

Analgésicos pela Via Peridural: Infusão Contínua, Injeções Intermitentes e ACP

*Wolnei Caumo**

Introdução

O manejo da dor difere se é autolimitada ou persistente e de acordo com os fatores que precipitam ou que sustentam o processo. O conhecimento dos mecanismos fisiopatogênicos, aliado ao conhecimento farmacológico-clínico, orientam a escolha da terapêutica de maior impacto clínico imediato e tardio. A atenuação da aferência nociceptiva periférica para o sistema nervoso central pode ser obtida com o uso de anestésicos locais junto aos nervos, plexos nervosos ou neuroaxial. Para obter analgesia segmentar com o uso de anestésicos locais é essencial que se considere, na execução da técnica, a inervação segmentar de estruturas e órgãos. Quando a analgesia é neuroaxial se pode associar opióides, cujo limite de dose é determinado pelos efeitos adversos. O modo de administração por via peridural pode ser contínuo, intermitente ou controlado pelo paciente (ACP).

Aspectos neuroanatômicos para analgesia peridural segmentar

Recomenda-se que o local da punção peridural esteja localizado no sítio médio da incisão, de acordo com os segmentos envolvidos na inervação de cada órgão ou estrutura (Quadro I). A colocação do cateter em diferentes níveis do espaço peridural permite produzir analgesia de um ou mais segmentos. A colocação do cateter nos segmentos da lesão é fundamental para a analgesia peridural segmentar. A orientação do sítio mais adequado para a punção depende da localização do aferente primário de cada órgão ou estrutura, apresentados no quadro I.

* Doutor em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da UFRGS / Pós-doutorando do Instituto de Ciências Biomédicas da USP na área de Cronobiologia humana / Prof. Adjunto do Departº de Farmacologia Clínica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da UFRGS / Orientador do Programa de Pós-Graduação e Medicina da UFRGS / Anestesiologista / TSA-SBA / Especialista em Dor e Medicina Paliativa pela UFRGS/AMB / Coordenador do Programa de Medicina Perioperatória do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Quadro I - Inervação autonômica, sítios da sinapse pós-ganglionar e localização do aferente primário de cada órgão ou estrutura.¹

Estrutura/ órgãos	Nível do 2º neurônio simpático	Sítio da sinapse do pré-ganglionar com o pós-ganglionar	Localização do aferente primário
Cabeça e pescoço	T1-T4	Gânglios simpáticos cervicais	Nervos cranianos
Vísceras torácicas			
Coração	T1-T4 + gânglios cervicais	Gânglios cervicais e torácicos (T1-T4)	T1-T5 E gânglios cervicais médio e inferior
Laringe	T1-T2	Gânglio cervical superior	Nervo laríngeo superior
Traquéia, brônquios, pulmões	T2-T6	T2-T6 e gânglios simpáticos	Aferentes simpáticos e vago
Esôfago	T2-T4	Gânglios cervicais e plexo faríngeo	Aferentes simpáticos e vago
Aorta torácica	T1-T6	Gânglios torácicos (T1-T6)	Aferentes simpáticos e vago
Vísceras abdominais			
Aorta abdominal	T5-L2	Gânglios celíaco e cadeia paravertebrais do simpático	Aferentes simpáticos, vagos, frênicos
Estômago, duodeno			
Vesícula e vias biliares Fígado Pâncreas	T5-T11	Gânglio celíaco	Aferentes simpático, vagos frênicos
Intestino delgado Ceco e apêndice	T8-T12	Gânglio celíaco e mesentérico superior	Aferentes simpáticos
Cólon ascendente e transversal	T10-L1	Gânglios mesentéricos superior inferior e plexo hipogástrico	e Aferentes simpáticos, parassimpático sacral e pudendos
Cólon descendente e reto	L1-L2 e S2-S4	Gânglios mesentéricos superior, inferior e plexo hipogástrico	Aferentes simpático, parassimpático sacral e pudendos
Glândulas supra-renais	T7-L2	Células cromafins da medula	Aferentes simpáticos
Rins 2/3 superiores dos ureteres	T10-L2	Gânglios celíaco e aórtico renal	Aferentes parassimpáticas e
1/3 inferior dos ureteres	T11-L2	Gânglio aórtico renal e simpático sacral	Aferentes parassimpáticas e simpáticas
Vísceras pélvicas			
Bexiga	T11-L2	Gânglios mesentérico inferior e paravertebral sacral	Aferentes parassimpáticas e algum grau de aferência simpática
Útero	T6-L2	Gânglios celíaco e paravertebrais	Aferentes simpáticos
Testículos, ductos aferentes, epidídimo, vesículas seminais e próstata	T10-L1	Neurônios da coluna intermédio lateral da coluna tóraco-lmbar	Sítio de sinapse pré-ganglionar com pós-ganglionar
Tronco e MMII			
Tronco	T1-T12	Gânglios da cadeia paravertebral do simpático	Nervos espinhais aferentes
MMSS	T2-T8	Gânglio estrelado e gânglios de T2 e T3	Plexo braquial
MMII	T10-L2	Gânglio paravertebral	Plexo lombossacro

