



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
CENTRO DE ENSINO E TREINAMENTO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE
ANESTESIOLOGIA
CENTRO DE ANESTESIOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

MARLON FERREIRA SANTOS

DOSE-EFEITO DE LIDOCAÍNA PARA EVITAR *BUCKING* AO FINAL DE
ANESTESIAS GERAIS BALANCEADAS: ENSAIO CLÍNICO ADAPTATIVO

BRASÍLIA - DF

2022

MARLON FERREIRA SANTOS

DOSE-EFEITO DE LIDOCAÍNA PARA EVITAR *BUCKING* AO FINAL DE ANESTESIAS GERAIS BALANCEADAS: ENSAIO CLÍNICO ADAPTATIVO

Trabalho de conclusão de residência médica em Anestesiologia pelo Hospital Universitário de Brasília.

Orientadora: Dra Catia Sousa Govêia

Brasília, 22 de dezembro de 2022

BANCA EXAMINADORA

Dra Catia Sousa Govêia
Universidade de Brasília

Dr Gabriel Magalhães Nunes Guimarães
Universidade de Brasília

Dr Rodolfo Carvalho Soeiro Machado
Hospital Universitário de Brasília

BRASÍLIA - DF

2022

RESUMO	4
Introdução	5
Método	6
Resultados	7
Discussão	10
Conclusão	11
Referências	12

Dose-efeito de lidocaína para evitar *bucking* ao final de anestésias gerais balanceadas: ensaio clínico adaptativo

Marlon Ferreira Santos^a, Ivo de Castro Assis^a, Gabriel Ferraz Campos Basilio^a, Catia Sousa Govêia^a, Luís Cláudio de Araújo Ladeira^a, Gabriel Magalhães Nunes Guimarães^a

^aHospital Universitário de Brasília, Brasília, DF, Brasil

RESUMO

Justificativa e objetivos: O reflexo de tosse (*bucking*) no despertar da anestesia deve ser evitado para favorecer a integridade da região operada. O objetivo deste estudo foi determinar a relação dose-efeito DE90 em adultos e DE50 em idosos da lidocaína em infusão contínua para inibição do *bucking* durante a superficialização da anestesia geral.

Método: Ensaio clínico adaptativo, aprovado pelo CEP, com pacientes programados para receber anestesia geral. A indução anestésica foi padronizada com fentanil, propofol e rocurônio e a manutenção com sevoflurano e remifentanil. O primeiro paciente recebeu dose inicial de 2,52 mg/kg/h e o método *up-and-down* ocorreu com o intervalo de 0,28 mg/kg entre as doses. Para encontrar a DE90 em adultos e DE50 em idosos, utilizou-se regressão isotônica e estimação por *bootstrapping*, com o software R na versão 4.1.3.

Resultados: Foram avaliados 69 adultos (45,5 ± 9,6 anos) e 27 idosos (69 ± 6,1 anos). Com o tempo mínimo de infusão de 1 hora, a DE90 dos adultos foi estimada em 3,36 mg/kg/h e a DE50 dos idosos em 2,43 mg/kg/h. Houve 5 casos de atraso do despertar em adultos e 8 em idosos, nenhum caso de intoxicação por anestésico local.

Conclusão: A lidocaína em infusão contínua é uma estratégia eficaz e segura em abolir o reflexo de tosse durante a extubação. A DE90 para adultos foi estimada em 3,36 mg/kg/h e a DE50 para idosos em 2,43 mg/kg/h.

Palavras-chave: anestesia geral; lidocaína; tosse

Introdução

A tosse é um evento comum durante a recuperação de uma anestesia geral, sendo a sua incidência maior com o uso de anestésicos inalatórios do que quando é utilizada a anestesia venosa total.¹ Como consequência, a tosse pode levar à agitação, hipertensão, taquicardia e sangramento pós operatório, além de complicações respiratórias, como o laringoespasma e broncoespasmo.¹ Logo, a tosse deve ser evitada, sobretudo em cirurgias que envolvem a manipulação de áreas friáveis e mucosas.

