

## Analgesia pós-operatória com Fentanil transdérmico ou Metadona intramuscular em cães submetidos à hemilaminectomia toracolombar

Postoperative Analgesia with Transdermal Fentanyl or Intramuscular Methadone in Dogs Submitted to Thoracolumbar Hemilaminectomy

Lícia Flávia Silva Herculano<sup>1</sup>, Angel Ripplinger<sup>1</sup>, Dênis Antônio Ferrarin<sup>1</sup>,  
Marcelo Luis Schwab<sup>1</sup>, Mathias Reginatto Wrzesinski<sup>1</sup>, Júlia da Silva Rauber<sup>1</sup>,  
Charline Vanessa Vaccarin<sup>1</sup>, Amanda Azevedo Dal Pozzolo<sup>2</sup> & Alexandre Mazzanti<sup>3</sup>

### ABSTRACT

**Background:** Postoperative care after thoracolumbar hemilaminectomy in dogs generally includes rest, physical therapy, and analgesics such as opioids. Currently, there is no established standard for the management of postoperative pain in patients undergoing hemilaminectomy. Ideally, an analgesic protocol should provide adequate pain relief with limited sedation, low adverse effects, and postoperative patient comfort. Therefore, this study aimed to evaluate postoperative analgesia using transdermal fentanyl or intramuscular methadone in dogs undergoing thoracolumbar hemilaminectomy associated with intervertebral disc fenestration (HT) for the treatment of intervertebral disc extrusion (IVDE).

**Materials, Methods & Results:** Eight dogs from the Department of Neurology and Neurosurgery of a Veterinary Teaching Hospital, submitted to HT for the treatment of IVDE, were included. The dogs were randomly distributed into 2 groups of equal numbers, namely the transdermal fentanyl (FT) group and the intramuscular methadone (IM) group. At the end of the surgical procedure, a fentanyl adhesive patch was applied to the animals in the FT group, which remained there for 72 h. In the IM group, analgesia was induced by intramuscular administration of methadone at intervals of 6 h until 72 h after surgery. The animals were evaluated using the short form of the Glasgow Composite Measure Pains Scale (CMPS-SF). Evaluations of physiological parameters, side effects, and pain were performed by 2 assessors who had experience using the pain scale and were blinded to the analgesic protocol. Pain evaluations were performed every 2 h (from T4) until 24 h after the surgical procedure. Evaluations were performed every 4 h from 24 h to 48 h after the surgical procedure and at intervals of 24 h from 48 h to 72 h.

**Discussion:** Transdermal fentanyl provided the lowest pain scores, when evaluated by the CMPS-SF, for both assessors. These data are presented as a function of time and shows the variation in pain scores by CMPS-SF over time. It should be noted that, for both assessors, animals in the FT group had lower pain scores than animals in the IM group. There was also less variation in pain scores in the FT group, indicating better analgesic quality. This can be explained by the maintenance of the drug's plasma concentrations in a stable manner, avoiding periods of greater or lesser pain throughout the evaluation period due to the absence of increases or decreases in plasma concentration. In the IM group, 3 analgesic rescues were required; in the FT group, there was no rescue. Although the data indicate that IM was responsible for a greater occurrence in the number of rescues, it is worth noting that this information is based on a small group of animals. One dog needed 2 rescues (at T4 and T8), regarding which both assessors agreed, while another required one rescue (at T18), but there was a difference of one point between the raters. However, pain scores in all of the cases were considered to be mild, not moderate or severe, with rescues occurring on scores of 5/20. Both fentanyl used by the transdermal route and intramuscular methadone promoted analgesia in the first three postoperative days in dogs undergoing HT. Better stability in postoperative pain scores without the need for analgesic rescue and less occurrence of adverse effects were observed in dogs treated with FT.

**Keywords:** fentanyl patch, neurosurgery, dogs, analgesia, pain.

**Descritores:** adesivo fentanil, neurocirurgia, cães, analgesia, dor.

DOI: 10.22456/1679-9216.120479

Received: 29 November 2021

Accepted: 4 February 2022

Published: 27 February 2022

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária (PPGMV), Serviço de Neurologia e Neurocirurgia, (SNNV), Hospital Veterinário Universitário (HVU); <sup>2</sup>Graduação em Medicina Veterinária & <sup>3</sup>Departamento de Clínica de Pequenos Animais (DCPA), Centro de Ciências Rurais (CCR), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brazil. CORRESPONDENCE: A. Mazzanti [alexamazza@yahoo.com.br]. SNNV - HVU - UFSM. Av. Roraima n.1000. CEP 97105-900 Santa Maria, RS, Brazil.

