minore rispetto all'atracurio. La dose impiegata è circa metà di quella dell'atracurio.

### ***Mivacurio***

Il mivacurio (Mivacron®) è un derivato benzilisoquinolinico con breve durata d'azione, che viene metabolizzato dall'enzima pseudocolinesterasi, pertanto la durata dell'effetto è breve solo nel gatto, mentre è lunga nel cane, pertanto in questa specie l'uso è controindicato. Dopo la somministrazione di 0.1-0.2 mg/kg di mivacurio, la paralisi insorge nel gatto in circa 90 secondi e dura per 20-30 minuti. La somministrazione di ulteriori boli (metà dose) prolunga la durata della paralisi di circa 5-10 minuti. Il mivacurio può determinare liberazione di istamina in caso di somministrazione endovenosa rapida. L'accumulo dopo boli ripetuti non sembra essere significativo nel gatto. La breve durata d'azione nel gatto rende questo farmaco adatto all'impiego in procedure ove sia richiesta una paralisi neuromuscolare di breve durata, come per esempio la chirurgia corneale (flap congiuntivali, cheratectomie superficiali). L'antagonismo del blocco con neostigmina od edrofonio non abbrevia in modo significativo la ripresa della funzione neuromuscolare.

### ***Antagonismo del blocco***

I miorilassanti non depolarizzanti possono essere antagonizzati, quando il blocco ha cominciato a risolversi spontaneamente, somministrando inibitori dell'enzima

colinesterasi. Gli inibitori della colinesterasi inibiscono la metabolizzazione dell'acetilcolina nelle sinapsi colinergiche, favorendone l'accumulo e l'aumento della concentrazione. L'aumento della concentrazione dell'acetilcolina nella sinapsi neuromuscolare determina la cessazione dell'azione del miorilassante non depolarizzante per un meccanismo di competizione con il recettore nicotinico. La trasmissione colinergica, tuttavia, aumenta anche a livello delle sinapsi muscariniche del sistema nervoso parasimpatico (colinergiche), causando diminuzione della frequenza cardiaca, aumento della peristalsi e delle secrezioni gastrointestinali. Gli anticolinesterasici utilizzati per antagonizzare i miorilassanti non depolarizzanti sono la neostigmina (40-80 µg/kg) e l'edrofonio cloruro (0.5 mg/kg). La neostigmina si lega alla colinesterasi formando un legame stabile di tipo esterico, inibendo l'attività dell'enzima per circa 30 minuti, mentre il legame dell'edrofonio con l'enzima è di tipo ionico, quindi meno stabile e duraturo. L'antagonismo del blocco è efficace solo dopo l'inizio della ripresa spontanea della funzione neuromuscolare. Per minimizzare gli effetti indesiderati degli anticolinesterasici, in particolare la bradicardia, è consigliabile somministrare, precedentemente o contemporaneamente all'inibitore della colinesterasi, un antimuscarinico (atropina 10-20 µg/kg, glicopirrolato 5-10 µg/kg). Gli anticolinesterasici devono essere somministrati per via endovenosa molto lentamente per minimizzarne gli effetti cardiocircolatori.

Dopo somministrazione endovenosa di neostigmina, l'antagonismo della paralisi comincia ad essere evidente in qualche minuto ed è massimo dopo circa 7 minuti. La durata dell'antagonismo è di circa 30 minuti.

Dopo somministrazione di edrofonio l'effetto insorge più rapidamente, ma ha durata breve, pertanto è possibile che al termine dell'azione competitiva dell'agonista prevalga l'effetto del miorilassante.

### **Monitoraggio del blocco**

La ripresa della coscienza in pazienti ancora paralizzati è sicuramente stressante e un'efficiente funzione neuromuscolare è necessaria per proteggere le vie aeree e garantire una ventilazione adeguata, pertanto è necessario assicurarsi che la paralisi sia risolta completamente al termine dell'anestesia. L'intensità del blocco deve essere monitorata al momento del risveglio, per valutare se somministrare anticolinesterasici, ma anche durante l'anestesia, prima di somministrare dosi subentranti di miorilassante per prolungare la paralisi.

La valutazione clinica dell'intensità del blocco non è attendibile. Parte della funzione neuromuscolare può essere riacquisita, la ventilazione può riprendere, ma non necessariamente il paziente sarà in grado di ventilare adeguatamente e proteggere le vie aeree. Il respiro prevalentemente di tipo diaframmatico indica la presenza di blocco residuo, mentre il riscontro di una buona escursione toracica suggerisce la risoluzione del blocco. La posizione dell'occhio rimane centrale fino alla completa risoluzione del blocco, in quanto la muscolatura oculare è particolarmente sensibile alla paralisi. In casi dubbi ed assenza di un sistema per monitorare il blocco, l'anestesia può essere alleggerita, evitando la completa ripresa della coscienza, e può essere valutata

qualitativamente la forza generata dal paziente nel riflesso di flessione di un arto in risposta alla compressione dell'estremità.

Per valutare l'intensità del blocco in modo qualitativo, un nervo motore viene stimolato con uno stimolatore nervoso periferico e viene osservata la risposta del gruppo muscolare innervato. L'entità della risposta viene valutata prima e dopo la somministrazione del miorilassante. Per valutare l'intensità del blocco durante la sua risoluzione, il nervo può essere stimolato ripetutamente, per evidenziare una incompleta ripresa della funzione neuromuscolare.

La stimolazione del nervo motore deve essere di intensità sopramassimale. Nell'animale anestetizzato e non paralizzato, due elettrodi vengono posizionati lateralmente al nervo, senza attraversarlo se vengono impiegati aghi, quindi questo viene stimolato incrementando la potenza fino a quando la contrazione muscolare osservata è massima e non aumenta di intensità con l'aumentare dell'amperaggio dello stimolo. Solitamente 20-40 mA sono sufficienti ad indurre una stimolazione sopramassimale.

I nervi comunemente stimolati sono il nervo tibiale, il nervo mediano, oppure il nervo facciale. L'intensità della risposta può essere valutata visivamente, o soggettivamente con la mano (attenzione in quanto stimolando del nervo facciale con la mano nella cavità orale è possibile farsi male con i canini. La contrazione può essere molto rapida e potente!). L'accelerometro consente di misurare in modo attendibile la contrazione generata dal muscolo. In questo caso, tuttavia, può essere difficile posizionare in modo accurato e ripetibile gli elettrodi di misurazione. Anche l'elettromiografia consente di stimare la risposta muscolare in seguito alla stimolazione del nervo, ma è costosa e richiede tempo.

Una unica stimolazione del nervo non consente di valutare accuratamente l'intensità del blocco. La stimolazione ripetuta permette di identificare il fading ("affaticamento") nella risposta del muscolo. Il fading si manifesta solo dopo aver somministrato agenti miorilassanti di tipo non depolarizzante. Stimolazioni ripetute del nervo determinano una contrazione muscolare che si indebolisce progressivamente, probabilmente a causa dell'occupazione dei recettori presinaptici da parte del miorilassante. Il fading diventa particolarmente evidente dopo 4-6 stimolazioni consecutive nell'arco di qualche secondo.

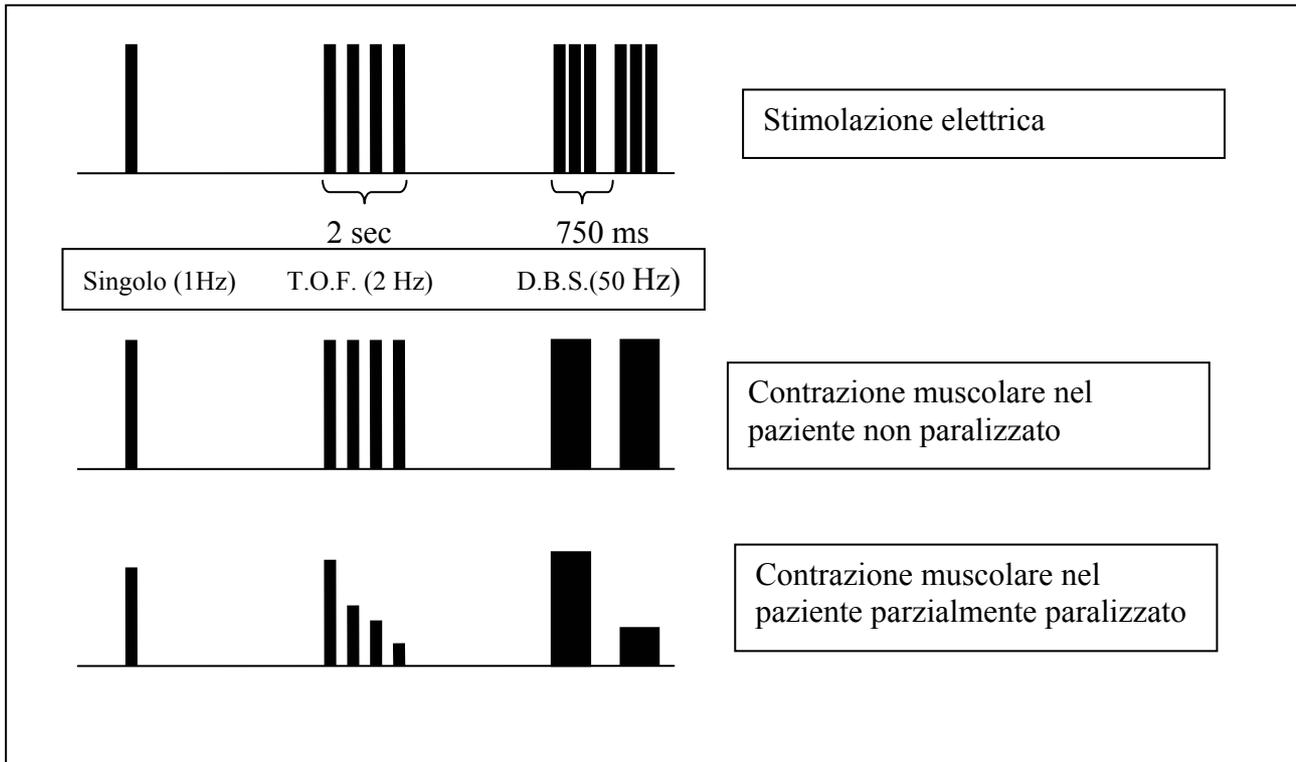
I pattern di stimolazione comunemente impiegati sono il train of four ed il double burst. Il train of four (TOF) consiste in quattro stimolazioni nell'arco di 2 secondi (2 Hz). In caso di paralisi residua sarà evidente una progressiva diminuzione della risposta contrattile del muscolo. Il double burst (DBS) consiste in due serie molto rapide (50 Hz) di 3 stimolazioni ciascuna, a distanza di 750 ms. Il numero totale di stimolazioni è, in questo caso, 6, quindi il fading è più evidente che nel caso del TOF.

