



A influência da morfina ou tramadol pela via epidural no trânsito gastrointestinal de equinos

[*Influence of epidural morphine or tramadol in gastrointestinal transit of horses*]

C.M. Bertonha¹, C.A.A. Valadão², M.H. Cruz³, M. Takeda³, B.F. Cholfe³

¹Aluna de pós-graduação – UNESP Câmpus de Jaboticabal, SP

²UNESP – Câmpus de Jaboticabal, SP

³Médico veterinário autônomo – São José do Rio Preto, SP

RESUMO

Os opioides são utilizados na medicina veterinária na analgesia dos animais, porém há restrição quanto ao uso desses fármacos em equinos, pois podem desencadear alterações gastrointestinais, mas a administração pela via epidural minimiza os efeitos adversos. Assim, oito equinos hípidos foram utilizados em três grupos experimentais, objetivando-se avaliar a influência no trânsito gastrointestinal da injeção epidural de morfina (0,2mg/kg), tramadol (1,0mg/kg) ou NaCl 0,9%. Para a avaliação do trânsito gastrointestinal, foi administrada a lignina purificada e enriquecida (Lipe®), pela via oral, a qual posteriormente foi analisada nas fezes. As fezes foram coletadas para investigação desse marcador, antes da epidural e em intervalos até totalizar 48 horas do início do experimento. Os dados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) de uma via, com repetições múltiplas. As médias entre cada momento dos grupos e dos momentos dentro de cada grupo foram comparadas pelo teste de Student-Newman-Keuls ($P \leq 0,05$). A morfina ou o tramadol administrados pela via epidural não alteraram o tempo médio de retenção da fase líquida, a taxa de passagem e o tempo de trânsito do marcador utilizado. Diante de tais achados, conclui-se que a morfina ou o tramadol pela via epidural não alteram o trânsito gastrointestinal.

Palavras-chave: opioide, espinhal, cavalo

ABSTRACT

Opioids provide analgesia and are used in veterinary, however there is a restriction regarding the use of these drugs in horses, because may lead to ileus, but epidural opioids minimize those side effects. Eight healthy horses were used in three experimental groups, to evaluate the gastrointestinal influence after epidural morphine (0.2mg / kg), tramadol (1.0mg / kg) or NaCl 0.9%. Intestinal transit was evaluated with the administration of Lipe® (purified enriched isolated lignin) and later analyzed in the feces. Feces were collected before the epidural and at intervals up to 48 hours after the beginning of the experiment. The data were analyzed by a one-way analysis of variance or Friedman or Kruskal-Wallis and Student-Newman Keuls test as a post hoc. A value of $P \leq 0.05$ was considered significant. Epidural morphine or tramadol did not change the mean time for retention of the liquid phase, passage rate, and the transit time of the marker used. In conclusion, epidural morphine or tramadol does not change gastrointestinal transit.

Keywords: opioid, spinal, gastrointestinal, equine

INTRODUÇÃO

A dor é considerada uma experiência subjetiva, com características individuais (Sousa, 2002). Quando não tratada, ela pode ter consequências fisiológicas negativas em equinos, como o atraso

na recuperação cirúrgica ou efeitos deletérios em longo prazo. E como os sinais clínicos da dor nos equinos podem ser sutis ou imperceptíveis, ocorre frequentemente negligência do uso de analgésicos nessa espécie. Com o uso de analgésicos, há benefícios, que incluem manutenção do escore corporal, redução do

Recebido em 19 de julho de 2017

Aceito em 26 de outubro de 2017

E-mail: candice-vet@hotmail.com

período de internação e do custo do tratamento, além de respeito a questões éticas e humanitárias (Taylor, 2005; Matthews e Carroll, 2007).

O bloqueio espinhal produz anestesia e analgesia, e seu uso na medicina veterinária tem avançado consideravelmente nos últimos anos. Há comprovação da eficácia e segurança dos bloqueios epidurais em equinos, que são adotados pela facilidade de execução, pelo custo baixo e pela praticidade (Natalini, 2010). A anestesia epidural foi descrita e adotada pela primeira vez em equinos no ano de 1925, sendo subsequentemente indicada para manobras obstétricas e procedimentos cirúrgicos da região perineal (Muir, 2011).

