



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

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



## ARTIGO CIENTÍFICO

# Avaliação do tempo de bloqueio da raquianestesia com bupivacaína a hiperbárica 0,5%, com ou sem sufentanil, em usuários crônicos de opioides: um estudo clínico randômico



Mostafa Sadeghi, Reza Atef Yekta, Omid Azimaraghi, Gilda Barzin e Ali Movafegh\*

Departamento de Anestesiologia, Dor e Cuidados Intensivos, Dr. Ali Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Teerã, Irã

Disponível na Internet em 4 de maio de 2016

### PALAVRAS-CHAVE

Raquianestesia;  
Uso crônico  
de opioides;  
Bupivacaína;  
Sufentanil

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar o efeito da adição de sufentanil à bupivacaína hiperbárica na duração do bloqueio sensorial da raquianestesia em usuários crônicos de opioides em comparação com não adictos.

**Métodos:** Foram distribuídos em quatro grupos 60 pacientes agendados para cirurgia ortopédica sob raquianestesia: Grupo 1 (sem história de uso de ópio, recebeu bupivacaína hiperbárica intratecal juntamente com 1 mL de solução salina como placebo); Grupo 2 (sem história de uso de ópio, recebeu bupivacaína intratecal juntamente com 1 mL de sufentanil [5 µg]); Grupo 3 (com história de uso de ópio, recebeu bupivacaína intratecal juntamente com 1 mL de solução salina como placebo) e Grupo 4 (com história de uso de ópio, recebeu bupivacaína intratecal juntamente com 1 mL de sufentanil [5 µg]). O tempo de início e a duração dos bloqueios sensitivo e motor foram registrados.

**Resultados:** A duração do bloqueio sensorial no Grupo 3 foi de  $120 \pm 23,1$  min, um tempo significativamente menor do que nos outros grupos ( $G1 = 148 \pm 28,7$ ,  $G2 = 144 \pm 26,4$ ,  $G4 = 139 \pm 24,7$ ,  $p = 0,007$ ). A duração do bloqueio motor no Grupo 3 foi de  $145 \pm 30,0$  min, um tempo significativamente menor do que nos outros grupos ( $G1 = 164 \pm 36,0$ ,  $G2 = 174 \pm 26,8$ ,  $G4 = 174 \pm 24,9$ ;  $p = 0,03$ ).

**Conclusões:** A adição de 5 µg de sufentanil intratecal à bupivacaína hiperbárica em usuários crônicos de opioides aumenta a duração dos bloqueios sensorial e motor de forma equivalente ao bloqueio avaliado em não adictos.

© 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondência.

E-mail: [movafegh@sina.tums.ac.ir](mailto:movafegh@sina.tums.ac.ir) (A. Movafegh).

**KEYWORDS**

Spinal anesthesia;  
Chronic opioid use;  
Bupivacaine;  
Sufentanil

**Evaluation of spinal anesthesia blockade time with 0.5% hyperbaric bupivacaine, with or without sufentanil, in chronic opioid users: a randomized clinical trial****Abstract**

*Objective:* The primary outcome of this study was to evaluate the effect of adding sufentanil to hyperbaric bupivacaine on duration of sensory blockade of spinal anesthesia in chronic opioid users in comparison with non-addicts.

*Methods:* Sixty patients scheduled for orthopedic surgery under spinal anesthesia were allocated into four groups: group 1 (no history of opium use who received intrathecal hyperbaric bupivacaine along with 1 mL saline as placebo); group 2 (no history of opium use who received intrathecal bupivacaine along with 1 mL sufentanil [5 µg]); group 3 (positive history of opium use who received intrathecal bupivacaine along with 1 mL saline as placebo) and group 4 (positive history of opium use who received intrathecal bupivacaine along with 1 mL sufentanil [5 µg]). The onset time and duration of sensory and motor blockade were measured.

