

# Medicamentos adjuvantes para uso com anestesia intravenosa total à base de propofol

Lauren M. Hughes<sup>1†</sup>, Michael G. Irwin<sup>2</sup>, Claire C. Nestor<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Registrador Especialista em Anestesia, Beaumont Hospital, Irlanda

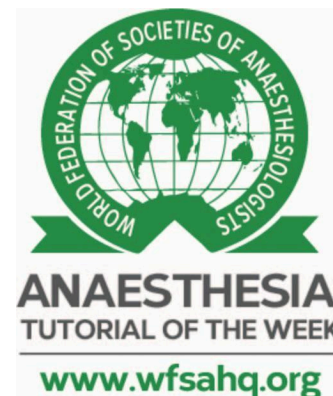
<sup>2</sup> Daniel CK Yu Professor de Anestesiologia, Departamento de Anestesiologia, Universidade de Hong Kong, Região Administrativa Especial de Hong Kong, China <sup>3</sup> Anestesista Consultor, Hospital Universitário de Tallaght, Irlanda

Editado por: Dr. Maytinee Lilaonitkul, Professor Assistente, Universidade da Califórnia, São Francisco, EUA

<sup>†</sup>E-mail do autor [correspondentehugheslauren23@gmail.com](mailto:correspondentehugheslauren23@gmail.com)

Publicado em 13 de agosto de 2024

DOI: 10.28923/atotw.529



## PONTOS-CHAVE

- O uso da anestesia intravenosa total (TIVA) está aumentando e tem demonstrado muitos benefícios potenciais.
- Os medicamentos analgésicos combinados com a TIVA à base de propofol podem reduzir bastante a dose necessária de propofol, proporcionando uma anestesia multimodal balanceada.
- A compreensão dos perfis farmacocinéticos dos opioides e dos agentes adjuvantes não opioides é essencial para a prática segura da TIVA.
- As concentrações-alvo do medicamento para infusões com controle de alvo dependem da magnitude do estímulo cirúrgico, das características do paciente e dos diferentes agentes adjuvantes usados.
- Vários agentes adjuvantes foram descritos e podem aumentar os anestésicos baseados em TIVA.

## INTRODUÇÃO

Embora o método mais comumente usado para a manutenção da anestesia continue sendo a inalação de um agente volátil, o uso da anestesia intravenosa total (AIVT) aumentou em uma auditoria recente da prática anestésica no Reino Unido. Isso demonstrou um aumento no uso da AIVT de 8% para 26% entre os anos de 2013 e 2021.<sup>1</sup> O estudo NAP5 do Reino Unido e da Irlanda destacou que muitos anestesistas não têm treinamento e formação adequados em AIVT.<sup>2</sup> Desde a publicação do NAP5 em 2015, continua a haver falta de treinamento e formação formais no uso da AIVT, de acordo com pesquisas internacionais.<sup>3</sup> Esses achados enfatizam a importância do treinamento e da formação na administração da AIVT com segurança e eficácia.

A TIVA à base de propofol tem sido amplamente utilizada na prática anestésica há muitos anos. Embora o propofol seja um agente hipnótico muito eficaz, ele é um analgésico ruim. Consequentemente, são necessárias doses muito grandes de propofol para proporcionar uma perda efetiva da resposta a estímulos nocivos.<sup>3</sup> Como resultado, um agente analgésico, que na maioria das vezes é um opioide, é usado junto com o propofol. Essa combinação proporciona anestesia cirúrgica e reduz a dose de propofol necessária.<sup>4</sup> A introdução do remifentanil, opioide de ação ultracurta, na prática em 1996 revolucionou a prática da AIVT, e ele continua sendo um dos analgésicos adjuvantes mais usados na anestesia à base de propofol devido ao seu perfil farmacocinético favorável.<sup>5</sup> No entanto, vários medicamentos diferentes à base de opioides e não opioides podem ser usados para anestesia cirúrgica.

Um teste on-line está disponível para educação médica contínua (CME) autodirigida. Estima-se que leve 1 hora para ser concluído. Registre o tempo gasto e informe-o ao seu órgão de credenciamento se desejar reivindicar pontos de CME. Um certificado será concedido após a aprovação no teste. Consulte a política de credenciamento [aqui](#).

