

CAMILA FOLGOSI CASTANHA

***USO DA MORFINA NA ANALGESIA DE EQUINOS***

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médica veterinária

Preceptor: Prof. Ass. Dr. Antonio José de Araujo Aguiar

Botucatu  
2009

CAMILA FOLGOSI CASTANHA

***USO DA MORFINA NA ANALGESIA DE EQUINOS***

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médica veterinária

Área de Concentração: Anestesiologia

Preceptor: Prof. Ass. Dr. Antonio José de Araujo Aguiar

Coordenador de Estágios: Prof. Ass. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Botucatu  
2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO DA  
INFORMAÇÃO  
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
*BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SELMA MARIA DE JESUS*

Castanha, Camila Folgosi.

Uso da morfina na analgesia de equinos / Camila Folgosi Castanha. –  
Botucatu : [s.n.], 2009.

Trabalho de conclusão (bacharelado – Medicina Veterinária) – Universidade  
Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu,  
2009

Preceptor: Antonio José de Araújo Aguiar

1. Equino - Anestesia    2. Analgesia

Palavras-chave: Analgesia; Equinos; Morfina; Opióides

*Dedico esta monografia à minha vó, Paschoa Scapinelli Folgosi, de quem, por causa dos estudos, não pude estar perto nos últimos dias de sua vida. Que sempre me deu muito amor e carinho. Saudades eternas.*

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, por cada dia de vida e pela realização do sonho de me tornar médica veterinária.

Aos animais, que perderam suas vidas para que pudéssemos aprender o exercício de nossa profissão e aos que serviram de estudo e, por conta disto, foram privados da liberdade e do bem-estar que mereciam.

À minha mãe, Mariângela Folgosi, que se privou de muitas coisas e trabalhou mais do que poderia, para que eu tivesse condições de estudar. Também por todo carinho, atenção, amor e por entender que a distância era necessária para realização deste sonho.

À minha irmã Priscilla Folgosi, à minha tia Maristela Folgosi e às minhas primas Isabel Cristina Bueno e Adriana Paula Bueno, por toda ajuda dispensada, sem a qual eu não teria conseguido me tornar médica veterinária.

Aos meus amigos, que fizeram destes cinco anos de faculdade, os melhores da minha vida. Graças à vocês, a distância, o estresse da faculdade e os períodos de crise, pareceram bem menores do que realmente foram.

Aos professores, residentes, médicos veterinários e funcionários da Fmvz Unesp-Botucatu, da Fmvz-Usp, da Fcav Unesp-Jaboticabal, Clínica Veterinária Mundo Animal e Clínica & Gato Veterinária por dedicarem parte do seu tempo em me ensinar a medicina veterinária. Especialmente ao Prof. Dr. Antonio José de Araujo Aguiar, meu preceptor, por toda atenção dispensada.

Ao médico veterinário Paulo Carnicelli pela ajuda em escrever esta monografia e por me ensinar muito do que eu sei sobre anestesiologia veterinária.

CASTANHA, CAMILA F. *Uso da morfina na analgesia de equinos*. Botucatu, 2009. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Anestesiologia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

## RESUMO

O controle da dor é um fator muito importante na medicina eqüina. As situações clínicas e cirúrgicas mais comuns desta espécie, envolvendo processos dolorosos são as patologias dos sistemas musculoesquelético e gastrointestinal. Em ambos os casos, o uso de fármacos opióides tem se mostrado eficaz para o tratamento adequado destas dores, tanto na administração sistêmica como na administração local (intra-articular e epidural). No entanto, esta classe de fármacos apresenta uma série de efeitos adversos na espécie eqüina, principalmente com os opióides agonistas – mu, como é o caso da morfina. Entre estes efeitos podemos citar a estimulação do SNC com aumento da atividade locomotora e a diminuição da motilidade gastrointestinal. Sendo imprescindível, portanto, a adequação das doses e vias para estes animais.

