

## *Analgesia Obstétrica por via Subaracnóidea: Comparação entre Sufentanil Isolado ou Associado a Mini-Dose de Bupivacaína\**

Sérgio D Belzarena, TSA<sup>1</sup>

Belzarena SD - A Comparison between Intrathecal Sufentanil and a combination of Sufentanil and Mini-Dose of Bupivacaine for Labor Analgesia

*Background and objectives - Intrathecal opioids can provide labor analgesia. The aim of this study was to evaluate whether a single dose of intrathecally administered sufentanil provides adequate pain relief during labor and delivery compared to a combination of the same dose of sufentanil and a small dose of bupivacaine.*

*Methods - One hundred parturients requesting labor analgesia received an intrathecal injection of either 15 µg of sufentanil (Group A, n=50) or a combination of 15 µg of sufentanil with 2 mg of bupivacaine (Group B, n=50). Time to onset and duration of analgesia were evaluated in minutes. The effectiveness of analgesia was evaluated using a visual analog scale. Heart rate, respiratory rate and blood pressure were recorded. The incidence of nausea, vomiting, pruritus and somnolence was assessed. Neonates were evaluated by means of Apgar score and measurements of umbilical cord blood gases.*

*Results - Fast onset of analgesia was obtained in both groups (Group A- 2.5±1.1 min and Group B- 1.8±1.1 min, NS). Duration of pain relief was longer (Group A- 98±26 min and Group B- 156±41 min p < 0.001) and visual analog scores were lower with the combination of drugs. Pruritus of mild intensity was the main side-effect recorded. Neonates showed normal values in Apgar scores and umbilical blood gases.*

*Conclusions - The combination of 15 µg of sufentanil with 2 mg of bupivacaine provided effective and long-lasting analgesia, with few side-effects and no detrimental effects on the neonates. The technique requires further evaluation in other obstetrical settings so that its actual role in labor analgesia can be established.*

KEY WORDS - ANALGESICS, Opioids: sufentanil; ANESTHETIC TECHNIQUE: Spinal, Subarachnoid; PAIN: labor, delivery

Uso isolado de opióides por via espinhal para alívio da dor do parto é controverso. Os primeiros estudos, que avaliaram a administração de morfina peridural ou subaracnóidea não apresentaram resultados satisfatórios<sup>1,2</sup>.

\* Trabalho realizado na Santa Casa de Misericórdia de Santana do Livramento. Apresentado parcialmente no XL CBA em 1993 em Recife.

<sup>1</sup> Anestesiologista

Correspondência para Sérgio D Belzarena  
Rua José Américo Domingues nº 96  
97574-710 Livramento - RS

Apresentado em 07 de Fevereiro de 1995  
Aceito para publicação em 20 de Abril de 1995

© 1995, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Recentemente, o emprego de opióides lipofílicos (fentanil e sufentanil) renovou o interesse pelo método, devido às vantagens que estes fármacos oferecem, principalmente em relação ao rápido início das ações após injeção espinhal<sup>3-5</sup>.

Por outro lado, vários artigos publicados recentemente, mostraram que existe um agonismo do tipo aditivo ou sinérgico entre os opióides e anestésicos locais quando se administraram combinados. Isto sugere que pequenas doses das drogas mencionadas podem ter efeitos maiores quando associados comparado com a injeção isolada<sup>6,7</sup>.

No presente estudo foram avaliados os efeitos materno-fetais da administração de sufentanil subaracnóideo, isolado ou em combinação com uma mini-dose de anestésico local,

para analgesia do trabalho de parto.

## MÉTODO

Participaram do estudo cem pacientes de termo, com gestação normal e fetos em apresentação cefálica, que haviam solicitado previamente analgesia obstétrica. Todas deram seu consentimento por escrito. O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética do hospital. As gestantes tinham um ou mais partos anteriores por via vaginal e foram aleatoriamente divididas em dois grupos de cinquenta.

