

Administração Subcutânea de Opióides

Sérgio Hampe Da Poian, TSA¹ & Augusto Caraceni²

DA POIAN S H, CARACENI A - Subcutaneous administration of opiates.

Key Words: ANALGESIA: subcutaneous; NARCOTICS

O tratamento da dor permite um desafio para todos os que se preocupam em proporcionar uma existência mais digna para o ser humano. O presente trabalho objetiva divulgar mais uma maneira de vencer esse desafio.

A administração oral de analgésicos permanece como primeira escolha, porém situações clínicas ou farmacológicas que impeçam seu uso obriga a escolha de uma via parenteral por parte de 70% dos pacientes que necessitam de opióides¹⁻⁴.

A via subcutânea, já usada para pequenas cirurgias em 1872⁵ e descrita em 1979 por Russel para administração de morfina em pacientes com câncer, se destacou pela simplicidade e eficácia. Desde então outros autores têm relatado o uso de infusão subcutânea contínua (ISCC) no tratamento da dor pós-operatória e do câncer⁶⁻¹⁵.

Bases do uso

A vascularização do tecido celular subcutâneo, em torno de 6% do débito cardíaco ou 4 ml.min⁻¹.100g⁻¹¹⁷, permite uma taxa de absorção muito similar à da administração intramuscular das drogas, sendo apenas um pouco mais baixa¹⁸⁻²⁰. Como outros métodos parenterais, evita o *clearance*: pré-sistêmico pelo fí-

gado, comumente conhecido como "first-pass" do metabolismo das drogas^{18, 21}.

Muitos autores têm relatado alívio inadequado da dor em pacientes crônicos e enfatizado as vantagens da administração regular fixa de opióides para manter estáveis os níveis sanguíneos das drogas, dentro da faixa terapêutica²². Uma concentração estável, como a obtida pela ISCC, evita os picos plasmáticos que determinam o possível aparecimento de efeitos colaterais indesejáveis, tais como náusea, vômitos, prurido, retenção urinária e constipação intestinal^{23,24}. Evita, também, que a concentração plasmática caia a níveis insuficientes com o ressurgimento da dor, "pain breakthrough", o que acontece com frequência quando se administram opióides por demanda (PRN *pro re nota*)^{2,25-27}.

A recomendação de doses fixas ou contínuas também se deve ao fato de que eliminam o tempo gasto para o seguinte ciclo: surgimento da dor -> chamada da enfermeira -> verificação pela enfermeira -> preparação da droga -> administração da droga -> latência para alívio da dor. Esse processo toma cerca de 45 minutos e, se repetido 6 vezes ao dia (vida média de 4 horas para a maioria dos narcóticos), resulta, no mínimo, em 4 horas de dor por dia^{2,28,29}.

Drogas e doses

A maioria dos trabalhos tem usado morfina, hidromorfina (dilauidid), heroína (diamorfina), ou fentanil. Essas drogas têm em comum uma meia-vida curta, possibilitando, rapidamente, a obtenção de níveis plasmáticos constantes em um tempo de 4 a 5 meias-vidas. Por esse motivo os narcóticos de ação curta devem ser a primeira escolha para ISCC.

Os níveis plasmáticos de morfina obtidos através de infusão subcutânea, mesmo em pacientes hipo-

1 Professor Assistente da Disciplina de Anestesiologista da Faculdade de Medicina da PUC-RS - Co-Responsável CET São Lucas da PUC
2 Médico do Servizio di Terapia del Dolore dello Instituto del Tomori - Milano (Itália)

tCorrespondência para Sérgio Hampe Da Poian
Av. Saul Nonnenmacher, 307
91700 - Porto Alegre - RS

Recebido em 6 de fevereiro de 1991
Aceito para publicação em 3 de abril de 1991
©1991, Sociedade, Brasileira de Anestesiologia

tensos, são comparáveis aos decorrentes da infusão venosa³⁰.

Embora drogas com meias-vidas longas tenham sido usadas, tais como metadona e levorphanol, seu uso pode levar a um alívio inadequado da dor no início da infusão e a um risco potencial de toxicidade prolongada após sua suspensão. Isto adquire particular interesse em pacientes geriátricos^{3,9}.