[FAZER O TESTE ON-LINE](#)

também podem ser usados para fornecer o componente analgésico da TIVA. Este tutorial fornecerá uma visão geral de alguns dos diferentes agentes que podem ser usados na prática clínica para fornecer o componente analgésico da AIVT e proporcionar uma "anestesia balanceada".<sup>6</sup>

## POR QUE CONSIDERAR ALTERNATIVAS À TIVA BASEADA EM PROPOFOL-REMIFENTANIL?

A administração segura e eficaz da TIVA é uma habilidade essencial para os anestesiologistas em treinamento praticarem e dominarem. A AIVT não é apenas vantajosa em determinadas situações, mas também indicada em cenários clínicos específicos em que o uso de um agente volátil não é recomendado (Tabela 1). Embora o perfil farmacocinético vantajoso do remifentanil não possa ser ignorado, o uso do remifentanil para AIVT tem algumas limitações. O remifentanil não proporciona analgesia pós-operatória e pode causar hiperalgesia se usado em altas doses sem outros agentes adjuvantes.<sup>7</sup> Seu uso pode não ser apropriado como o único agente analgésico em determinadas cirurgias (por exemplo, fusão de coluna multível) ou em pacientes tolerantes a opióides. Além disso, a recente escassez de medicamentos que afetou o fornecimento de remifentanil também destaca ainda mais a necessidade de diversificar nossa prática de AIVT e incorporar alternativas menos usadas.

A compreensão dos princípios farmacocinéticos que sustentam o uso da TIVA é essencial para que as concentrações adequadas de agentes anestésicos e analgésicos sejam direcionadas ao plasma e ao local de efeito do paciente. Na prática clínica, a sinergia entre o propofol e um agente à base de opioide tem se mostrado altamente eficaz no fornecimento de anestesia cirúrgica adequada, com a administração de outros adjuvantes (*a-agonistas*, cetamina, magnésio e lidocaína) demonstrando um efeito adicional de preservação do propofol. Quando apropriado, as técnicas regionais ou a infiltração anestésica local também devem ser consideradas para proporcionar uma técnica anestésica multimodal equilibrada.

## FARMACOLOGIA BÁSICA DO COMPONENTE OPIOIDE DA TIVA

Os opióides sintéticos podem ser administrados juntamente com a TIVA à base de propofol por meio de infusões manuais ou controladas por alvo (TCIs). O uso de sufentanil, alfentanil ou fentanil junto com o propofol foi descrito como uma alternativa ao remifentanil. O maior desafio da anestesia intravenosa é o controle das concentrações da droga e a profundidade correspondente da anestesia. O objetivo de qualquer regime é titular a dose de acordo com o efeito clínico de cada paciente e, ao mesmo tempo, minimizar os possíveis efeitos adversos da droga. O relatório NAP7 recentemente publicado, que examinou a parada cardíaca perioperatória, constatou que a escolha ou a dosagem da droga foi um fator contribuinte em uma proporção substancial de paradas cardíacas perioperatórias.<sup>8</sup> Nos casos em que se usou a TIVA, a dosagem excessiva ou muito rápida durante a indução foi considerada um fator, assim como o uso de bolus intermitentes e infusões manuais. Os regimes de infusão manual e bolus podem ser usados para a administração de TIVA, mas sua principal desvantagem é a falta de conhecimento em tempo real da concentração sanguínea prevista. A TCI automatiza a titulação do medicamento usando modelos farmacocinéticos complexos para manter estáveis as concentrações previstas e o nível de anestesia. A farmacocinética por trás do uso desses dispositivos é descrita com mais detalhes em um *tutorial* separado *do Anaesthesia Tutorial of the Week 75*, Target Controlled Infusions in Anaesthetic Practice.<sup>9</sup> A inserção correta dos dados do paciente na bomba de infusão e a seleção do modelo farmacocinético correto são essenciais para o uso seguro da TCI. Embora as TCIs sejam mais precisas e menos trabalhosas do que as infusões manuais, ainda são necessários ajustes. A farmacocinética e a farmacodinâmica de cada paciente podem variar em relação à população para a qual o modelo foi projetado. O NAP7 também destacou que as paradas cardíacas após a indução da anestesia usando a TIVA estavam super-representadas em pacientes mais velhos, frágeis e doentes submetidos a cirurgias não seletivas.<sup>8</sup> Esses achados enfatizam ainda mais a importância do treinamento e da educação para garantir a administração segura e educada da TIVA.