Os opioides são amplamente empregados na analgesia epidural, sendo a morfina uma representante dessa classe de fármaco. A morfina é classificada como agonista μ puro e analgésico potente e foi o primeiro opioide administrado pela via epidural em equinos, como descrito por Valverde *et al.* (1990). Existe a preocupação constante quanto ao uso da morfina nos equinos, pois ela pode diminuir a motilidade gastrointestinal quando administrada pela via intravenosa (Boscan *et al.*, 2006; Matthews e Carroll, 2007; Matthews, 2009). No entanto, foi descrito que o uso da morfina por via epidural causa apenas redução temporária da motilidade gastrointestinal, sem acarretar atonia de íleo (Sano *et al.*, 2011).

O tramadol é classificado como agonista μ não opioide e utilizado para o tratamento de dor discreta a moderada em equinos (Matthews, 2009). Esse fármaco interfere minimamente ou de modo insignificante na motilidade gastrointestinal, reduzindo discretamente os borboríngos intestinais quando administrado pela via intravenosa em equinos (Shilo *et al.*, 2007). Entretanto, não há relatos do desenvolvimento do quadro de cólica após a administração de tramadol pela via epidural (Natalini; Robinson, 2000; Giorgi *et al.*, 2010).

A auscultação intestinal é utilizada para avaliar a motilidade gastrointestinal em equinos, porém é um método subjetivo (Sano *et al.*, 2011). Existem métodos objetivos que avaliam o trânsito intestinal, como o uso de marcadores que avaliam qualitativamente e quantitativamente diversos fenômenos biológicos ou nutricionais, e

tornam possível a monitoração da taxa de passagem, a fim de identificar e quantificar a concentração nas fezes (Machado *et al.*, 2011).

Há um marcador de fase líquida denominado de lignina purificada e enriquecida (Lipe®), que se mostrou eficiente indicador de digestibilidade em equinos. Ele substitui o método de coleta total das fezes, tornando possível o cálculo da produção fecal pela espectroscopia no infravermelho. O método Lipe® possui baixo custo, além de necessitar de curto período de adaptação dos animais. Na validação desse método para equinos, a recuperação fecal do marcador foi semelhante ao obtido com a coleta de fezes. A taxa de recuperação fecal do Lipe® foi de 95,94%, enquanto a taxa de recuperação fecal do óxido crômico foi de 83,73%. (Lima *et al.*, 2008; Lanzetta *et al.*, 2009; Machado *et al.*, 2011).

Considerando que os opioides podem reduzir a motilidade intestinal em equinos e que há poucas informações na literatura, este estudo buscou avaliar as alterações no trânsito gastrointestinal resultantes da administração de tramadol ou de morfina em equinos pela via epidural.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (Ceua) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Câmpus de Jaboticabal, número 008401/13.

Foram utilizados oito equinos adultos (dois machos castrados e seis fêmeas não prenhes), com peso médio de 336,3 \pm 33,4kg e idade de 5,5 \pm 1,3 anos. Os equinos apresentavam boa condição corporal e permaneciam em piquetes, onde recebiam feno (*Cynodon* sp.), sal mineral para equinos (Supra Sal – Supra, Brasil) e água *ad libitum*.

Os animais foram usados em três grupos experimentais: grupo tramadol (GT), grupo morfina (GM) ou no grupo controle (GC), com intervalo de, no mínimo, 15 dias entre cada ensaio experimental, que foi realizado no período matutino para evitar variações circadianas. Na tarde anterior, o cateter foi implantado, após tricotomia da região sacrococcígea e antisepsia

com clorexidina degermante e clorexidina alcoólica a 0,5%. O espaço sacrococcígeo foi identificado após movimentação da cauda na direção dorsoventral, para, então, realizar-se infiltração 3mL de cloridrato de lidocaína a 2% (Xylestesin 2% – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. – Brasil) no espaço subcutâneo das vértebras sacrococcígeas. Após cinco minutos da anestesia da área, perfurou-se a pele com bisturi, para a colocação da agulha espinhal de Tuohy (Agulha Peridural BD™ Tuohy 16G – BD, Brasil) no espaço epidural. Logo depois da confirmação de sua correta localização, que foi pela ausência de resistência e teste da gota pendente, introduziu-se o cateter epidural (Cateter epidural Perifix 18G – B Braun Sharing Expertise, Alemanha) cranialmente (15 centímetros) e realizou-se a fixação dele à pele. Até o momento do início do experimento, os animais foram mantidos em piquetes com livre acesso à água e à alimentação.