*Results:* The duration of sensory blockade in group 3 was 120 ± 23.1 min which was significantly less than other groups (G1 = 148 ± 28.7, G2 = 144 ± 26.4, G4 = 139 ± 24.7,  $p = 0.007$ ). The duration of motor blockade in group 3 was 145 ± 30.0 min which was significantly less than other groups (G1 = 164 ± 36.0, G2 = 174 ± 26.8, G4 = 174 ± 24.9,  $p = 0.03$ ).

*Conclusions:* Addition of 5 µg intrathecal sufentanil to hyperbaric bupivacaine in chronic opioid users lengthened the sensory and motor duration of blockade to be equivalent to blockade measured in non-addicts.

© 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

O traumatismo causado por acidente de trânsito pode resultar em fraturas dos membros inferiores que exigem intervenção cirúrgica e pode ocorrer em situações de abuso de ópio. Como a raquianestesia é uma técnica anestésica popular em cirurgias de membros inferiores,<sup>1,2</sup> as características da raquianestesia nessa população são importantes.

Na região geográfica estudada, o Irã, fazer uma estimativa definitiva da prevalência e da incidência do abuso de substâncias não é possível devido à estigmatização social e às restrições legais. Entre as diferentes substâncias, os opioides são mais comumente abusados e a inalação é a via mais frequente de abuso.<sup>3</sup> Além disso, muitas das vítimas de acidentes de trânsito são consumidores crônicos de opioides e os acidentes são o resultado do abuso de drogas pelo motorista.<sup>4</sup>

O comportamento do bloqueio sensorial e motor da raquianestesia nos consumidores crônicos de opioides em longo prazo não foi previamente estudado de forma abrangente.

Em um estudo conduzido por Dabbagh et al., os autores avaliaram a duração da raquianestesia com bupivacaína hiperbárica em usuários crônicos de ópio submetidos à cirurgia ortopédica de membros inferiores. Descobriram que a duração do bloqueio sensorial foi bem mais curta em usuários crônicos de ópio em comparação com os não usuários.<sup>5</sup> A hipótese do estudo foi que a duração da raquianestesia em usuários crônicos de opioides é mais curta do que nos pacientes não adictos e que a adição de sufentanil intratecal pode aumentar o tempo de bloqueio da raquianestesia em usuário crônico de opioides.

O desfecho primário do estudo foi avaliar o efeito da adição de sufentanil à bupivacaína intratecal na duração

do bloqueio sensorial e motor da raquianestesia em usuários crônicos de opioides em comparação com pacientes não adictos. O início do bloqueio sensorial e motor foi considerado desfecho secundário.

**Material e métodos**

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional da Universidade de Ciências Médicas de Teerã e, depois de uma explicação detalhada sobre a natureza do estudo aos participantes, obtivemos de todos os pacientes os termos de consentimento informado assinados.

Foram inscritos neste estudo clínico randomizado e duplo-cego 60 pacientes do sexo masculino, estado físico ASA I-II (de acordo com a classificação da Sociedade Americana de Anestesiologistas, ASA), fumantes, entre 18-60 anos, programados para cirurgia ortopédica eletiva de membros inferiores sob raquianestesia com duração inferior a duas horas. Os pacientes com alguma contraindicação para raquianestesia, dependência de alguma substância além de ópio e cigarros e com história de doença cardíaca, respiratória ou psicológica não foram inscritos. Em caso de falha da raquianestesia ou quando a cirurgia demorou mais de duas horas, considerou-se a substituição por novos pacientes no estudo.