Drogas como butorfanol e pentazocina apresentam alta incidência de efeitos psicomiméticos. A meperidina é metabolizada em um metabólito tóxico, a normeperidina que pode acumular-se devido a sua longa meia vida^{31,32}. A heroína (diamorfina) é uma boa opção por causa de sua alta solubilidade.

O primeiro passo para o cálculo da dose parenteral é determinar a dose oral total diária de narcótico que o paciente está recebendo. A dose diária oral é então convertida em mg de morfina ou hidromorfona (dilaudid) parenteral, com o uso de uma tabela de equivalências (Tabela I).

Tabela I - Coeficientes para calcular as doses equivalentes de morfina e hidromorfona parenterais em relação a diferentes opióides e vias de administração.

	Morfina (parenteral)	Hidromorfona (parenteral)
Morfina (oral)	÷ 2,5	÷ 12,5
Morfina (parenteral)	1	÷ 5
Levorphanol (oral)	x 2,5	÷ 2
Levorphanol (parenteral)	x 5	x 1
Meperidina (oral)	÷ 30	÷ 150
Meperidina (parenteral)	÷ 7,5	÷ 37,5
Oxicodéina (oral)	÷ 1,25	÷ 6,25
Codeína (oral)	÷ 20	÷ 100
Pentazocina (oral)	÷ 18	÷ 90
Pentazocina (parenteral)	÷ 6	÷ 30
Hidromorfina (oral)	x 2,5	÷ 2
Hidromorfona (parenteral)	x 5	1

Se o paciente apresenta um controle adequado da dor, a dose calculada é dividida por 24 e o resultado é administrado por hora, subcutaneamente. Se, ao contrário, o paciente não apresenta um controle adequado, a dose diária deve ser aumentada em 20 a 30% ao começar a ISCC. Uma dose inicial é útil para aumentar rapidamente o nível sanguíneo dos narcóticos, reduzindo o intervalo de tempo necessário para atingir uma concentração plasmática estável e eficaz.

Instruções devem permitir a administração de doses adicionais, equivalentes a 2 h de infusão, quando necessário, para bloquear o aparecimento de dor. Tanto a dose inicial como as extras podem ser administradas subcutaneamente, quando usado o mesmo local da injeção. Uma vez que a infusão tenha

começado com morfina ou hidromorfona, níveis sanguíneos constantes podem ser alcançados dentro de 24 horas, atingindo valores tão altos quanto por infusão endovenosa, mesmo em pacientes hipotensos²⁰.

Na maioria dos casos será necessário fazer ajustes na dose até que seja alcançado um controle adequado da dor com o mínimo de toxicidade. O aumento médio diário da dose inicial de narcóticos (morfina e hidromorfona) foi de $2,4 \pm 1,6\%$, segundo Bruera³³.

Quando são necessárias doses muito altas de narcóticos ou volumes muito baixos de infusão (necessidade por muitos dias) é preferível usar hidromorfona, que é seis vezes mais solúvel que a morfina e cerca de sete vezes mais potente. Assim, basta 1 mg de hidromorfona para atingir a potência analgesia de 7 mg de morfina³⁴.

Não só opióides têm sido utilizadas com sucesso por ISCC, mas outras drogas como as listadas na Tabela II também foram utilizadas só ou em associação. Muitas vezes associações de drogas são necessárias para tratamento e profilaxia dos efeitos indesejáveis dos narcóticos, principalmente náuseas e vômitos. Tais associações podem apresentar problemas de compatibilidade física com precipitações. Na Inglaterra, a heroína é rotineiramente misturada com antieméticos tipo haloperidol, metoclopramida, levomepromazina, ciclizina e escopolamina, sem problemas de compatibilidade³⁴. Gupta demonstrou que o haloperidol, 1 mg.ml⁻¹ diluído em dextrose a 5%, permanece estável por 38 dias a 24°C³⁵. Atualmente, em muitos hospitais, dextrose a 5% é usada como diluente para todas as infusões subcutâneas com raros casos de precipitação e sem aumento de reações de pele³⁴.