Durante la risoluzione del blocco, la stimolazione del nervo con il TOF determina una sola contrazione muscolare quando ancora circa il 90% dei recettori sono occupati, mentre quando compare anche la quarta contrazione, circa il 70% dei recettori sono ancora occupati. Quando il rapporto tra l'intensità della contrazione generata dal primo e dal quarto stimolo del TOF è superiore a 0.7 la funzione neuromuscolare è considerata sufficientemente recuperata. Clinicamente,

tuttavia, l'occhio umano, in assenza dell'ausilio rappresentato dall'elettromiografia o dall'accelerometria, non riesce a distinguere tra loro rapporti superiori a 0.4. È pertanto possibile che il grado di paralisi residua venga sottovalutato. Si ritiene che clinicamente sia meno probabile che ciò possa accadere usando una stimolazione di tipo DBS, ove sono solo due le contrazioni da confrontare e la stimolazione avviene con sei stimoli, rendendo il fading più evidente.

Esiste un altro tipo di stimolazione, che consiste in una stimolazione tetanica (50Hz) per 5 secondi, seguita da

impulsi singoli con frequenza di 1 Hz (1 al secondo). Questo pattern è denominato post tetanic count (PTC). La stimolazione tetanica promuove la liberazione di Ach e determina la comparsa di contrazioni muscolari in corrispondenza degli impulsi singoli, prima che possano essere evidenti con il TOF. Lo svantaggio consiste nel dolore causato dalla stimolazione tetanica, che può persistere dopo il risveglio in particolare se ripetuta frequentemente durante l'anestesia. Consente di monitorare livelli di blocco molto profondi, comunemente non impiegati in medicina veterinaria.



# Prevenire l'ipotermia e le sue conseguenze

C. Gualtierotti, Med Vet

## 1) Fisiologia della termoregolazione.

I tessuti e gli organi interni rimangono costantemente in un range di temperatura di  $\pm 0,6^{\circ}\text{C}$ . La cute, invece, subisce variazioni molto più ampie dipendenti dalla situazione ambientale. Nell'organismo c'è un bilanciamento tra calore prodotto e calore perso. La produzione avviene, per lo più in: fegato, encefalo, cuore, muscolatura scheletrica; attraverso: metabolismo basale + met. dell'attività muscolare + met. ormonale (tiroxina, ormone crescita, testosterone, epinefrina, norepinefrina) + met. biochimica intracellulare. La perdita avviene, per lo più attraverso il torrente circolatorio sanguigno (plesso venoso continuo localizzato tra derma e sottocute), attraverso il trasferimento dagli organi interni alla superficie cutanea e di qui all'ambiente. L'entità della perdita dipende dalla velocità di trasferimento. Cute, sottocute e grasso sottocutaneo trasportano calore dall'ambiente all'interno dell'organismo; il grasso s.c., rispetto agli altri tessuti, è il più veloce conduttore di calore. L'aumento o la diminuzione del flusso sanguigno cutaneo (vasodilatazione/ vasocostrizione) sono il punto cardine della capacità di gestire il calore prodotto, trattenuto o perso nell'ambiente. La vasocostrizione arteriolare e le anastomosi arterovenose sono il fulcro di questo meccanismo.

Radiazione, conduzione ed evaporazione sono i tre meccanismi con i quali l'organismo perde calore dalla cute all'ambiente. La maggior parte del calore è perso con la radiazione, una minima parte con la conduzione, mentre un'importanza considerevole ha l'evaporazione. Un tessuto bagnato a contatto con la cute, rispetto ad un tessuto asciutto, a causa dell'alta capacità conduttiva dell'acqua, è in grado di aumentare di oltre venti volte la trasmissione del calore dalla cute al tessuto stesso.

Gli animali, rispetto all'uomo, hanno una minor capacità di perdere calore attraverso la superficie corporea in quanto dotati di mantello e privi di ghiandole sudoripare sulla cute; Il meccanismo sostitutivo passa tramite le vie respiratorie.

Il centro termoregolatore, con sede encefalica, regola "l'azione dell'ansimare".

Quando il sangue si riscalda l'ipotalamo, per arginare il problema, manda differenti segnali; uno di essi dà inizio all'ansimare. Durante questa fase l'organismo inspira grandi quantità di aria ambientale che viene poi in contatto con la mucosa delle vie respiratorie raffreddandola e quindi abbassando la temperatura del sangue: c'è evaporazione di acqua dalle mucose e dalla lingua. Dal punto di vista pratico, però, nell'ansimare ciascun respiro è particolarmente superficiale sicché la maggior parte dell'aria che entra negli alveoli proviene dallo spazio

morto tracheale e non dall'atmosfera, vanificando tutto il sistema.

I meccanismi di feed-back che regolano la temperatura sono comandati da centri termoregolatori con sede nell'ipotalamo, nei nuclei anteriori preottici. Altri recettori sono a livello di: cute, midollo spinale, visceri addominali, grandi vasi toracici e addominali. Tre sono i meccanismi protettivi in caso di diminuzione della temperatura: i brividi, l'interruzione della sudorazione e la vasocostrizione periferica. Altri tre sono quelli in caso di aumento: diminuzione della produzione di calore, sudorazione, vasodilatazione.

Un sistema per aumentare la produzione di calore è la termogenesi chimica che è regolata da: epinefrina, norepinefrina, e tiroxina.

In condizioni standard la temperatura fisiologica a cui tendono tutti i meccanismi termoregolatori è definita: "set-point". Variazioni cospicue della temperatura della cute fanno variare anche il set-point in modo tale che a diminuzione della temperatura cutanea corrisponda un set-point più elevato.

Nell'uomo un'ulteriore controllo è svolto a livello comportamentale: un ambiente particolarmente caldo stimola ad arrieggiarlo e a limitare l'attività fisica, mentre al freddo si cercano gli indumenti disponibili più caldi e isolanti.

Quando la temperatura corporea scende a  $34,5^{\circ}\text{C}$  la capacità termoregolatrice dell'ipotalamo è fortemente compromessa mentre risulta annullata a  $30^{\circ}\text{C}$ . In cardiocirurgia umana l'ipotermia del paziente è ricercata per rallentare la frequenza cardiaca o addirittura arrestarla; viene detto che sia facile ottenere ciò somministrando un forte sedativo che deprima la reattività ipotalamica per poi trattare il paziente con coperte fredde o alcool o acqua: la temperatura scenderà obbligatoriamente.

Noi questo lo applichiamo quotidianamente ma senza essere dei cardio-chirurghi! Somministriamo a ciascun paziente chirurgico: sedativi, ipnotici, miorellassanti, analgesici stupefacenti che gli deprimono anche le funzioni ipotalamiche. Li appoggiamo su tavoli d'acciaio freddi, li tosiamo, li "scrubiamo" con alcool, li bagniamo e manteniamo bagnati con teleria non adeguata, li ossigeniamo con gas freddi, li teniamo durante la chirurgia e nel primo post-operatorio in ambienti a  $18-20^{\circ}\text{C}$ ; la temperatura scenderà obbligatoriamente.

## 2) Ipotermia in chirurgia

La determinazione della temperatura corporea ( $T_c$ ) in corso di anestesia è essenziale per la valutazione dell'ipotermia. Le feci nel retto isolano il termometro da rapidi cambiamenti pertanto la misurazione ottimale è con una sonda nell'esofago toracico.

Anche l'ipossia produce una caduta della Tc come reazione omeostatica che tende a proteggere l'organismo. La superficie corporea dei nostri pazienti è indicativa, a differenza del peso, di quali siano le differenze tra animali di piccola e di grande mole; un gatto di 4 kg ha una superficie corporea di ¼ di metro quadro mentre un cane di 40 kg (10 volte tanto in peso) ha 1 metro quadro abbondante di cute (5 volte tanto in superficie). Se la maggior parte del calore viene perso tramite la cute, tanto maggiore sarà la superficie corporea tanto maggiore sarà la perdita. Il calore disperso da un animale omeotermo è proporzionale alla sua superficie corporea e non al suo peso.

Durante l'anestesia la regolazione della Tc è abolita; l'animale è incapace di rabbrivire, parecchi anestetici riducono il tono vasocostrittore periferico facilitando lo scambio termico con l'ambiente, il paziente diventa poichilotermico. Il calore è ulteriormente perduto utilizzando tecniche di non riorespirazione, esponendo chirurgicamente i tessuti e le cavità corporee e impiegando fluidi freddi. Con la caduta della Tc il fabbisogno di anestetici si riduce: per ogni grado centigrado in meno rispetto ai 37°C la necessità di alotano diminuisce del 5%. L'ipotermia determina anche: un calo della pressione a causa della diminuzione della gittata cardiaca e una diminuzione della frequenza cardiaca per depressione del nodo seno-atriale e del fascio di His; l'ECG può mostrare: prolungamento dell'intervallo P-R, allargamento del QRS, allungamento intervallo ST.

Gli animali dovrebbero essere tenuti al caldo durante l'anestesia ed il successivo periodo di risveglio. Per gli animali molto piccoli o neonati la temperatura ambientale dovrebbe essere prossima a quella corporea perciò sono utilissime le incubatrici umane.

Non è saggio dimettere un paziente ancora anestetizzato e lasciarne la gestione termica al proprietario.

### 3) Pubblicazioni in materia.

In bibliografia ci sono tre lavori interessanti: uno americano, uno francese e uno italiano.

S. Haskins, 66 gatti.

La quantità di calore perso tramite conduzione e radiazione è incrementata dal contatto con tavoli a superficie fredda e ambienti non sufficientemente riscaldati. Quella persa tramite evaporazione è causata: dall'impiego di disinfettanti freddi applicati sul campo operatorio, dall'esposizione dei visceri a temperatura ambiente, dalla somministrazione di gas freddi e liquidi freddi.

L'ipotermia è più evidente in pazienti piccoli e in chirurgie lunghe.

Acepromazina, alotano e metossifluorano sono in grado di potenziare l'ipotermia intra-operatoria.

E' possibile minimizzare il problema ipotermico praticando banali tecniche che tengano conto di quanto prima esposto, dall'induzione al completo risveglio.

La superficie corporea può essere riscaldata con lampade infrarosse, materassini riscaldati, bottiglie di acqua calda (max 42°C). Per quest'ultime considerare che perdono 5°C all'ora per cui dopo 2 ore sono più fredde del paziente incentivandone il problema!