## INTRODUÇÃO

Os cuidados pós-operatórios da hemilaminectomia toracolombar em cães com extrusão de disco intervertebral geralmente incluem repouso, fisioterapia e analgesia [1], sendo essa última alcançada com o uso de opioides [14].

O fentanil, um agonista opioide sintético, com afinidade pelos receptores  $\mu$ , produz analgesia e sedação e é indicado para controle da dor grave [8]. É crescente o número de estudos sobre a via transdérmica do fentanil em cães [2,6,8,15], pois ela mantém a concentração analgésica estável por um período de 2 dias ou mais após a sua aplicação [5,10,11], sendo considerada uma boa opção para o tratamento da dor em pequenos animais [11].

A metadona é um agonista opioide  $\mu$ , com efeitos similares aos da morfina, sendo também antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), o que pode conferir a ela maior eficácia do que a morfina [4]. Esse fármaco é comumente prescrito para controle da dor pós-operatória grave por vias intravenosa, subcutânea ou intramuscular, com duração de efeito entre 2 e 6 horas [14].

Atualmente não há um padrão estabelecido para o manejo da dor pós-operatória em pacientes submetidos à hemilaminectomia toracolombar. Um protocolo analgésico deve prover adequado alívio da dor com sedação limitada e conforto pós-operatório ao paciente [1]. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a analgesia no pós-operatório com uso do fentanil transdérmico ou da metadona intramuscular em cães submetidos à hemilaminectomia toracolombar associada à fenestração de disco intervertebral para tratamento de extrusão de disco intervertebral.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### *Animais*

Foram utilizados 8 cães oriundos da rotina hospitalar do Serviço de Neurologia e Neurocirurgia Veterinária de uma instituição de ensino e submetidos à hemilaminectomia toracolombar e fenestração de disco (HT) para tratamento da extrusão do disco intervertebral (EDIV). Os cães foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos de igual número denominados de grupo fentanil transdérmico (FT) e grupo metadona intramuscular (MI).

Foram incluídos cães paraplégicos com preservação da nocicepção nos membros pélvicos e na

cauda e com dor à palpação epaxial. Os critérios de exclusão foram: administração de antiinflamatório corticosteroide por um período de menos de 48 h antes da cirurgia, bem como gabapentina, pregabalina, amantadina ou tramadol; histórico prévio de doença do disco intervertebral; histórico prévio de cirurgia da coluna vertebral; EDIV em mais de um local/espço intervertebral; comportamento agressivo; alteração dermatológica no local predeterminado para a aplicação do adesivo de fentanil e qualquer outra condição além da EDIV que pudesse causar dor.

### *Mielografia e procedimento cirúrgico*

Todos os cães foram submetidos à mielografia imediatamente antes da cirurgia, durante o mesmo procedimento anestésico. A anestesia foi padronizada com medicação pré-anestésica composta por diazepam [Compaz<sup>®1</sup> - 0,5 mg/kg intravenosa (IV)] e fentanil IV [Fentanest<sup>®1</sup> - 2,5  $\mu$ g/kg], indução anestésica com propofol IV [Propovan<sup>®1</sup> - 2 a 4 mg/kg (ao efeito)] e, após intubação endotraqueal, a manutenção anestésica foi realizada com vaporizador em oxigênio a 100% associado a infusão contínua intravenosa de fentanil [Fentanest<sup>®1</sup> - 5  $\mu$ g/kg/h]. Imediatamente após a mielografia, sem recuperação anestésica, os pacientes foram encaminhados para o bloco cirúrgico.

O procedimento cirúrgico empregado em todos os cães foi a hemilaminectomia toracolombar dorso-lateral associada à fenestração do disco intervertebral afetado [20]. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo cirurgião.

### *Parâmetros avaliados*

Após consulta clínica e neurológica completa e mediante ausência de alterações laboratoriais, os cães foram avaliados para os parâmetros basais 1 h antes da mielografia. Os parâmetros avaliados foram frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS) (aferida de forma oscilométrica não invasiva), temperatura retal, e escores de dor por meio da forma simplificada da Escala de Dor Composta de Glasgow (EDCGS).

