

OPIOÍDES INTRATECAIS

Dr David Cosgrave¹, Dr Enda Shanahan¹, Dr Niamh Conlon²

¹Anestesia SpR St Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland

²Anestesiologista consultor St Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland

Editado por

Dr Muralidhar Joshi

Anestesiologista consultor, Kamineni Hospitals, Hyderabad, India



Correspondência para atotw@wfsahq.org

21 Fev 2017

QUESTÕES

Antes de continuar, tente responder as seguintes questões. As respostas encontram-se ao final do artigo, junto a uma explanação. **Por favor responda Verdadeiro ou Falso:**

- Em relação à farmacodinâmica e ao mecanismo de ação dos opióides intratecais (IT):**
 - Opióides aumentam a entrada de cálcio o que hiperpolariza a célula nervosa.
 - Células nervosas são mais propensas a transmitir sinal após um opióide ter se ligado a elas.
 - Fentanil tem um rápido início de ação porque é muito espinhal seletivo.
 - Morfina tem um início de ação lento por ser lipofílica.
 - Fentanil tem uma curta duração de ação porque continua fixo no líquido cerebrospinal.
- Em relação ao uso clínico dos opióides intratecais:**
 - Foi demonstrado que o fentanil aumenta a duração do bloqueio motor.
 - Morfina intratecal é uma opção analgésica segura e efetiva para cirurgias ambulatoriais.
 - Morfina intratecal nas doses de 100-200mcg é segura e eficaz nas grandes cirurgias de próteses articulares.
 - Em cirurgia torácica, a morfina intratecal deve ser considerada uma 2a ou 3a linha de opção analgésica.
 - Altas doses de morfina intratecal melhoram o desfecho em grandes cirurgias abdominais.
- Eventos adversos com opióides intratecais:**
 - Fentanil intratecal causa depressão respiratória tardia dentro de 6-10 horas após a administração.
 - Depressão respiratória severa causada por morfina intratecal pode ser tratada com infusão de naloxone.
 - Prurido pode ser tratado com anti-histamínicos.
 - Antagonistas 5HT3 são úteis no tratamento das náuseas e vômitos induzidos por opióides IT e tem o efeito adicil de reduzir o prurido.
 - Retenção urinária é um efeito colateral dose dependente da morfina intratecal.

Pontos Chave

- Opióides intratecais são agentes úteis no manejo da dor aguda
- Opióides lipofílicos como fentanil tem um rápido início mas curta duração de ação
- Drogas hidrofílicas como a morfina tem um lento início e longa duração de ação, mas maior risco de depressão respiratória tardia
- Outros efeitos colaterais comuns incluem prurido, náusea, vômitos e retenção urinária
- Doses de morfina intratecal > 300mcg apresentam um alto risco de depressão respiratória
- Pacientes que receberam morfina intratecal devem ser monitorados de perto nas primeiras 24h de pós-operatório

INTRODUÇÃO

Anestesia espinhal é quando o anestésico local é injetado no espaço intratecal (isto é, dentro do líquido cerebrospinal no espaço subaracnóide) para estabelecer um bloqueio espinhal e facilitar um procedimento cirúrgico. Igualmente, opióides podem ser injetados no espaço intratecal, como agentes únicos (por exemplo cirurgias abdominais maiores sob anestesia geral) ou como adjuvantes aos anestésicos locais, produzindo uma melhor qualidade de bloqueio e prolongando a analgesia pós-operatória. O objetivo deste tutorial é explorar os benefícios e potenciais efeitos adversos dos opióides quando administrados no espaço intratecal.

Histórico

Durante o meio e o fim do século 19, quando o mundo a anestesia estava evoluindo, desenvolveu-se interesse na coluna espinhal como um potencial alvo analgésico. James Leonard Corning e August Bier abriram o caminho para o bloqueio do neuroeixo com o

Subscribe to ATOTW tutorials by visiting www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week

uso de cocaína, enquanto Bier realizou com sucesso uma cirurgia sob bloqueio de neuroeixo em Kiel em 1898¹.

Em Paris, em 1901, Nicolae Racoviceanu-Pitești descreveu pela primeira vez o uso de opióides intratecais com o objetivo de analgesia. Entretanto, apenas nos anos de 1970 que o campo realmente se estendeu. Receptores opióides foram identificados no corno dorsal da coluna espinhal e, na sequência, provou-se que modulavam o input nociceptivo. Notavelmente, em 1979, Wang descreveu o uso de morfina intratecal com sucesso, em uma coorte de oito pacientes com malignidades genitourinárias².