Tc inferiori a 32°C sono correlate ad alta mortalità.

Sono stati esaminati 66 gatti:

peso da 2,2kg a 5,6kg (M=3,4kg);

per: laparotomie, mastectomie, toracotomie, chirurgie perineali e ortopediche;

premedicazione: meperidina o mep.+acepromazina o ketamina+acepromazina,

induzione: tiamylal o ketamina;

mantenimento: metossifluorano o alotano;

durata chirurgia: da ¾ d'ora a 3 ore (M=1 ora e ¼);

temperatura controllo: da 39,7 a 38,1°C (M=38,8°C)

tempe. inizio chirurgia: da 36,8 a 32,5°C (M=35,3°C)

t. dopo 90'di chirurgia: da 37,6 a 33,4°C (M=35,7°C).

B.J. Auclin, 3 gatti e 8 cani.

La temperatura iniziale è misurata dopo 30 minuti dalla premedicazione cioè al momento dell'induzione.

Protocollo anestesilogico non citato.

Per: laparotomie, mastectomie, chirurgie perineali e ortopediche.

GATTI: peso 3 kg;

durata chirurgia: da 30 a 90 minuti;

temperatura iniziale: da 38,7 a 37,5°C

temp. fine chirurgia : da 37,1 a 35,0°C

perdita media 2,2°C

CANI: peso da 6 a 40kg;

durata chirurgia: da ¾ d'ora a 1 ora e ¾;

temperatura iniziale: da 39,1 a 38,3°C

temp. fine chirurgia : da 38,2 a 35,0°C

perdita media 2,2°C

S. Simoncelli e D. Fonda, 110 cani

peso da 2,2kg a 5,6kg (M=3,4kg);

premedicazione: acepromazina + atropina

induzione: tiopentale;

mantenimento: alotano o isofluorano+O2+protossido;

cani di 3 kg peso medio: perdita media di 3,4°C

cani di 10,5kg peso medio: perdita media di 2,3°C

cani di 21,5kg peso medio: perdita media di 1,8°C

cani di 33,0kg peso medio: perdita media di 1,5°C

laparotomie: perdita media di 3,0°C

ortopedie : perdita media di 2,5°C

chirurg. cute: perdita media di 1,5°C

alotano per 40 minuti: perdita media di 2,2°C

alotano per 60 minuti: perdita media di 3,2°C

isofluor. per 40 minuti: perdita media di 1,0°C

isofluor. per 60 minuti: perdita media di 1,2°C

### 4) Esperienze personali

Il lavoro che ne segue è scaturito da alcuni quesiti:

A. Perché ancor oggi muoiono dei pazienti chirurgici di freddo?

B. Cosa è necessario fare?

Quanto occorre investire per arginare l'ipotermia perichirurgica?

Quanto personale è necessario?

Quanto tempo è necessario?

Quando è fattibile?

In quali strutture si riesce a realizzare?

Riassumendo i punti critici chiave, della perdita di temperatura da parte di soggetti in anestesia generale, sono:

rapporto kg/m2 di superficie corporea: molto sfavorevole in soggetti di piccola mole

superficie su cui è appoggiato l'animale sempre troppo fredda

gas ispirati freddi

teli chirurgici bagnati a contatto col paziente

fluidoterapia con liquidi a temperatura ambiente cioè freddi

soluzioni sterili di lavaggio endocavitario a temperatura ambiente cioè fredde

risveglio e primo post-operatorio a temperatura ambiente cioè al freddo

Cercherò ora di fornire le risposte agli interrogativi di cui sopra.

Solo negligenza e ignoranza non sicuramente per eventi eccezionali.

Riscaldare il tavolo su cui sarà adagiato l'animale anche solo con una borsa dell'acqua calda; utilizzare il medesimo sistema se si possiede un materassino non termico che conterrà il paziente durante la chirurgia; utilizzare un circuito tipo quello di Bain che riscalda i gas tra la bombola di O<sub>2</sub> e l'albero respiratorio; utilizzare teli chirurgici in triaccoppiato che avendo lo strato verso il paziente in gomma non bagnano e tengono bagnata la superficie corporea; usare soluzioni endovenose e di lavaggio riscaldate posizionate precedentemente sui termosifoni o in bacinelle con acqua calda; avere un temperatura ambientale in sala operatoria elevata; avere un locale di risveglio o un luogo ad esso dedicato (optimum incubatrice) con temperatura ambiente elevata o elevabile con stufetta al quarzo ( non ad aria calda ).

Ipotizzando un carico di lavoro basso cioè 1 chirurgia al giorno per 5 giorni alla settimana si eseguiranno 250 interventi all'anno. 2 borse dell'acqua calda costano al supermercato € 5,16 e dureranno un anno. Un materassino non riscaldato automodellante a pressione negativa € 36,15 durerà 3 anni. Tappetino con indicatore di temperatura €15,98 durerà 5 anni. Materassino ad acqua calda senza pompa per il ricircolo dell'acqua € 30,00 durerà 3 anni. Circuito di Bain € 55,78 durerà 10 anni. Un telo in triaccoppiato 75x90cm € 0,75 serve per un singolo intervento. Soluzioni sempre appoggiate sul termosifone € 0. Prevedere l'adeguato riscaldamento della sala operatoria con un termometro per monitorarlo: al supermercato € 1,81 durerà 10 anni. 1 stufetta al quarzo con parabola in acciaio per il post-operatorio al supermercato € 20,66 durerà 5 anni. Telo isotermico in uso al 118 € 2,58 durerà 4 mesi.

Costo ammortizzato ad ogni singolo intervento: £ 40+93+43+80+1460+2+32+60 = € 0,94 di cui i 5/6

sono per il telo chirurgico che comunque sia per la chirurgia è necessario.

Non è necessario alcun operatore al di là di quelli solitamente presenti per la chirurgia.

Per la preparazione di adeguati presidi ove porre il paziente al caldo sia in prechirurgia che in sala operatoria non è necessario più di un minuto.

E' fattibile in TUTTI i pazienti ai quali viene praticata una procedura anestetica.

si riesce a realizzare in qualunque struttura ove si pratica la chirurgia di routine.

### 5) Casistica personale.

Temperatura sala operatoria 25,1°C.

Temp. Incubatrice (dall'estubazione al recupero della stazione) 28,9°C.

Misurazioni della Tc: prima della premedicazione, all'induzione, al trasferimento in sala operatoria, all'inizio della chirurgia, ogni 15' di chirurgia, alla fine della chirurgia, all'estubazione, dopo 15' di incubatrice, dopo ¾ h di incubatrice al recupero stazione.

100 gatti

Età da 5 mesi a 13 anni. Peso da 1,7kg a 4,7kg;

per: celiotomie, chirurgia ortopedica, di cute e annessi;

prem.: ketamina+acepromazina+atropina+xylazina;

oppure: medetomidina + butorfanolo; oppure: tiletamina + zolazepam + atropina

induzione: propofol;

mantenimento: isofluorano o alotano, con o senza CRI di fentanyl, con o senza CRI di Ketamina a dosi subanestetiche.

analgesia: buprenorfina im o melozicam im

durata chirurgia: da ½ d'ora a 1 ora e ¼ ;

temperatura media di:

controllo:38,6 °C

induzione: 38,1

inizio chirurgia: 37,3

30 minuti di chirurgia: 36,4

60 minuti di chirurgia: 36,0

fine chirurgia: 36,3

1 ora post fine chirurgia: 36,3

Perdita media da inizio a fine chirurgia 1,0°C e

perdita media da sveglio(prima) a sveglio (dopo) 2,3°C.

100 cani

Età da 40 giorni a 14 anni. Peso da 2kg a 60kg;

per: celiotomie, chirurgia ortopedica, mastectomie, artroscopie, cute e annessi.

Premedicazione.: butorfanolo + acepromazina + atropina;

oppure: fentanyl + atropina + midazolam; oppure: medetomidina + butorfanolo; oppure: medetomidina + acepromazina;

induzione: tiopentale oppure propofol;

mantenimento: isofluorano o alotano, con o senza CRI di fentanyl, con o senza CRI di Ketamina a dosi subanestetiche;

analgesia: buprenorfina o ketorolac;

durata chirurgia: da 30 minuti a 3 ore ;

temperatura media di:

controllo:38,6 °C

induzione: 38,0

inizio chirurgia: 37,1

30 minuti di chirurgia: 37,0

60 minuti di chirurgia: 37,0

120 minuti di chirurgia: 37,0

fine chirurgia: 36,9

1 ora post fine chirurgia: 37,5

perdita media da inizio a fine chirurgia 0,2°C

perdita media da sveglio(prima)a sveglio(dopo)1,1C

F. Corletto, Med Vet, CertVA, MRCVS

## Fisiopatologia del dolore

Il dolore è la risposta dell'organismo ad un danno tessutale e rappresenta un meccanismo protettivo.

L'I.A.S.P. (International Association for the Study of Pain) definisce il dolore come esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole, associata ad un danno tessutale reale o potenziale, oppure un'esperienza descrivibile come tale danno.

Il dolore implica, secondo questa definizione, la coscienza. Il paziente anestetizzato non può quindi percepire il dolore nel senso proprio del termine, ma può manifestare le conseguenze fisiologiche dell'attivazione del sistema della percezione dello stimolo nocivo, anche se questo non raggiungerà il livello corticale. Durante l'anestesia è scorretto parlare di dolore, piuttosto bisogna utilizzare il termine nocicezione. La seconda parte della definizione dell'I.A.S.P. introduce il concetto di dolore patologico, percepito dal paziente in assenza di un danno che lo giustifichi ed autosostenuto. Non è frequentemente riconosciuto in medicina veterinaria, ma nei nostri animali da compagnia esistono i meccanismi per l'instaurazione ed il sostenimento del dolore patologico, pertanto si può assumere, con la certezza quasi assoluta di non sbagliare, che il dolore neuropatico esiste anche negli animali. D'altra parte, la maggior parte delle conoscenze sul dolore applicate in medicina umana derivano da modelli sperimentali negli animali. Sostenere che gli animali non possano percepire il dolore equivale a sostenere che tutta la farmacologia e la farmacodinamica degli analgesici è fondata su un principio errato.

Secondo l'I.A.S.P., l'incapacità di comunicare non nega in alcun modo la possibilità che un individuo provi dolore e richieda un trattamento analgesico. Questa affermazione è di fondamentale importanza in Medicina Veterinaria, perché sottolinea la necessità di trattare il dolore in assenza di una sua evidente manifestazione.