Palavras-chave: analgesia, equinos, morfina, opióides

CASTANHA, CAMILA F. *Use of morphine for analgesia in horses*. Botucatu, 2009. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Anestesiologia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

### **ABSTRACT**

*Pain control is an important aspect of equine medicine. Musculoskeletal and gastrointestinal diseases are the most important clinical and surgical painful situations in this specie. In these cases, opioids have been used successfully for the treatment of pain, administered both local (intra-articular and epidural) and systemically. Otherwise, opioids, specially mu agonists like morphine, present important side effects in horses. Amongst these effects, CNS stimulation with increased motor activity and impairment of intestinal motility are observed in several cases. Therefore, adequate dosing of administration are essential for the safe use of opioids in horses.*

*Keywords: analgesia, horses, morphine, opioids*

## SUMÁRIO

|   |                                 |    |
|---|---------------------------------|----|
| 1 | INTRODUÇÃO.....                 | 10 |
| 2 | REVISÃO DE LITERATURA.....      | 11 |
| 3 | CONCLUSÃO.....                  | 16 |
| 4 | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 17 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

% = porcentagem

AINES = anti-inflamatórios não esteroidais

et al. = colaboradores

Ex. = exemplo

FC = frequência cardíaca

FR = frequência respiratória

Kg = quilograma

IV = via intravenosa

mg = miligrama

ml = mililitro

µg = micrograma

PA = pressão arterial

p. = página

SNC = sistema nervoso central

v. = volume

## **1. Introdução**

A dor é definida pela Associação Internacional para o estudo da Dor como “uma desagradável experiência emocional e sensorial associada a um dano tecidual”, sendo considerada o quinto sinal vital, em conjunto com a FC, FR, PA e a temperatura. O componente emocional é de difícil avaliação nos animais, no entanto, há evidências claras de que eles sentem dor e, portanto, faz-se necessário seu tratamento adequado.

Nos eqüinos, existem várias situações em que o controle da dor é imprescindível, como na síndrome cólica e nos traumas musculoesqueléticos. O uso de analgésicos reduz os efeitos fisiológicos prejudiciais da dor e previne a ocorrência de comportamento depressivo, reduzindo, conseqüentemente, a morbidade e a mortalidade dos animais. A escolha do fármaco a ser usado também é de suma importância, tanto no que diz respeito à sua eficácia, quanto aos efeitos colaterais indesejáveis. As classes mais utilizadas para controle da dor nesta espécie são os AINES, os opióides e os alfa-2 agonistas. Dentre os opióides, a morfina ainda é um fármaco que os médicos veterinários relutam em usar devido à possibilidade desta causar excitação, estímulo da atividade locomotora e diminuição da atividade gastrointestinal.

## **2. Revisão de literatura**

### **2.1. Dor**

A dor pode ser classificada em nociceptiva (somática ou visceral), neuropática e psicogênica (LUNA, 2009). A dor nociceptiva ou fisiológica é aquela produzida por um estímulo nocivo (nociceptivo) de receptores especializados (nociceptores) inervados por fibras de limiar alto como as fibras A-delta e C, alertando estruturas supra-espinhais para o risco de lesão tecidual potencial. A dor neuropática resulta de trauma, inflamação ou sensibilização de nervos periféricos ou da medula espinhal, sendo descrita como uma dor intensa e que tem resposta pobre ao tratamento (POLYDORO, 2006). O componente psicogênico da dor também é importante, visto que boa parte das fibras que transmitem impulsos nervosos relacionados a dor conectam-se diretamente com o sistema límbico, que é o centro das emoções (LUNA, 2009).

A fisiopatologia da dor compreende quatro etapas. Primeiramente há a transdução da dor, com sensibilização dos nociceptores periféricos; seguida da transmissão do impulso doloroso pelo neurônio aferente; da modulação na medula espinhal por um interneurônio e por fim ocorre a percepção da dor no córtex cerebral. Os fármacos opióides como a morfina, agem na transdução, na modulação e na percepção da dor.

