



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTIGO CIENTÍFICO

# Lidocaína é mais eficaz do que metoprolol e nitroglicerina para o alívio da dor relacionada à injeção de propofol

Asutay Goktug<sup>a</sup>, Handan Gulec<sup>b,\*</sup>, Suna Akin Takmaz<sup>a</sup>, Esra Turkyilmaz<sup>c</sup> e Hulya Basar<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Anestesiologia, Ankara Education and Research Hospital, Ankara, Turquia

<sup>b</sup> Departamento de Anestesiologia, Kecioren Education and Research Hospital, Ankara, Turquia

<sup>c</sup> Departamento de Anestesiologia, Zekai Tahir Burak Education and Research Hospital, Ankara, Turquia

Recebido em 25 de novembro de 2013; aceito em 2 de janeiro de 2014

Disponível na Internet em 16 de setembro de 2014

### PALAVRAS-CHAVE

Dor no local da injeção de propofol;  
Lidocaína;  
Nitroglicerina;  
Metoprolol

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** A dor no local da injeção após a administração de propofol é comum e pode causar desconforto nos pacientes. O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia de nitroglicerina, lidocaína e metoprolol, aplicados intravenosamente através de veias do dorso das mãos ou antecubitais, para eliminar a dor causada pela injeção de propofol.

**Métodos:** Foram alocados em grupos 147 pacientes de acordo com o analgésico administrado: metoprolol (n = 31, Grupo M), lidocaína (n = 32, Grupo L) e nitroglicerina (n = 29, Grupo N). Os analgésicos foram aplicados via cateter intravenoso em veia do dorso da mão ou antecubital. A dor foi avaliada com uma escala de quatro pontos (0 = sem dor, 1 = dor leve, 2 = dor moderada, 3 = dor intensa) nos segundos cinco, 10, 15 e 20. Os dados demográficos dos pacientes, estado físico ASA, IMC, nível de escolaridade, efeito das vias de injeção e local das cirurgias foram analisados quanto a seus efeitos no escore total de dor.

**Resultados:** Não houve diferença entre os grupos em relação ao escore total de dor (p = 0,981). Não houve diferença no escore total de dor em relação ao estado físico ASA, escolaridade e local da cirurgia. No entanto, lidocaína foi mais eficaz em comparação com metoprolol (p = 0,015) e nitroglicerina (p = 0,001), na comparação entre os grupos. Embora lidocaína e metoprolol não tenham apresentado diferença no tratamento da dor quando aplicados em veia antecubital ou do dorso da mão (p > 0,05), a injeção de nitroglicerina em veia antecubital apresentou escores de dor estatisticamente menores (p = 0,001).

**Conclusão:** Lidocaína mostrou-se como analgésico mais eficaz para diminuir a dor relacionada à injeção de propofol. Sugerimos, portanto, lidocaína IV para aliviar a dor relacionada à injeção de propofol em operações.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [handandrhandan@yahoo.com.tr](mailto:handandrhandan@yahoo.com.tr) (H. Gulec).

**KEYWORDS**

Propofol pain;  
Lidocaine;  
Nitroglycerin;  
Metoprolol

**Lidocaine alleviates propofol related pain much better than metoprolol and nitroglycerin****Abstract**

*Background and objectives:* Injection pain after propofol administration is common and may disturb patients' comfort. The aim of this study was to compare effectiveness of intravenous (iv) nitroglycerin, lidocaine and metoprolol applied through the veins on the dorsum of hand or antecubital vein on eliminating propofol injection pain.

*Method:* There were 147 patients and they were grouped according to the analgesic administered. Metoprolol ( $n = 31$ , Group M), lidocaine ( $n = 32$ , Group L) and nitroglycerin ( $n = 29$ , Group N) were applied through iv catheter at dorsum hand vein or antecubital vein. Pain was evaluated by 4 point scale (0 – no pain, 1 – light pain, 2 – mild pain, 3 – severe pain) in 5, 10, 15 and 20th seconds. ASA, BMI, patient demographics, education level and the effect of pathways for injection and location of operations were analyzed for their effect on total pain score.

*Results:* There were no differences between the groups in terms of total pain score ( $p = 0.981$ ). There were no differences in terms of total pain score depending on ASA, education level, location of operation. However, lidocaine was more effective when compared with metoprolol ( $p = 0.015$ ) and nitroglycerin ( $p = 0.001$ ) among groups. Although neither lidocaine nor metoprolol had any difference on pain management when applied from antecubital or dorsal hand vein ( $p > 0.05$ ), nitroglycerin injection from antecubital vein had demonstrated statistically lower pain scores ( $p = 0.001$ ).