Desde esse período, o número de relatos, estudos e artigos de revisão sobre o tema tem aumentado consideravelmente, refletindo a soma da nossa experiência clínica com o nosso, em constante evolução, conhecimento neuro-farmacológico da medula espinhal como um alvo analgésico.

FARMACOLOGIA DOS OPIÓIDES INTRATECAIS

Mecanismo de ação

O efeito fundamental de um opióide ligado ao seu receptor na medula espinhal é diminuir ou desligar a passagem do sinal nociceptivo. Enquanto eles também modulam o caminho da dor no cérebro, ao influenciar as vias descendentes, é o bloqueio do sinal o aspecto integral do seu efeito. Como nota, existem mais receptores opióides de localização pré-sináptica que pós-sináptica.

Os receptores opióides (Mu, Delta and Kappa) são todos acoplados a proteína G e alcançam seu efeito redutor de sinal das seguintes maneiras:

- a) Reduzem a entrada de cálcio pré-sináptico → inibem a liberação do impulso
- b) Aumentam o efluxo pós-sináptico de K⁺ → hiperpolarizam a célula
- c) Inibem a adenilato cyclase → inibem a liberação do impulso

Portanto, os opióides essencialmente diminuem a liberação da transmissão excitatória (por exemplo glutamato e substância P) e criam condições onde a célula nervosa fica menos propensa a despolarizar e, conseqüentemente, transmitir o sinal nociceptivo. Neurotransmissores inibitórios como a glicina e o ácido gama-amino-butírico (GABA), entretanto, também apresentam papel na analgesia mediada por opióide, especificamente por ativar as vias inibitórias descendentes. Uma descrição detalhada do complexo sistema de receptores e neurotransmissores envolvidos na transmissão da dor está além do objetivo deste artigo.

Farmacodinâmica

O completo entendimento das propriedades farmacodinâmicas dos diversos opióides e as diferenças entre eles, nos informam sobre sua eficácia e seus mais temidos efeitos adversos. O aspecto clínico mais relevante da droga é seu grau de lipossolubilidade². A tabela abaixo compara as propriedades do fentanil e da morfina, os agentes mais comumente utilizados.

Droga	Fentanil – Lipofílico	Morfina – Hidrofílica
Início de ação	Rápido (10-20 min)	Lento (60 min)
Dispersão cefálica	Mínima	Significante
Duração de ação	Curta (4-6 hrs)	Prolongada (18-24 hrs)
Tempo da depressão respiratória	0-1 hr	Até 24 hrs

Tabela 1. Comparação dos opióides lipofílicos e hidrofílicos

Uma vez injetados no fluido cerebrospinal, o fentanil lipofílico rapidamente se difunde para dentro do tecido nervoso, ligando-se com alta afinidade aos receptores e produzindo um rápido início de ação. Este agente lipofílico, entretanto, também se difunde para tecidos não-neuronais, como a mielina e gordura epidural, causando uma redução rápida de sua concentração no liquor, reduzindo sua duração de ação e limitando a sua dispersão cefálica. Isto ocorre ao contrário da morfina, que, ao ser hidrofílica, mantém sua concentração no liquor por mais tempo, produzindo uma maior duração de ação e mais dispersão analgésica acima do ponto de punção. Esta maior dispersão, pode ter benefício clínico, pois promove uma maior área de cobertura analgésica. Entretanto, o início lento de ação e duração prolongada estão potencialmente associados com depressão respiratória tardia².

Idealmente, opióides injetados no espaço intratecal deveriam apresentar seletividade espinhal, ou seja, promover os benefícios da analgesia ao nível espinhal, sem os problemas da depressão respiratória ao nível sistêmico. Entretanto, Barnards demonstrou que grande parte dos efeitos analgésicos dos opióides intratecais derivam dos seus efeitos sistêmicos, especialmente com os agentes lipofílicos³.

Seletividade Espinhal	Opióide
Alta	Morfina; Diamorfina

Moderada	Fentanil; Sufentanil
Baixa	Alfentanil

Tabela 2. Seletividade espinhal dos diferentes opióides³.

USOS CLÍNICOS DOS OPIÓIDES INTRATECAIS

Existem inúmeras indicações para os opióides intratecais. Nós discutiremos seu uso no período perioperatório para manejo de dor aguda e também, brevemente, seu uso no tratamento de dor oncológica crônica. De antemão, apenas opióides livres de preservativos devem ser utilizados para injeção no líquido cerebrospinal.