Tabela II - Lista de drogas usadas por infusão subcutânea

1. Atropina
2. Calcitonina
3. Ciclizina
4. Dexametasona
5. Haloperidol
6. Heparina
7. Hidromorfona
8. Hidroxizina
9. Metotrineprazina
10. Metoclopramida
11. Midazolam
12. Morfina
13. Fenobarbital
14. Escopolamina
15. Fentanil
16. Hialuronidase

Sempre que necessário, foi obtido controle adequado da dor por aumento freqüente das doses,

mostrando que a tolerância não é problema clínico relevante na ISCC^{1,33}. As doses diárias de hidromorfona podem variar de 40 a 4.024 mg mostrando claramente que a faixa terapêutica dos narcóticos é enorme, conforme as variações individuais de resposta³⁴.

Métodos para infusão

Uma vez que o paciente tenha sido considerado apto para ISCC de narcóticos, e droga e dose tenham sido escolhidas, o local de injeção selecionado e, de preferência, o da região abdominal ou infraclavicular, evitando-se o uso do tecido subcutâneo das mamas. Aquelas áreas são providas de bastante tecido subcutâneo, são confortáveis e permitem a visão, pelo paciente, do local da infusão.

A seguir o local deve ser desinfetado com solução iodada a base de polivinilpirrolidona. Uma agulha tipo "butterfly" de calibre 25 ou 27 ou, ainda, uma pequena cânula de Teflon é inserida sob a pele em um ângulo de 30 a 45 graus e fixada com um adesivo não alérgico, tipo micropore.

Uma torneira de três vias pode ser conectada para administração de doses adicionais de narcóticos, esteróides ou de metoclopramida quando necessário³⁵.

Os sistemas de infusão disponíveis no mercado apresentam graus variados de complexidade, desde simples infusores descartáveis, com velocidade de fluxo fixo (Travenol infusor 2c1070), passando por bombas propulsoras de seringas alimentadas a bateria (Autosyringe, Medis Infusat) ou por mecanismo tipo mola de relógio (B. Braun Perfusor M) com velocidades reguláveis; também bombas sofisticadas dotadas de microprocessadores para programação de velocidade de fluxo, doses adicionais, intervalos pré-fixados, e alarmes para várias eventualidades.

Os critérios para escolha do dispositivo para infusão devem levar em conta:

1. custo (inclusive de acessórios)
2. portabilidade (peso e tamanho)
3. simplicidade (necessidade de pessoal especializado)
4. programabilidade (necessidade de fixar variáveis)
5. segurança e alarmes
6. auto-administração de doses
7. manutenção (simplicidade, peças de reposição)

Um método especial de infusão é a hipodermóclise, indicada quando, junto com a analgesia, for necessário fazer hidratação do paciente. É possível, com a adição de hialuronidase na dose de 600 unidades por litro, infundir de 20 a 80 ml por hora de solução

glicofisiológica 1:3³⁷. O método foi usado por Bruera, com excelente controle da dor e hidratação sem queixas no local da infusão³⁸.

Indicações e contra-indicações

- Indicações

- 1- náuseas ou vômitos persistentes provocados pelos narcóticos ou devido a outras causas
- 2- disfagia leve
- 3- estados demenciais
- 4- pacientes muito fracos
- 5- doses muito altas (necessidade de um número muito grande de comprimidos)
- 6- evitar efeito bolo ("bollus effect")
- 7- ineficácia da administração oral ou espinal
- 8- estase gástrica
- 9- conforto (injeções repetidas)

- Contra-indicações

Praticamente a única contra-indicação relativa é a insuficiência renal, por permitir aumento de metabólitos passíveis de causar intoxicação. Precauções devem ser tomadas quanto à interação de drogas, principalmente com benzodiazepínicos, antidepressivos, rifampicina e outras.

RESULTADOS

Os resultados observados por diversos autores estão resumidos na Tabela III. Os trabalhos nem sempre descreveram os tipos de pacientes, assim como a metodologia usada para avaliação dos sinais e sintomas. Os opióides utilizados também variaram conforme os autores estudados.

Tabela III - Resultados de diversos autores com o uso da administração subcutânea de opióides

Sinais -Sintomas	Percentual	Referências
Boa anestesia	70-100%	1,14,39-44
Sedação	6-80%	1,39,40,42,44
Confusão	3-12%	1,39,44
Depressão respiratória	1-2%	1,43
Vômitos	4-10%	14,39,40,44
Náuseas	12-20%	39,40,44
Constipação	12-100%	39,40,42,44
Sudorese	26-62%	39,40
Boca seca	32-78%	39,40
Agitação	20%	40
Prurido	3-17%	39,40,44
Retenção urinária	3%	44
Reações locais	6-31%	1,39,40,42,43,44

O perceptual m imo de boa analgesia foi de 70%.