### **2.2. Receptores opióides**

Os opióides exercem efeitos pré e pós-sinápticos atuando em seus receptores no corno dorsal da medula espinhal, prevenindo a liberação de neurotransmissores excitatórios. Há uma variedade de receptores opióides, expressados centralmente e periféricamente, que, quando ativados, resultam tanto em analgesia como em efeitos colaterais (CLARK & CLARK, 1999).

Os fármacos opióides são divididos em agonistas totais – com alta afinidade por receptores OP3 ( $\mu$ ) e ausência de efeito teto, conferindo analgesia potente, mas também muitos efeitos colaterais (Ex.: morfina); agonistas parciais –

com afinidade por apenas alguns receptores e presença de efeito teto; e os agonistas-antagonistas, com atividade antagonista em receptores OP3 ( $\mu$ ) e agonista de receptores OP2 ( $\kappa$ ) como é o caso do butorfanol. Existem também os antagonistas opióides, como a naloxona, a nalorfina e o nalmefeno.

Esta classe de fármacos age basicamente em três diferentes receptores opióides: OP3 ( $\mu$ ), OP2 ( $\kappa$ ) e OP1 ( $\delta$ ). Os opióides são classificados de acordo com o tipo de receptores e o modo a que se ligam a eles. O receptor OP3 oferece analgesia supra-espinhal, mas também produz depressão respiratória, bradicardia, euforia, dependência física e hiperpolarização dos nervos periféricos induzidos pela resposta imune e inflamatória. O receptor OP2, oferece analgesia espinhal, produzindo também miose, sedação e disforia. A ativação de receptores OP1 resulta em atividade psicomimética, analgesia espinhal, alucinação e estímulo vasomotor e respiratório, além de modular a atividade dos receptores OP3 (STEAGALL & LUNA, 2009).

Os opióides, especialmente os agonistas  $\mu$ , como a morfina, exercem diversos efeitos comportamentais em humanos e nos animais, variando de depressão a estimulação do SNC. Esses efeitos parecem ser espécie-dependentes, com predominância de sedação em cães, macacos, porcos e humanos, enquanto que em ratos, camundongos, vacas e cavalos há predomínio de excitação e aumento da atividade locomotora (SIMON, 1978; KAMERLING et al., 1989; BRENT & BUNN, 1994; SILLS & VACCARINO, 1998).

As razões para as diferenças existentes nos efeitos dos opióides entre as diferentes espécies não são claras, mas, estudos com radioligantes no cérebro têm demonstrado diferenças no número e proporção de receptores  $\mu$ ,  $\kappa$ , e  $\delta$  no cérebro de diferentes espécies. No córtex cerebral de cães, porcos e humanos, predominam receptores  $\kappa$  e  $\delta$  e há uma pequena população de receptores  $\mu$  (PFEIFFER et al., 1982; ROBSON et al., 1985; SHARIF et al., 1990). Um estudo recente feito por Thomasy et al. (2007) comparou a população de receptores opióides no córtex cerebral e cerebelo de cavalos, porcos e ratos, e verificou que, no córtex cerebral dos cavalos há 71% de receptores  $\mu$ , 14% de receptores  $\kappa$  e 15% de receptores  $\delta$ . Em ratos e porcos essa proporção foi

de 56%  $\mu$ , 4%  $\kappa$  e 40%  $\delta$ , 25%  $\mu$ , 37%  $\kappa$  e 38%  $\delta$ , respectivamente. Já no cerebelo dos cavalos a população de receptores foi de 37%  $\mu$ , 59%  $\kappa$  e 4%  $\delta$ .

### **2.3. Morfina em equinos**

O uso da morfina em equinos ainda é controverso, devidos aos riscos deste fármaco em produzir, nesta espécie, efeitos como excitação do SNC com aumento da atividade locomotora e também diminuição da motilidade gastrointestinal, entre outros.

As respostas comportamentais e fisiológicas dos cavalos frente a altas doses de opióides têm sido bem documentadas e consistem em estimulação do SNC, com subsequente aumento da atividade locomotora, TC, aumento da PA e hipertermia (KAMERLING et al., 1985; PASCOE et al., 1991; MAMA et al., 1993).

