

STUDIO COMPARATIVO SULL'EFFICACIA DEL TRAMADOLO VERSO IL MELOXICAM NEL CONTROLLO DEL DOLORE ORTOPEDICO POSTOPERATORIO NEL CANE

CECILIA VULLO, ADOLFO MARIA TAMBELLA, PAOLO SCROLLAVEZZA

Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università degli Studi di Camerino

Riassunto

Lo studio monocentrico, randomizzato, in doppio cieco è stato intrapreso per valutare l'effetto analgesico postoperatorio del tramadolo (Contramal, Formenti) rispetto al meloxicam (Metacam, Boehringer Ingelheim) in 16 cani (gruppo T, tramadolo: n=8; gruppo M, meloxicam: n=8) sottoposti a chirurgia ortopedica, che presentavano un dolore postoperatorio uguale o superiore a 66 mm in una scala analogica visuale (VAS) di 100 mm, 6 ore dopo intervento chirurgico. Il gruppo T è stato trattato con tramadolo *per os* 4 mg/kg una volta al dì per 5 giorni, mentre al gruppo M è stato somministrato meloxicam *per os* 0,2 mg/kg una volta al dì per lo stesso periodo.

L'effetto analgesico è stato valutato tutti i giorni ed alla fine del trattamento mediante la misurazione della VAS a 100 mm e di una scala semiquantitativa a 5 punti che prendeva in considerazione il tipo di risposta dell'animale alla palpazione della parte oggetto di intervento (0 = nessun dolore, 1 = dolore leggero, 2 = dolore moderato, 3 = dolore forte, 4 = dolore molto forte).

Il tramadolo e il meloxicam hanno significativamente ridotto la misura della VAS e della scala semiquantitativa del dolore ($P < 0,01$). L'effetto analgesico del tramadolo si è dimostrato significativamente superiore a quello indotto dal meloxicam, sia dopo la prima somministrazione, sia alla fine del trattamento ($P < 0,01$ e $P < 0,05$).

Nel gruppo trattato con tramadolo non è stata osservata l'insorgenza di alcuna reazione avversa, mentre nel gruppo trattato con meloxicam un soggetto ha manifestato sintomatologia gastrointestinale, risoltasi spontaneamente.

Summary

This monocentric, randomized, double blind trial was undertaken to assess the postoperative analgesic effect of oral tramadol compared with oral meloxicam in 16 dogs undergoing orthopedic surgery and having postoperative pain assessed as 66 mm or more on a 0-100 mm Visual Analogue Scale (VAS). Tramadol (4 mg/kg) and meloxicam (0,2 mg/kg) were administered orally every day for 5 days. The analgesic effect was assessed at baseline (6 hours after surgery), before each treatment and 24 hours after the last administration, with VAS measurements, and using a five-point semiquantitative rating scale after palpation on the surgery site (0 = no pain, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = strong, 4 = very strong). Tramadol and meloxicam were well tolerated reducing both VAS and the semiquantitative rating scale ($P < 0,01$), but tramadol showed a more pronounced analgesic effect than meloxicam ($P < 0,05$). No adverse reactions were observed in the tramadol group, whereas one dog treated with meloxicam showed gastrointestinal adverse effects which, however, resolved spontaneously.

INTRODUZIONE

Nonostante il controllo del dolore abbia permesso notevoli progressi alla chirurgia ortopedica veterinaria, l'importanza dell'analgesia spesso viene sottovalutata e gestita inadeguatamente, tanto da limitare o impedire il completo recupero del soggetto (Follin e Charland, 1997).

Il trattamento farmacologico postoperatorio dovrebbe essere mirato all'eliminazione del dolore, senza causare ulteriori effetti collaterali a carico dell'apparato cardiocircolatorio e respiratorio, gastrointestinale, renale o alla coagulazione ematica, già compromessi dal trauma e dallo shock anestetico e operatorio (Benedetti, 1991; May, 1992).

Il protocollo analgesico postoperatorio dipende dal tipo di chirurgia, dal paziente e dal farmaco utilizzato. Attualmente, il dolore ortopedico postoperatorio viene trattato con antinfiammatori non steroidei (FANS) o analgesici narcotici (Davies e Ogg, 1992).