Várias estratégias farmacológicas podem reduzir o surgimento da tosse, tais como o uso de alfa-2 agonista, opioide e anestésico local; entretanto existem limitações. A dexmedetomidina leva ao atraso do despertar pelo seu efeito sedativo e instabilidade hemodinâmica em casos de bradicardia intensa. Opioides, tais como o fentanil e remifentanil podem promover depressão respiratória, hipercarbia, hipóxia e hiperalgesia. A lidocaína pode ser administrada por via intravenosa, intra balonete, via tópica e traqueal para amenizar a tosse.^{2,3,4,5}

A lidocaína já teve o seu uso comparado ao remifentanil. O remifentanil aumentou a incidência de hipoxemia e demandou mais tempo para que o paciente mantivesse a respiração espontânea quando comparado ao anestésico local.^{6,7}

A lidocaína possui efeito de proteção contra a hiperreatividade brônquica, auxilia na anestesia poupadora de opioide, previne a hiperalgesia e reduz a incidência de íleo paralítico. O mecanismo da supressão da tosse pela lidocaína é incerto. É proposto que ela promova a supressão das fibras C em via aérea, além da depressão da transmissão da dor na medula espinhal, com isto diminui o reflexo de via aérea durante a extubação.⁸

O uso do bólus de lidocaína para evitar o reflexo de tosse (*bucking*) apresenta resultados conflitantes na literatura, o que pode se justificar pela variação entre o momento em que é administrada a medicação e quando é realizada a extubação.²

Este estudo tem como objetivo determinar a DE (dose-efeito) 90 em adultos e DE 50 em idosos da lidocaína em infusão contínua para abolir o reflexo de *bucking* ao término de anestésias gerais balanceadas. Não há na literatura descritos trabalhos que busquem determinar a DE90 e DE50 da lidocaína em infusão contínua para abolir o *bucking*, em adultos e idosos.

Como desfecho secundário, analisou-se o tempo entre a interrupção da anestesia e o despertar do paciente, além da presença de sinais de intoxicação por anestésico local. Este estudo é pioneiro e pode ser útil para orientar a dose adequada para cada faixa etária.

Método

Trata-se de um ensaio clínico adaptativo de dose-efeito utilizando o método de sequenciamento *up-and-down*. O protocolo de pesquisa foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (número do parecer 3.914.180). Os participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com idade maior que 18 anos, sob programação de anestesia geral balanceada com intubação orotraqueal, sem histórico de doenças pulmonares e não tabagistas. Foram excluídos pacientes com laringoespasma ou broncoespasmo antes, durante ou após a anestesia, pacientes que receberam anestésico local em via aérea, no balonete traqueal ou no neuroeixo, tempo de infusão de lidocaína menor que 1 hora e quebra de protocolo.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos (adultos e idosos). O grupo de adultos foi composto por pacientes com idade ≥ 18 anos e o grupo de idosos, ≥ 60 anos. O primeiro paciente de cada grupo teve uma dose inicial de infusão de lidocaína de 2,52 mg/kg/h, as doses sequenciais variaram em 0,28 mg/kg.

Os pacientes foram submetidos à monitorização com cardioscopia, pressão não invasiva, oximetria de pulso, temperatura, analisador de gases, monitor do nível de consciência (CONOX) e cuffômetro com pressão de cuff mantida entre 20-30 cmH₂O.

A indução anestésica foi padronizada com fentanil (3-5 mcg/kg), propofol (2-3 mg/kg) e rocurônio (0,6-1,2 mg/kg); a manutenção com sevoflurano e remifentanil, a critério do anestesiológico. Foi iniciada a infusão de lidocaína logo após a intubação e a interrupção após a extubação. O número de tentativas de intubação também foi descrito, visto que pacientes com via aérea difícil podem ter um reflexo de via aérea exacerbado pelo trauma ocasionado devido às múltiplas manipulações.

O tempo de despertar foi determinado a partir da fração expirada de sevoflurano (FeSEVO) 0,6% até a extubação. Considerou-se atraso quando fosse superior a 9 minutos. No caso de algum paciente ter um tempo de atraso superior a 20 minutos, a infusão de lidocaína seria suspensa. Na reversão do bloqueio neuromuscular utilizou-se atropina e neostigmina ou sugamadex. Como critério de extubação, o paciente deveria estar desperto e em ventilação espontânea. O remifentanil teve sua infusão finalizada no mínimo 20 minutos antes do término do procedimento. O *bucking* foi analisado pelo médico anestesiológico responsável como uma variável binária, admitindo-se como resposta sim ou não. Os pacientes foram monitorados até a alta da sala de recuperação pós anestésica, observando-se a presença de sinais de intoxicação por anestésico local.