Antes da raquianestesia, todos os medicamentos necessários foram preparados por um anestesiologista que não estava envolvido em sua administração ou na observação dos pacientes. Portanto, tanto o anestesiologista quanto os pacientes estavam cegados para a alocação dos grupos. O anestesiologista que aplicou o bloqueio subaracnóideo e registrou os níveis sensoriais estava cegado para o grupo

do paciente. Na chegada à sala de operação, com base em uma lista randômica gerada anteriormente por computador, os pacientes foram alocados em grupos: Grupo 1 ( $n = 15$ ) não tinha história de uso crônico de ópio e recebeu bupivacaína hiperbárica intratecal juntamente com 1 mL de solução salina como placebo; Grupo 2 ( $n = 15$ ) não tinha história de uso de ópio e recebeu bupivacaína intratecal juntamente com 1 mL de sufentanil ( $5 \mu\text{g}$ ;  $n = 15$ ); Grupo 3 ( $n = 15$ ) tinha história positiva de uso crônico de ópio e recebeu bupivacaína intratecal juntamente com 1 mL de solução salina como placebo; e Grupo 4 ( $n = 15$ ) tinha história positiva de uso crônico de ópio e recebeu bupivacaína intratecal juntamente com 1 mL de sufentanil ( $5 \mu\text{g}$ ). As ampolas de bupivacaína (20 mg em 4 mL) continham 320 mg de monohidrato de glicose.

O uso crônico de ópio foi definido como o consumo diário, recorrente e contínuo de 1 a 2 g de ópio através de inalação durante pelo menos um ano sem interrupção até o dia da cirurgia, com base nas histórias relatadas pelos pacientes. Os pacientes com uso abusivo de várias substâncias não foram incluídos no estudo. Nenhum dos pacientes tinha intenção de interromper o uso de ópio antes da cirurgia e todos foram aconselhados na consulta pré-operatória a continuar com seus usos habituais de ópio via inalação até o dia da cirurgia. Os pacientes receberam suas doses diárias de ópio via inalação no dia da cirurgia. Para descartar o uso de ópio nos grupos controle e confirmar o uso de ópio no grupo de estudo, um teste de urina para detectar o uso de opioides foi feito em todos os pacientes.

O protocolo para o manejo de dor no pré-operatório foi o mesmo para todos os pacientes. Os pacientes recebiam terapia intermitente (a cada 6 h) por via intravenosa (iv) com apotel ( $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) (Paracetamol 1.000 mg em 6,7 mL; UNIPharma SA) se o escore EVA para dor fosse superior a três. Diclofenaco em supositório foi administrado a pacientes com queixa de dor, a despeito da administração iv de apotel.

Duas horas antes da cirurgia, os pacientes receberam 1 mg de lorazepam por via oral como medicação pré-anestésica. Ao chegarem à sala de cirurgia, o monitoramento padrão foi estabelecido (eletrocardiograma, pressão arterial não invasiva, oximetria de pulso e frequência cardíaca); o oxigênio foi administrado via máscara facial Venturi a uma taxa de  $3 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ . Uma cânula de 18G foi inserida na veia do dorso da mão não dominante e uma dose em bolus de solução de Ringer com lactato ( $7 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) foi administrada. Em seguida, com o paciente em decúbito lateral e com uma técnica asséptica, uma agulha em ponta de lápis de 25G foi inserida por via intratecal por meio de uma abordagem na linha média nos espaços intervertebrais L3-L4 ou L4-L5.

Os pacientes dos grupos 1 e 3 receberam 3 mL de bupivacaína hiperbárica a 0,5% por via intratecal, juntamente com 1 mL de solução salina. Os pacientes dos grupos 2 e 4 receberam 3 mL de bupivacaína hiperbárica a 0,5% e 1 mL ( $5 \mu\text{g}$ ) de sufentanil. Todas as soluções foram administradas a uma taxa de  $2 \text{ mL} \cdot \text{s}^{-1}$ . Todos os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal após a injeção das substâncias. Para registrar o tempo de início e a duração do bloqueio sensorial e motor, o nível sensorial foi avaliado com o teste da picada de agulha a cada minuto por 10 min e depois a cada 10 min por 120 min após o fim da injeção (tempo zero). O bloqueio motor foi avaliado com a escala de Bromage (Grau I: movimento das pernas e dos pés; Grau II: capacidade de flexionar apenas os joelhos com movimentação livre dos pés; Grau III: incapacidade de flexionar os joelhos, mas com movimentação livre dos pés; Grau IV: incapacidade de mover as pernas ou os pés).<sup>6</sup> O tempo de início do bloqueio sensorial foi definido como o tempo a partir da administração do fármaco até atingir o nível de bloqueio sensorial bilateral em T8. A duração do bloqueio sensorial foi considerada como o tempo a partir do nível mais alto de bloqueio sensorial até a observação da regressão de quatro segmentos.<sup>7</sup>

