

La administración preoperatoria de morfina mejora la analgesia postoperatoria frente a la administración intraoperatoria en perras ovariectomizadas

En este estudio se observa que la valoración del dolor postoperatorio en 22 perras sometidas a ovariectomía electiva, empleando la escala de valoración de Melbourne durante 24 horas postoperatorias, fue menor cuando se administró morfina preoperatoria (0,5 mg/kg) frente a su administración intraoperatoria. Además, las necesidades de anestesia inhalatoria fueron menores, confiriendo potencialmente una mayor seguridad al paciente.

Palabras clave: morfina, opioides, analgésicos, cirugía, analgesia preventiva, perro.
Clin. Vet. Peq. Anim, 29 (2): 97-102, 2009

F.O. Ascoli¹; I.D.F. Gre-mião¹; J.H.N. Soares¹; F. Marsico¹; I.A. Gomez de Segura²

¹Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brasil

² Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid
Avda. Puerta de Hierro s/n
28040 Madrid.



Introducción

La reducción o impedimento de la llegada de estímulos nociceptivos producidos por la cirugía a la médula espinal y al cerebro puede reducir el dolor postoperatorio¹. Dichos estímulos producen una sensibilización central que disminuye el umbral de dolor (hiperalgesia) y por tanto el potencial terapéutico de los analgésicos administrados en el periodo postoperatorio. Existen evidencias que sugieren que la anestesia general puede atenuar, pero no bloquear, la transmisión de estímulos nociceptivos provenientes de tejidos periféricos hacia el sistema nervioso central², incluso cuando se emplean dosis habituales de analgésicos, dado que las mismas pueden no proporcionar un nivel adecuado de analgesia, facilitando la aparición de sensibilización central³.

El momento de administración de los analgésicos, en relación al periodo quirúrgico, se considera un factor clave a la hora de proporcionar una analgesia adecuada y el término analgesia preventiva (en inglés *pre-emptive* que, en el contexto quirúrgico indica antes de la cirugía) fue acuñado¹ para indicar aquellas técnicas anestésicas donde la analgesia se proporciona antes de la cirugía, para así bloquear la entrada de estímulos nociceptivos en el sistema nervioso central. Normalmente la intervención analgésica puede ocurrir antes, durante o después de la cirugía, o combinando algunos de estos tiempos. La demostración de la efectividad de la administración entre los diferentes tiempos no resulta fácil y requiere de la realización de más estudios. Ello está corroborado por los estudios realizados en personas, donde se han observado resultados contradictorios, probablemente por un diseño experimental no adecuado en algunos de ellos⁴.

Aunque el empleo de analgésicos preoperatorios está muy extendido en la clínica veterinaria⁵, existen pocos estudios en animales domésticos⁶ y la primera evidencia de eficacia clínica de la analgesia preventiva se realizó en 1997 por Lascelles⁷, demostrando que los analgésicos preoperatorios reducían el dolor postoperatorio frente a su administración postoperatoria⁸. Los AINE's⁹⁻¹¹ o la combinación de estos con opioides^{12,13}, también parecen favorecer una mejora de la analgesia postoperatoria cuando son administrados preoperatoriamente. En base a ello, nuestra hipótesis de trabajo es que la administración preoperatoria de morfina sería

también más efectiva que su administración intraoperatoria. El objetivo de este estudio es determinar si la administración de morfina preoperatoria es más efectiva que la realizada durante una ovariectomía en perras.

Material y método

En un estudio clínico prospectivo, ciego y aleatorio, se emplearon 22 perras de diferentes razas, entre 8 meses y 8 años de edad y 3 y 45 kg de peso. Todas las perras fueron remitidas por sus dueños para una ovariectomía electiva, tras firmar el correspondiente consentimiento informado. Los animales fueron considerados sanos tras una exploración física y el estudio de los análisis de laboratorio. Se realizó un ayuno de 12 horas de sólidos y 2 horas de agua previos a la cirugía. El estudio fue aprobado por el Comité de ética institucional.