Para análise estatística, foi utilizada a análise de regressão isotônica (PAVA) e estimação por *bootstrapping* para a determinação da DE90 nos adultos e a DE50 nos idosos. As demais informações foram descritas com seus

números percentuais e absolutos. Para a análise dos dados foi utilizado o *software* R na versão 4.1.3. O tamanho da amostra foi determinado com base nas recomendações para a aplicação do método *up-and down* proposto por Dixon e Massey para determinar a DE90 e a DE50.⁹ Foram seguidas as diretrizes *CONSORT* (Consolidated Standards of Reporting Trials) para estudos adaptativos na produção deste ensaio clínico.¹⁰

Resultados

Neste estudo houve o total de 92 pacientes, já excluídos 4 pacientes por quebra de protocolo (figura 1). Os pacientes foram divididos nos grupos adultos e idosos segundo a sua faixa etária, conforme demonstra a tabela 1.

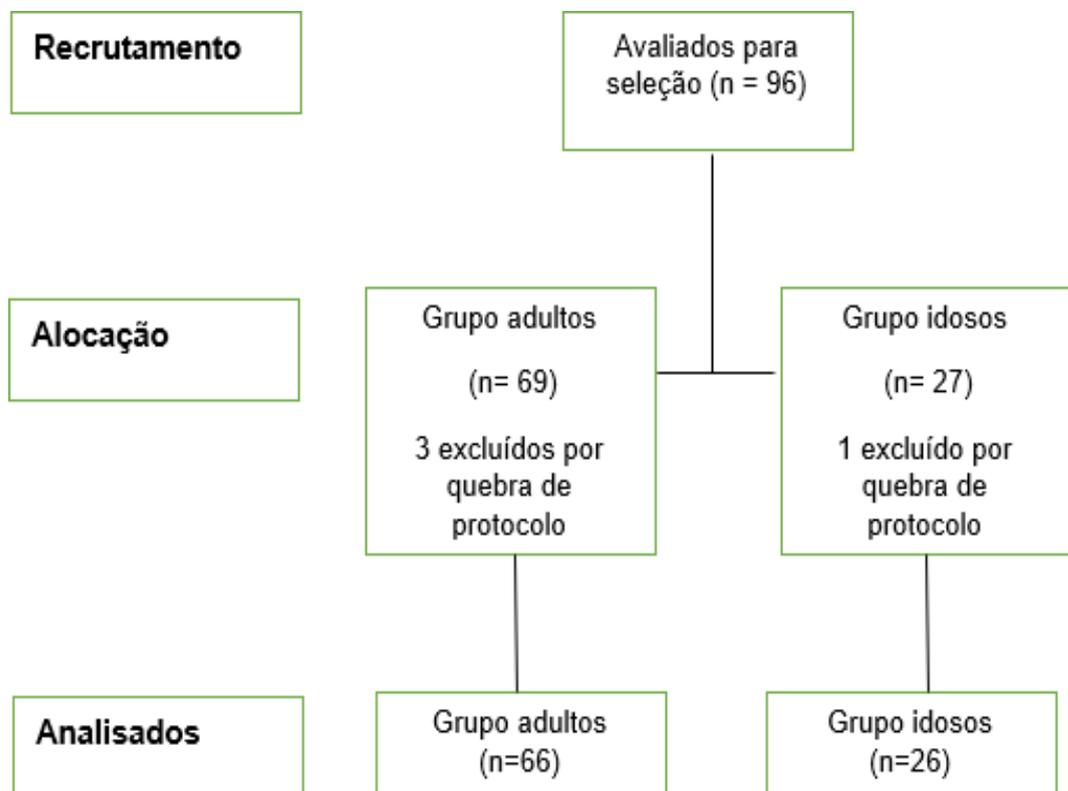


Figura 1: Diagrama *CONSORT*.

