

Artigo Científico

Efeito Antinociceptivo Sinérgico entre Receptores Opióides Espinhais e Supraespinhais. Comparação com a Associação Opióide e Anticolinesterásico por Via Central *

Gabriela Rocha Lauretti¹, Izabel Carolina Pacheco Rocha Lima²,
Josenília Maria Alves Gomes³, Marlene Paulino dos Reis, TSA⁴

Lauretti GR, Lima ICPR, Gomes JMA, Reis MP - Synergistic antinociceptive effect of spinal and supra spinal opioid receptors. Comparison with the association of spinal morphine and neostigmine

Background and Objectives - Multimodal analgesia represents an effective approach to treat postoperative pain. Opioid actions in the brain and in the spinal cord may interact in a synergistic manner to cause analgesia. The purpose of this study was to evaluate, in patients, the analgesic effect of morphine used intravenously, intrathecally or in combination for postoperative pain control and to compare it with the association of morphine and neostigmine used intrathecally.

Methods - 50 ASA physical status I/II patients undergoing vaginoplasty under spinal anesthesia were allocated into 1 of 5 groups (n=10). Patients were premedicated with 0.05 mg intravenous (i.v.) midazolam plus i.v. saline or 100 µg morphine (1 ml). The intrathecal (i.t.) drugs were 20 mg bupivacaine plus saline, 100 µg morphine or 10 µg neostigmine, diluted to a final volume of 5 ml. The Control Group (CG) received saline i.v. and i.t.. The Morphine i.v. Group (Miv G) received morphine i.v. and saline i.t.. The Morphine i.t. Group (Mit G) received saline i.v. and morphine i.t.. The Morphine i.v.+i.t. Group (Mi.v+i.t. G) received morphine i.v. and i.t.. Finally, the Morphine-Neostigmine Group (MNG) received saline i.v. and morphine plus neostigmine i.t.. The duration of sensory and motor blockade was recorded. Pain was assessed using a visual analog scale (VAS) and the requirement of self-administered morphine via Patient Controlled Analgesia. Analgesia and adverse effects were evaluated using the 10 cm visual analog scale.

Results - The five groups were similar in age, weight, height and ASA physical status, sensory level to pinprick at 5 and 10 minutes, surgical time and anesthetic time. VAS pain scores were also similar in all groups. The time (min) for first rescue analgesics was: MNG (982±178) =Miv+it G (1022±434) > Mit G (736±218) (p<0.03) > Miv G (140±26) (p<0.05) =CG (121±19). Morphine consumption (mg) in the first 24-hours was: MNG (9±4) = Miv+it G (6±7) = Mit G (10±3) < Miv G (22±7) = CG (26±7) (p<0.0006).

Conclusions - The administration of a small dose of i.v. morphine in association with i.t. morphine results in prolonged postoperative analgesia (17 hours) similar to the association of i.t. morphine and i.t. neostigmine (16 hours) as compared to i.t. morphine alone (12 hours). These results suggest a synergistic antinociceptive effect between spinal and supraspinal opioid receptors and spinal opioid and cholinergic receptors in patients.

KEY WORDS - ANALGESIA: spinal, supraspinal; ANALGESICS: opioid, morphine, ANTICHOLINESTERASICS: neostigmine; ANESTHETIC TECHNIQUES: Regional, spinal block

* Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, SP (HC-FMRP-USP)

1 Prof^ª Dr^ª do Departamento de Cirurgia, Ortopedia e Traumatologia da FMRP-USP

2 Médica Assistente do HC-FMRP-USP, aluna de pós-graduação na Área Clínica Cirúrgica, pela Disciplina Anestesiologia

3 Médica Residente do 2º ano em Anestesiologia durante o ano de 1995 no HC-FMRP-USP. Aluna de pós-graduação na Área Clínica Cirúrgica, pela Disciplina Anestesiologia