Anestesia y cirugía

Las perras fueron premedicadas 30 minutos antes de la inducción de la anestesia con acepromacina (0,02 mg/kg IM)^a y glicopirrolato (0,01 mg/kg IM)^b. Durante este periodo los animales estuvieron con sus dueños, al final del cual se colocó un catéter intravenoso en la vena cefálica para la administración de fármacos y fluidos (Ringer lactato, 10 ml/kg/h). La inducción anestésica se realizó con tiopental sódico a dosis de 12,5 mg/kg^c y tras la intubación se mantuvieron los animales con halotano^d vaporizado en oxígeno (40 ml/kg/min), empleando un circuito circular con reinhalación, y un vaporizador fuera del circuito (Fluotec Mark II). El vaporizador se ajustó individualmente manteniendo una concentración inspirada de halotano a un nivel clínicamente apropiado, pero que previniera la aparición de respuestas indicadoras de plano anestésico insuficiente (respuestas autonómicas, movimientos, etc.). Los animales fueron monitorizados y se registraron los valores de frecuencia cardíaca y respiratoria, ECG (derivación II)^e, presión arterial no invasiva (DX 2710, Dixtal, São Paulo, Brasil), pulsioximetría (N-180, Nellcor, California, EE.UU.), gases anestésicos (Multigas 9100, BCI, Winconsin, EE.UU.), y temperatura esofágica. Los animales fueron colocados en posición de decúbito supino y se mantuvo la temperatura corporal con mantas eléctricas. El vaporizador fue cerrado cuando se suturó la herida quirúrgica, aunque se mantuvo el aporte de oxígeno hasta la extubación. Las cirugías fueron realizadas de forma aleatoria por uno de cuatro equipos quirúrgicos de alumnos de último año de licenciatura, supervisados por uno de los autores y empleando la misma técnica. Se anotaron los tiempos quirúrgicos en todos los casos. Tras la extubación, los animales fueron colocados en un lugar cálido y tranquilo durante 24 h, tras lo cual fueron devueltos a sus dueños. Se administró profilaxis antibiótica (enrofloxacin; 5 mg/kg IM)^f que se mantuvo durante 1 semana. La sutura fue retirada a los 10 días.

Intervención analgésica. Los animales recibieron de forma ciega y aleatoria morfina IM (0,5 mg/kg)^g 30 minutos antes de la inducción anestésica (n=11) ó 30 minutos previos a la finalización de la cirugía (n=11), concretamente al inicio del cierre de la línea alba. En ambos casos, los animales

recibieron el mismo volumen de salino cuando no les correspondía una dosis de morfina.

Valoración postoperatoria del dolor. Se realizó una valoración preoperatoria del dolor empleando la escala de dolor de la Universidad de Melbourne (EDUM)¹⁴. Dicha valoración fue realizada siempre por uno de los autores (FOA). La escala de dolor incluye seis categorías. Las primeras asignan una puntuación a la modificación de la frecuencia cardíaca o respiratoria del animal, valorando la posible respuesta autonómica al dolor. Otras categorías valoran el comportamiento del animal, espontáneo o inducido, y las modificaciones de los mismos. En todos los casos se asignan valores numéricos. El evaluador examina los descriptores específicos decidiendo cual se ajusta al paciente en cada momento y anotando el valor numérico correspondiente, estando la puntuación asignada entre 0 y 27, donde los valores más elevados indican más dolor. Una puntuación de la EDUM ≤ 6 se considera normal para un perro que ha sido anestesiado y valores de 2-3 son normales en animales sanos conscientes¹⁵. En este estudio se consideró que un animal estaba potencialmente con dolor cuando la EDUM era >6 , administrando una dosis adicional de morfina de 0,5 mg/kg (analgésia de rescate) y nunca superior a 1 mg/kg en un periodo de 3 horas. Los animales fueron valorados cada hora durante las primeras 8 horas y a las 10, 12, 16, 20 y 24 horas postoperatorias. Las frecuencias cardíaca y respiratoria fueron registradas antes de la palpación de la herida quirúrgica para evitar su modificación por esta causa.