Analgesia peridural contínua, intermitente ou por ACP?

O uso contínuo de anestésicos locais isolados ou combinados com outros agentes produz analgesia ininterrupta, garantindo adequado controle da dor e maior nível de satisfação dos pacientes. Nessa modalidade analgésica os opióides são elementos chave do plano terapêutico, seu uso pode ser intermitente ou contínuo. O uso de opióides peridural em *bolus* ou intermitente produz analgesia de excelente qualidade e não requer sofisticados métodos de infusão. A morfina é o agente de escolha para esse fim em unidades de internação, por apresentar perfil farmacocinético mais seguro do que os opióides lipofílicos, tais como: meia-vida mais longa, efeitos adversos insidiosos, permitindo assim, maior espaço para detecção e manejo de potenciais efeitos adversos.

A morfina peridural ou intratecal é a técnica neuroaxial mais amplamente utilizada e estudada. Dose única de morfina neuroaxial é eficaz para alívio da dor visceral de cirurgias pélvicas e abdominais e para o controle de dores somáticas em procedimentos ortopédicos². A duração do efeito varia de acordo com a extensão da lesão tecidual, dose e sítio da administração, mas em geral o efeito dura por período de 12 a 24 h. Um dos fatores relacionados à magnitude de efeito e duração é a idade, havendo relação inversão. A qualidade da analgesia por dose única foi superior à morfina intramuscular ou por ACP num período de 24 horas, com doses 15 vezes menores do que por via parenteral. Sobretudo, a morfina pode determinar analgesia em sítios mais altos do neuroeixo àquelas da administração, pela dispersão rostral³.

A administração de opióides neuroaxiais de modo contínuo tem como vantagens o menor risco de contaminação e de errar a medicação. Além disso, maior versatilidade terapêutica por permitir o uso de opióides de meia-vida curta. Mas, exige instrumental de alto custo e o impacto em desfechos clínicos primordiais não está definido. Sobretudo, quando usados em combinação com anestésicos locais podem dificultar o ajuste da dose, pois o aumento da velocidade de infusão do anestésico local não pode ser dissociado do aumento da dose do opióide, o que pode dificultar o manejo clínico da dor. Quando for utilizada a morfina, a administração caudal ou lombar pode determinar analgesia para cirurgias em segmentos mais cefálicos, no entanto, a administração em nível torácico proporciona analgesia de melhor qualidade para cirurgias abdominais altas e torácicas⁴.