4 Professora Associada do Departamento de Cirurgia, Ortopedia e Traumatologia da FMRP-USP

Correspondência para Gabriela Rocha Lauretti

Rua Mantiqueira 460 - Alto da Boa Vista

14025-600 Ribeirão Preto - SP

Apresentado em 19 de agosto de 1996

Aceito para publicação em 27 de fevereiro de 1997

© 1997, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Analgesia pós-operatória visa oferecer conforto subjetivo, inibir os impulsos nociceptivos assim como as alterações autônomas e respostas reflexas somáticas resultantes do trauma cirúrgico, permitindo uma evolução pós-operatória favorável, respiração confortável, deambulação e alta hospitalar precoce¹. Embora a morfina seja considerada o opióide padrão, à qual outras drogas são comparadas em relação à potência e eficácia analgésica, existem limitações a seu uso, relacionadas com o aparecimento de efeitos colaterais indesejáveis, juntamente com o efeito analgésico esperado². Estudos recentes, envolvendo analgésicos pertencentes a classes farmacologicamente distin-

tas, demonstraram benefícios da utilização da analgesia multimodal ou balanceada, envolvendo o uso de opióides^{3,4}. O conceito de analgesia multimodal baseia-se na administração de baixas doses de analgésicos pertencentes a classes farmacologicamente distintas, com o intuito de oferecer analgesia desprovida de efeitos adversos⁵, e representa um campo promissor no tratamento da dor pós-operatória. Entretanto, em animais, a administração de morfina por vias diferentes (intracerebroventricular e intratecal) resultou em potencialização do efeito analgésico⁶, abrindo a perspectiva da utilização de um único analgésico administrado por vias diversas. Este estudo visou avaliar o efeito analgésico da morfina por via venosa, intratecal ou sua associação para analgesia pós-operatória, em pacientes submetidas à perineoplastia e comparar com a associação morfina e anticolinesterásico por via espinhal, já previamente admitida como sinérgica em animais e humanos^{3,7,8}.

MÉTODO

Após aprovação da Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e consentimento formal, 50 pacientes estado físico ASA I ou II, com idade entre 23 e 42 anos, submetidas à colpoperineoplastia anterior e posterior, foram aleatoriamente e de modo duplo-encoberto divididas em cinco grupos (n=10) (Tabela I). As pacientes foram esclarecidas e introduzidas ao conceito da *analgesia controlada pelo paciente*, previamente ao procedimento cirúrgico. As pacientes foram igualmente esclarecidas sobre o método de avaliação de dor a ser utilizado: a escala

analógica visual de 10 cm (EAV), sendo uma régua contendo dois extremos, onde zero corresponde à *ausência de dor*, variando até dez, correspondente à *pior dor possível*.

Na sala de recepção anestesiológica, as pacientes foram medicadas por via venosa com midazolam (0,05 mg.kg⁻¹), associado à droga teste administrada por via venosa (volume 1 ml). Os grupos foram divididos conforme mostra a tabela I. As pacientes foram hidratadas inicialmente com solução de Ringer com lactato (10 ml.kg⁻¹), seguida de infusão 10-15 ml.kg⁻¹.h⁻¹. Na sala cirúrgica, a punção lombar foi realizada com a paciente sentada, nos espaços L3-4 ou L1-2, com agulha calibre 5 ou 6. Após a administração da solução via intratecal, a paciente foi colocada em decúbito dorsal, sendo testados os níveis sensoriais à picada da agulha a intervalos de cinco minutos durante os primeiros 15 minutos. Quaisquer efeitos adversos foram anotados e tratados. O tempo de bloqueio foi medido desde a administração da solução intratecal até o tempo necessário para atingir o valor numérico 2 pela escala de Bromage⁹. A monitorização per-operatória constou de eletrocardiografia em DII e oximetria de pulso contínuos e pressão arterial não-invasiva a cada cinco minutos. Ao término da cirurgia foi conectada a bomba de *analgesia controlada pelo paciente* no membro superior, ou na falta da bomba de infusão, seringas individuais contendo soluções de morfina previamente preparadas foram dispostas à cabeceira da paciente, segundo técnica descrita anteriormente para outros opióides¹⁰. A bomba foi regulada para infundir 2 mg de morfina durante cada requisição da paciente, a intervalos mínimos de 10 minutos. O tempo de analgesia