Análisis estadístico. Para comparar ambos tipos de administración de morfina se empleó la prueba de ANOVA de medidas repetidas para analizar las puntuaciones obtenidas mediante la EDUM. Los datos se expresan como media \pm desviación estándar, excepto para la Figura 1, con el fin de mejorar la interpretación de los mismos. Además, se empleó el test de t de Student para valores no repetidos (peso, edad, tiempo quirúrgico) o la U de Mann-Whitney (área bajo la curva y puntuación acumulada) y el test de chi cuadrado para variables dicotómicas (aparición o no

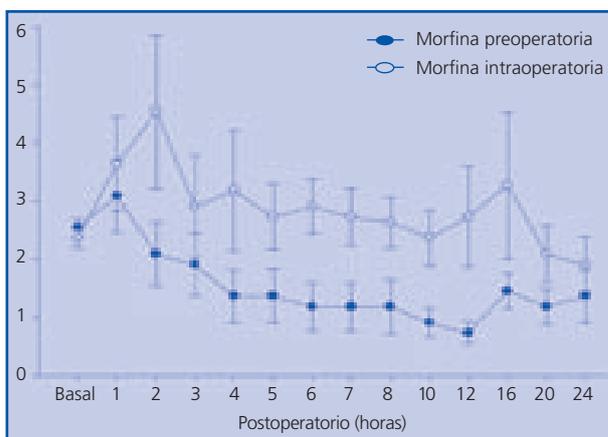


Figura 1. Puntuación media en la escala de dolor de la Universidad de Melbourne de perras que recibieron morfina preoperatoria (n=11) o intraoperatoria (n=11). Los datos se expresan como media \pm SEM.

^aUnivet, São Paulo, Brasil
^bAmerican Reagent Lab., Shirley, New York
^cEron, La Habana, Cuba
^dCristália, São Paulo, Brasil

^eMod 78100 A, Anamed, São Paulo, Brasil
^fBayer, São Paulo, Brasil
^gWacker Drive, Chicago, IL, USA

de dolor en cada perra). Para emplear test paramétricos se confirmó la normalidad de la distribución de los datos mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se estableció una $p < 0,05$ para determinar diferencias significativas entre los dos grupos. Se empleó el programa de estadística SPSS 15¹.

Resultados

Ambos grupos de animales incluidos en el estudio fueron similares dado que no se observaron diferencias significativas en peso corporal, edad, o tiempo quirúrgico (Tabla 1). Las perras que recibieron morfina preoperatoria requirieron una menor concentración de halotano intraoperatorio, siendo la concentración espirada media de $0,94\% \pm 0,36\%$, mientras que fue de $1,22\% \pm 0,26\%$ en los animales que recibieron la morfina intraoperatoria ($p < 0,05$).

En el postoperatorio, la comparación de los diferentes parámetros medidos para determinar diferencias en la valoración del dolor, indica que la administración de morfina preoperatoria redujo el dolor en los animales. Así, el análisis de las medidas repetidas de puntuación del dolor según la EDUM, el área bajo la curva asociada, o la puntuación acumulada durante las 24 horas de postoperatorio fue significativamente mayor cuando se administró morfina intraoperatoria ($p < 0,05$). De forma similar, el número de animales que requirió una dosis adicional de morfina (analgesia de rescate) fue mayor si habían recibido morfina intraoperatoria: 5 de las 11 perras (45%) ($p < 0,05$). De estos 5 animales, uno requirió una dosis adicional a la primera hora, 3 a la segunda, y uno a las 12 horas postoperatorias. Dos de estos animales requirieron una segunda dosis (Tabla 2). Por el contrario, ninguno de los animales que recibieron morfina preoperatoria tuvo una puntuación > 6 , no considerando necesario administrar una dosis adicional de analgésico.