Não foi realizado jejum nos animais, que receberam a mesma dieta até o momento em que foram colocados no tronco de contenção, em condições naturais de climatização. Inicialmente, realizou-se sondagem nasogástrica, para administração de cinco gramas de Lipe® (Produtos de Pesquisas Simões Saliba – Florestal, MG, Brasil), diluídos em um litro de água. A sonda foi retirada ao término da administração. Imediatamente após a administração do marcador de trânsito intestinal, administraram-se 0,2 mg/kg de morfina (Dimorf – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., Brasil) no GM ou 1,0mg/kg de tramadol no GT (Tramadon – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP, Brasil) ou NaCl 0,9% (Solução Fisiológica, Cloreto de Sódio 0,9% – Laboratório Sonobiol Ltda. – Pousos Alegre, MG, Brasil) no GC pela via epidural.

A aplicação foi padronizada em dois minutos e o volume final (mL) foi ajustado com NaCl 0,9%, de acordo com a equação $3,4 + (0,013 \times \text{peso do animal em kg})$ (Gomez de Segura *et al.*, 1998). Em seguida, administraram-se solução de NaCl 0,9%, calculada de acordo com o tamanho do cateter (aproximadamente 1mL), com o objetivo de empurrar o volume residual do tratamento do interior do cateter. Nos primeiros 60 minutos, os animais foram mantidos no tronco de contenção e, logo após, retornaram ao piquete, onde

receberam feno (*Cynodon* sp.), sal mineral para equinos e água *ad libitum*.

Para avaliação do trânsito intestinal, foram coletadas fezes em MB (antes da administração do Lipe® pela via oral), 30, 60, 120, 240, 360, 480, 720, 960, 1440 e 2880 minutos após a injeção epidural, pela palpação transretal, diretamente do reto do animal, as quais foram condicionadas em tubo coletor (Frasco Coletor 80mL – Prolab, Brasil). As fezes foram congeladas (-20°C) por três meses para futuro processamento. Após o descongelamento das fezes em temperatura ambiente, as amostras foram pré-secas em estufa de ventilação forçada a 55°C, moídas em malha de 1-mm e enviadas ao laboratório para análise, onde o examinador desconhecia os tratamentos realizados. Adicionou-se brometo de potássio a 1% nas fezes, que foram submetidas à espectroscopia no infravermelho. A razão logarítmica das bandas espectrais entre os comprimentos de onda $\lambda_1(1050\text{nm})$ e $\lambda_3(1650\text{nm})$ foi utilizada para a determinação da concentração do marcador. O tempo médio de retenção (TMR) da fase líquida das amostras foi calculado, utilizando-se a equação: $\text{TMR (horas)} = \frac{\sum m_i \times t_i}{\sum m_i}$, em que: m_i =quantidade de indicador excretado no intervalo de tempo e t_i =intervalo de tempo entre o fornecimento do indicador e o tempo de coleta fecal. A taxa de passagem (TxP) da fase líquida foi estimada com o inverso da TMR: $\text{TxP (\% h}^{-1}\text{)} = 1/\text{TMR}$. O tempo de trânsito (TT) foi estimado como o intervalo entre o fornecimento do indicador e o aparecimento inicial nas fezes (Saliba *et al.*, 2003; Godoi *et al.*, 2009).

Utilizou-se o *Scientific Data Analysis and Graphing Software* (Sigma Plot 11.0) para a realização das análises estatísticas. Os dados foram submetidos inicialmente ao teste de normalidade Shapiro-Wilk. O trânsito intestinal foi submetido à análise de variância (ANOVA) de uma via, com repetições múltiplas. As médias entre cada momento dos grupos e dos momentos dentro de cada grupo foram comparadas pelo teste de Student-Newman-Keuls ($P \leq 0,05$), para detecção das diferenças significativas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De fato, o uso de opioides pode reduzir a motilidade intestinal, pois há receptores opioides no sistema nervoso entérico, os quais causam

redução da contratilidade da musculatura lisa e modificam a atividade propulsiva intestinal (Wood e Galligan, 2004). Em diversos segmentos intestinais, há neurônios que possuem receptores nicotínicos colinérgicos e a inibição desses neurônios ocasionada pela morfina resulta na diminuição do tônus colinérgico, por reduzir a liberação da acetilcolina (Calignano *et al.*, 1991).