As pacientes foram encaminhadas ao centro obstétrico quando a dilatação do colo uterino era de 5 a 6 cm. Ao chegar ao centro obstétrico, foi instalado o cardioscópio, foram feitas as medidas iniciais de FR, FC e PA, colocado um cateter de teflon nº 18 e iniciada a infusão de 500 ml de Ringer-L. A saturação da hemoglobina foi monitorizada com oxímetro de pulso e foi administrado O<sub>2</sub> através de máscara quando a saturação era igual ou inferior a 96%. A seguir, foi realizada punção lombar na posição sentada, nos espaços L3-4 ou L4-5, com agulha calibre 26 ou 27 inserida através de introdutor calibre 20. Em cinquenta pacientes (Grupo A) foram injetados 15 µg (2 ml) de sufentanil sem preservativo e 0,4 ml de solução salina estéril. As outras cinquenta gestantes (Grupo B) receberam a mesma dose de sufentanil combinada com de 2 mg (0,4 ml) de bupivacaína hiperbárica.

Quando a analgesia fosse insuficiente a complementação seria feita com: 1) analgesia peridural continua com bupivacaína se não houvesse alívio nos primeiros 30 minutos e a progressão do trabalho de parto estivesse no 1º período; 2) analgesia subaracnóidea com bupivacaína se a paciente estivesse no período expulsivo; 3) bloqueio pe-rineal com lidocaína feito pelo obstetra nos casos de queixa de dor no teste feito antes da episiotomia.

Foi considerado tempo zero o momento em que foi realizada a injeção subaracnóidea. Após a administração da solução foram feitas as seguintes avaliações: 1) Tempo até o início da analgesia (referido pela paciente); 2) Tempo até

alívio completo da dor (valor 0 na escala utilizada); 3) Duração da analgesia e/ou necessidade de complementação; 4) Efeitos adversos. A intensidade da dor foi medida antes da injeção e aos 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, e 180 minutos seguintes com uma escala visual de 10 cm. Nos mesmos períodos foram registrados FR, FC, PA e força muscular de acordo com a escala de Bromage<sup>8</sup>. Os efeitos colaterais adversos foram anotados, registrando sua freqüência e intensidade. Foi solicitado das pacientes avaliação da qualidade da analgesia aos 30, 60 e 120 minutos após a injeção dos fármacos (excelente, boa, regular, ruim), e da satisfação com o método usado (muito satisfeita, pouco satisfeita, insatisfeita). Ao final do parto foi perguntado se repetiria esta técnica no futuro (sim ou não). A duração do 1º estágio do trabalho de parto (tempo após a administração da droga) e do período expulsivo foi anotado, assim como o tipo de parto: vaginal espontâneo, vaginal com auxílio de fórceps, ou cesárea.

Os neonatos foram avaliados usando o teste de Apgar e medindo os gases do sangue do cordão umbilical.

Os resultados demográficos e obstétricos foram submetidos a análise de variância ou ao teste de  $\chi^2$ . Os dados colhidos sobre a analgesia foram comparados com o teste "t" de Student (tempo para início e duração), Mann-Whitney (intensidade da dor) e teste de  $\chi^2$  (efeitos colaterais adversos). A avaliação da qualidade e satisfação com o método estão apresentados em forma descritiva. Valores de  $p < 0,05$  foram tomados como significativos.

## RESULTADOS

Os grupos não apresentaram diferenças estatísticas significantes em relação aos dados demográficos colhidos. A dilatação cervical uterina e a progressão posterior do trabalho de parto também foram semelhantes nos dois grupos. A maioria (79%) das pacientes tiveram parto vaginal. As indicações de cesareana foram alteração da freqüência cardíaca fetal em 5 casos (3

do grupo A e 2 do grupo B) e detenção da progressão fetal em 3 casos do grupo B (Tabela I).