Discusión

La administración de morfina preoperatoria parece ser más eficaz a la hora de reducir el dolor postoperatorio que

cuando esta se proporciona durante el periodo intraoperatorio, confirmando estudios previos que apuntan a las ventajas de la administración de analgésicos antes que la cirugía haya sido iniciada⁷. Más aún, los resultados sugieren que la administración de dosis clínicas habituales de halotano, y previsiblemente de isoflurano o sevoflurano en caso de emplearse, pueden no ser suficientes para prevenir que los estímulos nociceptivos producidos por la manipulación quirúrgica alcancen el sistema nervioso central e induzcan hiperalgesia postoperatoria², es decir, una disminución del umbral de dolor y por tanto una mayor sensibilidad a éste. Un estudio similar, realizado en perras sometidas a ovari-histerectomía electiva que recibieron como analgésico opiáceo petidina, demostró una mayor analgesia postoperatoria cuando dicho analgésico fue administrado preoperatoriamente⁷ que cuando lo fue en el postoperatorio inmediato (durante la extubación).

En ausencia de analgésicos intraoperatorios se ha sugerido que son necesarias dosis mayores de anestésicos inhalatorios para obtener un plano anestésico adecuado¹⁶, como indican las dosis mayores de halotano requeridas en este estudio, pero ello implica también un incremento del riesgo anestésico asociado al aumento de efectos secundarios adversos, fundamentalmente depresión respiratoria y cardiovascular, producido por dosis altas de anestésicos inhalatorios. La concentración de halotano proporcionada a las perras que recibieron morfina preoperatoria fue menor que aquellas que la recibieron durante la cirugía ($0,95\%$ y $1,22\%$, respectivamente). Ello resulta del efecto de reducción de la concentración alveolar mínima (CAM) de agentes inhalatorios que producen los opioides de forma dosis dependiente y que no se produce cuando la morfina se administra intraoperatoriamente. La morfina, a dosis de $0,5$ mg/kg reduce la CAM de enflurano un 17% , similar a la reducción del 22% observada en nuestro estudio; mientras que 1 mg/kg la reduce un 32% , 2 mg/kg un 50% , llegando a reducirla un 62% cuando se administra una dosis de 5 mg/kg^{17,18}. Los estudios con diferentes anestésicos inhalatorios

	Morfina preoperatoria	Morfina intraoperatoria	Valor p
Peso (kg)	30 ± 7	33 ± 9	NS
Edad (meses)	21 ± 4	16 ± 4	NS
Tiempo de cirugía (min)	65 ± 11	65 ± 9	NS
Valoración del dolor (EDUM) Puntuación acumulada	237	440	P < 0.05
Área bajo la curva	30 ± 18	62 ± 38	P < 0.05
Animales que presentan dolor (n)	0/11	5/11	P < 0.05

EDUM: escala de dolor de la Universidad de Melbourne.

Puntuación acumulada: Suma de todas las puntuaciones obtenidas en un animal en 24 h.

Animales que presentan dolor: número de perras que mostraron dolor (EDUM > 6) en algún momento durante el postoperatorio en 24 h.

NS: diferencias estadísticamente no significativas.

Tabla 1. Peso corporal, edad, tiempo de cirugía y valoración del dolor en perras sometidas a ovari-histerectomía electiva y tratadas con morfina antes (preoperatoria, n=11) o durante (intraoperatoria, n=11) la cirugía (media ± DE).

Perra	Basal	Tiempo (h)												
		1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	16	20	24
Morfina Preoperatoria														
1	2	3	0	1	0	1	3	0	0	0	0	1	0	0
2	2	0	0	0	1	4	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	3	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	3	3	2	3	3	2	0	0	1	0	1	0	1	0
6	2	6	3	1	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2
7	3	2	2	2	2	4	4	4	4	2	1	2	2	2
8	3	3	2	1	0	0	0	1	0	1	1	2	2	2
9	3	4	4	5	3	0	1	1	1	1	1	3	2	1
10	2	2	2	2	2	2	2	2	4	2	1	2	2	5
11	2	6	6	5	4	2	1	3	1	1	0	2	0	1
Morfina Intraoperatoria														
1	2	5	5	0	2	2	2	1	2	2	3	3	3	2
2	2	0	2	3	1	3	3	3	2	2	2	3	3	2
3	2	3	2	4	2	3	2	3	3	5	10*	15*	5	6
4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
5	3	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
6	3	6	3	3	3	3	3	3	3	3	5	5	3	3
7	2	2	2	3	4	3	3	3	3	3	3	3	2	2
8	3	7*	4	4	4	4	4	2	2	1	1	0	0	1
9	3	6	9*	0	0	0	5	5	4	3	1	3	3	1
10	2	6	9*	6	6	6	4	4	4	4	4	3	3	2
11	2	5	14*	9*	12	5	5	5	5	3	1	1	0	1

* Puntuación en escala de dolor > 6: se proporcionó analgesia de rescate (morfina 0,5 mg/kg).

