

CONSIDERAÇÕES SOBRE UM ENSAIO PRELIMINAR COM MORFINA PERIDURAL NO ALÍVIO DA DOR POST-OPERATÓRIA

JOÃO DOS SANTOS PEREIRA, FERNANDO J. C. MARTINS DO VALE, JOSÉ M. G. TOSCANO RICO, ANA PAULA C. CUNHA LOPES, MÁRIO RAFAEL DE BRITO

Serviço Central de Anestesia do Hospital de Santa Maria. Instituto de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa. Portugal.

RESUMO

Após uma breve revisão bibliográfica, sobre os aspectos farmacodinâmicos, farmacocinéticos e clínicos da actuação dos opiáceos a nível da medula espinhal, os AA apresentam um ensaio preliminar, efectuado em 42 doentes submetidos a cirurgia abdominal alta, em que se compararam de forma duplamente ignorada e controlada, os efeitos analgésicos da morfina (4 mg em 6 ml de soro fisiológico) e do placebo (6 ml de soro fisiológico) administrados randomizadamente por via peridural (na área metamericamente envolvida na dor da ferida operatória), no alívio da dor pós-operatória. Dos resultados obtidos, verificou-se que a morfina peridural, foi significativamente mais eficaz que o placebo, numa dose bastante inferior à considerada como analgésicamente satisfatória por via sistémica (e peridural para alguns Autores). A subjectividade da nocicepção, e a diversidade de métodos usados na sua análise pelos diferentes autores tornam difícil comparar resultados. Os autores concluem pela necessidade de prosseguir novos ensaios clínicos, com doses, volumes, níveis e vias de administração diferentes e métodos de avaliação múltiplos.

SUMMARY

Considerations on a preliminary trial with peridural morphin in post-operative pain relief

The authors reviewed briefly the literature concerning pharmacodynamic, pharmacokinetics and clinical aspects of the action of opiates upon the spinal cord and present a preliminary trial carried out in 42 patients undergoing supra-umbilical laparotomy. The analgesic effects of morphin (4 mg in 6 C.C. of normal saline) and of a placebo (6 C.C. of normal saline) given through the peridural space within the area metamericly related to the surgical wound, in alleviating postoperative pain were compared in a double-blind, controlled, randomized fashion. They noticed that peridural morphin was more efficient than placebo, the dose utilised being significantly lower than that usually taken as satisfactory to induce analgesia when administered systemically (and peridurally as by some authors). The subjective nature of pain and different methods utilized by different authors while assessing results, as well make it all too difficult to establish accurate comparisons. The authors conclude that hence there is need for further clinical trials utilizing different doses, volumes, spinal levels of administration and multiple evaluation methods.

INTRODUÇÃO

A dor é habitualmente encarada pelo médico como um elemento de diagnóstico e sinal de alarme de um processo patológico subjacente que a origina. Esta perspectiva, embora correcta, é incompleta, por conduzir a atenção para esse processo patológico, esquecendo o epifenómeno doloroso a que o doente fica entregue.

A este respeito, Bonica¹ refere que, da análise de sete tratados americanos de medicina e cirurgia e de dez sobre oncologia, num total de 22 000 páginas, apenas 54 eram consagradas ao tratamento sintomático da dor.

Não raramente o médico esquece que a dor pode por si só agravar o processo patológico em causa: aumento da actividade adrenérgica num enfarte do miocárdio; complicações pulmonares pela limitação dos movimentos respiratórios imposta pela dor das feridas operatórias.¹

Assim, face ao doente com síndrome doloroso, torna-se obrigatório tratar a dor, não só para aliviar o sofrimento mas também para evitar os nefastos reflexos à dor, sempre que esta atitude não prejudique o diagnóstico e atendendo aos efeitos adversos dos analgésicos, às variações nas respostas individuais e às condições de vigilância a que o doente fica sujeito.