O tempo de início do bloqueio motor foi definido como o tempo a partir da injeção do fármaco até atingir o grau IV na escala de Bromage. A duração do bloqueio motor foi considerada como o tempo a partir da intensidade total do bloqueio motor até o grau I na escala de Bromage.

Se houvesse queixa de dor por parte de algum paciente em qualquer momento durante a cirurgia, essa queixa era considerada uma falha da raquianestesia e a anestesia geral era então induzida imediatamente.

Hipotensão foi definida como uma diminuição da pressão sanguínea sistólica inferior a 90 mmHg ou 25% inferior à fase basal. Hipotensão arterial foi tratada com doses em bolus de efedrina (10 mg). Bradicardia ( $\text{HR} < 50 \text{ bpm}$ ) foi tratada com 0,5 mg de atropina iv. Em casos de náuseas ou vômitos, sem a presença de bradicardia, os pacientes receberam 10 mg de metoclopramida iv.

Determinou-se que uma amostra de 15 participantes em cada grupo seria suficiente para detectar uma diferença de 30 min no tempo de bloqueio sensorial, estimaram-se um DP de 28 min, poder de 80% e nível de significância de 5%.

A análise estatística dos dados foi feita com o programa SPSS para Windows, versão 17.5 (SPSS, Inc). A distribuição dos dados foi avaliada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Idade, peso, altura e duração da cirurgia seguiram uma distribuição normal e foram analisados por meio de análise de variância simples (Anova) e teste *post hoc* de Tukey. No entanto, o tempo de início e a duração dos bloqueios sensorial e motor não seguiram a distribuição normal. As

Tabela 1 Dados demográficos dos pacientes e duração da cirurgia

|  | Grupo 1<br>( $n = 15$ ) | Grupo 2<br>( $n = 15$ ) | Grupo 3<br>( $n = 15$ ) | Grupo 4<br>( $n = 15$ ) |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Idade (anos) <sup>a</sup>              | 34,4 ± 10,8             | 35,7 ± 8,3              | 40,3 ± 9,3              | 36,8 ± 5,8              |
| Peso (kg) <sup>a</sup>                 | 74,4 ± 13,2             | 70,0 ± 15,4             | 73,6 ± 8,4              | 73,6 ± 14,3             |
| Altura (cm) <sup>a</sup>               | 174,4 ± 10,2            | 174,2 ± 8,5             | 172,6 ± 6,3             | 171,4 ± 8,9             |
| Duração da cirurgia (min) <sup>a</sup> | 110 ± 28,9              | 99,3 ± 22,9             | 91,3 ± 30,3             | 97,3 ± 30,7             |

<sup>a</sup> Não houve diferença significativa entre os grupos.

**Tabela 2** Tipos de cirurgia

|                         | Grupo 1<br>(n = 15) | Grupo 2<br>(n = 15) | Grupo 3<br>(n = 15) | Grupo 4<br>(n = 15) |
|-------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Fratura de fêmur        | 4                   | 5                   | 4                   | 7                   |
| Fratura de tornozelo    | 6                   | 7                   | 5                   | 5                   |
| Fratura de fíbula/tíbia | 5                   | 3                   | 6                   | 3                   |

**Tabela 3** Maior nível de bloqueio sensorial alcançado em cada grupo

|                   | Grupo 1<br>(n = 15) | Grupo 2<br>(n = 15) | Grupo 3<br>(n = 15) | Grupo 4<br>(n = 15) |
|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 6° nível torácico | 5                   | 4                   | 5                   | 5                   |
| 7° nível torácico | 6                   | 7                   | 5                   | 6                   |
| 8° nível torácico | 4                   | 4                   | 5                   | 4                   |

comparações entre eles foram feitas com o teste de Mann-Whitney. Valores bicaudais de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## Resultados

Foram randomizados 60 pacientes do sexo masculino. Não houve violação do protocolo e todos os pacientes foram incluídos na análise.