Tabela I - Dados demográficos e obstétricos\*

	Grupo A	Grupo B
Idade (anos)	24 ± 3	26 ± 4
Altura (cm)	160 ± 9	158 ± 10
Peso (kg)	78 ± 12	75 ± 14
Estado físico (Nº de pacientes)		
ASA 1	39	41
ASA 2	11	09
Gestação (Semanas)	39 ± 1,2	39 ± 1,4
Dilatação Cervical (cm)	6 ± 1,1	6 ± 0,8
Duração		
1º Período **	63 ± 31	71 ± 36
2º Período	44 ± 17	49 ± 19
Tipo de Parto (Nº Pacientes)		
Vaginal Espontâneo	41	38
Vaginal com Fórceps	06	08
Cesariana	03	04

\* Dados apresentados como Média ± DP

\*\* Tempo transcorrido até a dilatação completa do colo do útero

Não há diferença estatística entre os grupos

O início da analgesia foi rápido, obtendo a maioria das pacientes alívio completo da dor, de acordo com a própria avaliação subjetiva e dos registros de intensidade da dor. Não houve necessidade de complementação analgésica no 1º período. Em 4 pacientes do grupo A foi necessária uma 2ª injeção subaracnóidea e a necessidade de infiltração perineal foi significativamente superior nas pacientes que só receberam sufentanil. A duração da analgesia aumentou significativamente quando se usou a combinação de opióide e anestésico local (Tabela II). As medidas de intensidade da dor foram semelhantes até os 60 minutos e estatisticamente diferentes aos 90 e 120 minutos, com valores inferiores no grupo B. Houve diminuição significativa comparando os registros obtidos antes e depois da administração das drogas. Esta diferença, com valor de  $p < 0,001$  foi mantida até o fim do estudo (Figura 1).

Tabela II - Características da analgesia\*

	Grupo A	Grupo B
Início da Analgesia (min)	2,5 ± 1,1	1,8 ± 1,1
Tempo de Zero na escala (min) #	5,5 ± 2,0	5,0 ± 1,5
Avaliação da E.V.A. (nº de Pac.)	34 (68%)	47 (94%)
Duração da Analgesia (min)	98 ± 26	156 ± 41##
Analgesia Insuficiente (nº de Pac.)		
Peridural contínua	0	0
Bupivacaína subaracnóidea	04 (08%)	0
Infiltração perineal ##	43 (86%)	24 (48%)

\* Dados apresentados como Média ± DP e número e porcentagem de pacientes em cada grupo

#Tempo decorrido até analgesia absoluta

##  $p < 0,001$

E.V.A = Escala Visual Analógica

Prurido ocorreu em 85% das pacientes,

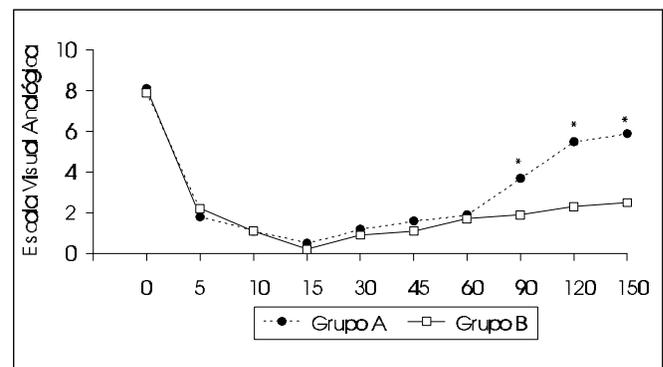


Fig 1 - Intensidade da dor

Dados apresentados como média

\*  $p < 0,01$

sendo o principal efeito colateral adverso anotado, geralmente de intensidade leve ou moderada. Tonturas ocorreram após a injeção subaracnóidea com intensidade moderada e duração curta de até 10 minutos. Sonolência, náusea e vômito ocorreram em poucas pacientes sem diferenças entre os grupos (Tabela III). Não foi detectada redução da força muscular em nenhuma gestante. Não houve casos de cefaléia pós-punção subaracnóidea.