O uso de opióides em cavalos tem sido associado com excitação do SNC, em contraste com a sedação vista em cães e humanos, uma vez que, a dose necessária para elevar o limiar de dor cutânea, aumenta as taxas cardíaca e respiratória, produz midríase, hipertermia e aumenta a atividade locomotora (COMBIE et al., 1979; COMBIE et al., 1981; KAMERLING et al., 1985). Porém, para Mircica et al. (2003), a morfina é mais provável de causar efeitos colaterais em animais sem dor, do que em animais com dor e estes efeitos parecem ser dose-dependentes. Para Davis & Knight (1977), a morfina exerce efeito calmante e sedativo em animais com dor. Quando altas doses foram usadas (660 -750  $\mu\text{g/kg}$ ), observou-se aumento da atividade locomotora, com pateamento do solo, agitação e movimentos de balançar a cabeça e o corpo (KALPRAVIDH et al., 1984; BRUNSON & MAJORS, 1987). Estudos demonstraram que a administração de opióides em cavalos hígidos e não pré-medicados, pode resultar em comportamentos indesejáveis, incluído estímulo da atividade locomotora (COMBIE et al., 1979). Análises mais recentes mostraram que a morfina tem poucos efeitos adversos quando administrada durante a anestesia em equinos (MIRCICA et al., 2003; CLARK et al., 2005).

Mircica et al. (2003) estudou 84 cavalos hígidos submetidos a procedimentos cirúrgicos variados e anestesiados com romifidina (100 µg/kg), cetamina (2,2 mg/kg) e halotano. Os animais do grupo M+ receberam morfina (100 a 170 µg/kg IV) e os animais do grupo M- receberam 1,1 mg/kg de Flunixin Meglumine, para fornecer analgesia perioperatória. Concluiu-se que não houve diferença significativa entre os grupos e a incidência de complicações pós-operatórias como aumento da atividade locomotora e cólica foi similar nos dois grupos.

Segundo Dobromyskyj (2000), os opióides podem causar muitos efeitos adversos sistêmicos nos cavalos, como excitação do SNC, contrações musculares, ataxia e movimentos de balançar a cabeça e seu uso por períodos prolongados é associado com diminuição dos movimentos intestinais e pode resultar em íleo paralítico. Combie et al., 1981, fez um experimento administrando 0,5mg/kg de morfina IV em cavalos, e observou que esta dose resultou em diminuição da atividade gastrointestinal por 6 horas com desconforto em 3 de 6 animais.

Para o manejo da dor gastrointestinal, vários opióides têm sido avaliados nos cavalos. Comumente as drogas desta classe são associadas com analgésicos sedativos, para aumentar o efeito analgésico e a duração de ação. Malone e Graham (2002), relatam que os opióides têm efeito analgésico isoladamente, mas devido a seus efeitos excitatórios, eles devem ser usados em baixas doses ou combinados com outros fármacos. Contudo, em cavalos com dor, os efeitos excitatórios podem não ser evidentes. Para estes autores, experimentalmente, o butorfanol, tem sido mais eficiente que a meperidina, a morfina, a metadona, o levorfanol e a pentazocina em reduzir a dor visceral. Segundo estes autores, os opióides são conhecidos por seus efeitos adversos no trato gastrointestinal. Com doses de 0,1 mg/kg de butorfanol IV, ocorreu diminuição dos borborigmos e no trânsito fecal e constipação. Já com a morfina, na dose de 0,4 mg/kg ou mais, foi relatado diminuição significativa do trânsito gastrointestinal em pôneis. Para Mircica et al. (2003), a incidência de distúrbios gastrointestinais pode refletir o fato de que, a atividade propulsiva intestinal é também inibida pelo aumento do tônus simpático que ocorre quando há dor. De acordo com Muir et al. (1981), a

co-administração de morfina com fenotiazínicos ou alfa-2 agonistas, suprimem a excitação causada pelo opióide. Hall & Clarke (1991) também relatam que o risco de excitação causado pela morfina é reduzido em cavalos que receberam alfa-2 agonistas ou fenotiazínicos.