Com auxílio de um monitor multiparamétrico<sup>2</sup>, a frequência cardíaca (FC), saturação de oxigênio da hemoglobina (SpO<sub>2</sub>), frequência respiratória (FR), fração expirada de dióxido de carbono (EtCO<sub>2</sub>), temperatura esofágica e pressão arterial sistólica (PAS) oscilométrica não invasiva foram monitorados continuamente e anotados em intervalos de 5 min.

Ao término da cirurgia (último ponto de pele), foi interrompida a infusão contínua de fentanil e administrado sulfato de morfina IM [Dimorf<sup>1</sup> - 0,3 mg/kg] em todos os animais.

#### *Terapia analgésica - cães grupos FT e MI*

Nos pacientes do grupo FT, o adesivo de fentanil [Durogesic<sup>3</sup> - 25 mcg/h] foi aplicado imediatamente após o final da cirurgia, sobre a área tricotomizada e higienizada, na região entre as escápulas [11]. A aplicação foi realizada com luvas, e uma leve pressão foi feita sobre o adesivo durante 60 s após sua aplicação. O adesivo foi protegido com bandagem leve [11].

Nos pacientes do grupo MI, foi administrado metadona IM [Mytedom<sup>1</sup> - 0,3 mg/kg], 6 h após a administração da morfina. A cada 6 h, nos pacientes do grupo MI foi administrada metadona, enquanto no grupo FT, os pacientes foram manipulados mimetizando a aplicação do fármaco. Nesse mesmo momento, eram realizados os cuidados necessários, como esvaziamento da vesícula urinária, via compressão manual, limpeza da ferida cirúrgica e avaliação do estado neurológico do paciente.

O responsável pela aplicação dos medicamentos era outro pesquisador, que não os avaliadores. Todos os animais utilizaram roupa cirúrgica para evitar que se pudesse distinguir entre os pacientes de cada grupo através da visualização ou não do adesivo de fentanil.

Após 1 h da administração da morfina e, com todos os pacientes recuperados da anestesia, foi realizada a primeira avaliação de parâmetros fisiológicos e dor pós-operatória (T0). Decorridas 4 h da dose inicial de morfina, foi realizada a segunda avaliação.

As avaliações de parâmetros fisiológicos, efeitos colaterais e dor foram realizados por 2 avaliadores familiarizados às escalas de avaliação de dor e cegos ao protocolo analgésico utilizado. As avaliações foram realizadas a cada 2 h (a partir de T4) até completar 24 h do procedimento cirúrgico. Das 24 até as 48 h do procedimento cirúrgico, as avaliações foram realizadas a cada 4 h e, das 48 até as 72 h, o intervalo foi de 24 h. A sequência dos procedimentos de avaliação foi: todas as avaliações a distância, sem manipulação do paciente e depois, avaliação dos parâmetros fisiológicos

e avaliações que necessitassem outras interações com o paciente.

Após as avaliações, os pacientes foram liberados para os cuidados pós-operatórios em casa. Para os cães do grupo FT, o adesivo foi removido após a última avaliação e, o local da aplicação foi higienizado com água [11].

#### *Avaliação da dor pela Escala de Dor Composta de Glasgow*

A escala de dor utilizada foi a forma simplificada da Escala de Dor Composta de Glasgow (EDCGS) [17]. A parte B da EDCGS, dedicada à locomoção, não foi avaliada devido à paraplegia dos pacientes e necessidade de repouso no pós-operatório [16]. Resgates analgésicos foram aplicados sempre que escores na EDCGS de pelo menos 1 dos avaliadores tivesse valor a partir de 5 pontos [17]. O resgate analgésico consistiu no uso de morfina IM [Dimorf<sup>1</sup> - 0,1 mg/kg] e, 1 h após a aplicação do resgate, foi repetida a avaliação de dor até que os valores voltassem ao normal. Os cães que receberam analgesia resgate não foram excluídos do estudo e todos os escores de dor foram utilizados para análise estatística [16].