A satisfação das pacientes com o método analgésico empregado assim como sua avaliação subjetiva da qualidade mostraram valores positivos sem diferença estatística (Figura 2 e 3).

Tabela III - Efeitos colaterais adversos\*

	Grupo A	Grupo B
Prurido:		
ausente	7	8
leve	22	26
moderado	14	12
intenso	5	4
Tonturas	12	15
Náuseas	14	11
Vômitos	8	8
Depressão Respiratória #	0	0
Sonolência	11	9
Hipotensão	4	7
Bradycardia	0	1

\* Dados apresentados como número e porcentagem de pacientes em cada grupo  
# FR igual ou menor que 10 CPM

Os registros dos valores obtidos no teste

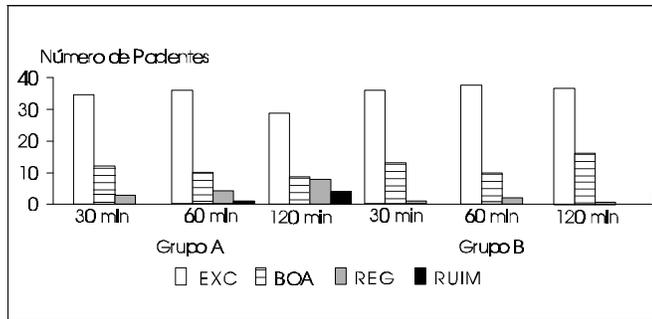


Fig 2 - Qualidade da analgesia  
EXC - Excelente  
REG - Regular  
p<0,01 aos 120 minutos

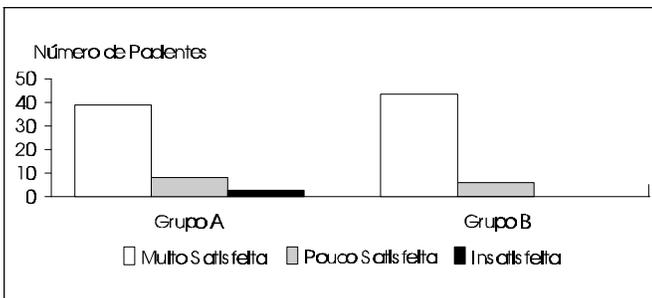


Fig 3 - Satisfação com o método  
Repetiria o Procedimento? Sim Não  
Grupo A 90% 10%  
Grupo B 96% 04%

de Apgar e as medidas de gases do sangue do cordão umbilical, foram semelhantes nos dois grupos e os valores ficaram dentro dos parâmetros normais (Tabela IV).

Tabela IV - Avaliação Neonatal\*

	Grupo A	Grupo B
Valor do Teste de Apgar#		
1º Minuto -até 7	3	4
8 ou mais	44	42
5º Minuto - até 7	1	1
8 ou mais	46	45

Medidas dos Gases no Sangue do Cordão Umbilical\*

Veia Umbilical:

pH	7,31 ± 0,01	7,32 ± 0,01
BE (mEq/L)	-1,8 ± 0,3	-1,9 ± 0,3
PO <sub>2</sub> (mmHg)	31,2 ± 0,8	30,8 ± 0,7
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	46,8 ± 1,8	47,1 ± 2,2

Artéria umbilical:

pH	7,24 ± 0,01	7,25 ± 0,01
BE (mEq/L)	-2,5 ± 0,7	-2,3 ± 0,8
PO <sub>2</sub> (mmHg)	21,6 ± 1,8	22,1 ± 2,1
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	56,9 ± 2,6	58,4 ± 2,4

\* Dados apresentados como média±DP e numero e porcentagem de pacientes em cada grupo  
Teste de Apgar, Grupo A - n=47, Grupo B - n=46  
Medida dos gases do cordão umbilical Grupo A - n=28 Grupo B - n=31  
# Neonatos nascidos de parto vaginal espontâneo ou com auxílio de fórceps