Tabela I - Distribuição dos pacientes entre os grupos

	via venosa (1 ml)	via intratecal (5 ml)
Grupo Controle (GC)	salina	bupivacaína 20 mg +salina
Grupo Morfina Venosa (GMv)	morfina 100 µg	bupivacaína 20 mg + salina
Grupo Morfina Intratecal (GMit)	salina	bupivacaína 20 mg + morfina 100 µg
Grupo Morfina venosa + intratecal (GMv+it)	morfina 100 µg	bupivacaína 20 mg + morfina 100 µg
Grupo Morfina Neostigmina (GMN)	salina	bupivacaína 20 mg + morfina 100 µg + neostigmina 10 µg

foi definido como o intervalo desde a administração intratecal da solução anestésica até a primeira requisição de morfina.

A análise demográfica dos grupos foi avaliada pelo teste qui-quadrado (estado físico ASA) ou ANOVA mono-caudal (demais). Utilizou-se ANOVA mono-caudal para avaliar a duração da cirurgia e tempo para a primeira requisição de analgésicos. A incidência de efeitos adversos, níveis sensoriais e utilização de drogas adjuvantes foram comparadas pelo teste qui-quadrado, corrigido para múltiplos testes. Os valores de pressão arterial, pulso, valores da EAV, tempo de bloqueio motor e consumo de morfina foram comparados utilizando-se ANOVA bi-caudal para medidas repetidas, $p < 0,05$ foi considerado significativo. Os valores de p foram posteriormente corrigidos por *post-hoc testes* (Testes de Duncan).

RESULTADOS

Os cinco grupos não diferiram estatisticamente quanto ao estado físico, idade, peso corporal, estatura e tempo cirúrgico ($p > 0,05$)

(Tabela II). Os níveis sensoriais à picada da agulha durante os primeiros 15 minutos após a realização da anestesia raquidiana e o tempo de bloqueio motor (Bromage 2) foram semelhantes entre os grupos, e estão descritos na tabela III.

A impressão geral avaliada pelo conforto e analgesia das últimas 24 horas (Tabela III) e incidência de efeitos adversos foi semelhante entre os grupos (valores numéricos de EAV entre 0-4; $p > 0,05$). O tempo (minutos) para a primeira requisição de morfina no período pós-operatório foi: GMN (982 ± 178) = GMv+it (1022 ± 434) > GMit (736 ± 218) ($p < 0,03$) > GMv (140 ± 26) ($p < 0,05$) = GC (121 ± 19).

A Figura 1 demonstra o consumo acumulado de morfina durante as primeiras 24 horas de observação após a realização da anestesia raquidiana. O consumo total (mg) de morfina variou de maneira estatisticamente significativa ($p < 0,0006$) durante as primeiras 24 horas: GMN (9 ± 4) = GMv+it (6 ± 7) = GMit (10 ± 3) < GMv (22 ± 7) = GC (26 ± 7).

Os efeitos adversos observados durante o período perioperatório foram prurido (2 pacientes do GMit, 2 pacientes do GMv+it) e

Tabela II - Análise demográfica dos grupos

	ASA (I/II)	peso (kg)	idade (anos)	estatura (cm)	tempo cirúrgico (min)
GC	5/5	62±8	36±8	155±6	115±17
GMv	6/4	62±6	39±7	154±6	124±23
GMit	5/5	67±12	38±11	153±4	127±23
GMv+it	7/3	59±9	45±12	153±8	133±29
GMN	6/4	57±10	39±9	152±8	109±31