*Conclusion:* We found lidocaine to be the most effective analgesic in decreasing propofol related pain. We therefore suggest iv lidocaine for alleviating propofol related pain at operations. © 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

**Introdução**

Propofol é um agente intravenoso de ação curta, escolhido com frequência para cirurgias ambulatoriais. Um dos efeitos adversos mais comuns é a dor no local da injeção, o que causa desconforto nos pacientes. A incidência de dor no local da injeção é de 28-90% em adultos, no decurso de indução.<sup>1,2</sup> Vários métodos e medicamentos foram testados e sugeridos para eliminar a dor causada pela injeção de propofol. Com esse objetivo, alguns estudos foram conduzidos para avaliar a velocidade da injeção de propofol, a temperatura de propofol e a dimensão das veias. Antes da injeção de propofol, alguns medicamentos, como alfentanil, tramadol, cetamina, fentanil, morfina, meperidina, metoprolol e lidocaína, foram usados e sua eficácia para eliminar a dor no local da injeção foi testada.<sup>3-10</sup>

Embora existam muitas pesquisas sobre os efeitos analgésicos de nitroglicerina transdérmica, pesquisas sobre sua eficácia para eliminar a dor causada pela injeção de propofol são limitadas.<sup>2</sup> O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia de nitroglicerina, lidocaína e metoprolol administrados por via intravenosa (iv) através de veias dorsais das mãos para eliminar a dor causada pela injeção de propofol e garantir a satisfação dos pacientes.

**Métodos**

Após a aprovação dos pacientes e do Comitê de Ética do hospital, 92 pacientes entre 19 e 70 anos, classificação ASA I-II da Sociedade Americana de Anestesiologistas, foram inscritos neste estudo randomizado e duplo-cego para a

pesquisa planejada em condições eletivas no MS (Ministério da Saúde), Hospital de Ensino e Pesquisa de Ancara. Foram excluídos pacientes hipertensos, diabéticos ou com outras neuropatias, cujo índice de massa corporal era de  $35 \text{ kg kgm}^{-2}$  ou superior e com alergia aos medicamentos do estudo, doença de Parkinson e história de tromboflebite.

Monitoramento de rotina, incluindo ECG, oxímetro de pulso e pressão arterial não invasiva, foi feito nos pacientes, que receberam pré-medicação por via intramuscular (IM) com meperidina (50 mg) e atropina (0,5 mg) após obtenção de acesso iv em veia do dorso da mão com cateter de calibre 20G. Os medicamentos usados na pesquisa foram preparados com 2 mL no total e numerados por um investigador que não aplicou os medicamentos. Após a administração venosa, os torniquetes foram aplicados manualmente por 45 segundos e 2 mg de metoprolol, 20 mg de lidocaína ou 0,25 mg de nitroglicerina foram aplicados via cateter em veia dorsal da mão dos pacientes dos grupos M ( $n = 31$ ), L ( $n = 32$ ) e N ( $n = 29$ ), respectivamente. Após o afrouxamento do torniquete, a anestesia foi induzida com  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  de propofol injetado a um fluxo de 2 mL em quatro segundos. As vias de administração foram usadas para a comparação de diferentes analgésicos.

A dor durante a injeção foi avaliada com uma escala de quatro pontos (0 = sem dor, 1 = dor leve, 2 = dor moderada, 3 = dor intensa) nos segundos cinco, 10, 15 e 20. Os pacientes foram agrupados de acordo com seus níveis de escolaridade como: 1 = analfabetos, 2 = ensino fundamental I, 3 = ensino fundamental II, 4 = ensino médio, 5 = ensino superior; o nível escolar e o escore total foram comparados. A classificação ASA e o IMC foram comparados com o escore total de dor com a escala mencionada anteriormente. No

**Tabela 1** Número de pacientes com dor de acordo com os intervalos de tempo durante a administração de analgésicos em área dorsal da mão

| Pacientes com dor no | Grupo L (n = 32) | Grupo M (n = 31) | Grupo N (n = 29) | p     |
|----------------------|------------------|------------------|------------------|-------|
| 5° s                 | 1                | 5                | 9                | 0,052 |
| 10° s                | 6                | 9                | 18               | 0,023 |
| 15° s                | 6                | 11               | 22               | 0,001 |
| 20° s                | 3                | 14               | 22               | 0,001 |