O ópio é provavelmente o primeiro analgésico reconhecido como tal, encontrando-se já mencionado nas prescrições sumérias e no célebre papiro de Ebers e foi durante muitos séculos a base da terapêutica analgésica.² Com o isolamento dos seus alcalóides, surgiu a morfina, que desde então tem sido utilizada no tratamento da dor intensa, como um dos mais potentes analgésicos conhecidos. Porém, o preço do efeito analgésico da morfina é caro: depressão respiratória (sobredosagem) e fármaco-dependência (administração crónica).

Na terapêutica da dor aguda com morfina (administrada parentericamente), o principal problema é a depressão respiratória. A procura de novos compostos, que mantendo a acção analgésica sejam menos depressores respiratórios, tem

Este trabalho foi realizado no Serviço de Medicina Operatória do Hospital Santa Maria.

sido infelizmente infrutífera, pois que *para doses equianalgésicas, todos os opiáceos são igualmente depressores respiratórios*.³

As descobertas sobre o mecanismo de acção dos morfínomiméticos abriram novas perspectivas sobre o problema da dissociação do efeito analgésico da depressão respiratória.

ASPECTOS FARMACODINÂMICOS

Diversos autores têm procurado atribuir, pelo menos em parte, os efeitos da morfina a uma interferência com a libertação de neurotransmissores.² Esta interferência tem sido estudada sobretudo em sistemas isolados. No íleo da cobaia, a morfina é capaz de reduzir o comando nervoso e foi demonstrado em 1957 por Paton que a morfina inibe a libertação de acetilcolina neste órgão da cobaia, sendo este efeito proporcional à sua potência analgésica,^{2, 4} e bloqueado pelos antagonistas da morfina, como a naloxona.

Estes factos conduziram Hughes e Kosterlitz a admitir a existência de receptores específicos para os morfínomiméticos.⁴

Na realidade, a observação de:

1. semelhanças básicas na arquitectura molecular dos morfínomiméticos;
2. forte dependência da actividade dos compostos da sua conformação estereoisométrica (estereoespecificidade de acção para os compostos levógiros) e
3. existência de antagonistas competitivos da morfina, suporta a existência de *receptores morfínicos*.^{2, 5}

Microscopicamente, estes receptores têm sido localizados ao nível dos sinaptossomas, sugerindo a sua interferência no funcionamento da sinapse. A distribuição macroscópica dos receptores pelo SNC tem sido estudada por dois métodos: avaliação da capacidade de fixação de agonistas^{2, 5} e reprodução dos efeitos da morfina pela microinjecção de agonistas em diversas regiões do SNC.² Foram localizados receptores no sistema límbico (sobretudo na amígdala e hipocampo), zona periaquedutal mesencefálica, tálamo, cortex (particularmente no córtex frontal)² e substância gelatinosa da medula espinal.^{5, 6, 3}

A presença de receptores para a morfina, colocou uma interrogação lógica sobre o seu papel funcional no organismo. Surgiu, como consequência, a hipótese da existência de um mediador químico dotado de propriedades analgésicas. Em 1975, Hughes et al. isolaram e purificaram dois pentapéptidos (a metionina-encefalina e a leucina-encefalina), que reproduzem os efeitos da morfina. Na hipótese encontram-se também polipéptidos, com uma actividade analgésica semelhante à observada com as encefalinas, que foram designadas por *β -endorfinas*. Estes polipéptidos são fragmentos de uma proteína descoberta por Li et. al. em 1964: a *β -Lipotropina*.^{2, 4, 7} Por seu turno, a *β -Lipotropina* faz parte de uma proteína maior, a *proopiomelanocortina*, que contém as seqüências amino-ácidas da *β -endorfina*, ACTH e MSH e parece ser o seu precursor.⁷

Encefalinas e endorfinas aparentam pertencer a dois sistemas anatómica e funcionalmente diferentes.^{3, 7, 8} A localização preferencial das *β -endorfinas* no hipotálamo e hipófise, bem como a sua acção mais prolongada, sugerem uma actuação como provável neuro-hormona.^{3, 8} Contudo, a sua localização na substância periaquedutal e a analgesia de longa duração obtida com a estimulação eléctrica dessa região, seguida pela elevação dos níveis de *β -endorfinas* no liquor, sugerem igualmente a sua participação no processamento do fenómeno doloroso.⁷ A distribuição mais difusa das *encefalinas*, a sua mais rápida destruição (por encefalinases), a sua localização nos sinaptossomas e ainda a cálcio-dependência

da sua libertação, sugerem para estes pentapéptidos um papel de moduladores da função sináptica.^{3, 8}