Cirurgias ambulatoriais

O opióide mais utilizado durante cirurgias ambulatoriais é o fentanil, que apresenta efeito sinérgico com os agentes anestésicos locais, e tem mostrado melhorar a qualidade do bloqueio e ter algum efeito analgésico pós-operatório. Ele não prolonga a duração do bloqueio e não está associado a depressão respiratória tardia. Morfina intratecal é contraindicada em cirurgia ambulatorial devido o risco de depressão respiratória de início tardio.

Artroplastias

Morfina intratecal tem se mostrado segura e efetiva quando utilizado como um adjuvante ao anestésico local na raquianestesia para artroplastias de membros inferiores. Estudos demonstraram que doses de 100-200mcg aumentam a satisfação do paciente e diminui o consumo de morfina por PCA nos pacientes submetidos a artroplastias totais de quadril (ATQ). O principal efeito adverso clinicamente relevante é o prurido. As doses devem ser individualizadas e doses menores (100mcg) devem ser consideradas em pacientes idosos. Frassanito e col demonstraram que a morfina intratecal é superior ao bloqueio femoral em punção única na redução dos escores de dor e no uso de morfina suplementar nos pacientes submetidos a artroplastia total de joelho (ATJ). Em geral, as ATJs têm maior consumo de analgésico que as ATQs. Entretanto, vários autores têm advertido contra uma dose de morfina intratecal superior a 300mcg nesta população de pacientes^{4, 5}. Com doses superiores a 300mcg, o risco de náusea, prurido, retenção urinária e depressão respiratória ultrapassam os benefícios analgésicos.

Obstetrícia

O uso intratecal de morfina e fentanil é muito comum nas pacientes submetidas a cesariana. Geralmente, a dose é única de 100mcg de morfina adicionada ao anestésico local na raquianestesia. Doses maiores que esta, resultam em maior incidência de efeitos colaterais com mínimo benefício na qualidade da analgesia. Alguns serviços utilizam fentanil como coadjuvante. Fentanil tem demonstrado reduzir a dose necessária de anestésico local e melhorar a qualidade do bloqueio.

Urologia

Em cirurgias urológicas, morfina intratecal tem se mostrado efetiva em doses de 50-300mcg, dependendo do procedimento. Em pacientes submetidos a resseção transureteral da próstata (RTUP), doses de apenas 50mcg de morfina intratecal adicionadas ao anestésico local na raquianestesia, tem se mostrado efetivas na redução do espasmo de músculo detrusor pós-operatório. Vários estudos têm demonstrado uma redução da necessidade de analgésicos nas primeiras 24h de pós-operatório de pacientes submetidos a prostatectomia radical retropúbica. Nas nefrectomias, doses de 300-500mcg de morfina intratecal tem demonstrado analgesia eficaz. Entretanto, como mencionado anteriormente, os efeitos colaterais de doses superiores a 300mcg devem ser considerados.^{4,5} Esses estudos também têm demonstrado um maior tempo até a primeira dose de analgesia suplementar.

Laparotomias

Morfina intratecal reduz de maneira inquestionável os escores de dor pós-operatórios em pacientes submetidos a cirurgias abdominais de grande porte nas primeiras 24 horas. Entretanto, a dor pós-operatória se estende além das primeiras 24h e o efeito analgésico e redutor do consumo de opióides tende a ser limitado às primeiras 24 horas.⁶ A morfina intratecal não reduz o tempo de internação hospitalar, mas parece ter benefício com parte de um regime de reabilitação multimodal. Os que defendem o uso de morfina intratecal nas laparotomias, geralmente concordam que doses maiores são necessárias que nas cirurgias pélvicas e artroplastias de membros inferiores. As doses descritas variam de 300-400mcg até 7-10mcg/kg de peso corporal. Entretanto, estes estudos falharam em estabelecer uma dose analgésica ótima com a menor incidência de efeitos adversos graves, como, por exemplo, depressão respiratória. Alguns recomendam a não ultrapassar a dose de 300mcg de morfina intratecal, de modo a evitar depressão respiratória, mas esta dose não parece promover analgesia adequada para cirurgias de abdome superior, hepatobiliares e cirurgias coloretais maiores.