A depressão respiratória foi observada em 1 a 2% dos pacientes, sendo facilmente revertida com a suspensão da administra o do opioide. V mitos foram observados em um máximo de 10% dos pacientes. Constipa o intestinal, segundo o autor estudado, esteve presente em 12,5 a 100% dos pacientes. Prurido foi o sintoma apresentados por um mínimo de 3,1% e um máximo de 17,5% dos pacientes. Reten o urinária foi observada em 3,1 % dos pacientes. Rea oes locais (hemorragia, infusão, rubor, edema) variaram entre 6 e 31,2% dos pacientes, dependentes em grande parte das drogas usadas e de suas características físico-químicas.

Os níveis plasmáticos de morfina, após infusão contínua endovenosa ou subcutânea em uma mesma dose horária, não diferiram significativamente.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Muitos autores têm demonstrado que, apesar de a administra o regular intermitente da infusão contínua venosa serem seguras e eficazes^{3, 46}, muitos pacientes continuam a receber doses de narcóticos quando necessário (PRN)⁴⁵.

As razões citadas para o pouco uso da terapia regular com narcóticos por via parenteral são o temor por parte dos médicos quanto   sobredose narcótica, tolerância, vício, complica oes associadas com a presença de cateteres intravenosos por longos períodos de tempo, necessidade de freqüentes verifica oes do estado da infusão, necessidade de bombas de infusão, e/ou ausência de veias perif ricas⁴⁶⁻⁵².

Embora pesquisas adicionais sejam necessárias para melhor definir a farmacocinética e os efeitos clínicos das drogas administradas por ISCC, a maioria dos autores conclui ser técnica segura e eficaz para o manejo da dor do câncer ou de outras origens, em pacientes internados ou não, devendo ser considerada como de 1  escolha quando   necessária uma via parenteral. O fen meno da tolerância, mesmo com inje oes intermitentes, não   comum, sendo contornado por altas doses que podem ser administradas inclusive em pacientes ambulatoriais⁴².

A maioria dos autores preconiza a substitui o freqüente do local de inje o a cada 2 dias e a adi o de hidrocortisona 50 a 100 mg, em cada seringa, para diminuir as rea oes inflamatórias locais^{1,39,40,42,44}.

Foi demonstrado ser mínimo o risco de abuso de narcóticos por pacientes com câncer em trabalhos que examinaram o problema^{53,54}.

A ativa o constante e regular dos receptores opioides não tem determinado fen meno de toler ncia⁵⁵. A resposta analgesia insuficiente seria conseqüente, na maioria das vezes, a uma estimula o nociceptiva ou a uma síndrome dolorosa não sensível aos opioides e ao desenvolvimento de toler ncia³⁰.

Os insucessos com essa técnica são os mesmos da administra o sist mica de opioides, por qualquer via. As dores de origem neuropática (síndromes de deafferencia o) são as mais refratárias, com um  ndice de insucesso de 20,5% quando comparadas com as de outras origens 12,5%³⁹. Da mesma forma pacientes com dor ocasionada por movimentos (metástases ósseas da coluna ou da articula o coxo-femoral) não respondem bem aos opioides⁵⁶.

O uso de ISCC oferece resultados equianalg sicos quando comparados com a administra o venosa, com maior conforto e menor toxicidade potencial³⁸. Também permite, com segurança, tratamento a domicílio de pacientes que, sem este recurso, poderiam necessitar de hospitaliza o prolongada.

Em conclusão, considerados os ótimos resultados analgésicos obtidos e a baixa incidência de efeitos colaterais,   possível afirmar que a administra o subcutânea contínua (ISCC), embora não representando uma panacéia para todos os tipos de dor de origem cancerosa,   um método analgésico válido, econ mico, simples de execu o e agradável ao paciente, quando a via oral não possa ser mais usada, devendo ser, nestes casos, a primeira escolha para pacientes que necessitam de analgesia parenteral.

DA POIAN S H , CARACENI A - Administra o subcutânea de opioides.