Il dolore deve essere trattato negli animali da compagnia per motivi etici, ma anche perché è in grado di influenzare il normale comportamento dell'animale, riducendo l'assunzione di liquidi e cibo, causando aggressività, depressione, alterazione dell'urinazione e della defecazione, e dei rapporti con l'uomo e con altri animali. Diminuisce, inoltre i movimenti respiratori, promuovendo l'atelettasia polmonare; diminuisce la mobilità, favorendo l'anchilosi e l'atrofia muscolare e riduce l'attività gastrointestinale.

Il dolore aumenta l'attività del sistema nervoso simpatico, favorendo la liberazione di catecolamine, che predispone all'insorgenza di tachicardia ed ipertensione e altera la normale perfusione degli organi, ridistribuendo la circolazione. Quando il dolore non è trattato appropriatamente l'apparato cardiocircolatorio è sottoposto ad un continuo stress.

Il dolore, soprattutto se cronico, è in grado, inoltre, di alterare la funzione neuroendocrina. Sono noti gli effetti endocrini del dolore e dello stress. La secrezione di

cortisolo e glucagone aumenta, e gli acidi grassi sono mobilizzati dalle riserve, determinando uno stato catabolico e ritardando o compromettendo il processo di guarigione dell'organismo.

Lo stimolo nocivo viene percepito a livello periferico, trasmesso al midollo spinale (corno dorsale), ove riceve una prima modulazione, quindi raggiunge il talamo viaggiando nel tratto spino-reticolo-diencefalico e neospinotalamico, ve avviene la discriminazione. Dal talamo il segnale viene trasmesso alla corteccia e ad altre strutture sottocorticali (sistema limbico, formazione reticolare), ove genera la sensazione del dolore a livello cosciente, con le relative implicazioni sensoriali e comportamentali e la risposta del sistema simpatico.

Una seconda importante modulazione è esercitata dalle vie discendenti di provenienza diencefalica. Quando lo stimolo dolorifico raggiunge il diencefalo, stimola l'attivazione di vie modulatorie discendenti, adrenergiche e serotoninergiche, che originano principalmente nel grigio periacqueduttale e viaggiano nel tratto reticolospinale, raggiungendo il corno dorsale del midollo spinale, ove esercitano la propria azione. I neuroni nel grigio periacqueduttale esprimono un numero elevato di recettori per gli oppioidi. Le vie inibitorie discendenti possono essere attivate anche dalla corteccia cerebrale, durante la risposta "fight or fly".

Stimoli chimici, meccanici, termici sono trasdotti in un segnale che raggiunge il midollo spinale dai recettori periferici. I recettori periferici possono essere strutture specializzate per la percezione del dolore (nocicettori), terminazioni nervose libere, oppure recettori specializzati per la percezione di stimoli termici o meccanici. Tra gli agenti chimici in grado di stimolare i recettori, è importante l'azione esercitata dai composti endogeni, quali idrogenioni, ioni potassio, bradichinina e ATP, liberati in seguito a danni a carico delle membrane cellulari. La bradichinina attiva la fosfolipasi presente in tutte le membrane cellulari e determina sintesi di prostaglandine e leucotrieni, che rendono operanti recettori fino a quel momento in stato quiescente, e sensibilizzano quelli attivi, aumentandone la risposta agli stimoli nocivi nell'area del danno tessutale. Tale fenomeno è denominato iperalgesia primaria o periferica, dipende da fattori locali e può essere trattato con antinfiammatori non steroidei. La persistenza del dolore determina migrazione di mast-cellule a livello locale, che producono NGF (nerve growth factor). L'NGF favorisce l'attivazione di ulteriori recettori per la percezione degli stimoli dolorifici ed è importante soprattutto nel mantenere il dolore cronico.

Gli stimoli trasdotti a livello periferico raggiungono il corno dorsale del midollo spinale attraverso fibre A- $\delta$  di tipo mielinico (dolore acuto ed immediato) e fibre amieliniche di tipo C polimodale (sensazione di dolore poco localizzata, continua, profonda).

Lo stimolo dolorifico raggiunge le lamine superficiali del corno dorsale del midollo spinale, ove le fibre nervose presentano sinapsi e distribuzione che riflette la provenienza degli stimoli. I neuroni di secondo ordine, con il soma nel corno dorsale e che proiettano lo stimolo fino al talamo, sono principalmente di due tipi: WDR (wide dynamic range), che rispondono in modo graduale allo stimolo fino a quando diviene propriamente nocivo e NS (Nociceptive Specific), attivati solo da stimoli nocivi.

L'organizzazione somatotopica dei corpi neuronali e dei circuiti neuronali nel corno dorsale del midollo spinale non è, tuttavia, fissa. La persistenza dello stimolo dolorifico facilita la sommazione temporale dei segnali in entrata dalla periferia (wind up), aumentando la sensibilità al dolore. Sembra che le cellule, continuamente stimulate, producano una maggiore quantità di neurotrasmettitore e diventino più efficienti nella trasmissione ed amplificazione del segnale. Se la stimolazione persiste in modo cronico, i campi recettoriali dei neuroni WDR si allargano ed anche stimoli non nocivi sono in grado di attivarli. Tale fenomeno è chiamato iperalgesia secondaria o centrale ed è responsabile della diminuzione della soglia per gli stimoli dolorifici nelle aree adiacenti a quella danneggiata, fino a determinare allodinia, che è la percezione di dolore in risposta ad uno stimolo normalmente non doloroso. Sembra che l'attivazione del recettore NMDA per il glutammato rappresenti un evento fondamentale per l'insorgenza del wind up e dell'iperalgesia secondaria. I neuroni del corno dorsale esprimono, quando vanno incontro a modificazioni neuroplastiche, il gene *C-fos*, un protooncogene marker dell'attivazione cellulare. L'iperalgesia centrale può essere prevenuta con un'adeguata analgesia prima dell'insorgenza dello stimolo dolorifico e, in modo ancor più efficace, ricorrendo all'analgesia locoregionale.

I neuroni nel corno dorsale del midollo spinale presentano un'elevata concentrazione di recettori per gli oppioidi ed anche recettori adrenergici di tipo  $\alpha_2$ .

Il dolore diventa di tipo patologico quando non ha più funzione protettiva e non è sintomo di una patologia, bensì esso stesso costituisce una patologia. Il dolore patologico non è autolimitante e non risponde in modo soddisfacente alle comuni terapie analgesiche. Si tratta di una patologia vera e propria a carico del sistema nervoso centrale o periferico, nella quale il rapporto tra funzioni inibitorie ed eccitatorie è alterato e vi è un'anormale interazione tra sistema nervoso somatico e simpatico. L'alterazione dello stato di attivazione del sistema nervoso simpatico è un evento importante nell'instaurazione e nel sostenimento del dolore patologico. Il dolore patologico può insorgere anche in seguito al trauma a carico di un nervo periferico. Il moncone prossimale del nervo danneggiato continua a stimolare il corpo neuronale.

Gli effetti del dolore sull'organismo coinvolgono diversi organi ed apparati. La liberazione di catecolamine indotta dal dolore stressa l'apparato cardiocircolatorio, determinando tachicardia ed ipertensione. Il dolore, inoltre, determina liberazione di cortisolo, aumento della concentrazione ematica di glucagone e diminuzione dell'insulina. L'effetto catabolico derivante inibisce la guarigione delle ferite. Il dolore cronico, inoltre, altera il comportamento dell'animale, diminuisce l'assunzione di alimenti e di liquidi, compromettendo ulteriormente la guarigione. La mobilità del paziente è ridotta, la ventilazione polmonare inibita, favorendo l'atelettasia polmonare e compromettendo gli scambi gassosi. La ridotta assunzione di alimento determina atrofia dei villi intestinali ed ileo. Il digiuno prolungato e l'elevata concentrazione di glucagone determinano lipolisi ed aumento della concentrazione di corpi chetonici.

Jacqueline C. Brearley, DECVA, MA, Vet MB, PhD, DVA, MRCVS

## Preemptive analgesia

Throughout this meeting the definition of pain will have been given several times but it is still worth repeating again as understanding of this definition is the cornerstone in the philosophy of analgesia, pre-emptive or otherwise.

### **What is Pain?**

An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.

The inability to communicate in no way negates the possibility that an individual is experiencing pain and is in need of appropriate pain relieving treatment. (IASP 1994)

The important concepts in this definition are that there is an emotional component to pain; it is not just a sensation described by the term 'nociception'. This leads to the question 'do animals have emotions?' and if not can they experience pain? Until the second part of the definition was added in 1994, there was an argument as to whether animals experience pain and so required pain relief. However with the addition of the second paragraph, the implication is that if appropriate neural pathways are present, in the face of potential or actual tissue damage it must be assumed that an organism is experiencing pain and so requires treatment.

*"Pleasure is nothing but the intermission of pain"*

*John Selding*

### **Cartesian Model of Pain**

The Cartesian Pain model was the primary theory of pain perception until Melzack and Wall proposed their new theory of pain, the Gate Theory of Pain, in 1965. The Cartesian Model presumed simple linear wiring from the sensory endings at the site of tissue damage to the spinal cord and up to the brain, with an equally simple effector system from the brain to motor function. However the Gate Theory of Pain introduced the idea of modulation of the information and proposed that this modulation could be relatively local within the spinal cord or from the brain. Subsequently although the basic theory still remains good, there have been tremendous advances in the understanding of pain and nociception and consequent additions to the theory.

### **Physiological Pain**

Physiological pain is generally accepted to be the experience of immediate acute tissue damage. It results from high intensity stimuli activating A delta and C peripheral sensory nerve fibres, while low intensity stimuli activate A beta fibres and an innocuous sensation is felt. The nociceptors involved in this initial reaction are unsophisticated, small bare nerve endings that respond to temperatures greater than 45°C, severe mechanical stimuli and acute inflammatory mediators. The spinal and central

transmitters involved in the initial processing of the information are relatively simple peptides and / or purines acting via sodium channels.

If the damaging stimulus is applied for a long period of time or sets up an inflammatory process which is not controlled, a cascade of events is initiated which may result in long lasting changes in the central nervous system. If these changes are allowed to become established chronic pain, hyperalgesia (increased response to painful stimuli) and or allodynia (painful response to normally unconscious stimulus) may ensue, even after the initiating injury has ceased.

### **The Role of Pre-emptive analgesia**

The concept of that pain is more difficult to treat once it has become established due to changes at the site of injury and more centrally in the spinal cord was first proposed in the early 1980's, when Woolf and others showed changes within the spinal cord after distant injury. Subsequently the improved effectiveness of analgesic treatment provided before the application of a noxious stimulus was demonstrated in experimental animals. This has led to the controversial term 'Pre-emptive Analgesia'. The prerequisites of this are that analgesic treatment is provided before and during noxious stimulation that is capable of modifying central excitatory responses. The result of this treatment is that there is decreased delayed nociception to injury, which outlasts the duration of drug action.