No SNC, os opiáceos e péptidos morfínomiméticos inibem a libertação de acetilcolina, noradrenalina e substância P.^{3, 4, 8}

Recentemente, Weinstock M et al.⁹ demonstraram que a fisostigmina (inibidor das colinesterases) antagoniza transitoriamente o efeito depressor respiratório da Morfina em coelhos acordados e em cães anestesiados com Ketamina, sem contudo reverter a analgesia. Estes autores sugerem que a depressão respiratória da morfina resultaria de uma diminuição da libertação de acetilcolina.

Ao nível da medula espinal, Hughes⁴ postula que o neurotransmissor libertado na substância gelatinosa pelas aferências nociceptivas é a substância P (também polipéptido). Os neurónios intercalares encefalinérgicos exerceriam a sua acção inibitória sobre as terminações nervosas pré-sinápticas libertadoras de substância P.^{10, 11}

Bullingham et al.¹² referem uma elegante experiência realizada em gatos, nos quais se provocou a libertação de substância P ao nível da medula, por estimulação eléctrica de fibras nociceptivas, sendo este efeito inibido pela administração subaracnóide de morfina. A acção inibitória da morfina sobre a libertação da substância P era anulada pela naloxona.

K. Honaoka et al.¹³ administrando morfina endovenosa a gatos, demonstraram uma diminuição da actividade dos neurónios nociceptivos medulares, superior nos animais intactos em relação à observada naqueles em que se seccionou a medula espinal.

Outros autores,^{3, 6, 10, 11} referem igualmente evidência experimental da existência de vias descendentes activadas pelos morfínomiméticos, e que deprimem a actividade neuronal na medula.

Segundo Zimmermann,¹⁰ os morfínomiméticos, ao actuar sobre receptores existentes na substância cinzenta periaquedutal, activariam neurónios inibidores descendentes que, libertando *serotonina* nas suas terminações espinais como neuromodulador inibidor, reduziriam a aferência de estímulos nociceptivos.

Sabe-se que alguns antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina e clomipramina) bloqueiam a recaptação da serotonina.^{3, 12} Terenius¹¹ refere que doentes com dor crónica benigna de origem neurológica revelam déficite em endorfinas e frequentemente em serotonina. Estes factos permitem explicar o efeito sinérgico dos antidepressivos tricíclicos sobre a analgesia dos opiáceos.^{11, 12}

Pela observação das diversas acções farmacológicas de algumas drogas morfínomiméticas, Martin et al.¹⁴ e Gilbert e Martin,¹⁵ postularam a existência de *três subespécies de receptores morfínicos*:

O receptor μ participaria na analgesia supraespinal, depressão respiratória, euforia e fármaco-dependência, o receptor κ estaria envolvido na analgesia espinal, miose e sedação, e o receptor σ na disforia e alucinações^{3, 14, 16} (observadas com certos compostos como a heroína). É possível que se venham a identificar outras subespécies de receptores.³

Os opiáceos administrados sistematicamente actuam a nível espinal e cerebral,¹² provocando, para doses equianalgésicas, igual depressão respiratória.³

Caso existam realmente as três subespécies de receptores atrás referidos, numa possível solução para o problema de dissociar o efeito analgésico da depressão respiratória poderá residir na síntese de compostos agonistas exclusivos dos receptores κ .

A descoberta da acção anti-nociceptiva a nível medular dos opiáceos, com localização de receptores e encefalinas na substância gelatinosa,^{3, 4, 5, 12} serviu de base para a administração local (raquidiana) dos opiáceos, com o intuito de obter o máximo de efeitos locais (analgesia) com um mínimo de efeitos adversos mais rostrais, procurando assim a dissociação de efeitos acima referida.

CONSIDERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS E CLÍNICAS

A administração subaracnóide de opiáceos pressupõe elevadas concentrações no líquido (cujo volume é de 15 ml) e a difusão passiva para a medula, onde alcançam os receptores.¹² A absorção da droga para o sangue faz-se a partir da própria irrigação medular.¹² Assim, os efeitos clínicos da via intratecal não dependem da absorção sistêmica.¹²

Com a administração peridural de opiáceos, os efeitos locais pressupõem a sua difusão através da dura para o líquido, e daí para a medula, constituindo a dura uma barreira relativamente espessa.¹² A absorção sistêmica a partir do espaço peridural começa imediatamente e a curva de níveis plasmáticos é semelhante à obtida com a via IM, embora os picos séricos tendam a ser menores que os correspondentes a doses intramusculares equivalentes.¹²

Estes factos suscitam várias perguntas: será que os opiáceos aplicados periduralmente actuam só por via sistêmica ou, actuando local e sistematicamente, qual a importância relativa de cada um dos componentes?

Várias linhas de evidência experimental sustentam uma actuação mais regional que sistêmica:

1. duração de efeitos superior por via peridural, em relação à duração previsível por via IM;
2. níveis de droga no líquido superiores, após administração peridural, e
3. reversão da sedação pela naloxona sem anular a analgesia.¹⁷

Cousins et al.¹⁸ administrando petidina por via peridural em voluntários com dor post-operatória ou dor crónica, verificaram que os níveis no líquido eram superiores aos do sangue, existindo uma boa correlação entre aqueles e a analgesia obtida. Os níveis séricos observados situavam-se abaixo da concentração mínima analgésica, determinada em estudos anteriores por via IV. Em dois casos de sedação acentuada, a administração de naloxona reverteu a sedação sem anular a analgesia.

Comparando os níveis séricos obtidos com 5 e 10 mg de Morfina por via peridural, e igual dose por via IM, S. J. Weddel et al.¹⁹ constataram que, embora o perfil dos níveis séricos fosse semelhante, as concentrações máximas eram inferiores por via peridural e a duração da analgesia obtida com a administração peridural era superior e não se correlacionava com os níveis séricos obtidos. N. Rawal et al.²⁰ referem ter obtido com 4 mg de morfina peridural uma excelente e duradoura analgesia, a par de níveis séricos tão baixos que sugerem uma actuação regional.

Em 174 doentes, E. Lanz et al.²¹ compararam, de forma duplamente ignorada, a analgesia obtida com doses iguais de morfina (0,1 mg/kg), administrada por via IM e peridural, verificando uma analgesia superior e mais prolongada com a via peridural. B. Schildt et al.²² comparando igualmente de forma duplamente ignorada 0,1 mg/kg de Morfina por via peridural e IM, referem também resultados superiores com a via peridural.

H. Asori et al.²³ em doentes submetidos a cirurgia abdominal alta, administravam por via peridural e de forma duplamente ignorada 2 mg de morfina ou soro fisiológico a dois níveis metaméricos (lombos e torácicos) e com iguais volumes, comparando os quatro grupos, verificou-se uma analgesia significativamente superior com a morfina peridural alta (torácica) em relação aos outros três grupos.

Todos estes ensaios sugerem uma actuação mais regional que sistêmica. Contudo, o número de ensaios clínicos é ainda escasso, alguns deles são abertos, diferem no tipo de técnicas que são aplicadas (anestesia geral ou local), no tipo de cirurgia (abdominal, ortopédica), e ainda nos parâmetros de avaliação utilizados (escala analógica, mobilidade respiratória, consumo suplementar de analgésicos).

Com Bullingham¹² pensamos que ainda não se sabe a melhor via, local, droga, dose, benefícios e riscos da aplicação peridural dos opiáceos. Bromage et al.²⁴ referem que, por via peridural, a dose analgésicamente satisfatória de morfina é próxima da exigida por via intravenosa: 8,5 a 9 mg.