I FANS sono una categoria di farmaci con proprietà antinfiammatorie, analgesiche e antipiretiche. Sono generalmente impiegati nel trattamento del dolore cronico, soprattutto quello ortopedico, e nell'analgesia perioperatoria (Hellebrekers, 2000). Sfortunatamente, il loro utilizzo è spesso associato alla insorgenza di effetti collaterali a carico dell'apparato gastroenterico, respiratorio e renale, conseguenti all'inibizione di una delle due isoforme dell'enzima ciclossigenasi, ciclossigenasi 1 o COX1. In particolare, l'inibizione della sintesi di prostaglandine riduce l'afflusso di sangue al tratto gastroenterico, la produzione mucosa e di bicarbonato, e aumenta la sintesi acida a livello gastrico. Clinicamente possono causare nausea e melena, dolore addominale e scarso rendimento fisico (Szabo *et al*, 1989).

La ricerca di nuove sostanze antidolorifiche efficaci e scevre di effetti collaterali, ha condotto alla scoperta del tramadolo, un analgesico oppioide di sintesi ad azione centrale, caratterizzato da un meccanismo di azione particolare che si esplica mediante:

1. interazione selettiva con i recettori μ del sistema di percezione del dolore (Budd e Langford, 1999);
2. inibizione della ricaptazione neuronale di noradrenalina e del rilascio di serotonina a livello cerebrale sinaptico (Dayer *et al*, 1997; Desmeules *et al*, 1996);
3. una debole affinità con i recettori oppioidi (Savoia *et al*, 2000), questa ultima comparabile a quella della codeina e della buprenorfina (Bernatsky e Juma, 1986). Data la scarsa affinità nei confronti dei recettori μ per gli oppioidi, il grado di depressione respiratoria risulta significativamente minore rispetto alla

morfini (Houmes *et al*, 1992; Langford *et al*, 1998; Duthie, 1988). In medicina umana, il tramadolo è largamente utilizzato, dal momento che dosi terapeutiche determinano effetti antalgici paragonabili a quelli della morfina nel dolore medio/moderato, causando però minima depressione respiratoria (Houmes *et al*, 1992).

L'uso del tramadolo in medicina veterinaria è molto limitato, e pochi lavori hanno provato la sua efficacia e tollerabilità.

MATERIALI E METODI

La sperimentazione è stata condotta presso il Dipartimento di Scienze Veterinarie dell'Università di Camerino e i dati sono stati raccolti in accordo col seguente protocollo: 16 cani ospedalizzati di razza diversa (9 maschi e 7 femmine, di peso $21 \pm 11,1$ kg, di età $2,7 \pm 1,8$ anni) che presentavano un valore uguale o superiore a 66 mm di una scala di 100 mm (0 mm nessun dolore; 100 mm massimo dolore) 6 ore dopo l'intervento ortopedico (riduzione di frattura, osteotomia ulnare, ricostruzione del legamento crociato anteriore), sono stati suddivisi in 2 gruppi di 8 (Tab. 1). I cani sono stati assegnati ad uno dei 2 gruppi (gruppo T = tramadolo; gruppo M = meloxicam) in base ad una randomizzazione prestabilita (SAS, 1994) sconosciuta all'investigatore. Il gruppo T ha ricevuto 4 mg/kg di tramadolo *per os* una volta al dì per 5 giorni, mentre il gruppo M ha ricevuto meloxicam 0,2 mg/kg *per os* per un periodo corrispondente.

Tabella 1
Segnalamento dei soggetti coinvolti nella sperimentazione (a-h cani riceventi tramadolo; A-H cani riceventi meloxicam)

GRUPPO T (tramadolo)	ETÀ	PESO (anni)	SESSO (kg)	RAZZA	INTERVENTO	DURATA INTERVENTO (minuti)
a	3,5	15	F	boxer	frattura femore	78
b	0,9	12	M	meticcio	osteotomia dell'ulna	100
c	2,4	34	F	dobermann	frattura femore	43
d	6,5	5	M	yorkshire	frattura femore	26
e	1,5	20	F	pastore tedesco	rottura leg. crociato	32
f	2,7	29	F	segugio	frattura tibia	57
g	3,1	25	M	spinone	rottura leg. crociato	74
h	2,0	44	M	pastore maremmano	osteotomia pelvica	87
GRUPPO M (meloxicam)						
A	1,2	13	M	segugio	frattura omero	58
B	6,7	22	F	segugio	frattura radio	77
C	2,1	8	F	pinscher	frattura tibia	43
D	0,8	19	F	meticcio	frattura metacarpo	27
E	1,1	34	M	pastore bernese	rottura leg. crociato	98
F	3,6	21	M	meticcio	frattura omero	56
G	4,0	4	F	chihuahua	frattura femore	34
H	1,0	31	F	pastore maremmano	rottura leg. crociato	53