Os opióides sintéticos remifentanil, sufentanil, alfentanil e fentanil se ligam a receptores acoplados à proteína G. Uma visão geral da farmacocinética de cada opioide é fornecida na Tabela 2. O tempo que a concentração plasmática da droga levará para diminuir depende do perfil farmacocinético da droga e da duração da infusão. A meia-vida sensível ao contexto (CSHT) é definida como o tempo necessário para que a concentração plasmática seja reduzida em 50% após a interrupção de uma infusão de duração especificada. Existe uma grande variedade de CSHTs entre os diferentes opióides, conforme discutido mais adiante. As bombas TCI têm uma função de decréscimo integrada que exhibe o tempo estimado que levaria, após a interrupção da infusão, para que a concentração plasmática atual diminuísse em 50%.

Vantagens	Indicações
Redução de náuseas e vômitos no pós-operatório	Risco de hipertermia maligna
Evitar o uso de agentes bloqueadores neuromusculares (por exemplo, miastenia gravis e distúrbios neuromusculares)	Uso de monitoramento intraoperatório de potenciais evocados somatossensoriais ou motores
Exposição e treinamento do trainee no uso da TIVA	Anestesia em ambientes não teatrais
Evita a poluição atmosférica associada a agentes voláteis e óxido nítrico	Transferência de pacientes anestesiados
Menor incidência de fenômenos de emergência em crianças	
	Operações nas vias aéreas
	Síndrome do QT longo

Tabela 1. Vantagens e indicações específicas para o uso da anestesia intravenosa total (TIVA)

	Remifentanil	Alfentanil	Sufentanil	Fentanil
Volume de distribuição, l kg <sup>-1</sup>	0.3-0.4	0.25-0.75	2.5-3	3-5
Desembaraço, ml kg min <sup>-1</sup>	40-60	3-8	10-15	10-20
CSHT após 1 hora de infusão, min	3.8	30	25	20
CSHT após infusão de 3 horas, min	3.8	40	30	70
CSHT após infusão de 8 horas, min	3.8	60	40	260
Ligação de proteínas, %	70%	92%	91%	84%
Modelos TCI	Minto	Maitre Scott	Gepts	McClain* Shafer*

Tabela 2. Visão geral da farmacocinética dos opioides de ação curta usados na anestesia intravenosa total. CSHT, tempo de meia-vida sensível ao contexto; TCI, infusão com alvo controlado.

\*Não disponível comercialmente

para diminuir até uma concentração plasmática escolhida (Figura). Isso pode ser útil na titulação de infusões no final de um caso para ajudar a sair da anestesia em tempo hábil. Um tempo de redução de 50% é igual ao CSHT.

## Remifentanil

O remifentanil é um analgésico opioide de ação ultracurta com CSHT de cerca de 3 minutos devido ao seu rápido metabolismo pelas esterases plasmáticas. Devido ao seu perfil farmacocinético favorável e consistente, ele é amplamente combinado como infusão manual ou controlada por alvo com TIVA à base de propofol. Quando usados juntos, o propofol e o remifentanil se comportam de forma sinérgica. Minto é o modelo farmacocinético mais popular; as variáveis usadas para a programação são idade, peso, altura e sexo.<sup>10</sup> Como a compensação do remifentanil é tão previsível, independentemente da taxa e da duração da infusão, uma infusão manual de mg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> é uma alternativa eficaz e segura.<sup>11</sup> A natureza de curta duração do remifentanil significa que é necessária analgesia adicional.