DISCUSSÃO

No início da década de 80 surgiu o conceito de analgesia espinal seletiva<sup>9</sup>, referindo que os opióides administrados por via espinal produziam alívio da dor sem os efeitos indesejáveis (bloqueio motor, alterações hemodinâmicas) causados pelos anestésicos locais, que eram as únicas drogas empregadas clinicamente. Este fato foi considerado ideal para tratar a dor durante o trabalho de parto, porque nesta situação é desejável analgesia sem efeitos concomitantes. Os estudos iniciais<sup>1,2</sup>, no entanto, foram decepcionantes devido a escolha do

opióide (morfina) que tem uma demora importante para começar sua ação. Esta latência de 90-120 minutos para obter analgesia fez com que seu uso fosse abandonado mesmo com a demonstração de que após seu estabelecimento o efeito era prolongado<sup>2</sup>. As doses variaram de 0,5 a 2 mg de morfina, e o relato de um caso de apneia 7 horas depois da injeção subaracnóidea e 1 hora depois do parto após uso de 1 mg de morfina<sup>10</sup>, também contribuiu para desacreditar a técnica. Tentativas de minimizar este problema, associando opióides lipofílicos de rápido início de ação (fentanil ou sufentanil) com doses menores de morfina (0,2-0,25 mg) produziram resultados controversos<sup>4,11,12</sup>. Por isso, os opióides inicialmente foram utilizados em combinação com anestésicos locais, o que permitiu diminuir as doses e melhorar a qualidade da analgesia sem aumentar os efeitos colaterais, embora algumas pacientes ainda apresentassem alterações hemodinâmicas ou do tônus muscular<sup>13,14</sup>.

Sufentanil, opióide lipofílico muito potente<sup>15</sup> foi estudado em forma isolada para alívio da dor do parto, por via peridural<sup>3</sup> ou subaracnóidea, onde apresentou melhores resultados<sup>5,16</sup>. Estes estudos preliminares tiveram como base diferenças detectadas entre o sufentanil e outros opióides a partir de estudos em animais e com nervos isolados, que mostraram que pode ter ações que são independentes da sua interação com os receptores de opióide<sup>17-19</sup>.

O presente estudo mostra que o sufentanil administrado por via subaracnóidea em forma isolada ou em combinação com uma pequena dose de bupivacaína produziu alívio da dor do parto de boa qualidade em uma amostra selecionada de gestantes. Os resultados obtidos demonstram que a associação de opióide com anestésico local melhora a qualidade da analgesia, aumentando significativamente a duração do efeito. Estes dados sugerem fortemente uma interação agonista entre sufentanil e bupivacaína que pode ser aditiva ou sinérgica. Embora este estudo não esclarece o tipo de agonismo, o

conjunto dos resultados é favorável a administração conjunta das drogas.

A demonstração da eficácia da administração isolada de sufentanil subaracnóideo para analgesia obstétrica foi relatada por vários autores<sup>5,10</sup>, apesar de que há dúvidas sobre qual é a dose ideal, que estaria entre 7,5-15 µg. Como devido a suas características farmacocinéticas<sup>21</sup> seu tempo de permanência no espaço subaracnóideo é curto (em torno de 1 hora) sua duração de ação foi considerada insuficiente para este tipo de paciente. Por isso, diversos fármacos tem sido combinados ao sufentanil para aumentar o tempo de analgesia. Estudos que usaram epinefrina<sup>22</sup> não tiveram resultados positivos. Quando a associação foi realizada com morfina<sup>12,23</sup> o aumento do tempo de alívio da dor foi acompanhado por significativo aumento dos efeitos indesejáveis como prurido, náusea e vômito, que em alguns casos ocorreram tardiamente, requerendo tratamento com antagonistas de opióide. Isto levou os autores referidos não recomendarem esta associação.