Para o manejo da dor ortopédica, o uso de agentes analgésicos intra-articulares tem sido um método bem sucedido. Eles oferecem o controle da dor diretamente no local que está sendo manipulado, porém, não causam perda da propriocepção do membro, como é visto com o uso de anestésicos locais usados pela via perineural (SCHUMACHER, 2000; WINTZER, 1981). Os opióides reduzem a sensação de dolorosa e produzem analgesia quando injetados no local da inflamação. Além disso, o uso intra-articular da morfina não é associado com efeitos adversos sistêmicos. O nível sérico da morfina, ou não tem sido encontrado, ou tem sido encontrado em quantidade insignificante, após administração intra-articular. Consequentemente, o risco de efeitos colaterais gastrointestinais e excitação do SNC que às vezes são vistos com o uso sistêmico de opióides, é diminuído (NIXON, 1996).

De acordo com Keates et al. 1999, há evidências da existência de receptores opióides em tecidos inflamados, permitindo que estas substâncias tenham um efeito periférico adequado. Ele relatou um aumento de sítios de ligação em tecidos articulares inflamados de cães, portanto, o uso da morfina para tratar dores causadas por doenças inflamatórias crônicas e as causadas por cirurgias ortopédicas é eficaz. Likar et al. (2004) também relatam o aumento de receptores opióides em tecidos periféricos inflamados. Segundo Jaureguito et al., 2002, Stein et al., 1999 e Cepeda et al. 1997, os efeitos analgésicos com o uso da morfina intra-articular são mais pronunciados quando comparados com a administração IV. A dose recomendada de morfina intra-articular é de 0,1 mg/kg na espécie equina (VALVERDE & GUNKEL, 2005).

Outra via usada para o uso da morfina em equinos com dor ortopédica é a epidural. A morfina epidural tem sido usada em cirurgias de membro posterior, pelve e região perineal. Os opióides pela via epidural, podem ser usados para promover analgesia, evitando-se a excitação do SNC vista com o uso sistêmico

(NATALINI & ROBINSON, 2000). A dose recomendada por Drohomyskyj (2000), é de 0,1 a 0,2 mg/kg diluída num volume de 20 ml de solução fisiológica, com início de ação após 20 a 30 minutos e duração da analgesia por 8 a 16 horas. Em 1994, um estudo comprovou que 0,05 a 0,1 mg/kg de morfina epidural produziu analgesia em cavalos, caracterizada por sedação sem causar ataxia (ROBINSON & NATALINI, 2002). Segundo estes mesmos autores, quando comparada com outros opióides epidurais em cavalos, a morfina promoveu um início de ação lento e longa analgesia perineal. Não havendo mudanças na FC, PA, temperatura, nem excitação do SNC ou prejuízo motor.

### **3. Conclusão**

A morfina mostrou-se um analgésico eficaz para o tratamento da dor na espécie eqüina, principalmente a dor musculoesquelética, no entanto, seu uso deve ser feito com cautela, devido a seus efeitos adversos. Em animais que apresentam dor, a administração de doses baixas deste fármaco é muito improvável de causar tais efeitos. Para analgesia trans-anestésica em equinos pré-medicados com fenotiazínicos ou alfa-2 agonistas, efeitos colaterais também não são vistos ou são bem diminuídos. Além da administração sistêmica, o uso local da morfina, tanto pela via epidural, quanto pela via intra-articular, também se mostrou muito eficaz para o tratamento da dor nestes animais, sem apresentar efeitos como estimulação do SNC e diminuição da motilidade gastrointestinal, como é relatado com o uso sistêmico desta droga.

#### 4. Referências Bibliográficas

BRENT, P.J.; BUNN, S.J. In vivo treatment with mu and delta, but not kappa-selective opioids agonists reduces [3H]spiperone binding to the guinea-pig striatum: autoradiographic evidence. **Brain Res.**, v.654, p.191-199, 1994.