I criteri di inclusione prevedevano la scelta di animali di entrambi i sessi, di età superiore ai 6 mesi, con funzionalità epatica e renale nella norma. Sono stati esclusi i pazienti che:

1. presentavano note controindicazioni ai due principi attivi
2. erano stati sottoposti a trattamenti analgesici negli ultimi 15 giorni
3. non cooperavano con l'investigatore (per es., animali molto aggressivi)
4. erano in stato di gravidanza
5. dovevano essere sottoposti a:
 - a. chirurgia d'urgenza
 - b. chirurgia ortopedica oncologica
 - c. reintervento negli ultimi 7 giorni.

L'anestesia chirurgica è stata raggiunta con acepromazina 0,3-1,0 mg/kg IM, pentothal IV 2,5% ad effetto e isoflurano in miscela di ossigeno.

Sei ore dopo l'intervento chirurgico l'investigatore misurava il dolore (t0) e procedeva alla prima somministrazione; nei 4 giorni successivi eseguiva le stesse misurazioni (t1, t2, t3, t4) prima della successiva somministrazione dell'analgico; il dolore veniva poi misurato alla fine del trattamento, in quinta giornata (t5). In tutte le valutazioni, il dolore è stato calcolato dallo stesso investigatore all'oscuro dell'analgico utilizzato, mediante la scala VAS¹ 0-100 mm e attraverso l'osservazione di una scala semiquantitativa a 5 punti:

- 0 = nessun segno di dolore durante la palpazione della regione sottoposta ad intervento
- 1 = segni di leggero dolore durante la palpazione: il cane volge la testa per esplorare
- 2 = segni di moderato dolore: il cane tenta di sottrarsi alla palpazione
- 3 = segni di intenso dolore: il cane diventa aggressivo durante palpazione
- 4 = l'animale non permette la palpazione.

Analisi statistica. È stato utilizzato il test *t di Student's* per valutare l'omogeneità iniziale tra i 2 gruppi. L'efficacia è stata calcolata con l'analisi della varianza per misure ripetute (VAS e scala semiquantitativa). I livelli statistici sono stati considerati significativi per $P < 0,05$. I valori sono riportati come media \pm deviazione standard.

¹ VAS (scala analogica visiva) è una rappresentazione visiva dell'ampiezza del dolore. L'ampiezza è stata rappresentata da una linea lunga 10 cm, con tacche in corrispondenza di ciascun millimetro. L'investigatore segna sulla linea il dolore che l'animale manifesta (0 = nessun dolore, 10 = dolore insopportabile) (Fig. 1).

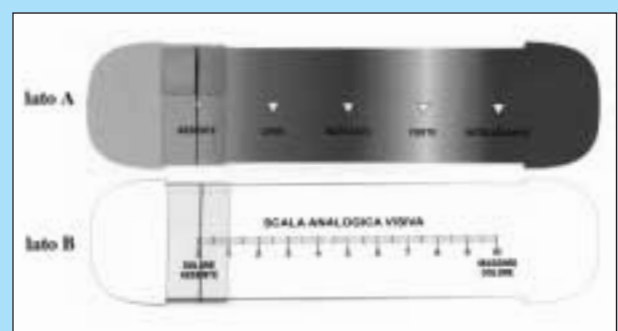


FIGURA 1 - Scala analogica visiva utilizzata per rilevare il dolore. L'indagatore (unico e all'oscuro del trattamento eseguito) segnava sul lato A del cartoncino il dolore che mostrava l'animale, spostando la tacca da assente a intollerabile; girando il cartoncino sul lato B aveva quindi una rappresentazione numerica (da 0 a 100 mm) dell'entità del dolore.