Os dados colhidos neste estudo sustentam que a combinação de anestésico local e opióide é eficaz para aumentar a duração da analgesia sem aumento concomitante dos efeitos colaterais adversos. Semelhante com outros autores não houve alteração do tônus muscular. Não foram detectadas alterações hemodinâmicas, relatadas em um estudo<sup>20</sup> e negadas em outros<sup>5,22,23</sup>, por isso considerando também o número de pacientes que avaliamos podemos afirmar que o sufentanil oferece segurança neste aspecto.

A grande maioria das gestantes teve parto por via vaginal sem necessidade de suplementação analgésica por via espinhal porém quando o sufentanil foi injetado isolado a complementação perineal foi requerida por um número significativamente elevado de pacientes. Estes dados, que também atestam a superioridade da combinação de drogas, devem ser relacionados com o tipo de gestante estudada, lembrando que se trata de uma população muito selecionada, que tinha um ou mais partos ante-

riores por via vaginal e se encontravam na fase acelerada do 1º estágio do trabalho de parto, com dilatação cervical uterina em torno de 6 cm. Esta pode ser a causa da alta incidência de partos vaginais em nosso estudo sem suplementação quando se compara com outros autores que incluíram na sua casuística elevado número de primigestas e/ou iniciaram a analgesia muito precocemente<sup>5,15,20,22-24</sup>.

Por isso é importante que outros estudos sejam realizados avaliando primigestas ou múltiparas no início do trabalho de parto com dilatação cervical uterina menor.

Não houve efeitos neonatais indesejáveis que pudessem ser atribuídos a injeção subaracnóidea de sufentanil, fato que concorda com os achados de outros autores<sup>5,16,22,23</sup>. Em dois estudos<sup>20,24</sup> foram detectadas alterações transitórias da frequência cardíaca fetal sem conseqüências nos testes neonatais realizados. Neste estudo a monitorização fetal foi feita pelas obstetras das pacientes e não houve relação aparente com os 5 casos em que foi necessária o término do parto mediante cesárea. Estes neonatos tinham outras causas que poderiam originar esta alteração: circular ou nó do cordão em 4 casos e em 1 caso calcificação e alteração na inserção da placenta.

Em conclusão, em gestantes com parto vaginal prévio e em trabalho de parto ativo, a administração por via subaracnóidea de uma injeção única de 15 µg de sufentanil em combinação com 2 mg de bupivacaína produz alívio da dor de boa qualidade, com duração adequada e mínimos efeitos colaterais adversos, sem afetar os neonatos. A satisfação das gestantes com a técnica é elevada. A associação entre o opióide e o anestésico local foi superior quando comparado ao sufentanil isolado e isto sugere que há um efeito agonista entre as drogas. Sufentanil associado com bupivacaína devem ser avaliados em outras populações de gestantes para determinar sua posição entre as técnicas de analgesia obstétrica.

## RESUMO

Belzarena SD - Analgesia Obstétrica por via Subaracnóidea: Comparação entre Sufentanil Isolado ou Associado a Mini-Dose de Bupivacaína

*Justificativa e objetivos - Opióides administrados por via espinhal podem produzir analgesia obstétrica. O objetivo deste estudo foi avaliar se a administração subaracnóidea de dose única de sufentanil é eficaz no alívio da dor do parto, comparando-a com a associação entre a mesma dose de sufentanil e mini-dose de bupivacaína.*

*Método - Cem pacientes que solicitaram analgesia obstétrica receberam por via subaracnóidea 15 µg de sufentanil (Grupo A, n=50) ou 15 µg de sufentanil associado a 2 mg de bupivacaína (Grupo B, n=50). Foram registrados o tempo de início e duração da analgesia, cuja qualidade foi avaliada com uma escala visual. Frequências cardíaca e respiratória e pressão arterial foram anotadas assim como a incidência de náusea, vômito, prurido e sonolência. Os neonatos foram avaliados com o teste de Apgar e medidas dos gases do sangue do cordão umbilical.*