A superioridade da analgesia neuroaxial com morfina em relação às vias intramuscular ou por ACP intravenosa foi demonstrada por escores de dor em diferentes intensidades de estímulos^{4,5}. As principais vantagens clínicas do uso da morfina em relação aos demais opióides em analgesia fora de unidades de cuidados intensivos são: baixo custo, controle da dor em segmentos mais cefálicos ao sítio da administração, analgesia mais potente do que doses equivalentes por via parenteral e o uso de doses intermitente de 1,5 a 2 mg produzem analgesia que varia de 12 a 24 horas. A analgesia neuroaxial com opióides lipofílicos como o fentanil e sufentanil produz rápido controle da dor pós-operatória com menor risco de depressão respiratória tardia do que a morfina. No entanto, as doses peridurias dos lipofílicos excedem àquelas parenterianas para determinar mesmo nível de controle de dor clínico, a depressão respiratória é mais precoce do que com a morfina e o tempo de efeito curto, limitado pela dose⁶. Mas, a infusão contínua de opióides lipofílicos peridural tem menos efeitos adversos do que doses intermitentes por via sistêmica e permite melhor titulação do efeito analgésico. Também, evita as altas concentrações de liquoricas de opióides observadas com doses intermitentes em *bolus*. Outros potenciais benefícios incluem a minimização do tempo para administrar o agente, redução do risco de contaminação e do erro do fármaco a ser administrado e maior versatilidade terapêutica. O uso peridural desses agentes lipofílicos em *bolus* pode ser utilizado para: i) potencializar o efeito analgésico de anestésicos locais no intra-operatório; ii) situações de alto risco para depressão respiratória tardia; iii) facilitar a transição entre a regressão da anestesia



peridural e o início do ACP intravenoso e iv) como componente de ação rápida combinados com morfina, para minimizar o retardo do início da ação analgésica da segunda⁷.

O uso da analgesia peridural por ACP proporciona maior redução na intensidade da dor do que a analgesia por ACP intravenosa, maior satisfação do paciente do que no uso intermitente ou sob infusão contínua⁸. Essa modalidade analgésica envolve a colocação de cateter peridural e a administração em *bolus* de analgésicos opióides, anestésicos locais ou ambos e a ativação do APC peridural que pode ser somente em *bolus* ou em combinação com a infusão contínua. As potenciais vantagens da ACP peridural versus ACP intravenoso e infusão contínua de opióides peridurais estão apresentadas no Quadro II.

Quadro II - Comparação das potenciais vantagens da analgesia peridural intermitente, contínua e por ACP.

Vantagens da ACP peridural sobre a ACP intravenosa

- Maior eficácia no alívio da dor
- Menor consumo de fármacos
- Redução na incidência de efeitos adversos
- Redução no tempo de hospitalização

Vantagens da APC peridural versus opióides peridurais contínuos

- Ajuste de dose determinado pelo paciente
- Menor consumo horário
- Ajuste de dose para as flutuações nos níveis de dor (ex.: deambulação)
- Menor nível de ansiedade e aumento do controle

Vantagens da ACP peridural versus infusão contínua

- Permite otimizar a analgesia pela titulação
- Minimizar os efeitos adversos por menor extensão de bloqueios simpáticos e motor
- Permite obter analgesia de melhor qualidade

AACP por via peridural é a segunda via mais usada após a intravenosa. Essa modalidade visa analgesia de melhor qualidade, mas idealmente, deve ser mantida a infusão basal de 3 a 10 ml.h⁻¹, particularmente quando se utiliza anestésicos locais, para otimizar os benefícios fisiológicos e manter o bloqueio contínuo da aferência nociceptiva. Recomenda-se o uso de soluções com baixas concentrações de anestésicos locais para minimizar os efeitos adversos. Na tabela 1 estão apresentadas as concentrações e diluições de anestésicos locais comumente utilizadas para o tratamento de dores agudas e crônicas. No entanto, na segunda condição poderão ser necessárias concentrações mais elevadas por conta de mecanismos fisiopatogênicos específicos, como nas dores neuropáticas.