Grupo adultos ≥ 18 anos e Grupo idosos ≥ 60 anos.

	Grupo adultos (n= 66)	Grupo idosos (n= 26)
Idade (anos)	45,5 ± 9,6	69 ± 6,17
Peso (kg)	75,6 ± 16,4	73,4 ± 13,29
Altura (m)	1,61 ± 8,3	1,62 ± 7,74
IMC (kg/m²)	28,7 ± 5,8	27,6 ± 4,16
Sexo		
Feminino	51	16
Masculino	15	10
Estado físico		
ASA I	18	-
ASA II	46	26
ASA III	2	-
Especialidade Cirúrgica		
Cirurgia geral	42	18
Mastologia	12	4
Otorrinolaringologia	6	1
Cirurgia ginecológica	2	-
Oftalmologia	2	2
Neurocirurgia	1	-
Cirurgia Plástica	1	-
Coloproctologia	-	1
Número de laringoscopias		
Uma	55	22
Duas	9	3
Três	2	-
≥ Quatro	-	1

Tabela 1: Características dos grupos. Idade, peso, altura e IMC descritos com média aritmética e desvio padrão. Sexo, estado físico, especialidade cirúrgica e número de laringoscopias como número absoluto.

Na análise do grupo de adultos, houve predominância do sexo feminino (77,3%), estado físico II ASA (69,7%), e maior proporção de cirurgias eletivas (87,9%). Com relação à análise do tempo de atraso de despertar, foram relatados apenas 5 casos, com média de 10 minutos, desvio padrão de 6,2 minutos e mediana de 12 minutos. Não houve nenhum paciente com tempo superior a 20 minutos para despertar.

As doses sequenciais geraram a curva de dose-resposta para DE90 com 53% dos pacientes adultos sem *bucking* e 14 intersecções com a dose de 2,24 mg/kg/h.

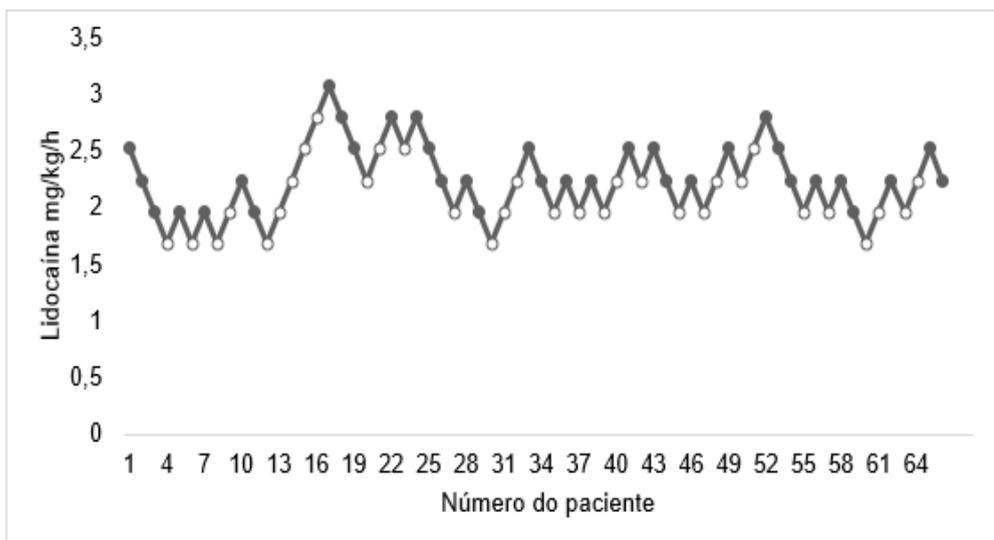


Figura 2: Alocação sequencial em adultos usando o método *up-and-down* proposto por Dixon e Massey. Ponto preenchido representa sucesso e o vazio a falha.

Após regressão isotônica e simulações via *bootstrapping* do grupo de adultos, o resultado da DE90 foi de 3,36 mg/kg/h com IC 95% (3,08 – 3,66).