Tabella 2

Peso, durata dell'intervento chirurgico e dolore rilevato dopo 6 ore dalla fine della chirurgia (t0) nel gruppo ricevente tramadolo o meloxicam (VAS = Scala Analogica Visiva, SS = Scala Semiquantitativa). Non si rilevano differenze significative tra i dati rilevati (M=media, DS=deviazione standard)

Gruppo Tramadolo						Gruppo Meloxicam					
n	peso (kg)	età	durata intervento (min)	VAS a t0	SS a t0	n	peso (kg)	età	durata intervento (min)	VAS a t0	SS a t0
a	16	3,5	78	66	4	A	21	1,2	58	75	4
b	18	0,9	100	78	4	B	38	6,7	77	69	4
c	32	2,4	43	84	5	C	26	2,1	43	72	4
d	42	6,5	26	92	5	D	6	0,8	27	93	5
e	17	1,5	32	68	4	E	20	1,1	98	75	4
f	23	2,7	57	75	4	F	35	3,6	56	77	4
g	14	3,1	74	79	4	G	14	4	34	81	5
h	19	2	87	80	5	H	11	1	53	95	5
M	22,6	2,8	62,1	77,8	4,4	M	21,4	2,6	55,8	79,6	4,4
DS	9,6	1,7	26,9	8,4	0,5	DS	11,2	2,1	23,0	9,5	0,5

RISULTATI

I valori rilevati 6 ore dopo intervento, nei 4 giorni successivi e alla fine del trattamento sono riportati in Tabella 3.

Il protocollo sperimentale è stato portato a termine in tutti gli animali inclusi nell'indagine. In un paziente del gruppo meloxicam si è osservata una sintomatologia gastrointestinale in quarta giornata (diarrea e inappetenza), risoltasi spontaneamente.

Non si è riscontrata differenza significativa tra i 2 gruppi riguardo l'età ($P = 0,39$), il peso corporeo ($P = 0,41$) e la durata della chirurgia ($P = 0,31$). L'entità del dolore postoperatorio, rilevato 6 ore dopo l'intervento, non ha mostrato significatività tra i due gruppi, sia per la VAS ($P = 0,34$), sia per la scala semiquantitativa ($P = 0,5$) (Tab. 2).

Il trattamento di 5 giorni con tramadolo o meloxicam ha alleviato il dolore postoperatorio in entrambi i gruppi: la misurazione del dolore rilevata 6 ore dopo l'intervento chirurgico (t0) e alla fine del trattamento (t6) è significativamente diminuita sia nella VAS ($P = 0,001$) sia nella scala semiquantitativa ($P = 0,001$), mostrando quindi l'efficacia di entrambi i trattamenti antalgici.

I valori misurati mediante VAS e Scala Semiquantitativa nel gruppo tramadolo sono risultati significativamente inferiori ($P < 0,05$) rispetto a quelli del gruppo meloxicam in tutte le osservazioni svolte (Tab. 3), mostrando un'efficacia antalgica superiore del tramadolo rispetto al meloxicam (Graff. 1 e 2).

CONCLUSIONE

I risultati di questo lavoro indicano che un trattamento analgesico appropriato è in grado di ridurre l'intensità e di limitare la durata del dolore postoperatorio. Il protocollo ha previsto l'utilizzo di tramadolo, un analgesico ad azione

centrale, e del meloxicam, un antinfiammatorio non steroideo: entrambi hanno ridotto il dolore nei pazienti accreditati alla sperimentazione. L'utilizzo del tramadolo per os alla dose di 4 mg/kg nel trattamento del dolore causato da chirurgia ortopedica nel cane, ha mostrato risultati superiori rispetto alla somministrazione di meloxicam per os alla dose di 0,2 mg/kg.

DISCUSSIONE

Il dolore postoperatorio comporta sgradevoli esperienze sensorie, mentali ed emozionali associate a risposte autonome, psicologiche e comportamentali dovute al danno chirurgico tali che impongono il suo trattamento, oltreché per evidenti ragioni umanitarie anche per le ormai innumerevoli dimostrazioni dei suoi effetti avversi (Lewis *et al*, 1994).

Benché alcuni autori incoraggino e promuovano la necessità di un gruppo di controllo con placebo, senza quindi ricevere alcun analgesico, per ragioni umanitarie abbiamo deciso di sperimentare il tramadolo verso un gruppo di controllo trattato con meloxicam, un analgesico antinfiammatorio non steroideo ampiamente utilizzato come antidolorifico nelle patologie osteoarticolari del cane (Mathews *et al*, 1999; Doig *et al*, 2000).