## Alfentanil

Os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos do alfentanil demonstraram ser úteis para a AIVT em combinação com propofol,<sup>12</sup> sendo que a coadministração de alfentanil com propofol para AIVT permite a redução da necessidade de propofol. O alfentanil é um agonista opioide puro do receptor  $\mu$  que tem um quarto da potência do fentanil, tem uma breve duração de ação e é prontamente titulável. O alfentanil tem um pKa de 6,5, o que explica seu rápido início de ação devido ao fato de uma grande proporção permanecer unificada em pH fisiológico. Sua menor solubilidade lipídica significa que é menos provável que se acumule do que o fentanil. Sua CSHT é razoavelmente previsível, mas aumenta significativamente com o tempo (consulte a Figura 1). A titulação decrescente no final da cirurgia com alfentanil é necessária antes do propofol, devido à sua CSHT mais longa. Essa sequência é oposta à TIVA baseada em propofol-remifentanil, em que a infusão de propofol é reduzida primeiro.<sup>11</sup> Os modelos Maitre<sup>13</sup> e Scott<sup>14</sup> para alfentanil estão disponíveis em bombas TCI comerciais. O modelo de Maitre requer as covariáveis de peso, idade e sexo para

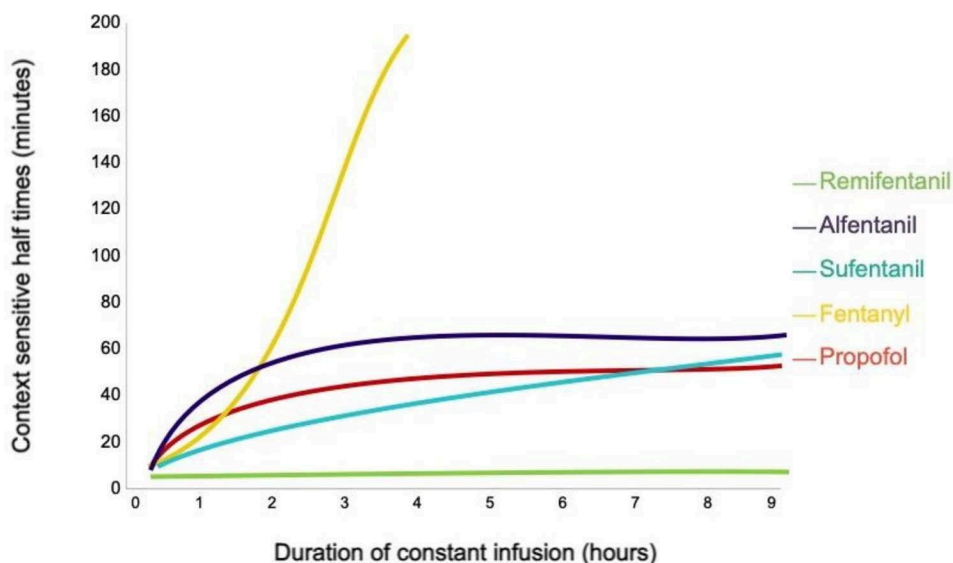


Figura 1. Meios-tempos sensíveis ao contexto: o tempo necessário para atingir uma redução de 50% na concentração após a interrupção de uma infusão contínua. (Usado com permissão).<sup>9</sup>

o cálculo das taxas de infusão e parece ser o melhor modelo<sup>11</sup> em comparação com o modelo Scott, que não tem covariáveis, o que significa que a mesma dose de medicamento será infundida independentemente da idade/peso/sexo.

Sufentanil

O sufentanil é um derivado potente do fentanil com uma potência de 5 a 10 vezes maior que a do fentanil. Seu início de ação é mais lento do que o do alfentanil. Ao comparar a CSHT do sufentanil com a do alfentanil, o sufentanil tem uma CSHT mais curta que a do alfentanil.<sup>11</sup> O sufentanil leva mais tempo para , com uma duração de ação de 30 a 60 minutos, que é mais longa que a do remifentanil e do alfentanil. O benefício real do sufentanil para uso na AIVT é visto quando se dor pós-operatória grave, pois seu uso permite mais tempo para a titulação de opioides na unidade de cuidados pós-anestésicos.<sup>15</sup> O uso do modo TCI Gepts<sup>16</sup> foi descrito para administração por meio de bombas TCI.