L, lidocaína; M, metoprolol; N, nitroglicerina.

período pré-operatório, após a indução de propofol e logo nos cinco minutos após a intubação, a frequência cardíaca e a pressão arterial foram registradas. O 15° segundo foi determinado como o tempo principal porque a frequência da dor foi mais observada nesse tempo. Nesse caso, o escore total de dor, em vez do escore da dor medida após a injeção, é mais eficaz para refletir a satisfação dos pacientes e o escore total da qualidade de vida. O local da cirurgia foi registrado e comparado com o escore total de dor. O local da cirurgia foi numerado como: 0 = cabeça-pescoço (n = 65), 1 = tórax (n = 1), 2 = parte superior do abdome (n = 23), 3 = parte inferior do abdome e pelve (n = 57), 4 = extremidades e área paravertebral (n = 31). A cirurgia feita no tórax não foi incluída na avaliação porque havia apenas um paciente.

A análise de variância Anova foi usada para a análise estatística dos resultados e dos dados demográficos e o teste do qui-quadrado foi usado para a comparação dos grupos quanto à dor. Como a distribuição dos grupos foi normal, as mensurações de oximetria, pressão arterial e frequência cardíaca entre os grupos foram avaliadas de acordo com a análise de variância e o teste de Bonferroni. Um valor  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

## Resultados

A média das idades dos pacientes foi de 40 anos (19-70 anos) e a do índice de massa corporal (IMC) de  $25,34 \pm 3,94 \text{ kg m}^{-2}$ . Quanto ao gênero, 81 eram do sexo feminino e 66 do masculino. Não houve diferença entre os grupos em relação aos dados demográficos, como idade, gênero e índice de massa corporal ( $p > 0,05$ ). Também não houve diferenças nos escores totais de dor em relação aos níveis de escolaridade ( $p > 0,05$ ). Os números de pacientes com dor, de acordo com os intervalos de tempo durante a administração de analgésicos nas áreas antecubital e dorso da mão, são apresentados nas tabelas 1 e 2. Os números de pacientes com dor quando lidocaína (n = 60), metoprolol (n = 59) e nitroglicerina (n = 58) foram injetados por vias diferentes são apresentados nas tabelas 3-5. Embora tanto lidocaína quanto metoprolol não tenham apresentado diferença no tratamento da dor quando aplicados por via antecubital ou dorsal da mão ( $p > 0,05$ ), nitroglicerina injetada por via antecubital demonstrou escores estatisticamente menores de dor ( $p = 0,001$ ).

Os escores totais de dor em mulheres e homens foram  $1,63 \pm 2,89$  e  $1,62 \pm 2,44$ , respectivamente. Não houve diferença entre os grupos em relação ao escore total de dor ( $p = 0,981$ ). Quando as diferenças nas classificações ASA I e II foram avaliadas, não houve diferença significativa entre

**Tabela 2** Número de pacientes com dor de acordo com os intervalos de tempo durante a administração de analgésicos em área antecubital

| Pacientes com dor no | Grupo L (n = 29) | Grupo M (n = 27) | Grupo N (n = 29) | p     |
|----------------------|------------------|------------------|------------------|-------|
| 5° s                 | 0                | 3                | 3                | 0,095 |
| 10° s                | 0                | 5                | 4                | 0,261 |
| 15° s                | 2                | 6                | 6                | 0,589 |
| 20° s                | 0                | 4                | 10               | 0,011 |

L, lidocaína; M, metoprolol; N, nitroglicerina.

**Tabela 3** Número de pacientes com dor quando lidocaína (n = 60) foi injetada por vias diferentes

| Pacientes com dor no | Grupo E (n = 31) | Grupo A (n = 29) | p     |
|----------------------|------------------|------------------|-------|
| 5° s                 | 1                | 1                | 1,0   |
| 10° s                | 6                | 6                | 0,101 |
| 15° s                | 6                | 2                | 0,317 |
| 20° s                | 3                | 3                | 0,228 |

A, área antecubital; E, dorso da mão.

**Tabela 4** Número de pacientes com dor quando metoprolol (n = 59) foi injetado por vias diferentes

| Pacientes com dor no | Grupo E (n = 32) | Grupo A (n = 27) | p     |
|----------------------|------------------|------------------|-------|
| 5° s                 | 5                | 1                | 0,108 |
| 10° s                | 3                | 2                | 0,463 |
| 15° s                | 11               | 6                | 0,712 |
| 20° s                | 14               | 4                | 0,071 |

A, área antecubital; E, dorso da mão.