Studi recenti hanno dimostrato che gli antinfiammatori non steroidei causano un'incidenza maggiore di ulcere ed emorragie gastrointestinali, nonché sanguinamento dal sito operatorio maggiore rispetto agli oppioidi, soprattutto ad alti dosaggi e per periodi prolungati; il loro utilizzo è quindi controindicato nei pazienti predisposti ad emorragia gastrointestinale o con problemi di coagulazione (Blower *et al*, 1997). Inoltre, interagiscono con gli anticoagulanti, i β -bloccanti e gli ACE inibitori (Charlton, 1997; James, 1999; Deviller, 2001).

Tabella 3

Valori rilevati mediante scala VAS a 100 mm e semiquantitativa a 5 punti in prima (t1), seconda (t2), terza (t3), quarta (t4) e quinta giornata (t5) nei due gruppi (a-h cani riceventi tramadolo; A-H cani riceventi meloxicam). I valori misurati mediante VAS e Scala Semiquantitativa nel gruppo tramadolo sono risultati significativamente inferiori (* $P < 0,05$) rispetto a quelli del gruppo meloxicam in tutte le osservazioni (M=media, DS=deviazione standard)

Scala Analogica Visiva (VAS)												Scala Semiquantitativa											
Gruppo Tramadolo						Gruppo Meloxicam						Gruppo Tramadolo						Gruppo Meloxicam					
n	t1*	t2*	t3*	t4*	t5*	n	t1	t2	t3	t4	t5	n	t1*	t2*	t3*	t4*	t5*	n	t1	t2	t3	t4	t5
a	49	30	22	18	12	A	53	38	36	32	28	a	3	2	1	1	1	A	4	3	2	2	2
b	48	42	35	36	18	B	62	48	43	33	22	b	3	3	2	2	1	B	4	3	3	2	2
c	48	41	29	32	21	C	53	44	40	36	37	c	3	3	2	2	2	C	3	3	2	2	2
d	68	45	48	48	29	D	72	55	52	61	31	d	3	3	3	3	1	D	4	4	3	2	2
e	41	48	37	30	17	E	57	61	44	40	33	e	2	3	2	2	2	E	3	3	4	2	2
f	50	50	49	45	15	F	72	57	52	55	21	f	3	3	3	3	1	F	3	3	3	1	1
g	39	42	40	38	7	G	43	52	43	59	17	g	2	3	2	2	1	G	2	4	3	2	2
h	48	45	34	31	33	H	57	50	48	41	43	h	3	3	2	2	2	H	4	4	3	2	2
M	48,9	42,9	36,8	34,8	19,0	M	58,6	50,6	44,8	44,6	29,0	M	2,8	2,9	2,1	2,1	1,4	M	3,4	3,4	2,9	1,9	1,9
DS	8,7	6,1	9,1	9,4	8,6	DS	9,9	7,4	5,6	11,9	8,8	DS	0,5	0,4	0,6	0,6	0,5	DS	0,7	0,5	0,6	0,4	0,4