BRUNSON, D.B.; MAJORS, L.J. Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morphine, xylazine/butorfanol, and xylazine/nalbuphine in the horse, using dental dolorimetry. **Am. J. Vet. Res.**, v.48, p. 1087-1091, 1987.

CEPEDA, M.S.; URIBE, C.; BETANCOURT, J. et al. Pain relief after knee arthroscopy: intra-articular morphine, intra-articular bupivacaine, or subcutaneous morphine. **Regional Anesthesia**, v.22, n.3, p.233-238 May/Jun. 1997.

CLARK, L.; CLUTTON, R.E.; BLISSITT, K.J et al. Effects of perioperative morphine administration during halothane anaesthesia in horses. **Vet. Anaesth. Analg.**, v.32, p. 10-15, 2005.

CLARK, J.O.; CLARK, T.P. Analgesia. **Vet Clin North Am: Equine Pract**, v.15, n.3, p.705-723 Dec., 1999.

COMBIE, J.; DOUGHERTY, J.; NUGENT, E. et al. The pharmacology of narcotic analgesics in the horse: IV. Dose and time response relationships for behavioral responses to morphine, meperidina, pentazocina, anileridine, methadone and hidromorphone. **J Equine Med Surg**, v.3, p. 377-385, 1979.

COMBIE, J.; SHULTS, T.; NUGENT, E. et al. The pharmacology of narcotic analgesics in the horse: Selective blockade of narcotic-induced locomotor activity. **Am J Vet Res**, v.42, p. 716-721, 1981.

DAVIS, L.E.; KNIGHT, A.P. Review of the clinical pharmacology of the equine digestive system. **J Equine Med Surg**, v.1, p.27-34, 1977

DOBROMYSKYJ, P. Management of postoperative and other acute pain. In: Flecknell P, Waterman-Pearson A, editors. **Pain management in animals**. Philadelphia: WB Saunders, p.81-145, 2000.

HALL, L.W.; CLARKE, K.W. In. **Veterinary Anaesthesia**, 9<sup>th</sup> edn. Ballière-Tindall, London, UK, p.230-231, 1991.

JAUREGUITO, J.W.; WILCOX, J.F.; TISTED, R.A. et al. The effects of morphine on human articular cartilage of the knee: an in vitro study. **Arthroscopy: The Journal of Arthroscopy and and Related Surgery**. v. 18, n.6, p.631-636, July/Aug. 2002.

KAMERLING, S.G.; DEQUICK, D.J.; WECKMAN, T.J. et al. Dose-related effects of fentanyl on autonomic and behavioral responses in performance horses. **Gen Pharmacol**. v.16, p.253-248, 1985.

KAMERLING, S.; WOOD, T.; DEQUICK, D. et al. narcotic analgesics, their detection and pain measurement in the horse: a review. **Equine Vet J**. v.21, p.4-12, 1989.

KALPRAVIDH, M.; LUMB, W.V.; WRIGHT, M. et al. Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine and xylazine in ponies. **Am J Vet Res**. v.45, p.217-223, 1984.

KEATES, H.L.; CRAMOND, T.; SMITH, M. T. Intra-articular and periarticular opioid binding in inflamed tissue in experimental canine arthritis. **Anesth Analg**. p.409, 1999.

LIKAR, R.; MOUSA, S.A.; PHILIPPITSCH, G. et al. Increased numbers of opioid expressing inflammatory cells do not affect intra-articular morphine analgesia. **Br J Anaesth.** v.93, p.375-380, 2004.

LUNA, S.P.L. Reconhecimento da dor em grandes animais, em: **Apostila da Disciplina de Anestesiologia Veterinária – Fmvz – Unesp Botucatu.** v.2, p.6-9, 2009.

MALONE, E.; GRAHAM, L. Management of gastrointestinal pain. **Vet Clin Equine Pract.** V.18, p.133-158, 2002.