Dados expressos como média ± desvio padrão

$p > 0,05$; GC- Grupo Controle; GMv- Grupo Morfina venosa; GMit- Grupo Morfina intratecal; GMv+it- Grupo Morfina venosa e intratecal; GMN- Grupo Morfina Neostigmina

Tabela III - Níveis sensoriais intraoperatórios, tempo de anestesia e valor numérico da escala analógica visual (EAV) para as 24 horas de pós-operatório

	nível sensorial (5 min)	nível sensorial (10 min)	nível sensorial (15 min)	tempo (min) anestesia (Bromage 2)	EAV (dor) 24 horas
GC	8±3	7±2	7±2	152±29	2,4±0,5
GMv	9±2	6±2	6±3	146±18	2,3±0,5
GMit	8±2	7±2	7±2	172±25	2,7±0,9
GMv+it	8±2	6±2	6±2	171±21	2,0±0,7
GMN	8±2	7±3	6±2	163±29	2,0±1,1

Dados expressos como média±desvio padrão;

$p > 0,05$; GC- Grupo Controle; GMv- Grupo Morfina venosa; GMit- Grupo Morfina intratecal; GMv+it- Grupo Morfina venosa e intratecal; GMN- Grupo Morfina Neostigmina

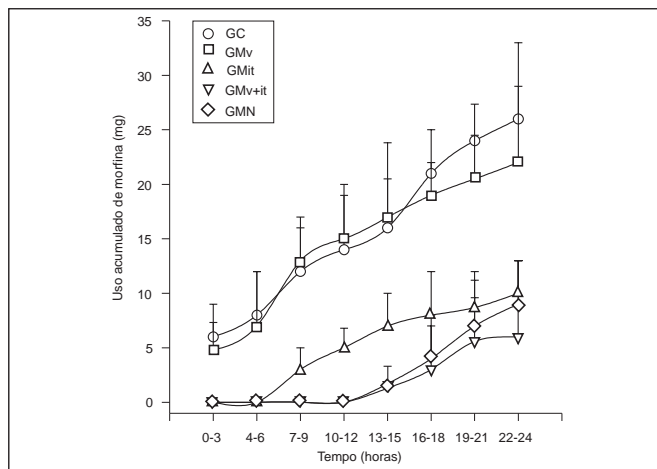


Fig 1 - Consumo acumulado de morfina nas primeiras 24 horas após a realização da punção lombar durante as primeiras 24 horas ($p < 0,0006$)

náusea/vômitos (3 pacientes do GC, 2 pacientes do GMv, 1 paciente do GMv+it, 1 paciente do GMN). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p > 0,05$).

DISCUSSÃO

Neste estudo, observamos que a administração de 100 μ g de morfina intratecal resultou em 12 horas de analgesia pós-operatória desprovida de efeitos adversos importantes, a qual foi potencializada pela morfina (100 μ g) venosa (17 horas) e pela neostigmina via intratecal (16 horas), sendo que a administração de 100 μ g de morfina venosa somente (GMv) não resultou em efeito analgésico evidente, quando comparado às pacientes do grupo controle.

Os opióides constituem a classe farmacológica de analgésicos mais utilizada para o tratamento da dor moderada ou grave. Seu efeito analgésico é proveniente da ligação em sítios de ação distintos, como receptores opióides periféricos¹¹, supraespinhais¹² e espinhais¹³. Em adição, uma variedade de interações nestes diversos sítios de ação foram descritas. Por exemplo, a administração intracerebroventricular e espinhal de agonistas m resultou em efeito antinociceptivo sinérgico em camundongos, diferentemente da associação de agonistas para receptores opióides μ e k na mesma espécie⁶.