Toracotomias

Pacientes submetidos a toracotomias demonstram melhor controle analgésico com uso de morfina intratecal e PCA IV comparado apenas à PCA IV. Entretanto, analgesia peridural torácica ou paravertebral com cateter promovem uma analgesia mais eficaz e duradoura com menor risco de depressão respiratória. A melhora na escala visual analógica de dor com a morfina intratecal nesta população não parece ser superior ao uso de analgésicos simples, como

paracetamol e AINEs. Portanto, em cirurgia torácica, a morfina intratecal é recomendada como um co-analgésico aos cateteres paravertebrais ou como segunda linha quando a peridural é contraindicada ou tecnicamente impossível.

Cirurgia de coluna

Estudos têm demonstrado que a morfina intratecal é muito efetiva no controle da dor após grandes cirurgias de coluna. 3-5mcg/kg como recomendado por Raw e col, junto a PCA IV, mostrou promover analgesia eficaz para este geralmente muito doloroso procedimento, com mínimo risco de depressão respiratória⁷

	Fentanil	Morfina
Cirurgia ambulatorial	5 – 15mcg*	Contraindicada
Artroplastias	+/- 5 – 15mcg*	100 – 200mcg*
Obstetrícia	10 - 15mcg*	100 - 150mcg*
Urologia	5-15mcg*	50mcg* para RTUP 100 - 300mcg para urológicas maiores [□]
Laparotomias	Não utilizada	300mcg até 7 - 10mcg /kg** [□]
Toracotomias	Não utilizada	Não é uma técnica de primeira linha. Até 10mcg/kg quando BPV/peridural é contraindicado ou falhou** [□]
Cirurgias de coluna	Não utilizada	Sob visão direta ao final de cirurgia ou como punção única antes da cirurgia. 3 - 5mcg/kg** [□]

Tabela 3. Sugestão de doses de opióides intratecais para diferentes tipos de cirurgias. *concomitante ao uso de anestésicos locais para bloqueio espinhal (RTUP= ressecção transureteral da próstata, BPV= boqueio paravertebral) ** Qualquer paciente recebendo doses > 300mg de morfina intratecal devem ser monitorizados em uma unidade apropriada para depressão respiratória por pelo menos 24 horas. [□]para analgesia perioperatória em pacientes submetidos a anestesia geral

Dor oncológica crônica

De acordo com a Sociedade Americana de Oncologia, até 75% dos pacientes diagnosticados com câncer sofrem de dor em algum momento durante o curso de suas doenças.⁸ A dor tende a aumentar com o tempo nos pacientes com doença progressiva e não passível de tratamento curativo. Esta dor debilitante progressiva pode levar a depressão, e geralmente não é adequadamente tratada. A morfina é o opióide mais comumente utilizado nesta situação, com a hidromorfona sendo uma alternativa se a morfina se mostrar ineficaz ou não for tolerada. No contexto de dor refratária, ou nos pacientes com efeitos colaterais intoleráveis da administração sistêmica, a administração intratecal pode ser uma alternativa.⁸ O modo de administração é variável. Várias instituições iniciarão o tratamento com uma injeção intratecal única ou com um cateter intratecal de curta duração. Isto geralmente se segue a um cateter tunelizado de longa duração, ou, caso a duração do tratamento for prolongada, com uma bomba de infusão implantável que pode ser recarregada e programada para administrar infusões com taxas diferentes.⁸ O opióide de escolha é titulado para o efeito e individualizado para o paciente, de modo que guias de doses não são viáveis. Opióide pode ser combinado a baixa dose de anestésico local, alfa-agonistas (clonidina), GABA agonistas (pregabalina) ou outros agentes (cetamina). Isto, contudo, vai além dos objetivos desta revisão. Os riscos adicionais de hematoma e/ou infecção no sítio de punção, ou pior, no espaço subaracnóideo, são raros, mas devem ser considerados.

COMPLICAÇÕES DOS OPIÓIDES INTRATECAIS

Assim como com todas as vias de administração, os opióides exercem efeitos analgésicos benéficos, mas a um custo de potenciais graves efeitos adversos. Depressão respiratória e, mais especificamente com morfina intratecal, depressão respiratória tardia é a mais temida complicação dos opióides intratecais. Uma grande metanálise sobre morfina intratecal mostrou um alto risco de depressão respiratória, com uma odds ratio de 7.86 e um NNT of 15.⁶ Entretanto, enquanto alguns pacientes precisaram de naloxone para manter adequada ventilação, nenhum paciente necessitou de intubação. Deve ser observado que os estudos que avaliaram depressão respiratória são heterogêneos, e o risco relacionado a doses maiores de 300mcg não é conhecido. Jacobsen e col demonstraram uma incidência de depressão respiratória de 60-100% em pacientes que receberam 1-2,5mg de morfina intratecal. A definição de depressão respiratória não é uniforme na literatura, tornando difícil determinar a sua incidência real.