No grupo de idosos, também predominam pacientes do sexo feminino (61,5%), com 80% de cirurgias eletivas e todos pacientes foram classificados como estado físico II (ASA). Foram registrados 8 pacientes com atraso de despertar. Apenas um deles teve o tempo superior a 20 minutos, sendo necessária a interrupção da infusão da lidocaína. A média foi de 12 minutos, com desvio padrão de 5,52 minutos e mediana de 12,5 minutos.

Na curva de dose-resposta para DE50 os pacientes idosos, 46,1% da amostra não teve *bucking* e houve 4 intersecções com a dose de 2,52 mg/kg/h.

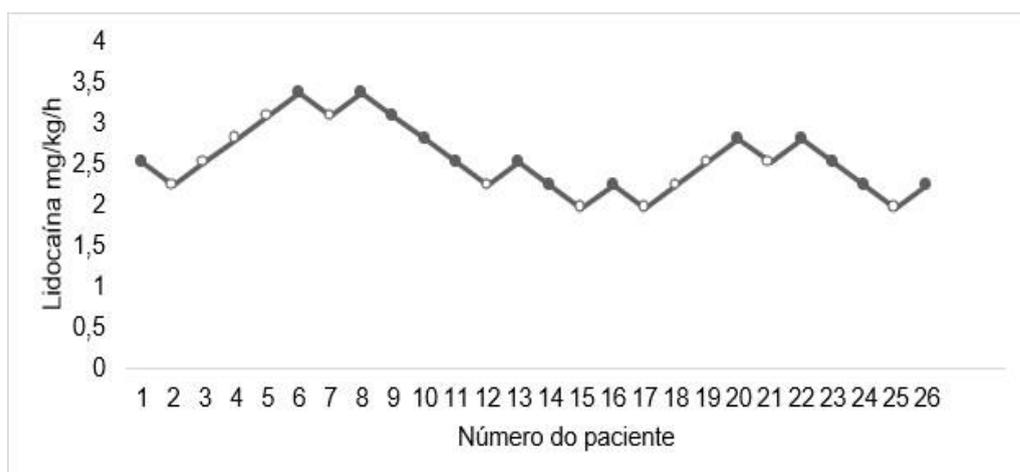


Figura 3: Alocação sequencial dos idosos usando o método *up-and-down* proposto por Dixon e Massey. Ponto preenchido representa sucesso e o vazio a falha.

Após regressão isotônica e simulações via *bootstrapping* evidenciou-se a DE50 em idosos de 2,43 mg/kg/h com IC 95% (1,96-3,36).

Não foi descrito nenhum sinal de intoxicação por uso de anestésico local nos grupos analisados e houve uma baixa incidência de via aérea difícil, já que mais de 77% da população analisada foi intubada na primeira tentativa.

Discussão

Este estudo objetivou determinar a DE90 em adultos e a DE50 em idosos. A DE90 da lidocaína para abolir o *bucking* na população de adultos foi de 3,36 mg/kg/h e a DE50 em idosos de 2,43 mg/kg/h.

Não há trabalhos que visem determinar uma taxa de infusão contínua eficaz para prevenir a tosse à extubação, todavia sabe-se que a dose em bolus único para evitar a tosse possui uma variabilidade de 0,5 mg/kg a 2 mg/kg, com uma taxa de sucesso incerta e NNT (número necessário para tratar) variando de 8 a 3.¹¹

Dada a grande variabilidade é de se esperar que a infusão contínua, por proporcionar concentração mais estável, seja mais eficaz. Os benefícios da lidocaína em infusão contínua são diversos, além de diminuir a incidência de tosse, reduz a incidência de náuseas e vômitos pelo seu efeito poupador de opioide e ainda contribui para a analgesia pós-operatória.¹²

Nos idosos, a curva de dose-resposta da lidocaína variou com um intervalo maior, apresentando uma taxa de infusão com concentração mais elevada. Apesar dos idosos requisitarem concentrações menores de anestésicos, tal fato pode ter sido justificado pela diminuição do reflexo ciliar em via aérea, o que pode facilitar ao acúmulo de muco e o aumento do reflexo de tosse como meio protetor durante a extubação na população idosa.¹³

O efeito do atraso de despertar pode ter sido explicado pela diminuição da necessidade de outros agentes anestésicos, já que a lidocaína atua como um potente adjuvante em anestésias gerais. A tentativa em minimizar tal fato foi realizada com a monitorização do nível de consciência, bem como o uso de analisadores de gases em todos os pacientes.¹⁴