### **Chronic Pain**

There are peripheral and central changes that occur in response to lasting stimuli, in particular chronic inflammatory states. These changes are termed peripheral and central sensitisation.

#### **Peripheral Sensitisation**

At the site of tissue damage several influences e.g. cell membrane damage, involvement of local blood vessels, local sympathetic nerve terminals, presence of immune cells and activity of primary afferent neurones, result in the production of a nociceptor sensitising 'soup'. Substances that have been implicated are hydrogen ions, noradrenalin, kinins, histamine, potassium, prostaglandins, cytokines, serotonin, leukotrienes, nerve growth factors and neuropeptides. The exposure of the nociceptors to these chemicals results in lowering of the threshold of high threshold receptors, increasing receptor field and conversion of low threshold receptors into high threshold receptors. One of the central substances in these processes is nerve growth factor (NGF)

#### **Nerve Growth Factor (NGF)**

In foetus NGF is responsible for the survival and phenotypic development of small diameter afferent and efferent neurons. However in adult, NGF is major

modulating factor in hyperalgesia and allodynia, requiring the functional presence of sympathetic efferent neurons. Via the action of interleukin -1beta and tumour necrosis factor - alfa, NGF is released from inflammatory cells and connective tissue. It then binds to tyrosine kinase A sites on primary nociceptors that changes the threshold of these cells. NGF also binds to similar site to silent nociceptors or low threshold receptors and effects the conversion of the role of these receptors to high threshold responders. NGF also feeds back to inflammatory cells causing further release of the substance and a multiplying cascade is formed. The braking system on this peripheral cascade is thought to be the endocannabinoid system. With increased nociceptor activity, there is increased input to the dorsal horn cells of the spinal cord. The responsiveness of the DHCs is activity related. This is mediated by NGF and modified by N-methyl -D- aspartate (NMDA), neurokinins and neurotrophins, with nitric oxide and prostaglandins acting as second messengers within the cells. Thus within the spinal cord NGF up regulates the synthesis of peptide neurotransmitters, receptor expression and ion channel density and modulates NMDA receptor expression.

### ***NMDA Receptors***

These receptors are fundamental in central sensitisation rather than the perception of pain itself. Stimulation of the receptors increases neurotransmitter release, increases receptive field size, increase magnitude and duration of response and changes response threshold. They also promote new nerve growth.

### ***Pre-emptive Analgesia (PEA)***

From the above it can be seen that the experience of the nervous system can and does cause major changes in its structure and function resulting in altered responsiveness. The aim of pre-emptive analgesia is not to prevent pain but to prevent the plastic changes in the CNS resulting from the initial painful experience and so to try to prevent the development of chronic pain syndromes. To be effective drugs must be applied before and during the sensitising stimulus.

#### **Pre-emptive analgesic techniques**

These may be divided into traditional application of analgesics, multimodal analgesia, the novel application of traditional analgesics, novel analgesics

#### **1. Traditional Drugs and Techniques**

These drugs are given prior to injury to prevent the initial nociceptive response. This technique has several limitations. Unless high doses are used, opioids are not particularly effective in completely blocking the response. Unfortunately high doses are also associated with the undesirable side effects of respiratory depression and bradycardia. Whilst these effects may be treated intraoperative when the anaesthetist has more control over the animal, the effects limit the high dose drug use as premedication.

Pre-operative nonsteroidal anti-inflammatory drugs may be again have a role, particularly in blocking

the inflammatory component of the response, mixed cyclooxygenase inhibitors are associated with gastric ulceration and acute renal failure in the presence of hypotension. These side effects have limited their use pre-operative until the development of more specific COX-2 inhibitors e.g. carprofen, meloxicam, which are purported to have increased safety profiles. However although they may have a major role in pre-emptive analgesia, as straight analgesic agents they are not very effective for severe pain and are generally given as adjunctive therapy to opioids. Because their action is through the inflammatory pathways, ideally they should be administered prior to injury for maximum effect.

Local anaesthetics applied topically or as local blocks have been shown to be most effective as pre-emptive analgesics, experimentally. However implicit in the technique of PEA, is that the drugs are acting throughout the period of sensitising stimuli. Most local analgesics are relatively short acting and until very recently continued administration of these drugs post-operatively has not been common. The other disadvantage is that not only is the sensory component blocked but there is often motor blockade as well. In veterinary patients this may cause distress to the animals and result in management problems. In recent years local analgesics have been developed which are more selective for sensory nerves e.g. rocuronium, but as yet there are in common use in veterinary medicine

#### **2. Multimodal analgesia**

As with multimodal anaesthesia, the aim of this technique is to block nociception at multiple sites to enable the use of low doses of each drug for a more complete block. This will probably prove the most effective technique for PEA. Each drug must still be applied prior to sensitisation and continue for the whole period. Thus an animal may be premedicated with an opiate and a non-steroidal anti-inflammatory agent and then have intra and post-operative opioids combined with a local technique. The use of low doses will reduce the incidence of undesirable side effects. This technique is probably the technique of choice at present for veterinary clinicians.

#### **3. Novel applications of traditional analgesics**

Whilst not a technique as such, the central effects of NSAIDs and the effect of opioids at the sites of inflammation should also be considered. Likewise, lignocaine is generally thought of as a local anaesthetic but increasingly this drug is recognised to have major analgesic effects when given at low doses by continuous intravenous infusion.

In veterinary medicine, perioperative analgesics are generally administered parentally, however with the development of fast melt tablet technology (Zydis), there is the possibility that in the future premedication may be by the oral route. Likewise the rectal route has been under utilized.

Increasingly slow release transdermal forms of fentanyl are being used in veterinary medicine. These should be applied prior to surgery as the effective plasma concentrations only occur after about 12-18 hours. There is an effective duration of action of approximately 72 hours in the dog and 5 days in the cat. Thus this

formulation provides good postoperative analgesia without the need for repeated dosing.

Continuous rate infusions (CRI) of opioids, alpha-2 agonists and low dose ketamine are all being used clinically intra-operatively and post-operatively. Whilst the techniques and dose rates are well described their effectiveness in PEA is not. Theoretically CRI's should be very effective, giving effective plasma levels and so blockade throughout the sensitisation period.

Likewise the epidural application of opioids, alpha-2 agonists and ketamine should be investigated further .

#### 4. Novel analgesics

With the increasing information on the mechanisms of peripheral and central sensitisation, more specific blocking agents have been developed and are commonly used in the experimental setting, There is interest in taking some of these compounds into the clinical setting.

##### a) Potential Mechanisms to Reduce NGF-induced hyperalgesia

The development of specific antagonists to nerve growth factor so far has proved unsuccessful. However attempts at enhancing the physiological antagonistic control by the use of cannabinoids, for NGF-induced hyperalgesia have been very successful in animal experiments. The endocannabinoid system has been shown to suppress trk-A expression. If cannabinoid antagonists are given experimentally a hyperalgesic state is produced. The evidence for the effectiveness of this approach is so convincing that Type 2 Clinical trials are underway and cannabis has been licensed for medical use in several countries.

b) Although ketamine is a very potent NMDA antagonist, the psychotropic effects are sufficiently marked that its use is limited in man. However very low doses may be useful and have not been fully investigated for use in animals. Other NMDA antagonists are under development. The NMDA activity of methadone has historically been overlooked but may account for some of its analgesic effect. Likewise magnesium has been shown to have similar activity.

c) Several anticonvulsants are now in common use in chronic pain states in man, blocking release of neuro-

excitatory transmitters or acting on voltage controlled sodium or calcium channels (egg. Gabapentin, Lamotrigine)

This is a rapidly changing field and more drugs for chronic pain control are being proposed each year, which indicates that the existing treatments are not effective in all cases.

#### ***Problems with Pre-emptive Analgesia***

Although pre-emptive analgesic effects have been clearly demonstrated experimentally, the effects have been less convincing in the clinical setting. There are several possible explanations for this. There is much confusion over what is meant by pre-emptive analgesia and without definition, comparison between studies may be difficult on this point alone. As already suggested in this paper, if analgesia is incomplete, sensitisation will still take place and so the effect of the analgesia will be reduced. Some studies have used relatively minor surgical models, which may be insufficient to stimulate central sensitisation . Other studies have used pain states that have been established prior to the administration of the analgesic and so sensitisation has already taken place. Other reasons may be that the duration of analgesia is shorter than the stimulus duration or that the analgesia is inappropriate for the stimulus. The final point is that in clinical trials it is unethical to have an analgesia-free control group so that all subjects are subject to some form of analgesia and this may decrease the power of the study.

#### ***In Conclusion***

Understanding processes allows logical therapy in any area of medicine but particularly in the field of pre-emptive analgesia. The aim of the therapy is to pre-empt and block central excitatory changes in the CNS in response to nociceptive inputs and so to prevent longer lasting structural and functional changes in the system. In future this may be achieved by specific antagonists to compounds involved in this process, but at present multimodal analgesia with a long duration is probably the most effective means we have of blocking the primary and secondary phases of injury.

# Anestesia venosa retrograda (AVR): teoria

Lorenzo Novello, Med Vet, Dipl ESRA Italian Chapter, MRCVS

L'anestesia venosa retrograda (d'ora in poi AVR), chiamata IVRA dagli autori anglosassoni, rappresenta il primo metodo utilizzato, ed anche il più semplice, per l'anestesia dell'arto superiore. Fu scoperta nel 1908 da August Bier, professore di chirurgia a Berlino, allievo di von Esmarch e famoso nella storia della medicina per essere stato il primo ad utilizzare sistematicamente l'anestesia spinale (subaracnoidea).

L'AVR dopo un primo momento di popolarità conobbe un declino legato allo sviluppo di tecniche semplici per il blocco del plesso brachiale, fino a quando nel 1963 venne riproposta, modificata, da Holmes: essa rappresenta ancora oggi una valida alternativa per l'anestesia dell'arto superiore (e delle estremità distali in generale) e viene spesso chiamata *Bier block* o *tecnica di Bier*. Viene inoltre eseguita con successo sia nel bambino che in Pronto Soccorso, dove in caso di fratture rappresenta una tecnica sicura ed efficace per la riduzione e l'esecuzione di bendaggi, gessi ed indagini diagnostiche (radiogrammi, ecc.).

In medicina veterinaria l'AVR non ha mai goduto di ampia popolarità, se non forse nella medicina dei grossi animali, ed anche se alcuni manuali di anestesia ne riportano le indicazioni e le modalità di esecuzione in realtà esistono pochissimi articoli o case-report su tale tecnica nel cane e nel gatto.