#### *Análise estatística*

A análise estatística foi realizada com o software R 4.0.2 (2020). Inicialmente foi realizada uma análise da normalidade dos resíduos e homogeneidade das variâncias dos resíduos, pelos testes de Shapiro-Wilk e Bartlett, respectivamente. Como não se obteve resíduos normais ou homogêneos, foram empregados testes estatísticos não-paramétricos. Em todas as análises,  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

Foi realizado teste de Mann-Whitney para comparação de grupos (FT e MI). Para análise de correlações, foi utilizado o teste de correlação de Spearman (Rho). Para análise de concordância entre avaliadores para a EDCGS, foi utilizado o coeficiente de correlação intraclasse (ICC).

## **RESULTADOS**

A idade dos cães variou de 4 a 10 anos (média 5,5 e mediana 5) e o peso corporal variou de 5,8 a 10 kg (média 7,46 e mediana 6,7 kg). O tempo de evolução variou de 12 a 48 h (média 34,5 e mediana 36). Em relação ao sexo, 50% dos animais eram do sexo masculino e 50% do sexo feminino.

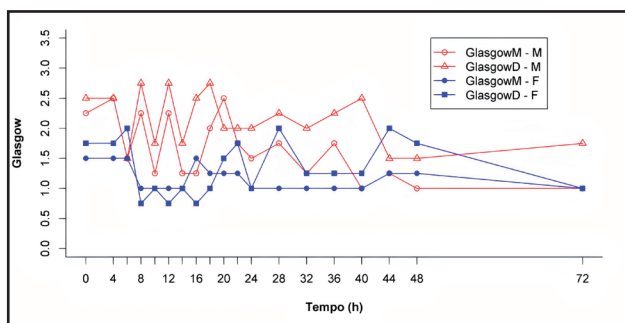
Do grupo FT, 75% dos cães eram fêmeas e do grupo MI, 75% dos cães eram machos. Em relação às raças dos animais, 37,5% dos animais eram Dachshund (n = 3; grupo MI = 2 e grupo FT = 1), 25% ShihTzu (n = 2, ambos no grupo FT), 12,5% Pequinês (n = 1, grupo FT) e 25% dos animais sem raça definida (SRD) (n = 2, grupo MI).

O fentanil transdérmico proporcionou os menores escores de dor, quando avaliado pela EDCGS, para ambos avaliadores. Esses dados são apresentados em função do tempo na Figura 1, a qual mostra a variação dos escores de dor pela EDCGS ao longo do tempo. A concordância na pontuação da EDCGS entre avaliadores foi quase perfeita (ICC = 0,85) [ $P < 0,001$ ].

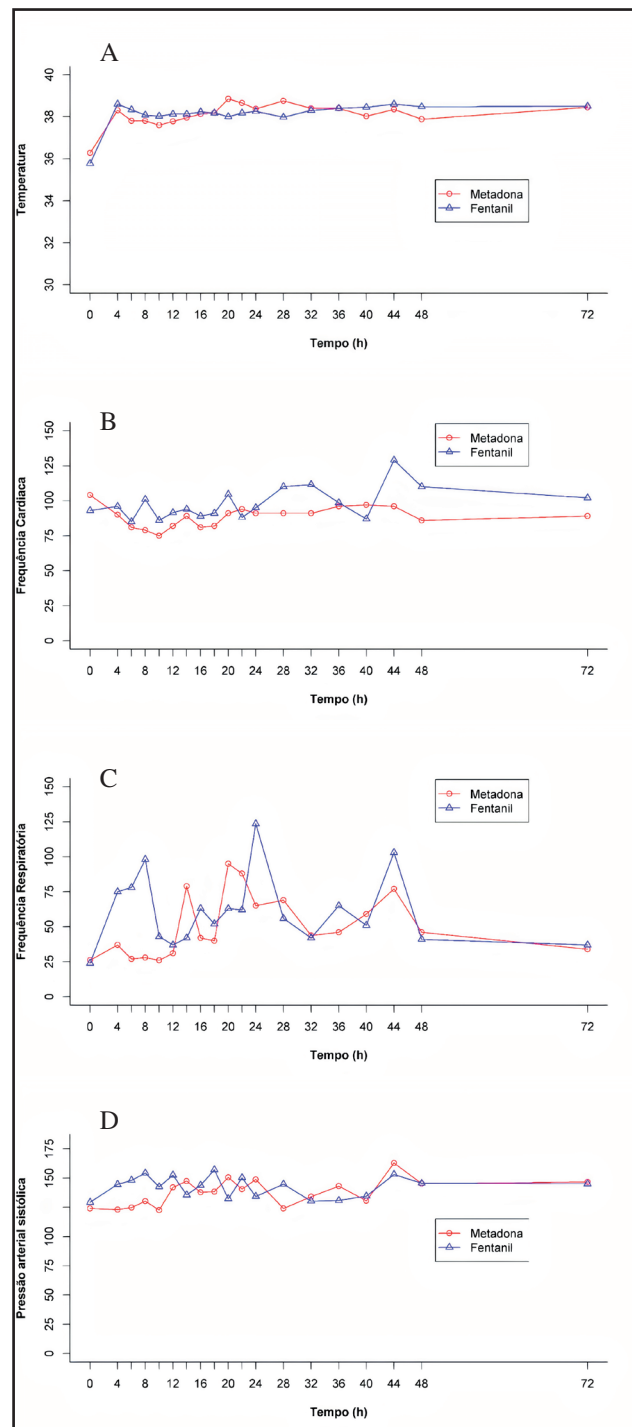
Quanto aos efeitos adversos, no grupo FT, observou-se em 2 casos: sendo 1 quadro de constipação nas primeiras 24 h e 1 outro com náusea e vômito, associado a períodos de hipotermia leve (36,7°C a 37,7°C) [13], cuja temperatura retal variou entre 36,6°C e 37,4°C, durante todos os dias de avaliação (72 h).