Fentanil

Os modelos farmacocinéticos para a administração de TCI de fentanil estão descritos na literatura, mas as bombas de TCI comerciais geralmente não são configuradas para a administração de uma TCI de fentanil.<sup>17</sup> Como resultado, foram descritas receitas para a administração de fentanil usando uma infusão manual. O fentanil tem uma CSHT que aumenta rapidamente após apenas uma hora de infusão, o que significa que seu uso para o componente analgésico da TIVA requer uma titulação cuidadosa para proporcionar o perfil de recuperação mais favorável. Seu uso pode ser útil em situações em que a emergência rápida não é uma prioridade e, assim como o sufentanil, em que a dor pós-operatória significativa é atenuada. A meia-vida mais longa do fentanil significa os opioides de transição podem não ser necessários na unidade de tratamento pós-anestésico.

A Tabela 3 apresenta uma visão geral dos regimes de dosagem de infusão manual e TCI sugeridos para a administração de alfentanil, sufetil e fentanil para a população adulta. Assim como qualquer agente anestésico ou analgésico, a dosagem deve ser individualizada de acordo com o paciente, o grau da American Society of Anaesthesiologists e o estado cardiovascular do paciente. Mais informações sobre a TIVA para a população pediátrica podem ser encontradas em *Anaesthesia Tutorial of the Week* 392.

O PAPEL DE OUTROS ADJUVANTES

Além dos opioides, muitos outros medicamentos podem ser usados como adjuvantes da TIVA à base de propofol e opioides. A administração desses adjuvantes pode ajudar a reduzir ainda mais as necessidades de propofol e melhorar as condições operacionais e a estabilidade hemodinâmica. As funções dos diferentes adjuvantes analgésicos não opioides comumente usados na AIVT estão descritas abaixo (Tabela 4).

Agonistas α-2

A clonidina e a dexmedetomidina são os fármacos agonistas α-2 mais amplamente utilizados. Eles atuam inibindo a liberação de epinefrina e norepinefrina por meio da ligação aos receptores α-2. A clonidina tem uma meia-vida mais longa; portanto, pode ter um papel mais importante no período pós-operatório.

Opioides	Dosagem típica de TCI	Infusões manuais <sup>18</sup>	Pontos a serem observados no final do procedimento	Quando considerar seu uso
Alfentanil	Maitre da TCI: 30-150 ng ml <sup>-1</sup>	Bolus: 25-35 µg kg <sup>-1</sup> Infusão contínua: 50-75 µg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> para 30 min e 30-42,5 µg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> depois disso	Titulação descendente no final de a cirurgia depende da duração da cirurgia, geralmente antes propofol; lembre-se do mais CSHT	Início rápido, mas muito menos mais potente que o remifentanil
Sufentanil	TCI Gepts: 0,2-1 ng ml <sup>-1</sup>	Bolus: 0,15-0,25 µg kg <sup>-1</sup> Infusão contínua: 0,15-0,22 µg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	Titulação descendente no final de cirurgia, geralmente antes propofol. Tipicamente terminado em 30 minutos antes da extubação	CSHT mais curto do que O alfentanil pode torná-lo um remifentanil mais adequado alternativa; pode ser menor com probabilidade de induzir a tolerância
Fentanil	TCI Shafer 2-4 ng ml <sup>-1</sup>	Bolus: 3 µg kg <sup>-1</sup> Infusão contínua: 2 µg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> por 30 minutos 1,5 µg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> de 31 a 150 min 1 µg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> até 30 minutos antes do fechamento da pele	Busque um site de efeito concentração de 1,4-2 ng ml <sup>-1</sup> para minimizar respiratório pós-operatório depressão	O surgimento rápido não é uma prioridade, significativo dor pós-operatória antecipado

Tabela 3. Regimes de dosagem sugeridos para infusões manuais e controladas por alvo de analgésicos opioides para a administração de anestesia intravenosa total. CSHT, tempo de meia-vida sensível ao contexto; TCI, infusão controlada por alvo