MÉTODOS

No nosso ensaio, optámos por avaliar a analgesia obtida com morfina peridural, numa dose ligeiramente inferior à média das doses referidas na literatura consultada: 4 mg.

A população deste estudo envolveu 42 doentes com idade compreendida entre os 20 e os 72 anos, que iam ser submetidos a cirurgia da cavidade peritoneal (laparotomia supra-umbilical) sob anestesia geral. Todos os doentes foram informados sobre o ensaio e deram o seu consentimento.

A *anestesia geral*, salvaguardando as contra-indicações (casos excluídos do presente estudo), foi executada do seguinte modo: Sulfato de Atropina 0,5 mg IV, Tiopental sódico (dose de sono), Succinilcolina 1 mg/kg, seguida de Intubação Oro-Traqueal.

A anestesia com ventilação controlada foi mantida com N₂O + O₂ (70 + 30 % respectivamente), Halotano (até traço 0,5 de Fluotec Mark II, se necessário), Brometo de Pancurónium e Fentanil (até 30 minutos antes do final da intervenção).

O bloqueio neuro-muscular foi antagonizado com Neostigmina e Atropina (na proporção ponderal de 2/1) até reversão clínica do mesmo.

Esta técnica foi seleccionada, com o intuito de reduzir ao mínimo os efeitos residuais da anestesia geral.

Os doentes foram distribuídos por *três grupos*: grupo Controlo (C), grupo Placebo (P) e grupo Morfina (M).

No grupo Controlo (n=16), os doentes foram de imediato transferidos para a sala de operados do serviço, onde lhes foi instituída a terapêutica analgésica post-operatória habitual (Petidina 50 mg IM em SOS, salvaguardando as contra-indicações cujos casos foram excluídos deste estudo em qualquer dos três grupos).

Aos doentes incluídos nos outros dois grupos, no início das queixas dolorosas (15-30 minutos após final da intervenção), foi administrado de forma randomizada e duplamente ignorada por via peridural na região metamérica correspondente à incisão: 4 mg de Sulfato de Morfina sem conservantes, diluída em 6 ml de soro fisiológico (grupo M, n=14) ou 6 ml de soro fisiológico (grupo P, n=12).

As ampolas codificadas numericamente ao acaso pelo Serviço de Farmácia, foram administradas aleatoriamente, e a chave revelada no final do ensaio. As punções peridurais foram executadas sempre pelo mesmo investigador e com a mesma técnica.

Cinquenta minutos após a injeção peridural, os doentes foram enviados para a mesma sala de operados do grupo C, seguidos pelo mesmo pessoal e, se necessário, submetidos à mesma terapêutica analgésica suplementar.

A avaliação do efeito analgésico da Morfina Peridural foi baseada na comparação do consumo de Petidina por via IM (número de injeções com a dose já referida) nos três grupos, durante as primeiras 24 horas.

A análise estatística dos resultados obtidos foi efectuada pelo método do X^2 .

Os grupos eram estatisticamente homogêneos no que se refere à distribuição de sexos, tipo de incisão e consumo intra-operatório de fentanil.

RESULTADOS

Comparando o consumo suplementar de petidina por via IM (n.º de injeções) nos três grupos, verificou-se que:

1. não existe diferença significativa entre o grupo controlo (C) e o grupo placebo (P);
2. no grupo morfina (M) o consumo de petidina por via IM (10 injeções) foi significativamente menor

($P < 0,025$) que nos grupos controlo (25 injeções) ou placebo (21 injeções);

3. o número de doentes que dispensou analgesia suplementar por via IM (consumo 0) foi significativamente superior ($P < 0,025$) no grupo morfina (5 em 14 doentes) em comparação com o conjunto dos outros dois grupos (4 em 28 doentes);
4. o número de doentes que necessitou mais que uma dose suplementar de petidina IM foi significativamente muito menor ($P < 0,001$) no grupo morfina (1 em 14 doentes) do que no conjunto dos outros dois grupos (15 em 28 doentes).