Porém, com a administração epidural ocorre facilitação da ligação do fármaco, devido à proximidade dos receptores sensoriais localizados no neuroeixo. Assim, as doses empregadas são significativamente menores, bem como os efeitos adversos, o que reduz o risco de complicações para o paciente equino (Robinson e Natalini, 2002).

Diversos estudos anteriores, que empregaram a injeção epidural de morfina, nas diferentes espécies, incluindo cães e equídeos, estabeleceram a dose de 0,1mg/kg como eficaz para a produção de analgesia (Natalini e Robinson, 2000; Valadão *et al.*, 2002; Guirro *et al.*, 2011). Entretanto, Sano *et al.* (2011) utilizaram a dose de 0,2mg/kg de morfina pela via epidural em equinos para avaliar, de forma inédita, os efeitos do fármaco no trânsito gastrointestinal, e relataram atraso inicial da motilidade intestinal. Assim, buscou-se utilizar diferente metodologia para avaliar os efeitos no trânsito gastrointestinal em equinos após a injeção epidural de 0,2mg/kg de morfina com o uso do marcador Lipe®.

A produção de analgesia é comprovada após o uso do tramadol pela via epidural na dose de 1,0mg/kg, em equinos (Natalini e Robinson, 2000), mas não há estudos objetivos na avaliação do trânsito gastrointestinal após o uso desse fármaco. Devido à escassez de informações sobre os possíveis efeitos da injeção epidural do tramadol (1,0mg/kg) sobre o trânsito intestinal de equinos, buscou-se comparar os efeitos do tramadol com os da morfina (0,2mg/kg) injetada pela mesma via nesse parâmetro.

O cálculo de volume final, conforme proposto por Gomez de Segura *et al.* (1998), foi utilizado para assegurar o espraçamento rostral do opioide no canal vertebral e evitar interferências no resultado. Baseando-se nessa padronização, o volume administrado no espaço epidural não ultrapassou 10mL. Estudo com maior volume foi realizado por Natalini e Robinson (2000), que utilizaram volume final de 20mL na injeção epidural de opioides em equinos e concluíram que esse volume é doloroso, pela compressão dos nervos espinhais sacral e lombar, o que pode influenciar resultados.

As fezes foram processadas e encaminhadas ao Laboratório de Produtos e Pesquisa Simões Saliba, onde foram mensuradas as concentrações de Lipe®. Não foram constatadas diferenças significativas no TMR, TxP e TT entre os tratamentos (Tab. 1).

Tabela 1. Médias do tempo médio de retenção (TMR), taxa de passagem (TxP) e do tempo de trânsito (TT) da fase líquida da digesta, de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/Unesp – Jaboticabal, 2014

	GC	GM	GT
TMR (horas)	10,49	10,81	12,07
TxP (% horas)	0,096	0,096	0,083
TT (horas)	1,5	1,5	1,5

A avaliação dos movimentos intestinais pela auscultação é um método subjetivo. Diante desse fato, buscou-se complementar a avaliação do trânsito intestinal objetivamente. O método Lipe® foi eleito para avaliação do trânsito gastrointestinal, pois foi validado anteriormente em equinos (Lanzetta *et al.*, 2009). Com a utilização deste método, foi possível constatar que a taxa de passagem do marcador foi a mesma

nos grupos controle, morfina e tramadol, não havendo alterações significativas no trânsito intestinal.

A motilidade intestinal foi avaliada pelo método de auscultação abdominal após a administração do tramadol, pela via intravenosa, na dose de 2,0mg/kg, e constatou-se diminuição dos escores de movimentos intestinais nos primeiros 60

minutos (Franco *et al.*, 2014). No presente estudo, com dose inferior e via de administração diferente, não foi observada alteração significativa na avaliação objetiva do trânsito intestinal.

Sano *et al.* (2011) avaliaram o trânsito intestinal após a administração de morfina pela via epidural (0,2mg/kg), por meio da utilização de esferas radiopacas administradas pela via oral e recuperadas nas fezes. O tempo de trânsito das esferas aumentou em cinco horas após a injeção epidural de morfina com relação ao grupo controle e ocorreu atraso no primeiro aparecimento das esferas nas fezes em três horas, mesmo sem alterações na auscultação da motilidade intestinal.