A tabela 1 mostra o tempo até o início e a duração da depressão respiratória com os principais opióides intratecais de uso clínico. Isto explica o racional de se evitar morfina intratecal em cirurgias ambulatoriais. A detecção de depressão respiratória pode ser dificultada já que a frequência respiratória e o volume corrente podem ser afetados a níveis diferentes. Alguns pacientes podem apresentar uma frequência respiratória normal, mas uma retenção contínua de CO₂, enquanto outros podem apresentar uma frequência respiratória reduzida com CO₂ normal devido a um aumento do volume corrente.² Oxímetros de pulso vão detectar os pacientes que dessaturam, mas não demonstra hiper carbacia. Entretanto, este efeito parece ser mais pronunciado com doses intratecais acima de 300 mcg. Portanto, parece razoável, não ultrapassar esta dose em pacientes que não teriam indicação para colher gasometrias arteriais nas

primeiras 24h de pós-operatório. Fatores de risco para depressão respiratória incluem idade avançada (> 65 anos), uso de doses de morfina intratecal acima de 300mcg e uso concomitante de opióide por outra via. Os guidelines da ASA para detecção e tratamento da depressão respiratória secundária a opióides intratecais recomendam monitorização de horário nas primeiras 12h e a cada 2h nas 12h subsequentes.⁹ Após as primeiras 24h, a duração e frequência de monitorização vai ser guiada pela condição clínica do paciente.^{9,10} Geralmente, o uso de oxigênio suplementar de rotina não é recomendado na ausência de hipóxia já que ele pode mascarar a depressão respiratória e o aumento progressivo dos níveis de dióxido de carbono.⁹

Prurido é um efeito adverso extremamente comum dos opióides intratecais e, assim como os outros efeitos adversos, pode ser prolongado com a morfina intratecal. Estudos demonstraram que a incidência varia de 5,1% a até 85%. Pode ser tratado com anti-histamínicos, embora sua eficácia neste uso particular seja questionável. Alguns defenderam o uso de ondasetrona como um anti-pruriginoso eficaz nesta população. Com a morfina intratecal, doses de naloxone inferiores 2mcg/kg/hr em bomba de infusão se mostraram eficazes no tratamento do prurido em alguns estudos, sem afetar a qualidade da analgesia. Doses sub-hipnóticas de propofol também se mostraram eficazes no tratamento do prurido nestes pacientes.

Complicação	Incidência
Depressão respiratória	Frequente (até 7%)
Prurido	Muito comum (5.1 – 37%)
Retenção urinária	Provavelmente aumentada, mas a incidência real não é conhecida devido ao cateterismo vesical perioperatório
Náusea e Vômitos	Muito comum (≥25%)

Tabela 4: Complicações dos opióides intratecais

Retenção urinária é considerada comum com a morfina intratecal, mas não com os opióides lipofílicos. Uma metanálise do British Journal of Anaesthesia mostrou um discreto aumento da incidência com os opióides intratecais usados para cirurgias de grande porte sem anestésicos locais.⁶ Devido ao risco de dano ao músculo detrusor secundário a uma bexiga distendida não diagnosticada, os pacientes devem ser monitorizados para retenção urinária e cateterizados caso ocorra.

Náusea e vômito são associados ao uso de opióides independentemente da via de administração. Estudos são contraditórios sobre se o uso intratecal dos opióides aumentaria a incidência comparada a outras vias de administração.⁶ Opióides lipofílicos como o fentanil e o sufentanil não parecem associados. A incidência de náusea e vômito com a morfina intratecal, contrariamente, parecer ser equivalente à observada com a administração sistêmica. Portanto, profilaxia de náusea e vômitos induzida por opióide é recomendada. O antagonista 5HT3 ondasetrona parece particularmente útil devido aos benefícios adicionais na redução do prurido induzidos pela morfina.

Os outros efeitos adversos, sedação, retardo do esvaziamento gástrico e sudorese são provavelmente tão comuns quanto a administração sistêmica dos opióides.