Não foram detectados casos de depressão respiratória (até às 72 horas).

QUADRO 1 Resultados

	N.º de doentes (n)	Idade média	Analgesia Suplementar via I. M.				
			N.º total de injeções	Consumo 0	N.º doentes com 1 dose	N.º doentes com 2 doses	N.º doentes com 3 doses
Grupo C	16	± 57,37 10,12	26	2	6	5	3
Grupo P	12	± 48,33 15,05	21	2	3	4	3
Grupo M	14	54,71 13,22	10	6	7	0	1

Comparação do consumo suplementar de petidina nos 3 grupos: Grupo C — Controlo; Grupo P — Placebo; Grupo M — Morfina; Consumo 0 — número de casos que dispensou analgesia suplementar.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

No nosso ensaio, a avaliação da analgesia obtida com a morfina peridural foi efectuada indirectamente pela análise do consumo suplementar de Petidina por via IM, por esse método permitir simultaneamente cobrir a analgesia em caso de fracasso da técnica testada e, por salientar a vantagem terapêutica do método, traduzida na *economia* de analgésicos complementares por via IM.

A selecção da região médio-dorsal para a punção peridural baseou-se na provável analgesia segmentar induzida pelos opiáceos por esta via, com o intuito de estudar a dose mínima eficaz.

Embora a administração peridural de morfina não tenha sido suficiente como único analgésico em todos os casos, revelou contudo um efeito analgésico significativamente superior ao placebo, numa dose inferior à habitualmente considerada como satisfatória por via sistemática: 10 mg (sc) para Jaffe et al.³ ou 9 mg IV para Bromage et al.²⁴ considerando este último autor que, por via peridural, a dose mínima eficaz é também de 8,5 - 9 mg.

Dada a natureza subjectiva do fenómeno doloroso, a subjectividade e diversidade dos métodos usados pelos diferentes autores para avaliar clinicamente a dor e sua terapêutica, torna-se extremamente difícil comparar os resultados obtidos com base em métodos diferentes, o que aponta para a necessidade de:

1. padronizar os métodos de avaliação do fenómeno doloroso, em função de localização do mesmo;
2. utilizar simultaneamente mais do que um método.

No caso da dor post-operatória em cirurgia abdominal, pensamos que seria útil utilizar simultaneamente os seguintes parâmetros de avaliação:

1. escala analógica de dor (método muito subjectivo mas directo);
2. consumo suplementar de analgésicos via IM;
3. repercussão da dor nos movimentos respiratórios (provas espirométricas, grau de dificuldade na execução de movimentos respiratórios profundos).

Pelo que acabámos de expôr, julgamos imprescindível a prossecução de novos ensaios clínicos, usando doses, volumes, vias e níveis de administração diferentes e métodos de avaliação múltiplos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos, à equipa médica de enfermagem do Serviço de Medicina Operatória, a colaboração prestada.