No grupo MI, notaram-se efeitos adversos em 100% dos 4 cães, sendo hipotermia leve em 1 animal durante as primeiras 12 h de avaliação e 1 outro com períodos variados de hipotermia leve durante todo o período de avaliação (72 h). Esse mesmo animal apresentou também náusea. A náusea também foi observada em mais 2 cães, sendo associada à intensa salivação em 1 deles.

A variação dos parâmetros fisiológicos de FC, FR, temperatura retal e PAS são apresentadas nas Figura 2A a 2D.



**Figura 1.** Variação dos valores da Escala de Dor Composta de Glasgow (EDCGS) em função do tempo para os cães dos grupos M (metadona injetável) ou F (fentanil transdérmico) submetidos à hemilaminectomia toracolombar, avaliadores M e D.



**Figura 2.** Variação dos valores de parâmetros fisiológicos ao longo do tempo para os cães dos grupos M (metadona injetável) ou F (fentanil transdérmico) submetidos à hemilaminectomia toracolombar. A- Temperatura retal. B- Frequência cardíaca. C- Frequência respiratória. D- Pressão arterial sistólica.

## DISCUSSÃO

Quanto a avaliação da dor pela EDCGS, para ambos avaliadores, os 4 cães do grupo FT apresentaram menores escores de dor se comparado com os 4 animais

do grupo MI. Nota-se também menor variação dos escores de dor no grupo FT, indicando melhor qualidade analgésica. Isso pode ser explicado pela manutenção das concentrações plasmáticas do fármaco de maneira relativamente estável [2], evitando períodos de maior ou menor dor ao longo do período de avaliação devido à ausência de picos de concentração plasmática e diminuições de concentração plasmática.

Alguns cães alcançam a concentração considerada efetiva do fentanil dentro de 4 h após a aplicação do adesivo [2], o que pode ter ocorrido no presente estudo, principalmente devido a variação individual no metabolismo e absorção do medicamento, que é influenciada pelas diferentes espessuras de pele e tecido adiposo subcutâneo [10,18], idade, estado nutricional, temperatura ambiente e corporal [18].

A avaliação de dor por meio do uso de uma escala é indicada para que seja possível guiar e/ou modificar a terapia analgésica se for necessário [2]. A EDCGS foi utilizada como parâmetro para avaliação da dor no presente estudo, pois é amplamente utilizada em estudos de avaliação de dor no pós-operatório de cães submetidos à hemilaminectomia toracolombar [1,2,16,19].

Para a EDCGS, a concordância entre avaliadores foi quase perfeita (ICC=0,85) e maior do que seria esperado ao acaso, valor  $P < 0,001$ . No período pós-operatório, geralmente não é fácil distinguir se determinado comportamento é uma resposta à dor ou reflete um estado que pode ser atribuído à recuperação do paciente ou mesmo efeitos persistentes da anestesia [2,12], por isso a necessidade de mais de um avaliador. Contudo, vale salientar que a escala EDCGS foi validada para avaliar sinais de dor aguda no pós-operatório de cães, demonstrando boa concordância entre avaliadores [17].