*Resultados - A analgesia teve início rápido (Grupo A 2,5±1,1 min e Grupo B 1,8±1,1 min, NS). A duração foi significativamente prolongada quando se administrou a associação de sufentanil e bupivacaína (Grupo A 98±26 min e Grupo B 156±41 min, p < 0,001). Prurido de média intensidade foi o principal efeito adverso registrado. Os valores do teste de Apgar e as medidas dos gases umbilicais apresentaram valores normais.*

*Conclusão - A associação de 15 µg de sufentanil com 2 mg de bupivacaína produziu analgesia de longa duração e excelente qualidade numa população obstétrica selecionada. Os efeitos adversos foram poucos e sem efeitos deletérios sobre os neonatos. Estes resultados requerem nova avaliação em outras gestantes para estabelecer seu correto lugar no controle da dor do trabalho de parto.*

UNITERMOS - ANALGÉSICOS: sufentanil;  
DOR: parto; TÉCNICA ANESTÉSICA:  
Regional: subaracnóidea

## RESUMEN

Belzarena SD - Analgesia Obstetrica por

via Subaracnoidea: Comparacion entre  
Sufentanil Solo o Asociado a Mini-Dosis  
de Bupivacaína

*Justificativa y objetivos - Los opioides espinales pueden producir analgesia del dolor del parto. Fue evaluado si la administración subaracnoidea de una dosis única de sufentanil produce analgesia obstétrica de buena calidad, comparándola con una asociación de la misma cantidad de sufentanil y una pequeña dosis de bupivacaína.*

*Método - Cien pacientes que solicitaron analgesia obstétrica recibieron, por vía subaracnoidea, 15 µg de sufentanil (Grupo A, N=50) o una asociación de 15 µg de sufentanil con 2 mg de bupivacaína (Grupo B, N=50). Fueron registrados el tiempo para inicio y duración de la analgesia, cuya calidad fue evaluada con una escala visual. Frecuencia cardíaca y respiratoria y presión arterial fueron anotadas, así como la incidencia de náusea, vómito, somnolencia y prurito. Los neonatos se evaluaron con el test de Apgar y con medida de los gases del cordón umbilical.*

*Resultados - Analgesia de rápido inicio (Grupo A 2,5±1,1 min y Grupo B 1,8±1,1 min NS). La duración fue significativamente prolongada cuando se administró la asociación de sufentanil y bupivacaína (Grupo A 98±26 min. y Grupo B 156±41 min, p < 0,001). Prurito de intensidad media fue el principal efecto secundario registrado. Los valores del test de Apgar y las medidas de gases del cordón umbilical mostraron valores normales.*

*Conclusión - La asociación de 15 µg de sufentanil y 2 mg de bupivacaína produjo analgesia de larga duración y buena calidad en una población obstétrica seleccionada. Los efectos colaterales fueron escasos y sin efectos deletéreos sobre los neonatos. Estos resultados requieren mayor evaluación en otras gestantes para establecer su correcto lugar en la terapia del dolor del parto.*