Unitermos: ANALGESIA: subcutânea; HIPNOANALG SICOS

REFERÊNCIAS

1. Bruera E, Brenneis C, Michaud M - Use of the subcutaneous route for the administration of narcotics in patients with cancer pain. *Cancer* 1988; 62: 407-411.
2. Foley K - The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1934; 313:84-95.
3. Beaver W - Managements of cancer pain with parenteral medication. *JAMA* 1980; 244:2653-2657.
4. Coyle N, Adelhardt J, Foley K M - Changing patterns in pain, drug use and routes of administration in the advanced cancer patient. *Pain* 1987; 34: S339.
5. Brenizer A G - Scopolamine-morphine-cocaine anaesthesia in surgery. *New York Journal of Medicine* 1915; 101: 1215-1218.
6. Russel P S B - Analgesia interterminal malignant disease. *Br Med J* 1979; 1:1561.

7. Dickson R, Russel P S B - Continuous subcutaneous analgesia for terminal care at home. *Lancet* 1982; 1:165.
8. Campbell C, Mason J B, Weiler J M - Continuous subcutaneous infusion of morphine for the pain of terminal malignancy. *Ann Int Med* 1983; 98:51.
9. Wright B, Callan K - Slow drug infusions using a portable syringe driver. *Br Med J* 1979; 2:582.
10. Coyle N, Mauskop A, Maggard J - Continuous, subcutaneous infusion of opioids in cancer patients with pain. *Oncol Nursing Forum* 1986; 12:52-57.
11. Bruera E, Chadwick S, Balovsky R - Continuous subcutaneous infusion of narcotics using a portable disposable pump. *J Pall Care* 1985; 1:45-47.
12. Miser A, Davis D, Hughes C - Continuous subcutaneous infusion of morphine in children with cancer. *Amer J Dis Child* 1983; 137:383-385.
13. Bruera E, Brenneis C, Michaud M - Continuous infusion of narcotics using a disposable device in patients with advanced cancer. *Cancer Treatment Rep* 1987;71:635-637.
14. Hutchinson H, Leedham G D, Knight A M - Continuous subcutaneous analgesia and antiemetics in domiciliary terminal care. *Lancet* 1981; 2:1279 (letter).
15. Sheeham A and Saverbier G - Continuous subcutaneous infusion of morphine. *Oncol Nurs Forum* 1986; 13:92-93.
16. Jones V and Hanke G - New portable infusion pump for prolonged subcutaneous administration of opioid analgesics in patients with advanced cancer. *Brit Med J* 1986; 1:1496.
17. Guyton A C, Goodman L S - *Tratado de Fisiologia Médica*. (7ª ed.) Rio de Janeiro: Editora Guanabara 1989:187.
18. Rogers H J - *A textbook of clinical pharmacology*. London: Hodder and Stoughton 1981; 58-59.
19. Ballard B E - Biopharmaceutical considerations in subcutaneous and intramuscular drug administration. *P Pharm Sci* 1968; 57:357-378.
20. Evans E F - Blood flow in muscle groups and drug absorption. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17:44-47.
21. Gilman A G, Goodman L S - *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. (6ª ed.) New York: Macmillan 1980:1-20.
22. Marks R, Schad E - Undertreatment of medical in patients with narcotic analgesics. *Ann Int Med* 1973; 78:173-181.
23. Walsh T D - Oral morphine in chronic cancer pain. *Pain* 1984; 18:1.
24. Yaksh T L - Sinal opiate analgesia: characteristics and principles of action. *Pain* 1981; 11:293.
25. Payne Rand Foley K - Advances in the management of cancer pain. *Ca Treat Rep* 1984; 68:173-183.
26. Twycross R, Lacks S - *Symptom control for advanced cancer: pain relief*. London: Pitman 1984.
27. Stimmer B - Pain, Analgesia and addiction, an approach to the pharmacologic management of pain. *Clin J Pain* 1985; 1:14-22.
28. Twycross R, Lack S - *The continuing care of terminal cancer patients*. Oxford: Pergamon Press 1980.
29. Angell M - The quality of mercy. *N Engl J Med* 1982; 306: 98-99.
30. Waldman C S, Eason J R, Ramboul E - Serum morphine levels. A comparison between continuous subcutaneous infusion in postoperative patients, *Anesthesia* 1984; 39:768.