As características básicas dos participantes, incluindo idade, peso, altura, duração da cirurgia e duração da anestesia, eram semelhantes entre os grupos e são apresentadas na [tabela 1](#). Os diferentes tipos de cirurgias ortopédicas feitas em cada grupo são apresentados na [tabela 2](#). Não houve diferença estatística entre os tipos de cirurgias nos grupos. Os níveis mais elevados de bloqueio sensorial em cada grupo são apresentados na [tabela 3](#). O teste de urina para detectar o uso de ópio foi positivo em todos os pacientes dos grupos 3 e 4 e negativo em todos os pacientes dos grupos 1 e 2.

Não houve diferença significativa entre os grupos na média do tempo de início do bloqueio sensorial (Grupo 1 =  $2,8 \pm 1,7$  min; Grupo 2 =  $2,4 \pm 0,9$  min; Grupo 3 =  $3,4 \pm 1,1$  min; Grupo 4 =  $2,3 \pm 1,4$  min,  $p = 0,12$ ) ou do bloqueio motor (Grupo 1 =  $5,5 \pm 3,0$  min; Grupo 2 =  $4,1 \pm 1,3$  min; Grupo 3 =  $5,8 \pm 2,3$  min; Grupo 4 =  $5,3 \pm 2,3$  min,  $p = 0,19$ ).

A duração do bloqueio sensorial no Grupo 3 foi de  $120 \pm 23,1$  min, o que foi significativamente menor do que no

Grupo 1 ( $148 \pm 28,7$  min), Grupo 2 ( $147 \pm 26,4$  min) e Grupo 4 ( $139 \pm 24,7$ ) (análise de variância simples,  $p = 0,03$ ). A duração do bloqueio sensorial foi significativamente diferente entre os grupos. A duração do bloqueio motor no Grupo 3 ( $145 \pm 30,0$  min) foi significativamente menor do que no Grupo 1 ( $164 \pm 36,0$  min), Grupo 2 ( $174 \pm 26,8$  min) e Grupo 4 ( $174 \pm 24,9$  min) (análise de variância simples,  $p = 0,007$ ). Não houve diferença estatística na duração do bloqueio motor e sensorial entre os grupos 1, 2 e 4 (teste *post hoc* de Tukey) ([tabela 4](#)).

## Discussão

O presente estudo destaca que a duração do bloqueio motor e sensitivo em raquianestesia com administração intratecal de bupivacaína hiperbárica é menor em consumidores crônicos de opioides. Curiosamente, a adição de  $5 \mu\text{g}$  de sufentanil à solução de anestésico local aumentou a duração do bloqueio sensorial e motor em consumidores crônicos de opioides.

A adição de  $5 \mu\text{g}$  de sufentanil à solução de anestésico local não teve efeito sobre a duração do bloqueio sensorial e motor em não adictos. Não houve diferença no tempo de início do bloqueio sensorial ou motor em qualquer dos grupos.

Há poucos dados disponíveis na literatura sobre o comportamento da anestesia regional em usuários crônicos de opioides. Quando uma busca minuciosa nos bancos de dados conhecidos, como ISI e PubMed, foi feita, nenhum estudo sobre o efeito da adição de opioides ao anestésico local em raquianestesia em usuários crônicos de opioides foi encontrado.