Alguns estudos defendem a infusão de naloxone de rotina para reduzir a incidência de depressão respiratória e também de outros efeitos adversos. Estudos adicionais são necessários para verificar se o naloxone pode ser administrado em uma dose que reduza a incidência de efeitos adversos, especificamente depressão respiratória, sem comprometer a qualidade da analgesia. Estudos futuros podem revelar esta prática como um método efetivo para permitir cuidados em níveis de enfermagem em pacientes que receberam altas doses de morfina intratecal. Entretanto, a evidência ainda é inconclusiva, e pacientes que receberam >300mcg de morfina intratecal devem ser monitorizados em unidade apropriada, com número de pessoal apropriado ou monitorização contínua nas primeiras 24 horas após a administração.

RESPOSTAS ÀS QUESTÕES

1. Em relação à farmacodinâmica e ao mecanismo de ação dos opióides intratecais (IT):

- Falsa – A ligação aos receptores opióides levam a uma redução do influxo de cálcio e a um aumento do efluxo de potássio. O último é o mecanismo que leva à hiperpolarização da célula.
- Falsa – A ligação aos receptores opióides causa hiperpolarização da célula, levando uma redução da transmissão de sinal.
- Falsa – Fentanil tem uma seletividade espinal moderada
- Falsa – Morfina é um opióide hidrofílico, fentanil é lipofílico
- Falsa – Fentanil é lipofílico, permitindo ligação a tecidos nervosos e vasculares, levando a uma queda rápida de sua concentração no líquido cerebrospinal.

2. Em relação ao uso clínico dos opióides intratecais:

- Falsa – Fentanil melhora a qualidade da analgesia sem prolongar o bloqueio motor

- b. Falsa – Morfina intratecal é considerada contraindicada em cirurgia ambulatorial devido ao risco de depressão respiratória de início tardio.
 - c. Verdadeira – 100mcg tem se mostrado eficaz em artroplastias de quadril e doses de 150 – 200mcg em artroplastias de joelho.
 - d. Verdadeira – Cateteres epidurais ou paravertebrais tem se mostrado mais efetivos que morfina intratecal nesta população. Morfina intratecal associada a cateteres paravertebrais podem ser considerados como segunda linha.
 - e. Falsa – Melhora os escores de dor e reduz a necessidade de analgésicos, mas não alteram o desfecho do paciente.
- 3. Efeitos adversos dos opióides intratecais:**
- a. Falsa – Fentanil causa depressão respiratória precoce de curta duração.
 - b. Verdadeira – Naloxone em bolus tem curta duração, então infusão venosa contínua deve ser recomendada para prevenir a recorrência após o tratamento inicial em bolus na depressão respiratória grave.
 - c. Falsa – Anti-histamínicos não parecem reduzir a sensação de prurido, mas causam sedação, reduzindo a coceira.
 - d. Verdadeira – Antagonistas 5 HT3 tem demonstrado reduzir a náusea e vômito dos opióides intratecais e podem também ajudar a reduzir o prurido.
 - e. Falsa – Aumentam o risco de retenção urinária, mas isto parece ser dose independente.

REFERÊNCIAS E LEITURAS ADICIONAIS

1. Gorelick, P.B. and D. Zych, *James Leonard Corning and the early history of spinal puncture*. Neurology, 1987. **37**(4): p. 672-4.
2. Hindle, A., *Intrathecal opioids in the management of acute postoperative pain*. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain, 2008. **8**(3): p. 81-85.
3. Mugabure Bujedo, B., *A clinical approach to neuraxial morphine for the treatment of postoperative pain*. Pain Res Treat, 2012. **2012**: p. 612145.
4. Sultan, P., M.C. Gutierrez, and B. Carvalho, *Neuraxial morphine and respiratory depression: finding the right balance*. Drugs, 2011. **71**(14): p. 1807-19.
5. Gehling, M. and M. Tryba, *Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis*. Anaesthesia, 2009. **64**(6): p. 643-651.
6. Meylan, N., et al., *Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials*. Br J Anaesth, 2009. **102**(2): p. 156-67.
7. Raw, D.A., J.K. Beattie, and J.M. Hunter, *Anaesthesia for spinal surgery in adults*. Br J Anaesth, 2003. **91**(6): p. 886-904.
8. Paice, J.A. and B. Ferrell, *The management of cancer pain*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(3): p. 157-82.
9. *Practice Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Respiratory Depression Associated with Neuraxial Opioid Administration: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*. Anesthesiology, 2016. **124**(3): p. 535-52.
10. Naulty, J.S., *The role of intrathecal opiates in the management of acute pain*. Clin J Pain, 1989. **5** Suppl 1: p. S16-27.



This work by WFSA is licensed under a Creative Commons Attribution- NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License. To view this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>