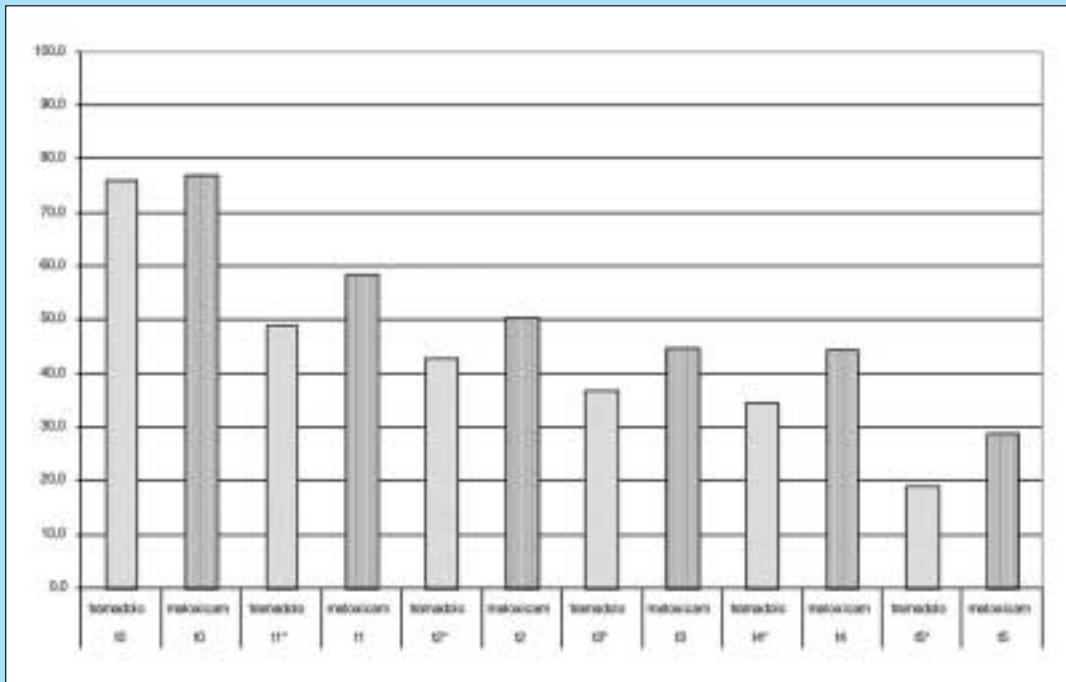


GRAFICO 1 - Media della misurazione del dolore mediante Scala Analogica Visiva (VAS) a 100 mm nei 2 gruppi a t0 (6 ore dopo intervento) e dopo somministrazione giornaliera di tramadolo o meloxicam: t1 (prima giornata), t2 (seconda giornata), t3 (terza giornata), t4 (quarta giornata), t5 (giorno successivo alla fine del trattamento). [* significativamente inferiore per $P < 0,05$ rispetto allo stesso periodo]

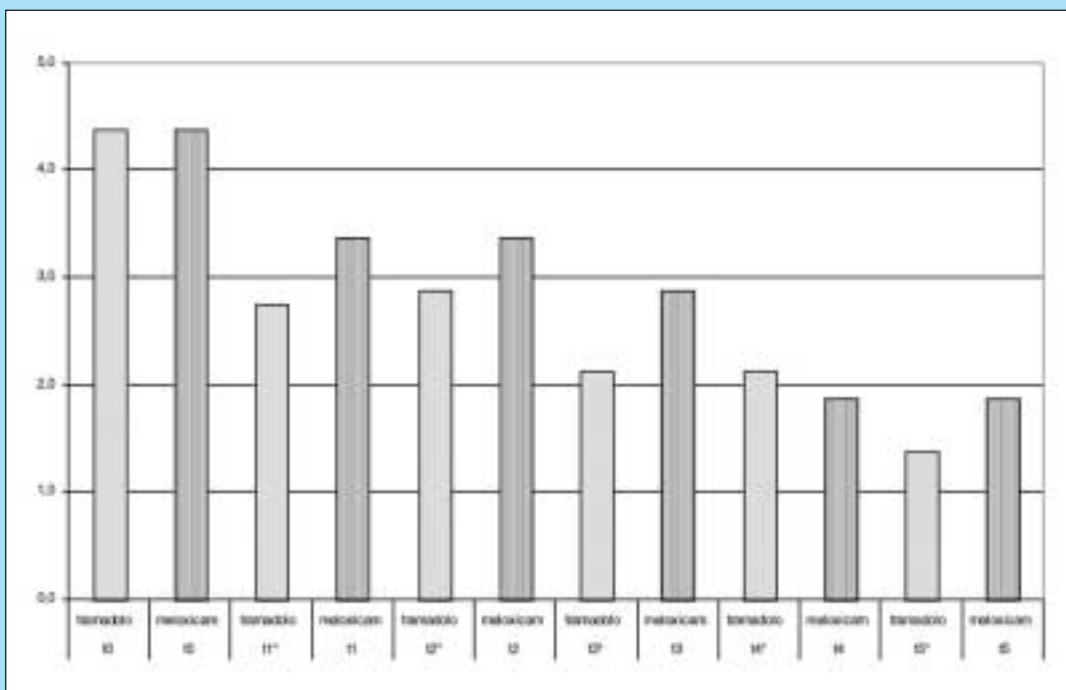


GRAFICO 2 - Misurazione del dolore mediante Scala Semiquantitativa a 5 punti a t0 (6 ore dopo intervento) e dopo somministrazione giornaliera di tramadolo o meloxicam: t1 (prima giornata), t2 (seconda giornata), t3 (terza giornata), t4 (quarta giornata), t5 (giorno successivo alla fine del trattamento). [* significativamente inferiore per $P < 0,05$ rispetto allo stesso periodo]

I FANS determinano inibizione della sintesi di prostaglandine renali ad azione vasodilatatrice, con conseguente vasocostrizione delle arteriole afferenti; ne deriva una riduzione del flusso ematico e possibile insufficienza renale (Clive e Stoff, 1984; Henry et al, 1997; Vaden et al, 1997). Tale effetto si osserva soprattutto nei soggetti anziani con ridotta funzionalità renale, o nei soggetti affetti da patologie croniche (renali, epatiche, cardiache) (Kore, 1990; MacPhail et al, 1998).