31. Szeto H H, Inturrisi C E, Houde R - Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine, in patients with renal failure or cancer. *Ann Intern Med* 1977; 86: 738-740.
32. Kaiko R F, Foley K M, Grabinski P Y - Central venous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann Neurol* 1983; 13:180-118.
33. Bruera E - *Subcutaneous administration of opioid in the management of cancer pain*. *Advanced in pain research and therapy*. New York: Raven Press Ltd. 1990; 16:203-218.
34. Storey P, Hill H H, St Louis R H - Subcutaneous infusions for control of cancer symptoms. *Journal of Pain and Symptom Management* 1990; 5(1):33-41.
35. Gupta V D - Stability of haloperidol in 5% dextrose injection. *Am J Hosp Pharm* 1982; 39:292-294.
36. Bruera E, MacDonald N, Brenneis C - Metoclopramide infusion with a disposable portable pump. *Ann Int Med J* 1986; 104:896 (letter).
37. Hayes H - Hypodermoclysis for symptom control in terminal care. *Can Fam Physiaan* 1985; 31:1253-1257.
38. Cross Cancer Institute - Continuous subcutaneous administration of narcotics for the treatment of cancer pain. Edmonton, Alberta, Canada.
39. Ventafrida V, Spoldi E, Caraceni A - Indicazione e limite della somministrazione continua di morfina per via sottocutanea. *Algos*, 1986; 3(N4): 323-40.
40. Ventafrida V, Spoldi E, Caraceni A - The importance of subcutaneous morphine administration for cancer pain control. *The Pain Clinic* 1988; 1:47-55.
41. Coyle N, Mauskop A, Maggard J - Continuous subcutaneous infusion of morphine for postoperative pain relief. *Anaesth Analg* 1985; 40: 1086-1092.
42. Kerr I G, Sone M, De Angelis C - Continuous narcotic infusion with patient-controlled analgesia for chronic cancer pain in outpatients. *Ann Intern Med* 1988; 108:554-557.
43. Swanson G, Smith J, Bulich R - Patient controlled analgesia for chronic cancer pain in the ambulatory setting: a report of 117 patients. *J Clin Oncol* 1989; 7(12):1903-1908.
44. Segato A, Valenti S, De Bianchi E - Somministrazione continua di morfina per via sottocutanea. XI Congresso Nazionale AISD. L'Aquila: Casa Editrice L'antologia 1988:181-185.
45. Bruera E, Brenneis C, Chadwick S - Changing pattern in the treatment of pain and other symptoms in advanced cancer patients. *World Cancer Congress (proceedings)* 1986; 3:3935.
46. Citron M, Johnston-Early A, Fossiek B - Safety and efficacy of continuous intravenous morphine for severe cancer pain. *Am J Med* 1984; 77:1 199-204.
47. Portenoy R, Moulin D E, Rogers A - Intravenous infusion of opioids for cancer pain. *Ca Treat Rep* 1986; 70:575-582.
48. Rutter P, Murphy F, Dudley H A F - Morphine controlled trial of methods of administration of postoperative pain relief. *Br Med J* 1980; 1:12-13.
49. Briggs G, Berman M, Suk L - Morphine: continuous intravenous infusion versus intramuscular injection for postoperative pain relief. *Gynecol Oncol* 1985; 22:288-293.
50. Church J - Continuous narcotic infusions for relief of postoperative pain. *Br Med J* 1979; 1: 977-979.
51. Miser A, Miser J, Clark B - Continuous intravenous infusion of morphine sulfate for control of severe pain in children with terminal malignancy. *J Pediatr* 1980; 5: 930-932.
52. Portenoy R - Continuous infusion of opioids drugs in the treatment of cancer pain: guidelines for use. *J Pain Symptom Control* 1986; 1:223-228.
53. Kanner R B - Use and abuse of narcotics analgesics in a cancer pain clinic, abstracted. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1980; 21:381.
54. Lack S A - Management of pain, abstracted. Abstracts of the ninth annual medical Symposium on successes in cancer management today. Boston 1977.
55. Yaksh T L. Spinal opiate analgesia: characteristics and principles of action. *Pain* 1981; 11:293.
56. Arnér S, Arnér B - Differential effect of epidural morphine in the treatment of cancer related pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29:32.