O uso de esferas radiopacas possui algumas limitações, pois a contagem é realizada após a realização de radiografias, podendo ocorrer sobreposição delas, o que prejudica a precisão do resultado. A precisão do atraso do aparecimento das esferas nas fezes após a injeção epidural de morfina em equinos, constatado por Sano *et al.* (2011), pode ser comprometida pela demora na primeira contagem de esferas, que ocorreu após 12 horas da injeção epidural. No entanto, esse atraso não pôde ser comprovado quando o trânsito gastrointestinal foi medido pelo método Lipe® no presente estudo.

Diferentemente do presente estudo, que não usou sedativos, Sano *et al.* (2011) utilizaram o agonista de receptores adrenérgicos tipo α_2 xilazina (0,2mg/kg) pela via intravenosa, para facilitar a injeção epidural, o que pode ter contribuído para o atraso da recuperação das esferas nas fezes. Além disso, vale ressaltar que se trata de duas metodologias distintas, sendo o Lipe® um marcador de fase líquida.

As esferas radiopacas também foram empregadas por Martin-Flores *et al.* (2014) para avaliar o trânsito intestinal, em equinos, após a injeção epidural de morfina (0,1mg/kg) submetidos à criptorquidectomia, via laparoscopia, sob anestesia geral. Com este modelo experimental, não foram constatadas alterações no trânsito intestinal, diferindo dos resultados de Sano *et al.* (2011), com a mesma metodologia para avaliação desse parâmetro. A diferença dos dois estudos pode ser atribuída a doses diferentes da morfina, à anestesia geral e ao estímulo doloroso

presentes no estudo de Martin-Flores *et al.* (2014).

Uma limitação na determinação do trânsito intestinal é a amostragem da digesta, pois ocorre divisão nas fases líquida e sólida, por isso uma amostragem não representativa da digesta pode acontecer quando se usa um único indicador, sendo o Lipe® um marcador exclusivo de fase líquida. Para minimizar a possibilidade da digesta em se separar durante a coleta, recomenda-se que sejam utilizados indicadores com afinidade pelas diferentes fases da digesta (líquida e sólida) ou, então, que os indicadores estejam distribuídos uniformemente entre as fases (Faichney, 1980). Porém, constatou-se que o marcador de fase líquida Lipe® apresentou recuperação nas fezes igual a 95%, 94% em equinos (Lanzetta *et al.*, 2009).

CONCLUSÃO

Não há alteração do trânsito gastrointestinal após a administração de morfina (0,2mg/kg) ou tramadol (1,0mg/kg), pela via epidural, em equinos saudáveis, por meio do emprego do Lipe® como método objetivo de avaliação. Esse marcador de fase líquida se mostrou seguro e de fácil aplicação e permitiu assegurar que os opioides em questão utilizados pela via epidural não prejudicam o trânsito gastrointestinal. Estudos futuros devem ser realizados para a utilização de novos métodos de avaliação do trânsito gastrointestinal após a administração injeção epidural de morfina ou tramadol, já que tais fármacos produzem analgesia, como demonstrado em estudos prévios.

REFERÊNCIAS

- BOSCAN, P.; VAN HOOGMOED, L.M.; FARVER, TB.; SNYDER, J.R. Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. *Am. J. Vet. Res.*, v.67, p.992-997, 2006.
- CALIGNANO, A.; MONCADA, S.; DI ROSA, M. Endogenous nitric oxide modulates morphine-induced constipation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v.181, p.889-893, 1991.
- FAICHNEY, G.J. The use of markers to measure digesta flow from the stomach of sheep fed once daily. *J. Agric. Sci.*, v.94, p.313-318, 1980.