L'AVR consiste nell'applicare prossimalmente alla sede chirurgica un impedimento alla circolazione e nell'iniettare distalmente a tale impedimento un anestetico locale in una vena. L'anestesia si instaura rapidamente e permane fino a quando viene mantenuta l'ischemia: una volta rimosso l'impedimento al circolo l'anestesia scompare nell'arco di poco tempo senza lasciare alcuna sequela.

Sia il metodo originale di Bier sia il metodo modificato da Holmes prevedono l'esanguinazione dell'estremità coinvolta, meglio se ottenuta con una benda di Esmarch ma in alternativa anche l'elevazione dell'arto per alcuni minuti è accettabile, e l'applicazione di un tourniquet pneumatico per tutta la durata della chirurgia. Al contrario in bibliografia veterinaria non viene sufficientemente sottolineata l'importanza del tourniquet pneumatico e le molteplici problematiche ad esso associate quando si intenda eseguire una AVR.

L'AVR è una tecnica semplice, ripetibile, facile da eseguire e sicura a patto che chi la esegue sia padrone dei principi che la governano e disponga delle conoscenze e dei materiali necessari per intervenire prontamente in caso di tossicità sistemica da anestetico locale. In tal caso si rivela molto rapida da eseguire, garantisce un'ottima analgesia associata ad un campo chirurgico esangue, e la sua estensione e durata vengono determinati dall'operatore

mediante posizione e tempo di applicazione del tourniquet indipendentemente dall'anestetico locale scelto. Altro vantaggio è rappresentato dall'assenza di complicanze infettive, a patto che vengano rispettate le regole dell'asepsi nel posizionamento dell'accesso venoso. Al termine della procedura il recupero avviene rapidamente ed è anch'esso indipendente dall'anestetico locale scelto: ciò risulta particolarmente vantaggioso quando sia necessaria una verifica funzionale precoce o quando si desideri una remissione completa del blocco alle dimissioni (day surgery).

Tuttavia l'AVR presenta anche alcuni svantaggi, strettamente correlati alla tecnica, ed alcune controindicazioni assolute alla sua esecuzione.

Innanzitutto si deve disporre di un tourniquet di caratteristiche e misura adeguate, inoltre l'esanguinazione risulta talvolta incompleta soprattutto quando non sia possibile utilizzare il bendaggio di Esmarch, sono sempre possibili seppur rare reazioni da tossicità sistemica degli anestetici locali, l'analgesia scompare rapidamente alla rimozione del tourniquet e pertanto è necessario instaurare tempestivamente una terapia antalgica postoperatoria efficace.

Controindicazioni assolute sono rappresentate principalmente da infezioni dei tessuti interessati dal blocco e da particolari patologie cardiache come ad esempio i blocchi cardiaci non in terapia (per il rischio che l'anestetico locale converta il blocco incompleto in blocco completo o asistole). Va inoltre ricordato che la bradicardia al rilascio del tourniquet quando si utilizzi la lidocaina, anche in pazienti senza patologia cardiaca, è un riscontro possibile e ben documentato in bibliografia.

L'AVR in medicina umana viene eseguita in pazienti svegli o blandamente premedicati, anche se talvolta in corso di interventi particolarmente lunghi si rende necessaria la sedazione a causa del fastidio o del dolore provocati dal tourniquet. In medicina veterinaria l'AVR viene proposta, per procedure chirurgiche che coinvolgano le estremità distali, come unica tecnica anestetica per pazienti cardiopatici o a stomaco pieno (pazienti svegli) oppure come tecnica da associare all'anestesia generale leggera in tutti gli altri.

Nella selezione del paziente è tuttavia necessario considerare eventuali allergie o ipersensibilità agli anestetici locali, oltre al fatto che il digiuno è una condizione da ricercare a causa del possibile rischio di aspirazione in caso di convulsioni e/o sedazione. Per quanto riguarda invece i pazienti cardiopatici vale quanto precedentemente esposto.

Tecnicamente il blocco si esegue posizionando un catetere in una vena periferica, possibilmente distale, dell'arto interessato, posizionando prossimalmente alla sede

chirurgica un tourniquet a pressione dopo aver esanguinato l'arto (benda di Esmarch, elevazione dell'arto per alcuni minuti o doccia pneumatica ad aria) e iniettando poi lentamente l'anestetico locale attraverso il catetere precedentemente posizionato.

Nel posizionare il tourniquet va sempre tenuta presente la possibilità di danni compressivi diretti ai tronchi nervosi sottostanti e pertanto esso non va applicato in prossimità di emergenze ossee non ricoperte da muscolatura.

Per garantire la tenuta del tourniquet è preferibile assicurarlo esternamente con un giro di benda o di cerotto adesivo per evitarne l'allentamento accidentale, oltre che eventualmente assicurarlo alla cute per evitare che scivoli distalmente perdendo così la sua efficacia compressiva. Bisogna poi ricordare che la presenza di masse muscolari troncoconiche (come ad esempio a livello del femore) è una controindicazione al posizionamento del tourniquet dal momento che la sua efficacia è in relazione alla superficie su cui esercita una pressione costante ed uniforme: in altre parole la pressione che il tourniquet esercita su vasi e tessuti sottostanti non corrisponde a quella visualizzata sul manometro di controllo ed è quindi inefficace ai fini del blocco. In tali situazioni è necessario disporre di manicotti troncoconici che si adattino perfettamente alla parte anatomica. Per una trattazione approfondita di tali tematiche rimandiamo alla bibliografia specifica e alle linee guida per la misurazione della pressione arteriosa con sfigmomanometro o metodo oscillometrico.

Non esiste univocità di vedute sul tempo massimo di tourniquet, anche se la maggior parte degli autori indica come consigliabile un tempo compreso tra i 60 e i 90 minuti. Sono descritti interventi protrattisi oltre i 120 minuti senza alcuna sequela, come anche è descritta una tecnica per interventi di lunga durata che prevede la rimozione del tourniquet per alcuni minuti e il suo riposizionamento (con nuova preventiva esanguinazione e successiva ripetizione di una dose ridotta di anestetico) ogni 60 – 90 minuti circa.

Per quanto riguarda il rilascio e la successiva rimozione del tourniquet al termine dell'intervento è necessario attendere almeno 20 minuti dall'iniezione endovenosa di anestetico locale per permetterne la fissazione ai tessuti ed evitare così reazioni da tossicità sistemica. E' poi tassativo evitare di rimuovere il tourniquet prima del termine dell'intervento stesso per evitare pericolose scoperture anestetiche.

Per quanto riguarda invece effetti ritardati, quali blocchi protratti o episodi ritardati di tossicità sistemica agli anestetici locali, essi non sono riportati essere possibili con tale tecnica.

Nemmeno sulla scelta dell'anestetico locale da utilizzare per l'AVR esiste univocità di vedute tra i vari autori. In bibliografia veterinaria viene riportata la sola lidocaina, anche se a dosaggi e concentrazioni molto diverse a seconda dell'autore, mentre in bibliografia umana si ritrovano principalmente lidocaina (utilizzata la prima volta da Holmes), prilocaina, bupivacaina e ropivacaina.

Tuttavia a seguito di 7 casi di decesso avvenuti in Gran Bretagna negli anni '80 l'uso della bupivacaina per l'AVR è stato abbandonato ed il farmaco in Gran Bretagna non è più ufficialmente registrato per tale uso. Sebbene nessuno di tali decessi sia stato associato all'uso del farmaco e

sebbene le circostanze del decesso in molti casi non siano state definitivamente chiarite sembra consigliabile, anche alla luce degli scarsi vantaggi derivanti dall'uso di tale molecola in questa particolare tecnica, non utilizzare la bupivacaina per l'esecuzione dell'AVR.

La prilocaina è ampiamente utilizzata in medicina umana per il suo elevato profilo di sicurezza: in più di 25 anni non è mai stata associata a nessun decesso né a manifestazioni gravi di tossicità e ciò sembra in parte dovuto al suo rapido metabolismo che coinvolge più organi. Sebbene la prilocaina dia luogo alla formazione di metaemoglobina, la metaemoglobinemia non rappresenta un problema clinicamente significativo alle dosi utilizzate per l'AVR.

Indipendentemente dal farmaco utilizzato è molto importante la scelta della dose e della concentrazione da utilizzare: a parità di dose utilizzata soluzioni più concentrate possono dare luogo a blocchi a macchia di leopardo (incompleta diffusione dell'anestetico a causa del volume ridotto) o a maggiori problemi di tossicità sistemica (piccoli volumi in circolo corrispondono ad elevati dosaggi di principio attivo), mentre soluzioni meno concentrate possono esitare in analgesia incompleta (eccessiva diluizione del farmaco) o maggior incidenza di perdite al di sotto del tourniquet (volume elevato che dà luogo ad elevata pressione nel letto venoso).

E' necessario prestare particolare attenzione alle soluzioni utilizzate: tutti i farmaci non devono contenere adrenalina e devono essere "preservative free", non devono cioè contenere sostanze conservanti o stabilizzanti (es. alcool benzilico), e nel caso si procedesse ad ulteriori diluizioni al momento dell'esecuzione del blocco è necessario assicurarsi che il diluente utilizzato sia anch'esso privo di sostanze conservanti.

Per quanto riguarda invece l'utilizzo di farmaci adiuvanti, di farmaci cioè che incrementino la qualità del blocco, numerosi sono i riscontri in letteratura.

L'aggiunta di oppioidi non dà miglioramento nella qualità del blocco o nell'analgesia postoperatoria, mentre al contrario provoca l'insorgenza di effetti collaterali indesiderati quali nausea e vomito. L'utilizzo di tramadolo si è dimostrato ugualmente inefficace. La sola meperidina sembra potenziare la qualità e la velocità d'insorgenza del blocco e la tolleranza al tourniquet, ma al prezzo di percentuali inaccettabilmente elevate di nausea e vertigini al rilascio del tourniquet. L'aggiunta di tali sostanze non è pertanto consigliata.

L'aggiunta di un bloccante neuromuscolare non depolarizzante, come ad es. pancuronium e atracurium, sembra potenziare la velocità d'insorgenza del blocco e la sua qualità sia in termini di rilassamento muscolare che di analgesia senza alcun effetto collaterale clinicamente significativo. La sola associazione prilocaina-mivacurium sembra aumentare l'incidenza di sintomi da tossicità sistemica dell'anestetico locale.