Como mencionado previamente, em um estudo conduzido por Dabbagh et al. observou-se que uma menor duração do bloqueio sensorial e motor ocorreu com a administração por via intratecal de bupivacaína em usuários crônicos de opioides, em comparação com não adictos. A suposição foi que pode haver uma tolerância cruzada entre os anestésicos locais e os compostos opioides no nível dos neurônios espinais.<sup>5</sup> Em outro estudo conduzido pela mesma equipe, o efeito da administração intratecal de lidocaína em raquianestesia foi avaliado em usuários crônicos de opioides com resultados semelhantes, incluindo tempo de bloqueio sensorial e motor mais curto durante a raquianestesia em usuários crônicos de opioides.<sup>8</sup> No entanto, o efeito da adição de um composto opioide a anestésicos locais em raquianestesia para modificar essa duração menor não foi avaliado em qualquer desses estudos.

**Tabela 4** Tempo de bloqueio sensorial e motor, duração sensitiva e motora

|  | Grupo 1<br>(n = 15) | Grupo 2<br>(n = 15) | Grupo 3<br>(n = 15) | Grupo 4<br>(n = 15) |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Tempo de início do bloqueio sensorial <sup>a</sup> | $2,8 \pm 1,7$       | $2,4 \pm 0,9$       | $3,4 \pm 1,1$       | $2,3 \pm 1,4$       |
| Tempo de início do bloqueio motor <sup>a</sup>     | $5,5 \pm 3,0$       | $4,1 \pm 1,3$       | $5,8 \pm 2,3$       | $5,3 \pm 2,3$       |
| Duração do bloqueio sensorial                      | $148 \pm 28,7$      | $147 \pm 26,4$      | $120 \pm 23,1^b$    | $139 \pm 24,7$      |
| Duração do bloqueio motor                          | $164 \pm 36,0$      | $174 \pm 26,8$      | $145 \pm 30^b$      | $174 \pm 24,9$      |

<sup>a</sup> Não houve diferença significativa entre os grupos.

<sup>b</sup> Houve diferença significativa entre os grupos,  $p < 0,05$ .

Em uma pesquisa, concluiu-se que sufentanil intratecal produz uma qualidade semelhante, mas uma duração menor da analgesia em parturiente com uso abusivo de cocaína.<sup>9</sup>

O mecanismo de modificação do efeito do ópio em usuários crônicos de opioides não está totalmente esclarecido. Esse efeito pode ser parcialmente explicado pela regulação decrescente dos receptores de opioides ou pela tolerância cruzada entre opioides e receptores de anestésicos locais; porém, essa explicação está longe de descrever claramente as vias que são alteradas ou modificadas nos usuários crônicos de opioides.<sup>10-15</sup> Considerando o fato de que a relação entre a percepção de dor e o abuso de substâncias é multifatorial, estudos adicionais são necessários para entender os mecanismos subjacentes.

Os efeitos da adição intratecal de diferentes classes de opioides a anestésicos locais foram estudados em não adictos. A adição de fentanil e sufentanil à raquianestesia contínua produz analgesia efetiva com poucos efeitos adversos<sup>16</sup> e a administração intratecal de meperidina ou sufentanil proporcionou boa analgesia no pós-operatório de cesariana.<sup>17-19</sup>

Existem algumas limitações neste estudo. Primeiro, devido a questões culturais no Irã, as mulheres adictas raramente concordam em participar de tais estudos por causa da estigmatização que o vício tem na cultura iraniana.<sup>20-22</sup> Por conseguinte, apenas homens participaram de nosso estudo. Além disso, existe uma possível preocupação estatística em nosso estudo; o tamanho da amostra de cada grupo ( $n = 15$ ) pode ser insuficiente para detectar eventuais diferenças na duração da raquianestesia em não adictos e usuários de ópio submetidos à raquianestesia com sufentanil e bupivacaína. Ademais, saber qual era a dose diária exata de ópio consumida por cada um dos pacientes e a concentração dos alcaloides efetivos no ópio usado pelos pacientes era impossível.