**Tabela 5** Número de pacientes com dor quando nitroglicerina (n = 59) foi injetada por vias diferentes

| Pacientes com dor no | Grupo E (n = 29) | Grupo A (n = 29) | p     |
|----------------------|------------------|------------------|-------|
| 5° s                 | 9                | 3                | 0,132 |
| 10° s                | 18               | 4                | 0,001 |
| 15° s                | 22               | 6                | 0,001 |
| 20° s                | 22               | 10               | 0,014 |

A, área antecubital; E, dorso da mão.

os grupos em relação ao escore total de dor (ASA I = 134, ASA II = 42) ( $p = 0,661$ ). As médias dos escores de dor dos pacientes ASA-I e ASA-II foram  $1,63 \pm 2,58$  e  $1,42 \pm 2,82$ , respectivamente.

Os escores totais de dor dos pacientes submetidos a cirurgias de extremidade e área paravertebral foram menores em comparação com outros locais. Não houve diferença entre outras áreas em relação ao escore da dor. Lidocaína foi mais eficaz em comparação com metoprolol ( $p = 0,015$ ) e nitroglicerina ( $p = 0,001$ ). Além disso, metoprolol foi menos eficaz do que nitroglicerina em relação ao escore total de dor ( $p = 0,002$ ). Na avaliação do escore total de dor, as injeções aplicadas por via antecubital foram determinadas como mais vantajosas ( $p = 0,001$ ). O escore total de dor do

grupo que incluiu pacientes com IMC inferior a 30, IMC normal e IMC elevado foi de  $1,40 \pm 2,48 \text{ kg m}^{-2}$ . Para o grupo de obesos ( $n = 30$ ), o escore foi de  $2,70 \pm 3,38 \text{ kg m}^{-2}$ . O escore total de dor dos pacientes obesos foi estatisticamente maior ( $p = 0,016$ ).

## Discussão

Como a injeção de propofol em anestesia causa experiências negativas e minimiza o conforto dos pacientes, alguns estudos foram conduzidos para avaliar métodos e ferramentas. Propofol, que é um fenol, provoca irritação na pele, nas membranas mucosas e nas camadas internas das veias.<sup>11</sup> A irritação endotelial direta das terminações nervosas causada por propofol provoca secreção de bradicinina via estimulação da cascata do sistema caliceína-cinina. Esse estado provoca dor no local da injeção e causa o aumento do contato entre as terminações nervosas livres e a fase líquida de propofol, bem como dilatação venosa e aumento da permeabilidade. Cada medicamento administrado antes da injeção de propofol alivia a dor mediante a diluição da fase líquida de propofol que irrita o endotélio. Acredita-se que a dor esteja relacionada à concentração da fase líquida, embora não exista informação segura sobre o seu mecanismo.<sup>12</sup>

A dor causada pela injeção de propofol surge em períodos precoces e tardios. A dor no período precoce está relacionada ao efeito direto de propofol e, no período tardio, à secreção local de cininogênios. Atualmente, lidocaína é o agente mais comum usado para aliviar a dor causada pela injeção de propofol.<sup>10</sup> Scott et al. relataram que lidocaína alivia a dor ao estabilizar a cascata de cinina, enquanto Eriksson relata que esse agente alivia a dor ao diminuir o pH e a concentração.<sup>13,14</sup>

Propofol, mediante ação indireta sobre o endotélio, ativa o sistema caliceína-cinina, libera bradicinina e produz vasodilatação e hiperpermeabilidade, o que aumenta o contato entre a fase líquida de propofol e as terminações nervosas livres e resulta em dor no local da injeção.<sup>15</sup> Propofol, quando preparado em uma seringa descartável, pode levar à formação de substâncias irritantes e causar dor durante a aplicação. Confirmou-se que propofol extrai o lubrificante de silicone do interior do tambor de seringas feitas de plástico. Reduzir a dor causada por propofol mediante a sua refrigeração a  $4^\circ \text{C}$  e minimizar a dor no local da injeção são um objetivo clínico importante, porque pode influenciar a percepção do paciente quanto à qualidade e à aceitabilidade da anestesia. Em conclusão, o pré-tratamento com lidocaína (40 mg), tiopental (0,25 mg/kg) e tiopental (0,5 mg/kg) após a oclusão venosa manual atenua a dor causada por propofol. Contudo, o pré-tratamento com tiopental (0,5 mg/kg) após a oclusão venosa manual foi o mais eficaz para atenuar a dor induzida por propofol. Sugerimos, portanto, o pré-tratamento de rotina com tiopental (0,5 mg/kg), juntamente com a oclusão venosa manual por um minuto para prevenir a dor associada à injeção de propofol.