Outro mecanismo importante para a obtenção do efeito analgésico de opióides administrados por via sistêmica seria através da ativação dos neurônios supraespinhais e medulares através de projeções inibitórias descendentes para as lâminas do corno dorsal da medula¹⁴, sendo a norepinefrina um dos principais neurotransmissores liberados¹⁵. Em consequência da liberação de norepinefrina no corno dorsal da medula, ocorre diminuição da liberação de substância P de fibras aferentes primárias A δ e C⁷, e redução da resposta de neurônios do corno dorsal da medula à estímulos nocivos¹⁶.

Também existem evidências da participação colinérgica no efeito analgésico dos opióides administrados via sistêmica. A administração intratecal de atropina, um antagonista muscarínico, resultou em diminuição do efeito analgésico da morfina venosa^{17,18}, e a administração venosa de doses crescentes de morfina resultou em aumento dose-dependente da concentração de norepinefrina e acetilcolina no líquor de carneiros e de um voluntário¹⁹. Esta liberação de norepinefrina e acetilcolina parece ser regulada por α_2 -adrenoreceptores espinhais¹⁹.

Já a administração intratecal de morfina ou fentanil parece agir sinérgicamente com a neostigmina, um anticolinesterásico, administrado via intratecal^{3,4}. Enquanto a administração de agonistas colinérgicos por via central resulta em efeito antinociceptivo dose-dependente em pacientes^{3,19-21}, sendo mais eficaz para a dor somática²², a administração de anticolinérgicos de ação exclusivamente periférica como a N-butil-escopolamina mostrou ser eficaz como coadjuvante no tratamento da dor visceral²².

Em conclusão, a administração de 100 μ g de morfina intratecal resultou em 12 horas de analgesia pós-operatória, a qual foi potencializada pela morfina (100 μ g) por via venosa (17 horas) e pela neostigmina via intratecal (16 horas), demonstrando, em pacientes, um efeito antinociceptivo sinérgico entre receptores opióides espinhais e supraespinhais e entre receptores opióides e colinérgicos espinhais.

Lauretti GR, Lima ICPR, Gomes JMA, Reis MP - Efeito Antinociceptivo Sinérgico entre Receptores Opióides Espinhais e Supraespinhais. Comparação com a Associação Opióide e Anticolinesterásico por Via Central

Justificativa e Objetivos - A administração de morfina por vias distintas resultou em potencialização do efeito analgésico em animais. Este estudo visou avaliar, em pacientes, o efeito analgésico da morfina por via venosa, intratecal ou sua associação para analgesia pós-operatória, comparada à associação morfina e anticolinesterásico por via espinhal.

Método - Cinquenta pacientes submetidas a colpoperineoplastia sob anestesia subaracnóidea foram divididas em cinco grupos. Por via venosa (v), as pacientes receberam midazolam ($0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$) como medicação pré-anestésica, associado à droga teste. A anestesia foi realizada com bupivacaína mais a droga teste intratecal (it). O Grupo Controle (GC) recebeu salina por via venosa (v) e ev e salina por via intratecal (it). O Grupo Morfina venosa (GMv) 100 μg de morfina venosa e salina intratecal. O Grupo Morfina it (GMit) salina ev e 100 μg de morfina it. O Grupo Morfina ev+it (GMv+it) 100 μg de morfina venosa e 100 μg de morfina intratecal; e o Grupo Morfina-Neostigmina (GMN) salina venosa e 100 μg de morfina + 10 μg de neostigmina intratecal. Analgesia e efeitos adversos foram medidos pela escala analógica visual (EAV). As pacientes fizeram uso de analgesia controlada pelo paciente com morfina, no pós-operatório.

Resultados - Os valores da EAV para as 24 horas foram semelhantes entre os grupos. O tempo (minutos) para requisição do primeiro analgésico foi: GMN (982 ± 178) = GMv+it (1022 ± 434) > GMit (736 ± 218) ($p < 0,03$) > GMv (140 ± 26) ($p < 0,05$) = GC (121 ± 19). O consumo de morfina (mg) durante as primeiras 24 horas foi: GMN (9 ± 4) = GMv+it (6 ± 7) = GMit (10 ± 3) < GMv (22 ± 7) = GC (26 ± 7) ($p < 0,0006$).