Per quanto riguarda i FANS l'aggiunta di ketorolac all'anestetico locale sembra incrementare notevolmente la qualità del blocco in termini di analgesia intraoperatoria e postoperatoria immediata, oltre che in termini di consumo di analgesici nei giorni successivi all'intervento. Una diminuzione del consumo di analgesici è stato riscontrato anche con il tenoxicam, mentre per quanto riguarda l'analgesia postoperatoria immediata i riscontri sono

contraddittori. Benefici molto più limitati dall'utilizzo di acido acetilsalicilico.

L'aggiunta di clonidina, un alfa-2 agonista, sembra migliorare marcatamente la tolleranza al tourniquet mentre contrastanti appaiono i risultati per quanto riguarda qualità e durata del blocco. Sembra tuttavia che possa migliorare l'analgesia e diminuire il consumo di analgesici nel postoperatorio, a conferma dei riscontri ottenuti con altre tecniche (spinale, blocco del plesso, ecc.).

Dal 1963 ad oggi molti studi hanno indagato il meccanismo d'azione dell'AVR ma la parola definitiva non sembra essere stata ancora scritta. Sebbene l'ischemia di per se' contribuisca all'instaurarsi del blocco, l'azione anestetica del farmaco non è messa in discussione: tuttavia

non è chiaro se tale azione sia dovuta ad un blocco dei tronchi nervosi principali o delle terminazioni nervose.

I numerosi studi eseguiti in medicina umana hanno utilizzato sia mezzi di contrasto iodati che anestetici locali marcati con radioisotopi e ciò rende conto dei differenti risultati ottenuti, mentre i pochissimi studi in medicina veterinaria hanno utilizzato unicamente mezzi iodati, mezzi che sembrano essere assai poco sensibili.

Come sottolineato da Holmes, ancora una volta Bier a più di 90 anni di distanza sembra avere l'ultima parola: *...questa nuova metodica, attraverso il letto vascolare, veicola l'anestetico sia alle terminazioni nervose che ai tronchi nervosi principali ... [August Bier 1908]*

# AVR e blocchi periferici: applicazioni

F. Corletto, Med Vet, CertVA, MRCVS

Quando si effettua un'anestesia tronculare si cerca di deporre dell'anestetico locale in prossimità del nervo che innerva la regione ove si intende operare. L'anestetico non deve essere somministrato all'interno del nervo, poiché può danneggiarlo, ma nemmeno troppo lontano dal nervo, poiché in questo caso l'anestesia non sarebbe efficace. L'anestesia determina il blocco della conduzione nel nervo sia nelle fibre motorie che in quelle sensorie. Per anestetizzare un nervo periferico è essenziale conoscerne il decorso, solitamente in prossimità di arterie e vene.

I **nervi digitali** possono essere facilmente anestetizzati depositando la soluzione anestetica nello spazio interdigitale (0.2-0.5 ml ciascuno spazio). La regione desensibilizzata sarà la parte distale del dito, in particolare le ultime due falangi. Per anestetizzare adeguatamente un dito è necessario somministrare l'anestetico in entrambi gli spazi interdigitali adiacenti il dito stesso.

La parte distale dell'arto anteriore può essere desensibilizzata anche anestetizzando i **nervi ulnare e mediano** a livello dell'articolazione del gomito oppure distalmente, a livello della regione del carpo. I nervi non sono facilmente identificabili a questo livello, a causa della presenza di tendini e vasi. L'anestetico è somministrato in prossimità dei vasi (arterie radiale ed ulnare), vicino i tendini flessori, ove è più probabile che decorra il nervo. Nell'arto posteriore possono essere facilmente anestetizzati i nervi **femorale, peroneo o tibiale**. Quando si somministra l'anestetico "alla cieca" in prossimità del nervo, un volume maggiore di anestetico (0.5-1 ml) per sito può aumentare la percentuale di successi.

La somministrazione endovenosa di lidocaina (**Blocco di Bier, o I.V.R.A., intravenous regional anaesthesia**) nell'arto dopo aver posizionato un laccio emostatico è più efficace e di facile esecuzione. È necessario incannulare un vaso venoso nella parte più distale dell'arto, possibilmente a livello delle ossa metacarpali, e quindi ischemizzare l'arto con un bendaggio progressivamente compressivo partendo dall'estremità. Un laccio emostatico, o la stessa fascia di gomma impiegata per il dissanguamento dell'arto verranno posizionati in posizione prossimale, per evitare la perfusione della parte distale dell'arto.

La fascia di gomma viene, quindi, rimossa, lasciando il laccio emostatico e la lidocaina (2-3 mg/kg, fino a 10 ml secondo la dimensione del paziente) viene iniettata lentamente nella cannula venosa. L'anestesia della parte distale dell'arto permane fino a quando l'arto non viene ripperfuso, rimuovendo l'anestetico locale. La riperfusione dell'arto deve essere graduale, per evitare che un bolo di anestetico locale possa raggiungere il circolo e preferibilmente non deve essere effettuata nei 20 minuti

successivi alla somministrazione dell'anestetico. In tale intervallo, l'anestetico si lega ai tessuti, diminuendo il rischio di effetti collaterali sistemici in caso di perfusione dell'arto. Il tempo di ischemia dell'arto deve essere limitato a meno di 60-90 minuti, dopo i quali comincia a manifestarsi dolore a causa del laccio ed il metabolismo anaerobio può produrre una quantità di cataboliti sufficiente a determinare effetti sistemici successivamente alla riperfusione dell'arto. La lidocaina è l'unico anestetico locale che deve essere impiegato per l'IVRA, poiché è dotata di limitati effetti collaterali in caso di somministrazione sistemica. La bupivacaina, somministrata per via endovenosa, può causare collasso cardiocircolatorio e morte, se la dose somministrata è elevata.

L'**anestesia del plesso brachiale** consente di desensibilizzare e di causare paralisi motoria nell'arto anteriore. L'esecuzione di tale blocco è più complessa rispetto a quelli precedentemente descritti, soprattutto a causa dell'estensione del plesso e della variabilità anatomica della disposizione delle diverse branche. L'approccio al plesso brachiale viene effettuato medialmente all'articolazione della spalla, con un ago lungo almeno 3 pollici (circa 7.5 cm). L'ago viene avanzato medialmente all'articolazione, e quindi l'anestetico viene somministrato (circa 10-20 ml), lentamente e dopo aver confermato il corretto posizionamento dell'ago in sede extravascolare, mentre l'ago viene estratto. La deposizione dell'anestetico deve essere effettuata "a ventaglio", per cercare di raggiungere tutte le diramazioni del plesso. Recentemente si sta investigando la possibilità di anestetizzare il plesso brachiale con un approccio ascellare.

L'anestesia dei **nervi intercostali** è indicata per alleviare il dolore causato da procedure chirurgiche che interessino il torace. Per anestetizzare efficacemente la regione interessata dal trauma, è necessario desensibilizzare i nervi in almeno 2 spazi intercostali cranialmente e caudalmente ad essa. Il nervo decorre, insieme ad un'arteria ed una vena, caudalmente alla costa. L'anestetico locale (0.3-0.5 ml per nervo) viene somministrato caudalmente alla costa, nel terzo prossimale, dopo aver verificato il corretto posizionamento extravascolare ed all'esterno della cavità toracica.

Per meglio identificare il nervo da anestetizzare è possibile impiegare uno **stimolatore nervoso periferico**. Tale strumento, diverso da quello impiegato per monitorare il blocco neuromuscolare, è dotato di un ago con corpo isolato, ma libero di condurre a livello della punta (catodo). La stimolazione elettrica, pertanto, avviene solo nei tessuti adiacenti la parte finale dell'ago. Per garantire il passaggio di corrente un altro elettrodo (anodo) viene

posto a livello cutaneo. L'identificazione del decorso di un nervo è effettuata sfruttando il fatto che l'intensità della corrente necessaria per stimolare il nervo (evento osservabile come una contrazione muscolare) diminuisce quando ci si avvicina al nervo stesso. La stimolazione viene solitamente effettuata con frequenza 1-2 Hz, per posizionare più accuratamente l'ago, attraverso il quale viene somministrato l'anestetico. Inizialmente viene erogata una corrente di intensità 1.5-2 mA, quindi si diminuisce l'intensità mentre ci si avvicina al nervo. Quando la corrente necessaria per stimolare il nervo è circa 0.4-0.7 mA, la punta dell'ago si trova probabilmente ad una distanza adeguata (circa 1-2 mm) per somministrare l'anestetico. Se, tuttavia, la corrente necessaria per stimolare il nervo è minore di 0.3-0.4 mA, la punta dell'ago probabilmente è all'interno del nervo,

pertanto questo deve essere retratto prima di somministrare l'anestetico. Un altro parametro che può essere regolato negli stimolatori è la durata dello stimolo: stimoli di durata breve -0.1ms- sono più selettivi nell'identificare le fibre motorie, mentre stimoli più lunghi -0.3 mA- sono in grado di attivare le fibre che conducono gli impulsi sensoriali. Tale selettività è sfruttata, in medicina umana, per evitare di causare sensazioni spiacevoli – parestesie e dolore- durante il processo di identificazione del nervo e potrebbe essere impiegata anche in animali sedati e non anestetizzati, ove la percezione del dolore può determinare la rottura della sedazione.

***L'uso di uno stimolatore nervoso periferico presuppone comunque una ottima conoscenza dell'anatomia del sistema nervoso periferico.***

# Veterinary analgesia: State of the Art

Jacqueline C. Brearley, DECVA, MA, Vet MB, PhD, DVA, MRCVS

The major change in the state of the art of veterinary analgesia in recent years has been one of attitude rather than techniques or drugs. There is increasing realization in public awareness that animals may suffer pain and require analgesia. In the U.K this is becoming a driving force for veterinary surgeons to administer analgesics. In combination with this awareness of anaesthesia and analgesia has been used as a marketing ploy on the part of pharmaceutical companies. Another factor may be the increasing proportion of women in the veterinary as surveys in attitudes to post operative pain and analgesia have shown that women are more likely to administer analgesia than men.

There have been changes in analgesic practice in response to the above. These can be examined by looking at new drug introduction or altered uses of traditional drugs

## **Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs for Perioperative Pain Control**

The first change was the development and introduction of carprofen into clinical use, in the 1990's. This was the first non-steroidal anti-inflammatory drug licenced for preoperative use in small animals. It was shown to be as effective as some of the opioids for post-operative pain relief, could be given by injection initially and then the analgesia continued into the post-operative period with oral medication. It has been associated with few of the side effects of the traditional NSAIDs. Although its mode of action is not completely clear, it has very marked anti-inflammatory properties without causing prostaglandin inhibition unlike the traditional NSAIDs. It has some preferential cyclo-oxygenase 2 (COX 2) inhibitory properties. Although it appears to have few side effects, some animals do seem to have gastrointestinal sensitivity to it and there are also reports of reversible liver dysfunction after its use. Subsequently meloxicam has been licenced for perioperative use. Again this has 'good' COX 1: COX 2 ratio and has been shown to be as effective if not more so than carprofen for perioperative pain.