Nitroglicerina é um agente comumente usado no tratamento de doença isquêmica do coração.<sup>16</sup> É um potente vasodilatador, metabolizado nas células em óxido nítrico (NO). NO provoca a concentração intracelular de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), o que leva à modulação

da dor no sistema nervoso central e periférico.<sup>17</sup> NO, aplicado topicamente, tem efeito anti-inflamatório e analgésico ao bloquear o componente neurogênico do edema inflamatório e da hiperalergia e inibe a adesão de neutrófilos à superfície endotelial. O fato de nitroglicerina transdérmica ser eficaz no tratamento da dor foi comprovado com vários estudos.<sup>18</sup> Nitroglicerina transdérmica apresenta efeito vasodilatador e analgésico ao aumentar a difusão de anestésicos locais e chegar ao tronco nervoso.<sup>19</sup> A pomada de nitroglicerina apresenta efeito analgésico e vasodilatador.<sup>20</sup>

Nitroglicerina é metabolizada em óxido nítrico (NO) na célula.<sup>17,21</sup> NO provoca o aumento da concentração intracelular de GMPc, o que produz a modulação da dor no sistema nervoso central e periférico. Os geradores de NO também induzem efeitos anti-inflamatórios e analgesia ao bloquear a hiperalgesia e o componente neurogênico do edema inflamatório via aplicação tópica.<sup>22</sup> Outro possível mecanismo inclui um efeito analgésico por meio da estimulação direta das fibras periféricas que imitam as ações de acetilcolina aplicada localmente.<sup>23</sup> Os mecanismos previamente mencionados, ou suas combinações, podem contribuir para os efeitos analgésicos de nitroglicerina adicionada à lidocaína em anestesia regional intravenosa. A eficácia clínica de nitroglicerina transdérmica para alívio da dor aguda foi documentada em vários estudos.<sup>23</sup> Nitroglicerina foi relatada como útil para o tratamento de dor nos ombros e tromboflebite e para reforçar o efeito de sufentanil ou neostigmina.<sup>22</sup> Lauretti et al.<sup>24</sup> também relataram que o fornecimento de doadores de NO (nitroglicerina transdérmica) em conjunto com opiáceos pode ser de grande benefício no tratamento da dor do câncer, pois atrasa a tolerância à morfina e diminui a frequência dos efeitos adversos relacionados a grandes doses de opiáceos.

Nitroglicerina 0,25 mg é menos eficaz para aliviar a dor causada pela injeção de propofol em comparação com lidocaína e metoprolol. As taxas de dor mais elevadas de pacientes obesos resultam da quantidade padrão da pré-medicação, porque a quantidade de medicamentos por quilo é mais baixa em pacientes obesos.

Nitroglicerina é metabolizada em óxido nítrico (NO) na célula.<sup>17,21</sup> NO provoca o aumento da concentração intracelular de monofosfato de guanosina cíclico, o que produz a modulação da dor no sistema nervoso central e periférico.<sup>17,24</sup> Os geradores de NO também induzem efeitos anti-inflamatórios e analgesia ao bloquearem a hiperalgesia e o componente neurogênico do edema inflamatório via aplicação tópica.<sup>22</sup> Outro possível mecanismo inclui um efeito analgésico através da estimulação direta das fibras periféricas que imitam as ações de acetilcolina aplicada localmente.<sup>17,23</sup> Aşık et al. relataram que o pré-tratamento com metoprolol *iv* é tão eficaz quanto o com lidocaína para aliviar a dor da injeção de propofol.<sup>10</sup>

Lidocaína é o analgésico mais eficaz para diminuir a dor relacionada ao propofol. Sugerimos, portanto, lidocaína *iv* para aliviar a dor relacionada à injeção de propofol em cirurgias. Contudo, a injeção de nitroglicerina em veia antecubital produziu níveis mais baixos de dor relacionada à injeção de propofol. Também confirmamos que a dor causada pela injeção não está relacionada ao gênero e ao nível de escolaridade. Além disso, descobrimos que a dor causada pela injeção está relacionada à obesidade e que o escore total de dor em pacientes obesos foi estatisticamente maior.