Os efeitos colaterais relatados no presente estudo são, de certo modo, esperados com o uso de medicamentos opioides  $\mu$ -agonistas, embora o vômito seja menos provável em animais com dor [7]. Entretanto, é necessário levar em conta variações de sensibilidade individual dos pacientes.

Quanto aos resgates analgésicos, embora os dados demonstraram que ocorreu somente no grupo MI, vale destacar que até o momento esses achados são com base em um grupo pequeno de animais. Um cão precisou de 2 resgates (em T4 e T8), com ambos avaliadores concordando entre si e outro cão necessitou de 1 resgate (em T18) com diferença de 1 ponto entre os avaliadores. Entretanto, em nenhum dos casos, os escores de dor foram considerados de dor moderada

ou intensa [2], mas sim, de dor leve, com os resgates ocorrendo para escores de 5/20.

Como pode ser percebido na Figura 2B, a metadona proporcionou valores de FC inferiores ao fentanil na maioria dos tempos de avaliação. Esse comportamento dos pacientes tratados com metadona já foi descrito na literatura [9]. Alterações inconsistentes nos achados dos parâmetros fisiológicos podem estar relacionados à mudança ambiental e a presença de indivíduos desconhecidos para avaliação periódica, ansiedade, medo ou dor [3], raça e características individuais [12]. Em uma situação clínica real, como é o caso da presente pesquisa, não é possível obter dados basais dos parâmetros vitais sem a influência da dor e estresse.

A principal limitação do presente estudo foi o número de animais que responderam aos critérios de inclusão no estudo e a necessidade de se testar os mesmos protocolos em um maior número de animais. Mesmo assim, pode-se perceber que os escores de dor da EDCGS indicaram que os pacientes de ambos os grupos tiveram uma adequada qualidade analgésica, já que, em nenhum deles, a dor observada foi com escores  $\geq 5$ , classificada como dor de intensidade moderada a grave [17]. Além disso, é provável que a redução do intervalo de aplicação da metadona para intervalos de 4 ou 5 h faça com que não sejam necessários resgates analgésicos nem nas primeiras 24 h.

## CONCLUSÃO

Com base nos resultados, pode-se concluir que tanto o fentanil transdérmico quanto a metadona injetável promoveram analgesia satisfatória nos primeiros 3 dias de pós-operatório em cães submetidos à hemilaminectomia toracolombar e fenestração do disco intervertebral. Foi observada melhor estabilidade nos escores de dor no período pós-operatório para os animais tratados com FT, sem a necessidade de resgate, bem como menor ocorrência de efeitos adversos nesse grupo.

## MANUFACTURERS

<sup>1</sup>Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira, SP, Brazil.

<sup>2</sup>Digicare Biomedica. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

<sup>3</sup>Janssen-Cilag Farmacêutica. São Paulo, SP, Brazil.

**Acknowledgements.** We thank Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for the Master and Doctorate research grants and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) process number 307120/20171.

**Ethical approval.** This study was approved by the Ethics Committee on the Use of Animals (CEUA) of the Federal University of Santa Maria (UFSM) under protocol number 7540271018.