Redução percentual nos requisitos de anestesia mantida com propofol		Regimes de dosagem sugeridos	Pontos a serem observados no final do procedimento
Adjuvante			
Dexmedetomidina	20-50%	Dose de ataque IV de 1 mcg kg <sup>-1</sup> durante 5-10 minutos ± infusão de 0,2-0,7 mcg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	Ao usar uma infusão para procedimentos mais longos, ela deve ser interrompida 30 a 60 minutos antes da conclusão da cirurgia para evitar atrasos na recuperação
Cetamina	20-40%	Doses de carga IV de 0,1-1 mg kg <sup>-1</sup> 6 infusão de 0,1-0,2 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> ou doses repetidas de 0,1-0,2 mg kg <sup>-1</sup> em intervalos de 1 hora	Para minimizar os efeitos psiquiátricos adversos, é aconselhável interromper uma infusão contínua pelo menos 30 minutos antes do final do procedimento
Magnésio	15-20%	Dose de carga IV de 20-50 mg kg <sup>-1</sup> administrada durante 15-20 minutos 6 Manutenção IV de 6-20 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	Pode potencializar os efeitos de agentes bloqueadores neuromusculares; recomenda-se o monitoramento do bloqueio neuromuscular.
Lidocaína	10-20%	Dose de ataque IV de 1,5 mg kg <sup>-1</sup> ± infusão de 1-2 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	A continuidade da infusão no período pós-operatório é possível, mas pode aumentar o risco de acúmulo e toxicidade de medicamentos

Tabela 4. Resumo dos adjuvantes analgésicos não opioides. IV, intravenoso

A dexmedetomidina é um agonista  $\alpha$ -2 altamente seletivo que tem uma meia-vida mais curta do que a clonidina.<sup>18</sup> Seu início de ação é inferior a 5 minutos, com seu efeito máximo ocorrendo em 15 minutos. Seu uso no intraoperatório pode reduzir as necessidades de anestesia mantida com propofol e retardar as necessidades de opioides no pós-operatório.<sup>19</sup> Produz analgesia, sedação e ansiólise dependentes da dose e demonstrou ajudar a suavizar a emergência da anestesia.<sup>20</sup> É necessário cuidado, pois pode produzir uma redução de 20% na frequência cardíaca e na pressão arterial. Pode ser usada uma dose inicial de carga seguida de uma infusão intraoperatória. Entretanto, seus efeitos sedativos podem prolongar a recuperação após a anestesia quando usado como droga adjuvante. Aconselha-se a redução da taxa de infusão antes do final do procedimento devido à CSHT de até 250 minutos após uma infusão de 8 horas (Tabela 4).

## Cetamina

A cetamina é um antagonista não competitivo do receptor NMDA, analgésico potente e agente anestésico dissociativo.<sup>21</sup> Ao contrário da maioria dos agentes analgésicos, a cetamina é um estimulante cardiovascular eficaz que pode resultar em um aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial e do débito cardíaco. Em termos de sedação, existe uma relação sinérgica entre o propofol e a cetamina, o que torna a sedação mais eficaz e reduz os efeitos adversos.<sup>22</sup> Uma revisão sistemática mostrou que a cetamina em baixas doses pode reduzir o consumo total de opioides e proporcionar melhor controle geral da dor,<sup>23</sup> havendo também evidências de redução da hiperalgesia secundária ao uso de opioides.<sup>24</sup> Os efeitos colaterais da cetamina incluem aumento das secreções das vias aéreas, náuseas e alucinações.

## Magnésio

O magnésio, o quarto cátion mais abundante no corpo, é um antagonista não competitivo receptor NMDA com efeitos antinociceptivos. Foi demonstrado que a administração de magnésio reduz o consumo de analgésicos nos períodos intra e pós-operatório.<sup>25,26</sup> Também foi demonstrado que a administração de magnésio tem um efeito poupador de propofol, reduzindo as infusões de manutenção de TIVA com propofol em 15 a 20%. O magnésio pode ser administrado em bolus, bolus e infusão, ou infusão, não havendo consenso atual sobre a estratégia de dosagem ideal.<sup>27</sup>