Conclusões - A administração de 100 μg de morfina intratecal resultou em 12 horas de analgesia pós-operatória, a qual foi potencializada pela morfina (100 μg) por via venosa (17 horas) e pela neostigmina por via intratecal (16 horas), refletindo um efeito antinociceptivo sinérgico

entre receptores opióides espinhais e supraespinhais e entre receptores opióides e colinérgicos espinhais em pacientes.

UNITERMOS - ANALGESIA: espinhal, supraespinhal; ANALGÉSICOS: opióide, morfina, ANTICOLINESTERÁSICOS: neostigmina, TÉCNICAS ANESTÉSICAS: Regional, subaracnóidea

Lauretti GR, Lima ICPR, Gomes JMA, Reis MP - Efecto Antinociceptivo Sinérgico entre Receptores Opioides Espinales y Supraespinhais. Comparación con la Asociación Opióide y Anticolinesterásico por Via Central

Justificativa y Objetivos - La administración de morfina por vias distintas resultó en potencialización del efecto en animales. Este estudio tuvo por finalidad evaluar en pacientes, el efecto analgésico de la morfina por via venosa, intratecal o su asociación para analgesia pós-operatória, comparada a la asociación morfina y anticolinesterásico por via spinal.

Método - Cincuenta pacientes sometidos a colpoperineoplastia bajo anestesia subaracnóidea fueron divididos en cinco grupos. Por via venosa (v), las pacientes recibieron midazolam ($0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$) como medicação pré-anestésica, asociado a la droga de prueba. La anestesia fue realizada con bupivacaína más la droga de prueba intratecal (it). El grupo Controle (GC) recibió salina por via venosa (v) y ev y salina por via intratecal (it). El Grupo Morfina venosa (GMv) 100 μg de morfina venosa y salina intratecal. El Grupo Morfina it (GMit) salina ev y 100 μg de morfina it. El Grupo Morfina ev+it (GMv+it) 100 μg de morfina venosa y 100 μg de morfina intratecal; y el Grupo Morfina Neostigmina (GMN) salina venosa y 100 μg de morfina + 10 μg de neostigmina intratecal. Analgesia y efectos adversos fueron medidos por la escala analógica visual (EAV). Los pacientes hicieron uso de analgesia controlada por el paciente con morfina, en el pós-operatório.

Resultados - Los valores da EAV para las 24 horas fueron semejantes entre los grupos. El tiempo (minutos) para requisição del primer

analgésico fue: GMN (982 ± 178) = GMv+it (1022 ± 434) > GMit(736 ± 218) (p < 0,03) > GMv(140 ± 26) (p < 0,05) = GC (121 ± 19). El consumo de morfina (mg) durante las primeras 24 horas fue: (GMN (9 ± 4) = GMv+it (6 ± 7) = GMit (10 ± 3) < GMv (22 ± 7) = GC (26 ± 7) (p < 0,0006).

Conclusiones - *La administración de 100 µg de morfina intratecal resultó en 12 horas de analgesia pós-operatoria, la cual fue potencializada por la morfina (100 µg) por vía venosa (17 horas) y por la neostigmina por la vía intratecal (16 horas), reflejando un efecto antinociceptivo sinérgico entre receptores opioides espinales y supraespinales y entre receptores opioides y colinérgicos espinales en pacientes.*