**Declaration of interest.** The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of paper.

#### REFERENCES

- 1 Barker J.R., Clark-Price S.C. & Gordon-Evans W.J. 2013.** Evaluation of topical epidural analgesia delivered in gel foam for postoperative hemilaminectomy pain control. *Veterinary Surgery*. 42(1): 79-84. DOI: 10.1111/j.1532-950X.2012.01082.x
- 2 Bellei E., Roncada P., Pisoni L., Joechler M. & Zaghini A. 2011.** The use of fentanyl-patch in dogs undergoing spinal surgery: plasma concentration and analgesic efficacy. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapy*. 34(5): 437-441. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2010.01263.x
- 3 Conzemius M.G., Hill C.M., Sammarco J.L. & Perkowski S.Z. 1997.** Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 210(11): 1619-1622.
- 4 Ebert C., Andersen S. & Krosggaard-Larsen P. 1995.** Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neuroscience Letters*. 187(3): 165-168.
- 5 Egger C.M., Duke T.M., Archer J. & Cribb P.H. 1998.** Comparison of plasma fentanyl concentrations by using three transdermal fentanyl patch sizes in dogs. *Veterinary Surgery*. 27(2): 159-166. DOI: 10.1111/j.1532-950x.1998.tb00114.x
- 6 Egger C.M., Glerum L., Haag K.M. & Rohrbach B.W. 2007.** Efficacy and cost-effectiveness of transdermal fentanyl patches for the relief of post-operative pain in dogs after anterior cruciate ligament and pelvic limb repair. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 34(3): 200-208. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2006.00310.x
- 7 Epstein M., Rodan I., Griffenhagen G., Kadrik J., Petty M., Robertson S. & Simpson W. 2015.** AAHA/AAFP Pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 17(3): 251-272. DOI: 10.1177/1098612X15572062
- 8 Freise K.J., Linton D.D., Newbound G.C., Tudan C. & Clark T.P. 2012.** Population pharmacokinetics of transdermal fentanyl solution following a single dose administered prior to soft tissue and orthopedic surgery in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapy*. 35(2): 65-72. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2012.01407.x
- 9 Garofalo N.A., Teixeira Neto F.J., Pereira C.D.N., Pignatton W., Vicente F. & Alvaides R.K. 2012.** Cardiorespiratory and neuroendocrine changes induced by methadone in conscious and in isoflurane anaesthetised dogs. *Veterinary Journal*. 194(3): 398-404. DOI: 10.1016/j.tvjl.2012.03.019
- 10 Gilbert D.B., Motzel S.L. & Das S.R. 2003.** Postoperative pain management using fentanyl patches in dogs. *Contemporary Topics Laboratory Animal Science*. 42(4): 21-26.
- 11 Hofmeister E.H. & Egger C.M. 2004.** Transdermal fentanyl patches in small animals. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 40(6): 468-478. DOI: 10.5326/0400468
- 12 Holton L.L., Scott E.M., Nolan A.M., Reid J., Welsh E. & Flaherty D. 1998.** Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 212(1): 61-66.
- 13 Lee J.A. 2017.** Hypothermia. In: Ettinger S.J., Feldmann E.C. & Côte E. (Eds). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8th edn. St. Louis: Elsevier, pp.695-701.
- 14 Leibetseder E.N., Mosing M. & Jones R.S. 2006.** A comparison of extradural and intravenous methadone on intra-operative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 33(2): 128-136. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2005.00239.x
- 15 Martinez S.A., Wilson M.G., Linton D.D., Newbound G.C., Freise K.J., Lin T.L. & Clark T.P. 2014.** The safety and effectiveness of a long-acting transdermal fentanyl solution compared with oxymorphone for the control of postoperative pain in dogs: a randomized, multicentered clinical study. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapy*. 37(4): 394-405. DOI: 10.1111/jvp.12096
- 16 Re Bravo V., Aprea F., Bhalla R.J., De Gennaro C., Cherubini G.B., Corletto F. & Vettorato E. 2019.** Effect of 5% transdermal lidocaine patches on postoperative analgesia in dogs undergoing hemilaminectomy. *Journal of Small Animal Practice*. 60(3): 161-166.

- 17 Reid J., Nolan A.M., Hughes JML., Lascelles D., Pawson P. & Scott E.M. 2007. Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. *Animal Welfare*. 16(1): 97-104. DOI: 10.1111/jsap.12925
- 18 Riviere J.E. & Papich M.G. 2001. Potential and problems of developing transdermal patches for veterinary applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 50(3): 175-203. DOI: 10.1016/s0169-409x(01)00157-0
- 19 Schmierer P.A., Tümsmeyer J., Tipold A., Hartnack-Wilhelm S., Lesczuk P. & Kästner S.B.R. 2020. Randomized controlled trial of pregabalin for analgesia after treatment of intervertebral disc disease in dogs. *Veterinary Surgery*. 49(5): 905-913. DOI: 10.1111/vsu.13411
- 20 Shores A. 2017. Thoracolumbar hemilaminectomy. In: Shores A. & Brisson B.A. (Eds). *Current Techniques in Canine and Feline Neurosurgery*. Hoboken: John Wiley & Sons Ltd., pp.179-182.