## REFERÊNCIAS

01. Husemeyer RP, O'Connor MC, Davenport HT -

- Failure of epidural morphine to relieve pain in labour. *Anaesthesia*, 1980; 35: 161-3.
02. Abboud TK, Shnider SM, Dailey PA et al - Intrathecal administration of hyperbaric morphine for the relief of pain in labour. *Br J Anaesth*, 1984; 56: 1351-60.
03. Steinberg RB, Powell G, Hu X, Dunn SM - Epidural sufentanil for labor analgesia and delivery. *Reg Anesth*, 1989; 14: 225-8.
04. Leighton BL, DeSimone ChA, Norris M et al - Intrathecal narcotics for labor revisited: the combination of fentanyl and morphine intrathecally provides rapid onset and profound, prolonged analgesia. *Anesth Analg*, 1989; 71: 122-5.
05. Camman WR, Denney RA, Holby ED, Datta S - A comparison of intrathecal, epidural and intravenous sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology*, 1992; 77: 884-7.
06. Akerman B, Arwestrom E, Post C - Local anesthetics potentiate spinal morphine antinociception. *Anesth Analg*, 1988; 67: 943-948.
07. Solomon RE, Gebhart GF - Synergistic antinociceptive interaction among drugs administered to the spinal cord. *Anesth Analg*, 1994; 78: 1164-72.
08. Bromage PR - A comparison of the hydrochloride carbon dioxide salt of lidocaine and prilocaine in epidural anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1965; 16: 55-69.
09. Cousins MF, Mather LE - Intrathecal and epidural administrations of opioids. *Anesthesiology*, 1984; 61: 276-310.
10. Abouleish E - Apnoea associated with the intrathecal administration of morphine in obstetrics. A case report. *Br J Anaesth*, 1988; 60: 592-4.
11. Caldwell LE, Rosen MA, Shnider SM - Subarachnoid morphine and fentanyl for labor analgesia. Efficacy and side effects. *Reg Anesth*, 1994; 19: 2-8.
12. Arkoosh VA, Sharkey Jr SJ, Norris MC et al - Subarachnoid labor analgesia. Fentanyl and morphine versus sufentanil and morphine. *Reg Anesth*, 1994; 19: 243-6.
13. Vertommen JV, Vandermeulen E, Van Aken H et al - The effects of the addition of sufentanil to 0.125% bupivacaine on the quality of analgesia during labor and on the incidence of instrumental deliveries. *Anesthesiology*, 1991; 74: 809-14.
14. Cohen SE, Tan S, Albright GA, Halpern J - Epidural fentanyl/bupivacaine mixtures for obstetric Analgesia. *Anesthesiology*, 1987; 67: 403-7.
15. Monk JP, Beresford R, Ward A - Sufentanil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 1988; 36: 288-313.

16. Honet JE, Arkoosh VA, SJ, Norris MC et al - Comparison among intrathecal fentanyl, meperidine and sufentanil for labor analgesia. *Anesth Analg*, 1992; 75: 734-9.
17. Yaksh TL, Noueihed RY, Durant PAC - Studies of the pharmacology and pathology of intrathecally administered 4-anilinopiperidines analogues and morphine in the rat and cat. *Anesthesiology*, 1986; 64: 54-66.
18. Aoki M, Senami M, Kitahata LM, Collins JG - Spinal sufentanil effects on spinal pain-transmission neurons in cats. *Anesthesiology*, 1986; 64: 225-9.
19. Gissen AJ, Gugino LD, Datta S et al - Effects of fentanyl and sufentanil on peripheral mammalian nerves. *Anesth Analg*, 1987; 66: 1272-6.
20. Cohen SE, Cherry CM, Holbrook Jr RH et al - Intrathecal sufentanil for labor analgesia-Sensory changes, side-effects and fetal heart rate changes. *Anesth Analg*, 1993; 77: 1155-60.
21. Hansdottir V, Hedner T, Woestenborghs R et al - The CSF and plasma pharmacokinetics of sufentanil after intrathecal administration. *Anesthesiology*, 1991; 74: 264-9.
22. Camman WR, Mintzer BH, Denney RA, Datta S - Intrathecal sufentanil for labor analgesia. Effects of added epinephrine. *Anesthesiology*, 1993; 78: 870-4.
23. Grieco WM, Norris MC, Leighton BL et al - Intrathecal sufentanil labor analgesia: the effects of adding morphine or epinephrine. *Anesth Analg*, 1993; 77: 1149-54.
24. D'Angelo R, Anderson MT, Philip J et al - Intrathecal sufentanil compared to epidural bupivacaine for labor analgesia. *Anesthesiology*, 1994; 80: 1209-15.