Tabla 2. Valoraciones individuales del dolor, empleando la escala de dolor de la Universidad de Melbourne, en perras sometidas a ovariectomía electiva y tratadas con morfina antes (preoperatoria) o durante (intraoperatoria) la cirugía.

sugieren un efecto similar, dependiente de la dosis empleada y no del anestésico considerado.

Nuestros resultados, igualmente, sugieren un efecto analgésico pre-quirúrgico (*pre-emptive*), dado que tanto la valoración del dolor como las necesidades de analgésicos postoperatorios fueron menores, produciendo un efecto que se prolonga más allá de la duración clínica esperada del fármaco (la morfina tiene un efecto analgésico de 4-6 horas)¹⁹. Ello indica que los efectos, probablemente, no son resultado de una acción directa analgésica del opiáceo administrado preoperatoriamente. De todas formas, tampoco puede descartarse un posible efecto analgésico postoperatorio de la morfina administrada intraoperatoriamente, pero ello hubiera requerido incluir un grupo adicional de animales que hubiera recibido analgésicos sólo en el periodo postoperatorio. Un estudio similar realizado en personas y que incorpora dicho grupo de analgesia postoperatoria, apoya una posible eficacia de la analgesia intraoperatoria frente a la postoperatoria, sugiriendo una atenuación de la sensibilización del sistema nervioso central. Dicho estudio se realizó en pacientes que recibieron fentanilo asociado a lidocaína en el periodo

intraoperatorio para la realización de cirugía ginecológica mayor²⁰.

La valoración objetiva del dolor resulta difícil, dado que es inevitable una cierta subjetividad^{21,22}. El comportamiento es un componente habitual de las escalas de valoración del dolor y la administración de analgésicos es capaz de reducir las mismas²³. De entre las escalas conocidas, la EDUM y la de Glasgow²⁴ proporcionan resultados menos subjetivos, comparados con escalas más sencillas como la escala analógica visual (VAS de sus siglas en inglés) o la escala numérica^{7,25}, y resulta relativamente fácil de introducir en la clínica. La puntuación máxima obtenible con la EDUM es 27, pero todas las puntuaciones medidas en nuestro estudio estuvieron por debajo de 15. Dicha valoración sería coherente con la apreciación clínica de que una ovariectomía produce, en la mayoría de los casos²⁶, un dolor bajo o moderado. De hecho, cinco animales que recibieron morfina postoperatoria mostraron signos de dolor, es decir, obtuvieron una puntuación mayor de 6, requiriendo dosis adicionales de morfina. Dado que más de la mitad de los animales no mostraron signos de dolor de acuerdo con la EDUM, puede considerarse una cierta efectividad de la

analgesia intraoperatoria, pero en cualquier caso menos eficaz que la proporcionada preoperatoriamente²⁰. Los resultados también reflejan la sensibilidad de la EDUM para distinguir entre ambos tipos de regímenes analgésicos, lo que resulta difícil cuando se emplean otras escalas²⁷.