Para avaliar o escore total de dor, a área antecubital é mais vantajosa que a do dorso da mão.

### Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Ismail Demirkale por sua valiosa orientação e apoio na conclusão deste artigo.

### Referências

- Lyons B, Lohan D, Flynn C, et al. Modification of pain on injection of propofol. A comparison of pethidine and lignocaine. *Anaesthesia*. 1996;5:394-5.
- Mangar D, Holak EJ. Tourniquet at 50 mmHg followed by intravenous lidocaine diminishes hand pain associated with propofol injection. *Anesth Analg*. 1992;74:250-2.
- Shimizu T, Inomata S, Kihara S, et al. Rapid injection reduces pain on injection with propofol. *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22:394-6.
- Grauers A, Liljeroth E, Akeson J. Propofol infusion rate does not affect local pain on injection. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:361-3.
- Seki S, Sekine R, Aketa K, et al. Induction of anesthesia with propofol injected through a central catheter. *Masui*. 1999;48:62-6.
- Nathanson MH, Gajraj NM, Russell JA. Prevention of injection of propofol: a comparison of lidocaine with alfentanil. *Anesth Analg*. 1996;82:469-71.
- Wong WH, Cheong KF. Role of tramadol in reducing pain on propofol injection. *Singapore Med J*. 2001;42:193-5.
- Batra YK, Al Qattan AR, Marzouk HM, et al. Ketamine pretreatment with venous occlusion attenuates pain on injection with propofol. *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22:69-70.
- Pang WW, Mok MS, Huang S, et al. The analgesic effect of fentanyl, morphine, meperidine, and lidocaine in the peripheral veins: a comparative study. *Anesth Analg*. 1998;86:382-6.
- Aşık I, Yörükoğlu D, Gülay I, et al. Pain on injection of propofol; comparison of metoprolol with lidocaine. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20:487-9.
- Ambesh SP, Dubey PK, Sinha PK. Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection: a randomized, controlled, double-blinded study. *Anesth Analg*. 1999;89:197-9.
- Klement W, Arndt JO. Pain on injection of propofol: effects of concentration and diluent. *Br J Anaesth*. 1991;67:281-4.
- Scott RPF, Saunders DA, Norman J. Propofol: clinical strategies for preventing pain on injection. *Anaesthesia*. 1988;43:492-4.
- Eriksson M. Prilocaine reduces injection pain caused by propofol. *Acta Anaesth Scand*. 1995;39:210-3.
- Sim JY, Lee SH, Park DY, et al. Pain on injection with microemulsion propofol. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67:316-25.
- Thomas G, Ramwell PW. Nitric oxide, donors, and inhibitors. In: Katzung BG, editor. *Basic and clinical pharmacology*. 7th ed. Appleton and Lange: Stamford; 1998. p. 319-24.
- Lauretti GR, Oliveira R, Reis MP, et al. Transdermal nitroglycerin enhances spinal sufentanil postoperative analgesia following orthopedic surgery. *Anesthesiology*. 1999;90:734-9.
- Glantz L, Godovic G, Lekar M, et al. Efficacy of transdermal nitroglycerin combined with etodolac for the treatment of chronic post-thoracotomy pain: an open-label prospective clinical trial. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27:277-81.
- Turan A, White PF, Koyuncu O, et al. Transdermal nicotine patch failed to improve postoperative pain management. *Anesth Analg*. 2008;107:1011-7.
- Khanlari B, Linder L, Haefeli WE. Local effect of transdermal isosorbidedinitrate ointment on hand vein diameter. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57:701-4.
- Hashimoto S, Kobayashi A. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyceryltrinitrate and its metabolites. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:205-21.
- Ferreira SH, Lorenzetti BB, Faccioli LH. Blockade of hyperalgesia and neurogenic edema by topical application of nitroglycerin. *Eur J Pharmacol*. 1992;217:207-9.
- Duarte IDC, Lorenzetti BB, Ferreira SH. Peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. *Eur J Pharmacol*. 1990;186:289-93.
- Lauretti GR, Perez MV, Reis MP, et al. Double-blind evaluation of transdermal nitroglycerin as adjuvant to oral morphine for cancer pain management. *J Clin Anesth*. 2002;14:83-6.