BIBLIOGRAFIA

1. BONICA J. J.: Editorial Triangle, *Journal Sandoz des Sciences Médicales*, 1981; 21: 81-87.
2. TOSCANO RICO J. M. G.: Farmacologia dos analgésicos corticais, *J. Soc. Ciências Médicas de Lisboa*, 1979, CXLII: 355-377.
3. JAFFE JÉRÔME H. and MARTIN W. R.; Opioid analgesics and antagonists, in Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th. ed., New York, Macmillon Publishing Co., 1980, 494-534.
4. HUGHES, J.; Les morphines du cerveau, *La Recherche*, 1978, 9: 866-875.
5. SNYDER, SOLOMON H.; Opiate receptors and internal opiates, *Sc. American*, 1976, 236: 44-56.
6. KITAHATA, LUKE M.; COLLINS J. G.; *Spinal Action of Narcotic Analgesics Anesthesiology*, 1981, 54: 153-163.
7. ROSSIER, JEAN et CHAPOUTHIER, G.: Encéphalines et endorphines, 1982, *La Recherche*, 13: 1296-1306.
8. BEAUMONT, ANN and HUGHES, J.; Biology of opioid peptides, *Ann. Rev. Pharmac. Toxic.*, 1979, 19: 245-267.
9. WEINSTOCK, M.; ROLL, D.; EREZ, E. and BAHAR, M.; Physostigmine antagonizes morphine-induced respiratory depression but not analgesia in dogs and rabbits, *Br. J. Anaesth.*, 1980, 52: 1171-1176.
10. ZIMMERMANN, M.; Mécanismes physiologiques et traitement de la douleur, Triangle, *Journal Sandoz de Sciences Médicales*, 1981, 21: 89-101.
11. TERENIUS, L.; Médiateurs biochimiques de la douleur, Triangle, *Journal Sandoz des Sciences Médicales*, 1981, 21: 103-110.
12. BULLINGHAM, R. E. S.; MCQUAY, H. J.; MOORE, R. A.; Extradural and intrathecal narcotics, in Recent Advances in Anaesthesia and Analgesia n.º 14, *Churchill Livingstone*, 1982, 141-156.
13. HANAOKA, KAZUO; OHTANI, M.; TOYOOKA, H. et al.; The relative contribution of direct and supraspinal descending effects upon spinal mechanisms of morphine analgesia, *The Journal of Pharmacol. and Experim. Therapeutics*, 1978, 207: 476-484.
14. MARTIN, W. R.; EADES, C. G.; THOMPSON, J. A.; HUPPLER, R. E. and GILBERT, P. E.; The effects of morphine and nalorphine like drugs in the nondependent and morphine dependent chronic spinal dog. *The Journal of Pharmacol. and Experim. Therap.*, 1976, 197: 517-532.
15. GILBERT, P. E. and MARTIN, W. R.; The effects of morphine and nalorphine like drugs in the nondependent, morphine-dependent and cyclazocine dependent chronic spinal dog. *The Journal of Pharmacol. and Experim. Therap.*, 1976, 198: 66-82.
16. LEITÃO, J. ANDERSEN e RODRIGUES, H. L.; Endorfinas, aspectos bioquímicos e farmacológicos. *Projeção clínica; O Médico*, 1979, 90: 187-196.
17. Epidural Opiate, *The Lancet*, 1980, 1: 962-963.
18. COUSINS, M. J.; MATHER, L. E.; GLYNN, G. J.; WILSON, P. R.; GRAHAM, J. R.; *Selective Spinal Analgesia*, 1979, 1: 1141-1142.
19. WEDDEL, S. J. and RITTER, R. R.; Serum levels following epidural administration of Morphine and correlation with relief of postsurgical pain. *Anesthesiology*, 1981, 54: 210-214.
20. RAWAL, N.; SJÖSTRÖM, U. H.; DAHLSTRÖM, B.; NYDAHL, PER-A and ÖSTELIERS, J.; Epidural morphine for postoperative pain relief: a comparative study with intramuscular narcotic and intercostal nerve block. *Anesth. Analg.*, 1982, 61: 93-98.
21. LANZ, E.; THEISS, D.; RIES, W.; SOMMER, U.; Epidural morphine for postoperative analgesia: a double blind study. *Anesth. Analg.*, 1982, 61: 236-240.
22. SCHILDT, B.; BENGTSOM, M.; FRIBERG-NIELSEN, S. et al.; Relief of postoperative pain by morphine in the epidural space — a controlled clinical study. *Acta anaesth. scand.*, 1982, Supplementum 74, vol. 26: 151-152.
23. ASARI, H.; INOUE, K.; SHIBATA, T.; SAGA, T.; Segmental effect of morphine injected into the epidural space in man. *Anesthesiology*, 1981, 54: 75-77.
24. BROMAGE, P. R.; FFARCS, F. R. C. P.; CAMPORESI, E.; CHESTNUT, D.; Epidural narcotics for postoperative analgesia. *Anesth. Analg.*, 1980, 59: 473-480.

Pedido de separatas: João dos Santos Pereira
 Serviço Central de Anestesia
 Hospital Santa Maria
 Av.ª Egas Moniz
 1600 Lisboa. Portugal