La administración temporal adecuada de analgésicos depende también del perfil farmacocinético de los fármacos considerados. Algunos opioides como la morfina, pueden requerir más tiempo para alcanzar niveles terapéuticos que otros más rápidos como la petidina o el fentanilo. Por este motivo, la morfina fue administrada 30 minutos antes del cierre del abdomen, de modo que el efecto analgésico máximo se consiguiera antes de que el animal se recuperara de la anestesia. Asumiendo la importancia del momento en el que los analgésicos deben mostrar su eficacia terapéutica, estos deben administrarse con la antelación suficiente. Ninguna perra que recibió morfina preoperatoria requirió una segunda dosis y, de acuerdo con la duración clínica de este opioide, debería haber cubierto el periodo quirúrgico impidiendo un proceso de sensibilización nociceptiva a causa de la cirugía. Por el contrario, los animales que recibieron morfina intraoperatoria, 30 minutos antes del cierre del abdomen, no han debido tener el efecto analgésico suficiente para impedir los estímulos nociceptivos derivados de la apertura del abdomen y de la

extirpación de los ovarios y útero. Normalmente es la apertura del abdomen y, especialmente la tracción del ligamento ovárico, el momento de máxima estimulación nociceptiva.

Entre los animales que recibieron analgesia intraoperatoria las puntuaciones indicadoras de dolor (EDUM > 6) fueron registradas durante las primeras 3 horas en cuatro perras, periodo en el cual el efecto de la morfina debería haber estado presente. De forma inesperada se registró otro episodio de dolor a las 12 horas de postoperatorio en una perra. Aunque no existe una explicación clara para ello, se ha descrito la aparición de fenómenos de tolerancia a opioides o de hiperalgnesia producida por estos^{28,29} que podrían explicarlo parcialmente, aunque no puede descartarse una respuesta individual.

En resumen, los resultados sugieren que puede obtenerse una mejor analgesia postoperatoria y efecto de disminución de las necesidades de anestésicos inhalatorios si se administra morfina preoperatoriamente en el perro. También indica que el empleo de dosis habituales de anestésicos como el halotano, pero también probablemente el isoflurano o el sevoflurano, no proporcionan una analgesia intraoperatoria suficiente para prevenir la presencia de dolor en el periodo postoperatorio.

Title

Preoperative morphine improves postoperative analgesia compared to intraoperative administration in the ovariohysterectomized bitch

Summary

Preventive analgesia refers to the preoperative administration of analgesics compared to the postoperative period aiming to provide a better analgesic effect and thus reducing the doses employed. The aim of this work was to determine whether preoperative morphine administration improves postoperative analgesia compared to the same drug given intraoperatively. A prospective, blind, random clinical trial was performed in dogs that underwent an ovariohysterectomy (n=22). Following premedication with acepromazine and glycopyrrolate, anaesthesia was induced with thiopentone and maintained with halothane vaporized in oxygen. Dogs were given morphine (0.5 mg/kg) in a random blinded fashion either before or during surgery, 30 minutes before the end of surgery. To assess postoperative pain the Melbourne composite pain scale (MCPS) was employed over a 24 hour period. Rescue analgesia was given (an additional and equal dose of morphine) when the MCPS indicated signs of pain. To compare both treatment groups, a repeated measurements ANOVA was used and the square chi test for dichotomic variables. None of the animals given preoperative morphine required rescue analgesia whilst 45% of animals given intraoperative morphine did (p<0.05). Preoperative morphine provides better postoperative analgesia than when given intraoperatively.

Key words: morphine, opioids, analgesics, surgery, pre-emptive analgesia, dog.