Tabela 1 - Dose e concentrações de anestésicos locais usados no tratamento da dor aguda e crônica

Fármaco	% solução	Duração (h)	Dose máxima (mg.kg ⁻¹)	Comentários
Lidocaína				
Peridural	0,3-0,7	1-2	7 (500)	Latência curta Produz bloqueio motor considerável
Bupivacaína				
Peridural	0,0625-0,125	1,5-5	3 (225)	Baixas concentrações produzem predominantemente bloqueio sensitivo
Ropivacaína				
Peridural	0,2		3 (225)	Baixa cardiotoxicidade Alto grau de bloqueio diferencial

Analgesia peridural com Opióides

Os opióides têm a propriedade de produzir seu efeito por se ligarem a receptores específicos como agonistas, agonista-antagonista e antagonistas. Ligam-se aos receptores – μ (μ_1 e μ_2), δ (δ_1 espinal δ_2 supra-espinal) e κ 1, 2 e três. Em nível espinal, 70% dos receptores são μ , 24% δ e 6% κ . Aproximadamente 70% dos receptores μ são pré-sinápticos. Os receptores κ parecem localizar-se mais em estruturas pós-sinápticas. Os receptores opióides são acoplados a proteínas-G inibitórias. A interação do opióide com o receptor inibe a adenilciclase, ativa canais de potássio, fecha canais de cálcio ou produz ambos os efeitos. Em nível pré-sináptico diminuem a liberação de neurotransmissores, elevam o limiar de despolarização, inibem a liberação do glutamato, da substância P e de outros neurotransmissores dos neurônios sensitivos. Pós-sinápticamente, inibem a ativação de segundos mensageiros como as proteinocinases e o AMPc ou ativam a inositol-trifosfatase, proteinocinases e canais de cálcio. Em nível medular os opióides diminuem a transmissão mediada pela substância P das fibras C para o 2º neurônio; bloqueia a somação de potenciais excitatórios pós-sinápticos e previnem a expansão do campo receptivo em nível de corno posterior da medula e a expressão de proto-oncogenes (*c-fos*, *c-jun*⁹).

Características farmacocinéticas, como solubilidade lipídica e metabólitos ativos, explicam diferenças na duração do efeito, latência e efeitos adversos. Agentes lipofílicos como o fentanil e sufentanil apresentam latência e meia-vida curta. Enquanto a morfina apresenta metabólitos ativos, pois aproximadamente 75-80% da dose de morfina transforma-se em morfina-6-glicuronídeo e 5-10% em morfina-3-glicuronídeo. A morfina-3-glicuronídeo é farmacologicamente inativa, enquanto a morfina-6-glicuronídeo produz analgesia e prolongada depressão respiratória. Esses parâmetros determinam o intervalo entre as doses, o modo de administração, a incidência e o momento dos efeitos adversos ao longo do tempo. Sobretudo, na analgesia peridural com opióides, as doses são determinadas pela idade, tipo e sítio cirúrgico, e uso concomitante de outros fármacos¹⁰. As doses recomendadas estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 2- Doses de opióides recomendadas para analgesia peridural com opióides

Morfina	Dose única					
Idade (anos)	Cirurgia não-torácica (cateter lombar ou caudal)		Cirurgia torácica Cateter torácico		cateter lombar	
15-44	2-4 mg [†]		2-4 mg [†]		2-4 [†]	
45-65	2-3 mg		2-3 mg		2-3	
66-75	1-2 mg		1-2 mg		3	
>76	1-1,5 mg		1 mg		2	
Analgesia por ACP						
	% μ g/ml	<i>Bolus</i>	Dose de PCA	Intervalo entre as doses (min)	Infusão/h (mg)	Limite em 4 h(ml)
Morfina	50	2-4	2-4	10-15	4-12	40-70
Fentanil	5	75-100	2-4	6	4-15	40-70
Sufentanil	2	0,5	2-4	6	0,1 μ g/kg/h	40-70

A morfina é o opióide de escolha para analgesia neuroaxial, exceto em condições particulares, quando se pode optar pelo uso de fentanil ou sufentanil, em unidades de cuidado intensivo ou em analgesia sob cuidado direto e presencial do anestesista. No quadro III, encontram-se algumas recomendações gerais para analgesia peridural com opióides.