Em conclusão, este estudo mostrou que a duração do bloqueio sensorial e motor é menor em usuários crônicos de opioides. A adição de 5 µg de sufentanil intratecal à bupivacaína hiperbárica em adictos de ópio aumentou a duração do bloqueio sensorial e motor para o equivalente ao bloqueio avaliado em não adictos.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Mudd P, Smith JG, Allen AZ, et al. High ideals and hard cases: the evolution of opioid therapy for cancer pain. *Hastings Cent Rep.* 1982;12:11-4.
- Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ.* 2000;321:1493.
- Mokri A. Brief overview of the status of drug abuse in Iran. *Arch Iran Med.* 2002;5:184-90.
- Narenjiha H, Rafiey H, Jahani M, et al. Substance-dependent professional drivers in Iran: a descriptive study. *Traffic Inj Prev.* 2009;10:227-30.
- Dabbagh A, Dahi-Taleghani M, Elyasi H, et al. Duration of spinal anesthesia with bupivacaine in chronic opium addicts undergoing lower extremity orthopedic surgery. *Arch Iran Med.* 2007;10:316-20.
- Bromage PR. *Epidural analgesia.* 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 1978. p. 144.
- McLeod G, McCartney C, Wildsmith T, editors. *Principles and practice of regional anaesthesia.* Oxford: OUP; 2012.
- Vosoughian M, Dabbagh A, Rajaei S, et al. Duration of spinal anesthesia with 5% lidocaine in chronic opium addicts compared with no addicts. *Anesth Analg.* 2007;105:531-3.
- Ross VH, Moore CH, Pan PH, et al. Reduced duration of intrathecal sufentanil analgesia in laboring cocaine users. *Anesth Analg.* 2003;97:1504-8.
- Rogers NF, El-Fakahany EE. Morphine induced opioid receptors down-regulation detected in intact adult brain cells. *Eur J Pharmacol.* 1986;24:221-30.
- Bhargava HN, Gulati A. Down regulation of brain and spinal cord  $\mu$ -opioid receptors in morphine tolerant-dependent rats. *Eur J Pharmacol.* 1990;190:305-11.
- Bernstein MA, Welch SP.  $\mu$ -Opioid receptor down-regulation, and cAMP-dependent protein kinase phosphorylation in a mouse model of chronic morphine tolerance. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998;55:237-42.
- Christie MJ, Williams JT, North RA. Cellular mechanisms of opioid tolerance: studies in simple brain neurons. *Mol Pharmacol.* 1987;32:633-8.
- Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology.* 2006;104:570-87.
- Lai J, Porreca F, Hunter JC, et al. Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44:371-97.
- Fournier R, Van Gessel E, Weber A, et al. Comparison of intrathecal analgesia with fentanyl or sufentanil after total hip replacement. *Anesth Analg.* 2000;90:918-22.
- Yu SC, NganKee WD, Kwan AS. Addition of meperidine to bupivacaine in spinal anesthesia. *Br J Anaesth.* 2002;88:379-83.
- Karaman S, Kocabas S, Uyar M, et al. The effects of sufentanil or morphine added to hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia for caesarean section. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23:285-91.
- Cowan CM, Kendall JB, Barclay PM, et al. Comparison of intrathecal fentanyl and diamorphine in addition to bupivacaine for Caesarean section under spinal anesthesia. *Br J Anaesth.* 2002;89:452-8.
- Razzaghi E, Rahimi A, Hosseni M, et al. Rapid Situation Assessment (RSA) of drug abuse in Iran. Prevention Department, State Welfare Organization, Ministry of Health, IR of Iran and United Nations International Drug Control Program; 1999.
- Rahimi Movaghar A, Razzagi E. Trend of drug abuse situation in Iran: a three-decade survey. *Hakim.* 2001;5:171-81.
- Jafari S, Movaghar A, Baharlou S, et al. Trends of substance use in southern Iran: a qualitative study. *Internet J Epidemiol.* 2008;6.