L'utilizzo degli oppioidi nel trattamento del dolore postoperatorio, di indubbia efficacia, determina però una serie di effetti collaterali di diverso grado (depressione respiratoria, ipotensione, tachicardia, nausea, vomito, costipazione), oltre a dipendenza e tolleranza (McQuay, 1999). Non tutti gli oppioidi possono poi essere somministrati *per os*, via da preferirsi alla parenterale soprattutto quando la terapia analgesica necessita di un lungo periodo di trattamento.

In medicina umana, il tramadolo, analgesico ad azione centrale analogo alla codeina, somministrato *per os* in maniera continua e a dosi gradatamente crescenti, non ha manifestato dipendenza dopo improvvisa sospensione del trattamento. Inoltre, a differenza degli oppioidi, non causa rilascio di istamina e non sono state mai osservate reazioni anafilattiche (Dhasmana *et al*, 1990). Il tramadolo non influisce sulla coagulazione, non altera significativamente la funzione cardiorespiratoria e la motilità intestinale, né interagisce con le sostanze normalmente utilizzate nella terapia clinica o con gli altri anestetici; ancora, non provoca una elevata incidenza di effetti indesiderati, quali convulsioni o vomito (Finkel *et al*, 2002). Questi vantaggi fanno del tramadolo un analgesico sicuro ed efficace, largamente utilizzato in medicina umana come antidolorifico (Cossmann e Wilsmann, 1987; Lee *et al*, 1993; Cossmann *et al*, 1995).

Il risultato di questa sperimentazione dimostra: **1.** l'effetto antidolorifico del tramadolo nel controllo del dolore medio-forte nel cane conseguente a chirurgia ortopedica; **2.** l'efficacia e la tollerabilità del tramadolo nel cane già sperimentata in altri lavori (Scrollavezza e Ronchetti, 2001; Ronchetti *et al*, 2001; Scrollavezza *et al*, 2002; Fonda *et al*, 2003; Mastrocinque e Fantoni, 2003).

Sebbene i risultati ottenuti siano interessanti, altre indagini volte a comparazioni del tramadolo con altri analgesici utilizzati in medicina veterinaria si rendono necessarie.

Parole chiave

Cane, anestesia, chirurgia, analgesia, tramadolo, meloxicam, dolore postoperatorio.

Key words

Dog, anesthesia, surgery, analgesia, tramadol, meloxicam, postoperative pain.