- FRANCO, L.G.; MORENO, J.C.D.; TEIXEIRA NETO, A.R. *et al.* Tramadol effects on clinical variables and the mechanical nociceptive threshold in horse. *Ciênc. Rural*, v.44, p.517-523, 2014.
- GIORGI, M.; SACCOMANNI, G.; ANDREONI, V. Pharmacokinetics of tramadol after epidural administration in horses. *J. Equine Vet. Sci.*, v.30, 2010.
- GODOI, F.N.; ALMEIDA, F.Q.; SALIBA, E.O. *et al.* Consumo, cinética digestiva e digestibilidade de nutrientes em equinos atletas alimentados com dieta contendo óleo de soja. *Rev. Bras. Zootec.*, v.10, p.1928-1937, 2009.
- GOMEZ DE SEGURA, I.A.; DE ROSSI, R.; SANTOS, M. *et al.* Epidural injection of ketamine for perineal analgesia in the horse. *Vet. Surg.*, v.27, p.384-391, 1998.
- GUIRRO, E.C.B.P.; FERREIRA, I.M.M.; VALADÃO, C.A.A. *et al.* Efeitos comportamental, clínico e analgésico promovidos pela injeção epidural preventiva de morfina, xilazina ou clonidina, em equinos. *Ciênc. Rural*, v.41, 2011.
- LANZETTA, V.A.S.; REZENDE, A.S.C.; SALIBA, E.O.S. *et al.* Validação do Lipe® como método para determinar a digestibilidade dos nutrientes em equinos. *Rev. Bras. Zootec.*, v.38, p.69-74, 2009.
- LIMA, J.B.M.P.; GRAÇA, D.S.; BORGES, A.L.C.C. *et al.* Uso do óxido crômico e do LIPE® na estimativa do consumo de matéria seca por bezerros de corte. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.60, p.1197-1204, 2008.
- MACHADO, A.S.; GODOY, M.M.; LIMA, M.L. *et al.* Utilização de óxido crômico e LIPE® como indicadores externos na estimativa de digestibilidade em ruminantes. *PUBVET*, v.5, ed.167, art.1124, 2011.
- MARTIN-FLORES, M.; CAMPOY, L.; KINSLEY, M.A. *et al.* Analgesic and gastrointestinal effects of epidural morphine in horses after laparoscopic cryptorchidectomy under general anesthesia. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.41, p.430-437, 2014.
- MATTHEWS, N.S. Equine analgesics: what do we have and what do we need? In: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 53., 2009. *Proceedings...* Las Vegas: AAEP, 2009.
- MATTHEWS, N.S.; CARROLL, G.L. Review of Equine analgesics and pain management. In: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS., 53., 2007, Orlando. *Proceeding...* Orlando: AAEP, 2007.
- MUIR, W.W. Equine local anesthesia and pain management. In: CONGRESS OF THE ASSOCIATION OF EQUINE VETERINARIANS, 17., 2011, Montesilvano. *Proceedings...* Montesilvano: [AEV], 2011.
- NATALINI, C.C.; ROBINSON, E.P. Evaluation of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol and U50488H in horses. *Am. J. Vet. Res.*, v.61, p.1579-1586, 2000.
- NATALINI, C. C. Spinal anesthetics and analgesics in the horse. *Vet. Clin. Equine*, v.26, p.551-564, 2010.
- ROBINSON, E.; NATALINI, C.C. Epidural anesthesia and analgesia in horses. *Vet. Clin. Equine*, v.18, p.61-82, 2002.
- SALIBA, E.O.S.; PEREIRA, R.A.N.; FERREIRA, W.M. *et al.* Lignin from *Eucalyptus grandis* as indicator for rabbits in digestibility trials. *Trop. Subtrop. Agroecosyst.*, v.3, p.107-109, 2003.
- SANO, H.; MARTIN-FLORES, M.; SANTOS, L.C.P. *et al.* Effects of epidural morphine on gastrointestinal transit in unmedicated horses. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.38, p.121-126, 2011.
- SHILO, Y.; BRITZI, M.; EYTAN, B. *et al.* Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, v.31, p.60-65, 2007.
- SOUSA, F.A.E.F. Dor: o quinto sinal vital. *Rev. Latinoam. Enferm.*, v.10, p.446-447, 2002.
- TAYLOR, P.M. Pharmacological Approaches to Pain Management in the Horse. In: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 51., 2005, Seattle. *Proceedings...* Seattle, WA: AAEP, 2005.
- VALADÃO, C.A.A.; MAZZEI, S.; OLESKOVICZ, N. Injeção epidural de morfina ou cetamina em cães: avaliação do efeito analgésico pelo emprego de filamentos de von Frey. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.54, p.383-389, 2002.
- VALVERDE, A.; LITTLE, C.B.; DYSON, D.H.; MOTTER, C.H. Use of epidural morphine to relieve pain in a horse. *Can. Vet. J.*, v.31, p.2011-212, 1990.
- WOOD, J.D.; GALLIGAN, J.J. Function of opioides in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil*, v.16, Supl.2, p.17-28, 2004.