REFERÊNCIAS

01. Kehlet H - Postoperative pain relief - what is the issue? Br J Anaesth, 1994; 72: 375-378.
02. Caldwell LE, Rosen MA, Shnider SM - Subarachnoid morphine and fentanyl for labour analgesia. Efficacy and adverse effects. Reg Anesth, 1994;19:2-8.
03. Lauretti GR, Reis MP, Prado WA et al - Dose response study of intrathecal morphine versus intrathecal neostigmine, their combination, or placebo for postoperative analgesia in patients undergoing anterior and posterior vaginoplasty. Anesth Analg, 1996;82: 1182-1187.
04. Lauretti GR, Reis MP, Mattos AL - Association of intravenous ketamine or fentanyl with intrathecal neostigmine for providing postoperative analgesia. Reg Anesth, 1996;21:53.
05. Kehlet H, Dahl JB - The value of multi-modal or balanced analgesia in postoperative pain relief. Anesth Analg, 1993; 77: 1048-1056.
06. Roerig SC, Fujimoto JM - Multiplicative interaction between intrathecally and intracerebroventricularly administered um agonist but not delta and kappa agonists for antinociception in mice. J Pharmacol Exp Ther, 1989; 249: 762-768.
07. Winne RP, Abram SE - Intrathecal morphine and neostigmine produce synergistic analgesia to noxious thermal stimuli in rats. Reg Anesth, 1994;19:6.
08. Naguib M, Yaksh TL - Antinociceptive effects of spinal cholinesterase inhibition and isobolographic analysis of the interaction with μ and α_2 receptor systems. Anesthesiology, 1994;80:1338-48.
09. Bromage PR - A comparison of the hydrochloride salts of lidocaine and prilocaine in epidural analgesia. Acta Anesthesiol Scand, 1965;16:55-59.
10. Lauretti GR, Nicodemos AP, Mattos AL, Garcia LV - Alfentanil subcutaneous patient controlled analgesia: a cheaper and effective alternative to morphine patient controlled analgesia for postoperative pain relief. Rev Chil Anest, 1995;24: 160.
11. Joris JL, Dubner R, Hargreaves KM - Opioid analgesia at peripheral sites: a target for opioids released during stress and inflammation. Anesth Analg, 1987; 66: 1277-1281.
12. Porreca F, Heman JS, Mosberg HI et al - Role of mu and delta receptors in supraspinal and spinal analgesic effects of (D-Pen5) enkephalin in the mouse. J Pharmacol Exp Ther, 1987;241:393-400.
13. Yaksh TL - Spinal opiate analgesia. Characteristics and principles of action. Pain, 1981;11:293-346.
14. Fields HL, Heinricher MM, Mason P - Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. Ann Ver Neurosci, 1991;14:219-245.
15. Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y et al - Noradrenergic inhibition of the release of substance P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn. Brain Res, 1985; 359:177-182.
16. Headley PM, Duggan AW, Griersmith BT - Selective reduction by noradrenaline and 5-hydroxytryptamine of nociceptive responses of the cat dorsal horn neurones. Brain Res, 1978; 145: 185-189.
17. Chiang CY, Zhuo M - Evidence for the involvement of a descending cholinergic pathway in systemic morphine analgesia. Brain Res, 1989;478:293-300.
18. Zhuo M, Gebhart GF - Spinal cholinergic and monoaminergic receptors mediate descending inhibition from the nuclei reticularis gigantocellularis pars alpha in the rat. Brain Res, 1990; 535: 67-78.
19. Bouaziz H, Chuanyao T, Yoon Y et al - Intravenous opioids stimulate norepinephrine and acetylcholine release in spinal cord dorsal horn. Systematic studies in sheep and an observation in a human. Anesthesiology, 1996;84:143-154.
20. Lauretti GR, Kitayama AT, Reis AL - A randomized double-blind prospective study of intrathecal neostigmine in orthopedic surgery. Reg Anesth, 1996;21:76.
21. Lauretti GR, Eisenach JC, Hood DD et al - Intrathecal neostigmine for postoperative analgesia: dose response. Reg Anesth, 1996;21:74.
22. Lauretti GR, Lima ICPR - Intrathecal Neostigmine Effects on Somatic and Visceral Pain. Improvement by Association with a Peripheral Anticholinergic. Anesth Analg, 1996;82: 617-620.