Quadro III - Recomendações gerais para analgesia peridural com opióides

- ✓ A latência tem relação direta com o coeficiente de solubilidade lipídica.
- ✓ O risco de depressão do SNC aumenta com a associação de outros psicofármacos.
- ✓ A dose deve ser ajustada para a idade e doenças co-existentes.
- ✓ Os picos de depressão respiratória, náuseas, vômitos e prurido da morfina é 6-12 h após a administração
- ✓ Retenção urinária ocorre em 30% dos pacientes.
- ✓ Usar opióides lipofílicos em infusão somente unidades de cuidado intensivo e semi-intensivo.
- ✓ Ajustar as doses de infusão ao longo do tempo pelo risco de complicações por efeito cumulativo.
- ✓ Reduzir a dose em 30% quando associados aos anestésicos locais.

Analgesia peridural com anestésicos locais

A analgesia com anestésico local interrompe a aferência de sinais nociceptivos pelo bloqueio de fibras sensitivas, autonômicas e motoras. A interrupção da condução acontece pelo bloqueio de canais de sódio e alterações conformacionais da membrana, que, mantém o nervo num estado polarizado. Em baixas concentrações interrompem-se seletivamente os impulsos nociceptivos provenientes de fibras finas A- δ e C, com mínimo efeito em fibras motoras. Essa propriedade de bloqueio diferencial, entre fibras sensitivas e motoras, é observada com maior propriedade no uso da ropivacaína e bupivacaína. Além disso, o uso de baixas concentrações administradas próximas ao sítio da lesão permite obter analgesia segmentar, desde que o cateter esteja localizado nos dermatomos correspondentes ao sítio da lesão (11,12). No quadro IV, encontram-se as recomendações gerais para analgesia peridural com anestésicos locais.

Quadro IV - Recomendações gerais para analgesia peridural com anestésicos locais

- ✓ Prefere-se analgesia contínua, com ou sem ACP, *bolus* somente na falta de equipamentos.
- ✓ Analgesia insuficiente após aumento do volume de infusão, aumentar a % do anestésico local.
- ✓ Titular a dose para obter analgesia de boa qualidade com o mínimo de efeitos colaterais.
- ✓ Utilizar associados a um opióide.
- ✓ Monitorizar a extensão da analgesia, bloqueios motor e sensitivo.
- ✓ Orientar enfermagem, pacientes e familiares sobre o risco de queda.
- ✓ Manter analgésico de resgate por via intravenosa (evitar psicofármacos).
- ✓ O intervalo mínimo entre o uso de heparina BPM e a retirada do CPD é de 12 00h.
- ✓ O intervalo mínimo entre o BPD ou retirada do CPD e doses subseqüentes de heparina de BPM é de 2-4 h.

CPD= cateter peridural; BPM= baixo peso-molecular.

Eficácia da analgesia peridural no controle da dor águia pós-operatória

A analgesia neuroaxial mais eficaz e versátil para o tratamento da dor aguda pós-operatória é a peridural com anestésico local em infusão contínua. A superioridade dessa técnica em relação ao uso de opióides parenterais nesse contexto foi demonstrada por meta-análise de 100 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados¹³. Na analgesia parenteral dessa meta-análise, 48% dos pacientes receberam o analgésico opióide por meio de ACP e 43% de modo intermitente por demanda. Constituíram essa meta-análise estudos que avaliaram a eficácia analgésica pós-operató-