Bibliografia

- Benedetti C: Acute pain: Physiopathology and consequences. *ALGOS*, 1991, 8, 44.
- Bernatsky G, Juma I: Intrathecal injection of codeine, buprenorphine, tilidine, tramadol, nefopam depresses the tail-flick responses in rats. *Eur J Pharmacol*, 1986, 120, 75.
- Blower AL, Brooks A, Fenn CG: Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, 11, 283.
- Budd K, Langford R: Tramadol revisited. *British J of Anesthesia*, 1999, 82, 493.
- Charlton Ed: The Management of Postoperative Pain. Update in anesthesia, 1997, 7, 1.
- Clive DM, Stoff JS: Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N. Engl J Med*, 1984, 310, 563.
- Cossmann M, Kohnen C: General tolerability and adverse event profile of tramadol hydrochloride. *Rev Contemp Pharmacother*, 1995, 6, 513.
- Cossmann M, Wilsmann KM: Effect and side-effects of tramadol. An open phase IV study with 7198 patients. *Therapie Woche* 1987, 37, 3475.
- Davies P, Ogg T: Postoperative pain relief. *Practitioner*. 1992, 236, 849.
- Dayer P, Desmeules J, Collart L: Pharmacology of tramadol. *Drugs* 1997, 53, 18.
- Desmeules JA, Piguet V, Collart L: Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br J Clin Pharmacol* 1996, 41, 7.
- Devillier P: Pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and ENT pathology. *Presse Med* 2001, 30, 70.
- Dhasmana KM, Rating W, Lachmann B: Therapeutic application of tramadol in the treatment of pain compared to other opiates. *Indian Journal of Pharmacology*, 1990, 22, 184.
- Doig PA, Purbrick KA, Hare JE, McKeown DB: Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. *Can Vet J* 2000, 41, 296.
- Duthie DJR: Remifentanyl and tramadol. *Br J Anaesth*, 1998, 81, 51.
- Finkel JC, Rose JB, Schmitz ML, Birmingham PK, Ulma GA, Gunter JB, Cnaan A, Cote CJ, Medve RA, Schreiner MS: An evaluation of the efficacy and tolerability of oral tramadol hydrochloride tablets for the treatment of post surgical pain in children. *Aest. Analg.*, 2002, 94(6), 1469.
- Follin SL, Charland SL: Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. *Ann Pharmacother*, 1997, 9, 1068.
- Fonda D, Stefanello D, Valtolina C, Franchini D: Studio retrospettivo dell'impiego del tramadolo nel controllo del dolore acuto e cronico nel cane e nel gatto. *Atti X Congresso Nazionale SICV*, 2003, 109.
- Hellebrekers LJ: Animal pain, ed. University of Utrecht, The Netherlands, 2000, 9.
- Henry D, Page J, Whyte I, Nanra R, Hall C: Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1997, 44, 85.
- Houmes M, Voets MA, Verkaaik A, Erdmann W, Lachmann B: Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg* 1992, 74, 510.
- Houmes RM, Voets MA, Verkaaik A: Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg* 1992, 74, 510.
- James DS: The multisystem adverse effects of NSAID therapy. *J Am Osteopath Assoc* 1999, 99, S1.
- Kore AM: Toxicology of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1990, 20, 419.
- Langford RM, Bakhshi KN, Moylan S, Foster JMG: Hypoxaemia after lower abdominal surgery: Comparison of tramadol and morphine. *Acute Pain*, 1998, 1, 7.
- Lee CR, Mc Tavish D, Sorkin EM: Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs*, 1993, 46, 313.
- Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, Quebbeman EJ: Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1994, 51, 1539.
- MacPhail CM, Lappin MR, Meyer DJ, et al: Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *JAVMA*, 1998, 212, 1895.
- Mastrocinque S, Fantoni DT: A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2003, 30, 220.
- Mathews KA, Pettifer G, Foster R, McDonnell W: A comparison of the safety and efficacy of meloxicam to ketoprofen and butorphanol for control of post-operative pain associated with soft tissue surgery in dog. *Recent Advances in NSAIDs Therapy in Small Animals*, 1999, 67.
- May L Chin: Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma. Agency for Health Care Policy and Research (AHC-PR), 1992.
- McQuay H: Opioids in pain management. *Lancet* 1999, 353, 2229.
- Ronchetti N, Sulas M, Sawyer D, Scrollavezza P: Tramadol versus carprofen and butorphanol: comparative study of analgesic efficacy in the postoperative pain after abdominal hysterectomy. *Proceedings of the AVA Spring Conference*, 2001, 51.
- SAS: SAS/STAT user guide. SAS Institute Inc, 1994, campus Drive, NC, USA.
- Savoia G, Loreto M, Scibelli G: Systemic review of trials on the use of tramadol in the treatment of acute and chronic pain. *Minerva Anestesiol*, 2000, 66, 713.
- Scrollavezza P, Ronchetti N: Comparazione tra il tramadolo e il butorfanolo: studio degli effetti analgesici dopo ovarioisterectomia addominale nel cane. *Atti dell'VIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Chirurgia Veterinaria*, 2001, 194.
- Scrollavezza P, Skert S, Tambella A, Ronchetti N: Approfondimento dell'anestesia inalatoria mediante tramadolo nel cane. *Atti del IX Congresso Nazionale della Società Italiana di Chirurgia Veterinaria*, 2002, 81.
- Soma LR: Behavioral changes and the assessment of pain in animals, in *Proceedings 2nd Int Congr of Vet Anesthesia*, 1985, 38.
- Szabo S, Spill WF, Rainsford KD: Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. Mechanisms and management. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*, 1989, 4, 77.
- Vaden SL, Levine J, Breitschwerdt EB: A retrospective casecontrol of acute renal failure in 99 dogs. *J Vet Intern Med*, 1997, 11, 58.