To have maximum benefit, NSAIDs should be given prior to the initiation of the inflammatory process i.e prior to surgery, hence the advantage of having two drugs with pre-operative indications and supposedly reduced renal and gastrointestinal side-effects.

Although not licenced for perioperative use a new NSAID has been brought out - tepoxalin (Zubrin - Schering - Plough). This drug is a COX 1, lipoxygenase (LOX) dual inhibitor, thus having inhibitory actions on prostaglandin and leukotriene production. Its formulation employs the fast melt technology as outlined in the lecture on pre-emptive analgesia. Whilst its actions on inflammation may

not be as dramatic as some other NSAIDs it may prove to be a more effective analgesic via central actions.

## **Local anaesthetics and Local Analgesic Techniques**

Local analgesics and local techniques have been neglected in small animal veterinary practice, but have major advantages. They require minimal equipment, have a local action rather than a systemic action, can provide complete analgesia or sensory blockade and dramatically reduce the dose of general anaesthetic agents required. The disadvantage of these techniques is that application requires technical skill which like all skills must be learnt and is not particularly well taught in veterinary schools. A variety of local analgesic techniques may be employed depending on the surgical site ranging from local infiltration and specific nerve blocks to epidural or spinal analgesia and intravenous regional analgesia. The most commonly used agent is still lignocaine but bupivacaine and ropivacaine are gaining popularity.

## **Opioids**

Methadone and pethidine are the only two full opioid agonists with animal licences in Europe, but many other opioids are used in veterinary practice. Fentanyl and shorter acting opioids (alfentanyl and remifentanyl) are increasingly being used by continuous infusion intraoperatively with the infusion rate being varied with the intensity of surgical stimulation. These infusions are only safely used when facilities for IPPV are available and can be used. Fentanyl is also used to provide analgesia in conscious animals by its transdermal patch formulation. The high lipid solubility of this drug which precludes its epidural use, makes it ideal for this means of administration. The slow sustained release gives a peak effect of 12 hours in cats and approximately 24 hours in dogs although it has a longer duration in cats (5 days) than dogs (3 days). Various size patches are available and one should choose a patch which will give between 2-4 mcg/kg/h release.

The novel opioid tramadol will be discussed later at this meeting. It is relatively new and in addition to its opioid actions also acts by enhancing serotonergic and adrenergic pathways. It has fewer side effects than traditional opioids.

Of the partial agonists, butorphanol and buprenorphine have animal licences. Butorphanol is a kappa agonist and so has rather different actions to the traditional mu agents, probably providing more sedation and less analgesia by itself. However there may be a synergistic effect with alpha-2 agents to give profound sedation and perhaps analgesia. Buprenorphine is the classic partial mu agonist or agonist/antagonist. However there is evidence that the

off quoted bell shaped dose response curve may only apply at very high doses and at clinical doses may not have an effect, hence increasing doses within reason may increase effect. The disadvantage of this drug is that anecdotally it has marked dysphoric effects.

### ***Alpha-2 Agonist Drugs***

Initially these drugs were marketed as having marked analgesic effects. However over reliance on this property in combination with their marked cardiovascular effects lead to some disillusionment with the drugs, particularly at the high doses initially recommended. Following experimental studies showing the distribution of alpha-2 adrenoceptors in relation to opioid receptors and elucidation of their mechanisms of action, there has been increasing interest in the use of low doses (1-2 mcg/kg medetomidine) of the drugs in combination with opioids for sedation and analgesia and their use by continuous infusion post-operatively (0.2-0.5 mcg/kg/h medetomidine). Medetomidine is a racemic mixture and the dextrorotatory form has been produced for human use. There is also interest in this form for animal use as the potentially lower doses may have reduced side effects.

### ***Ketamine***

Whilst not a new drug, ketamine is enjoying increased interest as an analgesic rather than as a dissociative anaesthetic. This is partially due to the increasing knowledge regarding the role of NMDA receptors in hyperalgesia. Very low doses are being employed (0.1 mg/kg) to good effect in some situations e.g somatic rather than visceral pain.

### ***Conclusions***

Little has changed in analgesic drugs that are used; but how these drugs are administered and the attitude of the people prescribing them is changing. In the past cancer was regarded as one disease, now this is recognised not as a disease but as the pattern of behaviour of a wide variety of pathologies. Likewise in future, pain may be used as a blanket expression which covers a widely diverse set of diagnosed experiences, each of which may be amenable to different treatments. Improvements in the diagnosis of the specific mechanism of a particular nociception will allow improved targeted therapy. At the moment there is still an art to making an animal comfortable after trauma which cannot be reproduced by recipe analgesia.

# Tramadolo nei piccoli animali

Nicola Ronchetti, Med Vet

## **Farmacocinetica**

Negli studi effettuati in medicina umana il *Tramadolo* ha mostrato un rapido assorbimento: 1.9 h per le compresse, 1.1 h per le gocce, ed una biodisponibilità del 68 – 72%. In seguito a somministrazioni ripetute la biodisponibilità aumenta al 98 – 100%. Probabilmente ciò è dovuto alla saturazione delle vie metaboliche enzimatiche che determinano l'effetto del primo passaggio epatico. Nel cane (studio in corso di pubblicazione) la comparsa di metaboliti efficaci si ha dopo 5 minuti per via endovenosa e 7 minuti dopo la somministrazione intramuscolare.

L'emivita nell'uomo è di 5.1 – 5.9 ore, nel cane sembra sia più lunga.

L'assunzione contemporanea di cibo non influisce sull'assorbimento del *Tramadolo*.

## **Distribuzione**

Il *Tramadolo* presenta un'elevata affinità per i tessuti, ed un modesto legame con le proteine plasmatiche (circa del 20%). Questo farmaco può oltrepassare la barriera placentare, e le concentrazioni nella vena ombelicale raggiungono quasi l'80% di quelle sistemiche.

Nel latte materno si sono osservate quantità trascurabili del farmaco e del suo metabolita.

## **Metabolismo**

Il metabolismo del *Tramadolo* avviene nel fegato. Il farmaco viene N- ed O- demetilato e successivamente coniugato con l'acido glucuronico. Si conoscono 11 metaboliti del *Tramadolo*, ma un particolare rilievo viene dato al metabolita chiamato M1 (è quello ottenuto attraverso l'O-demetilazione), il quale possiede un'attività farmacologica maggiore allo stesso *Tramadolo* di 2-4 volte. Anche l'emivita dei metaboliti è simile a quella del composto d'origine. A tutt'oggi non è ancora chiarito se nel cane la formazione dei metaboliti sia simile a quanto avviene nell'uomo.

## **Eliminazione**

Il *Tramadolo* viene eliminato tramite il rene per il 90%; il restante 10% viene escreto con le feci.

In campo umano è stato osservato un aumento dell'emivita del *Tramadolo* in pazienti con l'insufficienza renale e cirrosi epatica.

## **Interazioni con farmaci**

La Carbamazepina e gli inibitori della MAO causano un sensibile decremento dei livelli plasmatici del *Tramadolo*. Nel caso degli inibitori della MAO, studi effettuati su animali da laboratorio hanno mostrato che un uso simultaneo dei due farmaci può essere letale.

La Cimetidina rallenta il metabolismo del *Tramadolo*; pertanto è consigliabile aumentare i dosaggi del *Tramadolo* quando si usa associato a questi farmaci.

La Chinidina può aumentare i livelli plasmatici di *Tramadolo*.

Per quanto riguarda Digossina e Cumadina, il *Tramadolo* ne aumenta l'efficacia, pertanto è necessario correggere il dosaggio.

Sono state segnalate crisi epilettiformi soprattutto in pazienti che assumevano: Inibitori del reuptake della serotonina, Antidepressivi Triciclici, Oppioidi, Inibitori della MAO, altri farmaci antiepilettici. È pertanto consigliato il non utilizzo del *Tramadolo* in pazienti epilettici o a rischio.

## **Effetti collaterali**

Vertigine, male di testa, sonnolenza, stimolazione del CNS, astenia, nausea, vomito, costipazione (in casi rari), rash cutanei, prurito, crisi epilettoidi. Non si sono osservate reazioni anafilattiche al *Tramadolo*, ma in caso di precedenti reazioni analoghe a codeina od oppioidi in generale, conviene usare molta cautela. Effetti sulla muscolatura intestinale e biliari: il *Tramadolo* mostra scarsi effetti sulla motilità intestinale, evitando gli sgradevoli effetti dei farmaci che agiscono sui recettori oppioidi, che causano stipsi. Altri effetti: in medicina umana non si sono osservate reazioni anafilattiche al farmaco e/o aumento dei livelli plasmatici d'istamina. Non viene consigliato l'uso del *Tramadolo* in pazienti epilettici, recenti studi hanno però dimostrato che il tramadolo non influisce sulla soglia epilettogena.

Effetti sul risveglio: tutti gli animali trattati con il *Tramadolo* hanno mostrato un ottimo risveglio e la totale assenza di dolore. Anche toccando il sito della chirurgia non si sono osservate reazioni da parte dell'animale.

## **Antagonisti**

Il Naloxone, antagonizza parzialmente l'analgesia da *Tramadolo*. È necessario usare questo farmaco con cautela in quanto può causare crisi epilettiche, comunque facilmente eliminabili con barbiturici o benzodiazepine. Anche la yohimbina è in grado d'antagonizzare l'analgesia da *Tramadolo*. Lo studio è stato effettuato su ratti, utilizzando la somministrazione intratecale.

Il Ritanserin antagonizza l'effetto del *Tramadolo* sulla serotonina.

## **Conclusione**

Questo farmaco è efficace e ben tollerato anche in medicina veterinaria per il trattamento del dolore chirurgico e post-chirurgico; sia associato all'acepromazina che alla medetomidina nella

premedicazione, è un efficace analgesico già ad 1 mg/kg nel dolore perioperatorio. Nel dolore post-chirurgico alla dose di 2-4 mg/kg ha permesso agli animali trattati recuperi veloci, senza sedazione od altri effetti collaterali. Non vogliamo con questa presentazione affermare che il tramadolo è il miglior analgesico per la chirurgia o per il

trattamento del dolore acuto e cronico, sicuramente per l'attuale situazione della veterinaria pratica italiana, dove gli anti infiammatori non steroidei sono i farmaci più usati per il trattamento del dolore, risulta un'arma efficace e sicura.