ria de cirurgias torácicas, abdominais, pélvicas e de extremidades inferiores. As superioridades das técnicas peridurais sobre as parenterais no controle da dor foram evidenciadas em todas as aferições, tanto na dor ao repouso quanto à tosse e movimento. Os escores de dor foram aproximadamente 30% menores nos pacientes que receberam analgesia peridural, uma magnitude de efeito que deve ser considerada clinicamente relevante. Em pacientes submetidos à cirurgia abdominal, todas as modalidades analgésicas peridurais com anestésico local associado ou não a opióides ou aquelas com uso somente de opióides foram superiores às técnicas com opióides parenterais. Resultados similares foram observados na comparação dos pacientes submetidos a cirurgias pélvicas e de extremidades. Em cirurgias torácicas a superioridade da analgesia peridural foi ainda mais evidente. Além desse benefício da analgesia peridural no controle da dor pós-operatória ao repouso, tosse e movimento¹⁴, ensaio clínico randomizado demonstrou que a analgesia peridural determinou menores níveis de sedação do que a analgesia parenteral por ACP.

Efeito da analgesia peridural nos desfechos clínicos pós-operatórios

Na prática clínica o uso da analgesia peridural contínua para o manejo da dor aguda pós-operatória é a técnica de primeira escolha em cirurgias com extensa lesão tecidual, por bloquear mais efetivamente a resposta neuro-endócrino metabólica ao estresse cirúrgico; diminuir as incidências de complicações respiratórias, cardíacas, embólicas, hemorrágicas, insuficiência renal, sensação e dor de membro fantasma. Além disso, diminuem a dor incidental (ao movimento), os tempos de íleo pós-operatório, de ventilação mecânica e de permanência em unidades de cuidados intensivos.

O efeito da analgesia e anestesia peridural na mortalidade foi sumarizada por meta-análise que incluiu 141 ensaios clínicos, envolvendo 9559 pacientes¹⁵. Houve redução de 30% na mortalidade e significativa redução de complicações trombo-embólicas e respiratórias. Em cirurgias abdominais o uso de analgesia peridural com anestésicos locais reduziu o tempo de íleo adinâmico em até 36h.

Potenciais complicações e efeitos adversos da analgesia peridural

Embora a analgesia peridural produza melhor controle da dor do que a analgesia intravenosa com opióides por ACP para todos os tipos cirúrgicos (torácicas, pélvicas, abdominais, cesariana, parto, extremidades), determina maior incidência de prurido, retenção urinária e bloqueio motor, apesar de produzir menor incidência de náuseas, vômitos e sedação. Na comparação da qualidade da analgesia peridural de modo contínuo ou somente por ACP, a primeira determinou melhor controle da dor ao repouso e ao movimento, mas os pacientes tiveram maior incidência de náuseas, vômitos e de bloqueio motor. Na Tabela 3, estão apresentadas as comparações das incidências de complicações com as diferentes modalidades de analgesia neuroaxial com ACP e IV.

Tabela 3 - Comparação da incidência de efeitos adversos com as modalidades de analgesia peridural vs. ACP IV¹⁶.

Evento	Modalidade de analgesia peridural		Intravenosa ACP	P
	Contínua	ACP		
Náuseas/vômitos	127/419 (30,3%)	57/261 (21,8%)	211/632 (33,4%)	0,01
Sedação	42/136 (30,9%)	29/11 (26,1%)	91/236 (38,6%)	0,03
Prurido	113/399 (28,3%)	77/180 (42,8%)	89/519 (17,1%)	0,00
Retenção urinária	19/145 (13,1%)	3/53 (5,2%)	9/198 (4,5%)	0,02
Bloqueio motor	19/67 (28,3%)	8/253 (3,2%)	0/65 (0%)	0,00

Existe boa evidencia de grande estudo envolvendo serviços de dor aguda sobre as potenciais complicações de métodos analgésicos considerados *high tech*. Em revisão de 44 vistorias que envolveram 84000 pacientes com documentação sobre a ocorrência de complicações, constataram-se as incidências de risco apresentadas na tabela 4. Embora em valores absolutos a maioria das complicações tem baixa prevalência, deve-se considerar o tipo de dano e gravidade dos mesmos.