## Lidocaína

A lidocaína é um anestésico local amida amplamente disponível e comumente usado. Quando administrada por via intravenosa, ela tem propriedades anti-hiperalgésicas e antinociceptivas que ajudam no controle da dor pós-operatória.<sup>28,29</sup> Sua adição à TIVA mantida com propofol pode reduzir as necessidades em 10 a 20%. Uma dose de carga pode ser administrada no intraoperatório, seguida de infusões intraoperatórias e pós-operatórias. Recomenda-se uma infusão não superior a 1,5 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> por um período não superior a 24 horas, o que requer supervisão rigorosa em um leito monitorado devido ao seu índice terapêutico estreito.<sup>30</sup>

## RESUMO

O conhecimento das diferenças farmacológicas entre os adjuvantes opioides e não opioides da AIVT é essencial para proporcionar uma AIVT segura e eficaz. Embora os opioides desempenhem um papel importante no fornecimento do componente analgésico da AIVT, os adjuvantes não opioides também devem ser considerados. As concentrações selecionadas das infusões de TCI devem ser individualizadas de acordo com o paciente, a extensão da cirurgia e outros medicamentos administrados. É essencial calibrar a TCI de acordo com a resposta do paciente em todos os momentos. Esses princípios básicos reiteram as recomendações das diretrizes internacionais para a administração de TIVA<sup>31</sup> e permanecem válidos independentemente dos diferentes agentes utilizados.

## REFERÊNCIAS

1. Kane AD, Soar J, Armstrong RA, Kursumovic E, Davies MT, Oglesby FC, et al. Características dos pacientes, carga de trabalho anestésico e técnicas no Reino Unido: uma análise da pesquisa de atividade do 7th National Audit Project (NAP7). *Anaesthesia*. 2023;78:677-683.
2. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, et al. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth*. 2014;113(4):549-559.
3. Irwin MG, Hui TWC, Milne SE, Kenny GNC. Concentração efetiva de propofol 50 e sua relação com o índice bispectral. *Anaesthesia*. 2002;57(3):242-248.
4. Scott HB, Choi SW, Wong GTC, Irwin MG. The effect of remifentanyl on propofol requirements to achieve loss of response to command vs. loss of response to pain. *Anaesthesia*. 2017;72(4):479-487.
5. Atterton B, Lobaz S. Uso de remifentanil em anestesia e cuidados críticos. *ATOTW*. 2016;342:1-9.
6. Ellis TA, Narr BJ, Bacon DR. Desenvolvendo uma especialidade: As três principais contribuições de J.S. Lundy para a anestesiologia. *J Clin Anesth*. 2004;16(3):226-229.
7. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis (Hiperalgesia induzida por opioides em pacientes após cirurgia: uma revisão sistemática e uma meta-análise). *Br J Anaesth*. 2014;112(6):991-1004.
8. Soar J, Cook, TM. At the heart of the matter. Relatório e conclusões do 7th National Audit Project do Royal College of Anaesthetists examinando a parada cardíaca perioperatória. *Royal College of Anaesthetists*. 2023.
9. Hughes LM, Irwin MG, Nestor CC. Alternativas ao remifentanil para o componente analgésico da anestesia intravenosa total: uma revisão narrativa. *Anaesthesia*. 2022;78(5):620-625.
10. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJM, Gambus PL, et al. Influência da idade e do gênero na farmacocinética e farmacodinâmica do remifentanil. Desenvolvimento de modelo. *Anesthesiology*. 1997;86(1):10-23.
11. Irwin MG, Wong GTC, Wan Lam S. *Taking on TIVA*. 1ª edição. Hong Kong: Cambridge University Press; 2020.
12. Vuyk J, Lim T, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Bovill JG. A interação farmacodinâmica de propofol e alfentanil durante cirurgia abdominal inferior em mulheres. *Anesthesiology*. 1995;83(1):8-22.
13. Maitre PO, Vozeh S, Heykants J, Thomson DA, Standiski DR. Population pharmacokinetics of alfentanil: the average dose- plasma concentration relationship and interindividual variability in patients. *Anesthesiology*. 1987;66(1):3-12.
14. Scott J, Standiski D. Diminuição dos requisitos de dose de fentanil e alfentanil com a idade. Uma avaliação farmacocinética e farmacodinâmica simultânea. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987;240(1):159-166.
15. Qu L, Wu X. Clinical value of total intravenous anesthesia with sufentanil and propofol in radical mastectomy (Valor clínico da anestesia intravenosa total com sufentanil e propofol na mastectomia radical). *Dis Markers*. 2022;2022:7294358.
16. Gepts E, Shafer SL, Camu F, Standiski DR, Woestenborghs R, Van Peer A, et al. Linearidade da farmacocinética e estimativa de modelo do sufentanil. *Anesthesiology*. 1995;83(6):1194-1204.
17. Shafer SL, Varvel JR, Aziz N, Scott JC. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump (Farmacocinética do fentanil administrado por bomba de infusão controlada por computador). *Anesthesiology*. 1990;73(6):1091-1102.
18. Crowe G, Atterton B, Moran L. Perioperative applications of dexmedetomidine (Aplicações perioperatórias da dexmedetomidina). *ATOTW*. 2022;469:1-8.
19. Le Guen M, Liu N, Tounou F, Auge M, Tuil O, Chazot T, et al. Dexmedetomidine reduces propofol and remifentanyl requirements during bispectral index-guided closed-loop anesthesia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg*. 2014; 118(5):946-955.
20. Kim DJ, Kim SH, So KY, Jung KT. Effects of dexmedetomidine on smooth emergence from anesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery (Efeitos da dexmedetomidina na emergência suave da anestesia em pacientes idosos submetidos à cirurgia ortopédica). *BMC Anesthesiol*. 2015;15(1):139.
21. Gales A, Maxwell S. Ketamine: evidências recentes e usos atuais. *ATOTW*. 2018;381:1-7.
22. Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, Strapazzon G, Thomassen O, Brandner B, et al. Ketamine: use in anesthesia. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(6):381-389.
23. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. Uma revisão sistemática da cetamina intravenosa para analgesia pós-operatória. *Can J Anaesth*. 2011;58(10):911-923.
24. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Hiperalgesia pós-operatória induzida por remifentanil e sua prevenção com cetamina em pequenas doses. *Anesthesiology*. 2005;103(1):147-155.