MAMA, K.R.; PASCOE, P.J. STEFFEY, E.P. Evaluation of the interaction of mu and kappa opioid agonists on locomotor behavior in the horse. **Can J Vet Res.** v.57, p.106-109, 1993.

MIRCICA, E.; CLUTTON, R.E.; KYLES, K.W. et al. Problems associated with perioperative morphine in horses: a retrospective case analylis. **Vet Anaesth Analg.** v.30, p.147-155, 2003.

MUIR, W.W. Drugs used to produce standing chemical restraint in horses. In: **Veterinary Clinics of North America: Equine Anaesthesia.** Steffey E.P. (ed). W.B. Saunders, Philadelphia, USA, p.17-44, 1981.

NATALINI, C.C.; ROBINSON, E.P. Evaluation of the analgesis effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol and U50488H in horses. **Am J Vet Res.** v.61, p.1579-1586, 2000.

NIXON, A. J. Perioperative considerations. In: **equine fracture repair.** Nixon, A.J. (ed) W.B. Saunders, Philadelphia, p.43-51, 1996.

PASCOE, P.J.; BLACK, W.D.; CLAXTON, J.M. et al. The pharmacokinetics and locomotor activity of alfentanil in the horse. **J Vet Pharmacol Ther.** v.14, p.317-325, 1991.

PFEIFFER, A.; PASI, A.; MEHRAEIN, P. et al. Opiate receptor binding sites in human brain. **Brain Res.** v.248, p.87-96, 1982.

POLYDORO, A.S. **Estudo “in vitro” e “in vivo” da administração subaracnóide de opióides hiperbáricos em cavalos.** 2006, 79p. Tese (Doutorado em bases gerais da cirurgia veterinária) Universidade Federal de Santa Maria.

ROBSON, L.E.; GILLAN, M.G.; KOSTERLITZ, H.W. Species differences in the concentrations and distributions of opioids binding sites. **Eur J Pharmacol.** v.112, p.65-71, 1985.

ROBINSON, E.P.; NATALINI, C.C. Epidural anesthesia and analgesia in horses. **Vet Clin Equine.** v.18, p.61-82, 2002.

SCHUMACHER, J. Effects of analgesia of the distal interphalangeal joint or palmar digital nerves on lameness caused by solar pain in horses. **Vet Surg.** v.8, p.29-54, 2000.

SHARIF, N.A.; DURIE, E.; MICHEL, A.D. et al. Dog cerebral cortex contains mu-, delta- and kappa- opioid receptors at different densities: apparent lack of evidence for sub-types of the kappa receptor using selective radioligands. **Brain Res.** v.510, p.108-114, 1990.

SILLS, T.L.; VACCARINO, F.J. Individual differences in the feeding and locomotor stimulatory effects of acute and repeated morphine treatments. **Pharmacol Biochem Behav.** v.60, p.293-303, 1998.

SIMON, E.J. Opiate receptors. In: **Receptors in Pharmacology**. Smythies, J.R.; Bradley, R.J. (eds). Marcel Dekker, New York, NY, USA, p.258-294, 1978.

STEAGALL, P.V.M.; LUNA, S.P.L. Farmacologia dos analgésicos opióides. Em: **Apostila da Disciplina de Anestesiologia Veterinária - Fmvz - Unesp Botucatu**. v.2, p.18-37, 2009.

STEIN, A.; YASSOURIDIS, A.; SZOPKO, C. et al. Intraarticular morphine versus dexamethasone in chronic arthritis. **Pain**. v.83, p.525-532, 1999.

THOMASY, S. M.; MOELLER, B.C.; STANLEY, S.D. Comparison of opioid receptor binding in horse, guinea pig and rat cerebral cortex and cerebellum. **Vet Anaesth Analg**. v.34, p.351-358, 2007.

VALVERDE, A.; GUNKEL, C.I. Pain management in horses and farm animals. **J Vet Emerg Crit Care**. v.15, p.295-307, 2005.

WINTZER, H.J. Pharmacokinetics of procaine injected into the hock joint of the horse. **Equine Vet J**. v.13, p.68-69, 1981.