Tabela 4 - Risco de eventos adversos em 44 auditorias com n=30000 pacientes¹⁷.

Evento	Numero de casos	Total de pacientes	Risco/ 1000
Síndrome da cauda equina BPD	1	5602	1 em 5601
Meningite com BPD	2	2287	1 em 1144
Migração co CPD para intravascular	3	1062	1 em 354
Migração intra-dural	5	4958	1 em 992
Complicações pela infusão	16	3016	1 em 189
<i>Overdose</i> acidental de opióides	2	2827	1 em 4414
<i>Overdose</i> acidental com ACP	3	2922	1 em 947

Referências Bibliográficas

1. Bonica JJ, Loeser DL. Applied anatomy relevant to pain. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CH, Turk DC, eds. *Bonica's Management of Pain*. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 196-221.
2. Viscusi ER. Emerging techniques in the management of acute pain: epidural analgesia. *Anesth Analg* 2005; 101, S23-S29.
3. Harrison DM, Sinatra R, Morgese L. Epidural narcotic and patient-controlled analgesia for postcesarean pain relief. *Anesthesiology*, 1988;68:454-7.
4. Shulman M, Sandler AN, Bradley JW, ET AL. Post-thoracotomy pain and pulmonary function following epidural and systemic morphine. *Anesthesiology* 1984;61:569-75
5. Rawal N, Sjostrand UH, Dahlstrom B, et al. Epidural morphine for postoperative pain relief: a comparative study with intramuscular narcotic and intercostals block. *Anesth Analg*, 1982;61:93-8.
6. Glass PS, Estrok P, Ginsberg B, et a. Use of patient-controlled analgesia to compare the efficacy of epidural to intravenous fentanyl administration. *Anesth Analg* 1992;74:345-51.
7. Sinatra RS, Savarino FB, Chung JH., ET AL. Comparison of epidurally administered sufentanil, morphine and sufentanil-morphine combination for postoperative analgesia *Anesth Analg* 1991;72:522-7.
8. Lubenow TR, Tanck EN, Hopkins EM, et al. Comparison of patient-assisted epidural analgesia with continuous-infusion epidural analgesia for postoperative patients. *Reg Anesth* 1994;17:206-11.
9. Miyoshi HR, Leckband SG. Systemic opioid analgesics. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CH, Turk DC, eds. *Bonica's Management of Pain*. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 1682-1709.
10. Synatra SR. Acute pain management and acute pain services. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. *Neural blockage in clinical anesthesia and management of pain*. Philadelphia: Lippincott-Raven Inc, 1998:793-835.
11. Buckley FP. Regional anesthesia with local anesthetics. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CH, Turk DC, eds. *Bonica's Management of Pain*. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001;1894-1952.
12. Covino BG, Wildsmith JAW. Clinical pharmacology of local anesthetic agents. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. *Neural blockage in clinical anesthesia and management of pain*. Philadelphia: Lippincott-Raven Inc, 1998:97-128.

13. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, et al. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. JAMA 2003;290:2455-63.
14. Benzon HT, Wong HY, Belavic AM, et al. A randomized double-blind comparison of epidural fentanyl infusions versus patient-controlled analgesia with morphine for post-thoracotomy pain. Anesth Analg 1993;76:3167-22.
15. Rodgers A, Walker N, Shung S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials. BMJ 2000;321:2455-2463.
16. Christopher L Wu, Cohen SR, Richman JM, et al. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids. Anesthesiology 2005;103:1079-88.
17. Werner MU. Does Acute pain service improve postoperative outcome? Anesth Analg 2002;95:1361-72.