25. Gupta K, Vohra V, Sood J. The role of magnesium as an adjuvant during general anaesthesia. *Anaesthesia*. 2006;61(11): 1058-1063.
26. Ryu JH, Kang MH, Park KS, Do SH. Efeitos do sulfato de magnésio sobre os requisitos anestésicos intraoperatórios e a analgesia pós-operatória em pacientes ginecológicos que receberam anestesia intravenosa total. *Br J Anaesth*. 2008;100(3):397-403.
27. Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and pain: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2013;68(1):79-90.
28. Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials (Lidocaína sistêmica perioperatória para analgesia pós-operatória e recuperação após cirurgia abdominal: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados). *Dis Colon Rectum*. 2012;55(11):1183-1194.
29. Vigneault L, Turgeon AF, Co<sup>^</sup>te'D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*. 2011;58(1):22-37.
30. Foo I, Macfarlane AJR, Srivastava D, Bhaskar A, Barker H, Knaggs R, et al. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia*. 2021;76(2):238-250.
31. Nimmo AF, Absalom AR, Bagshaw O, Biswas A, Cook TM, Costello A, et al. Guidelines for the safe practice of total intra venous anaesthesia (TIVA). *Anaesthesia*. 2019;74(2):211-224.



Este trabalho da WFSA está licenciado sob uma Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivados 4.0 Internacional. Para visualizar essa licença, acesse <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

#### Isenção de responsabilidade da WFSA

O material e o conteúdo fornecidos foram apresentados de boa fé apenas para fins informativos e educacionais e não se destinam a substituir o envolvimento ativo e o julgamento de médicos e técnicos adequados. Nem nós, nem os autores, nem outras partes envolvidas em sua produção fazemos qualquer declaração ou damos qualquer garantia com relação à sua precisão, aplicabilidade ou integridade, nem aceitamos qualquer responsabilidade por quaisquer efeitos adversos resultantes da leitura ou visualização deste material e conteúdo. Toda e qualquer responsabilidade direta ou indiretamente decorrente do uso deste material e conteúdo é negada sem reservas.