Bibliografía

1. Wall PD: The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33(3):289-290.
2. Abram SE, Yaksh TL: Morphine, but not inhalation anesthesia, blocks post-injury facilitation. The role of preemptive suppression of afferent transmission. *Anesthesiol* 1993; 78(4):713-721.
3. Katz J, Clairoux M, Redahan C, et al: High dose alfentanil pre-empts pain after abdominal hysterectomy. *Pain* 1996; 68(1):109-118.
4. Katz J, McCartney CJL: Current status of pre-emptive analgesia. *Current Opin Anesthesiol* 2002; 15435-441.
5. Hewson CJ, Dohoo IR, Lemke KA: Perioperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians in 2001. *Can Vet J* 2006; 47(4):352-359.
6. Benson GJ, Grubb TL, Neff D, et al: Perioperative stress response in the dog: effect of pre-emptive administration of medetomidine. *Vet Surg* 2000; 29(1):85-91.
7. Lascelles BD, Cripps PJ, Jones A, Waterman-Pearson AE: Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. *Pain* 1997; 73(3):461-471.
8. Brodbelt DC, Taylor PM, Stanway GW: A comparison of preoperative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia for arthrotomy in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1997; 20(4):284-289.
9. Lascelles BD, Cripps PJ, Jones A, Waterman-Pearson AE: Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Surg* 1998; 27(6):568-582.
10. Welsh EM, Nolan AM, Reid J: Beneficial effects of administering carprofen before surgery in dogs. *Vet Rec* 1997; 141(10):251-253.
11. Bergmann HM, Nolte I, Kramer S: Comparison of analgesic efficacy of preoperative or postoperative carprofen with or without preincisional mepivacaine epidural anesthesia in canine pelvic or femoral fracture repair. *Vet Surg* 2007; 36(7):623-632.
12. Inoue T, Ko JC, Mandsager RE, Payton ME, Galloway DS, Lange DN: Efficacy and safety of preoperative etodolac and butorphanol administration in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006; 42(3):178-188.
13. Budsberg SC, Cross AR, Quandt JE, Pablo LS, Runk AR: Evaluation of intravenous administration of meloxicam for perioperative pain management following stifle joint surgery in dogs. *Am J Vet Res* 2002; 63(11):1557-1563.
14. Firth AM, Haldane SL: Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214(5):651-659.
15. Lucas AN, Firth AM, Anderson GA, Vine JH, Edwards GA: Comparison of the effects of morphine administered by constant-rate intravenous infusion or intermittent intramuscular injection in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218(6):884-891.
16. Yli H: Will enough isoflurane during surgery replace morphine after surgery? *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47(7):785-786.
17. Murphy MR, Hug CC, Jr.: The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol, and nalbuphine. *Anesthesiol* 1982; 57(6):489-492.
18. Steffey EP, Baggot JD, Eisele JH, et al: Morphine-isoflurane interaction in dogs, swine and rhesus monkeys. *J Vet Pharmacol Ther* 1994; 17(3):202-210.
19. Steffey EP, Eisele JH, Baggot JD, Woliner MJ, Jarvis KA, Elliott AR: Influence of inhaled anesthetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine. *Anesth Analg* 1993; 77(2):346-351.
20. Katz J, Cohen L, Schmid R, Chan VW, Wowk A: Postoperative morphine use and hyperalgesia are reduced by preoperative but not intraoperative epidural analgesia: implications for preemptive analgesia and the prevention of central sensitization. *Anesthesiol* 2003; 98(6):1449-1460.
21. Lemke KA, Runyon CL, Horney BS: Effects of preoperative administration of ketoprofen on anesthetic requirements and signs of postoperative pain in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221(9):1268-1275.
22. Conzemius MG, Hill CM, Sammarco JL, Perkowski SZ: Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210(11):1619-1622.
23. Wagner AE, Worland GA, Glawe JC, Hellyer PW: Multicenter, randomized controlled trial of pain-related behaviors following routine neutering in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 233(1):109-115.
24. Murrell JC, Psatha EP, Scott EM, Reid J, Hellebrekers LJ: Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. *Vet Rec* 2008; 162(13):403-408.
25. Holton LL, Scott EM, Nolan AM, Reid J, Welsh E, Flaherty D: Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212(1):61-66.
26. Capner CA, Lascelles BD, Waterman-Pearson AE: Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for dogs. *Vet Rec* 1999; 145(4):95-99.
27. Benito de la Vibora J, Lascelles BD, Garcia-Fernandez P, Freire M, Gomez de Segura IA: Efficacy of tolfenamic acid and meloxicam in the control of postoperative pain following ovariohysterectomy in the cat. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35(6):501-510.
28. Cooper DW, Lindsay SL, Ryall DM, Kokri MS, Eldabe SS, Lear GA: Does intrathecal fentanyl produce acute cross-tolerance to i.v. morphine? *Br J Anaesth* 1997; 78(3):311-313.
29. Angst MS, Clark JD: Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006; 104(3):570-587.