Nos dados analisados não foi relatado nenhum caso de intoxicação pelo uso da lidocaína. Além da dose, a velocidade de administração é um dos determinantes. A meia-vida da lidocaína é de aproximadamente 100 minutos após bolus único ou com uma infusão com tempo inferior a 12 horas; para durações maiores que 12 horas a sua farmacocinética não é linear. A toxicidade da lidocaína é descrita quando a concentração plasmática é superior a 5 ng/ml.¹⁵

Na amostra estudada também houve uma baixa incidência de via aérea difícil, apesar de não ter realizado uma análise direta entre a presença de *bucking* e a dificuldade de intubação, acredita-se que isto não tenha influenciado na determinação da dose eficaz de lidocaína.

A proposta deste estudo visa garantir maior efetividade e aplicabilidade do uso da medicação. O método *up-and-down* com uma dose adaptável é mais eficaz do que tratar os pacientes com um conjunto de doses igualmente espaçadas, sendo então uma metodologia adequada para os estudos em que a variável pode ser dicotomizada.^{16,17,18}

As limitações do trabalho foram que o tempo total de administração da lidocaína não foi padronizado, todavia o seu efeito cumulativo é baixo, vista a rápida metabolização do fármaco. Não foi realizado o cegamento dos pesquisadores, o que pode gerar um viés de observador. Entretanto, como os dados coletados são objetivos, a ausência de cegamento não afeta a credibilidade dos resultados. O bloqueio neuromuscular não foi monitorizado nos pacientes, assim há o risco de curarização residual, o que diminuiria os casos de tosse; todavia isto não invalida o estudo, já que não houve nenhum caso de falha de extubação ou necessidade de reintubação na amostra analisada.

Este estudo é pioneiro e demonstra uma nova forma de administração da lidocaína para abolir o *bucking*. Técnica esta que pode ser útil sobretudo em algumas cirurgias, como neurológicas, oftalmológicas e otorrinolaringológicas, além de outros casos que a tosse deve ser evitada para favorecer a integridade da região operada. Todavia, na população idosa pode promover atraso do despertar limitando assim a sua aplicabilidade em um contexto que seja necessária a rápida recuperação da anestesia.

Conclusão

A lidocaína em infusão contínua é uma estratégia eficaz e segura em abolir o reflexo de tosse durante a extubação. A DE90 para adultos foi estimada em 3,36 mg/kg/h e a DE50 para idosos em 2,43 mg/kg/h com o tempo mínimo de infusão de 1 hora.

Referências

1. Hohlrieder M, Tiefenthaler W, Klaus H, Gabl M, Kavakebi P, Keller C, et al. Effect of total intravenous anaesthesia and balanced anaesthesia on the frequency of coughing during emergence from the anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2007 Oct;99(4):587–91.
2. Tung A, Fergusson NA, Ng N, Hu V, Dormuth C, Griesdale DEG. Medications to reduce emergence coughing after general anaesthesia with tracheal intubation: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Anaesth* [Internet]. 2020 Feb 22; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2019.12.041>
3. Chen ZX, Shi Z, Wang B, Zhang Y. Intracuff alkalinized lidocaine to prevent postoperative airway complications: A meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2021 Dec 6;9(34):10626–37.
4. Salim B, Rashid S, Ali MA, Raza A, Khan FA. Effect of Pharmacological Agents Administered for Attenuating the Extubation Response on the Quality of Extubation: A Systematic Review. *Cureus*. 2019 Dec 20;11(12):e6427.
5. Saidie S, Modir H, Yazdi B, Moshiri E, Noori G, Mohammadbeigi A. The effect of dexmedetomidine on decrease of cough, hemodynamic parameters and Ramsay score lidocaine during general anesthesia: a randomized clinical trial. *Med Gas Res*. 2021 Jan;11(1):1–5.
6. Li P, Li D, Wang L, Ye F, Yang B, Yu L, et al. Effects of lidocaine administration via the perforated outer cuff of a dual-cuff endotracheal tube and remifentanil administration on recovery from general anaesthesia for female patients undergoing thyroidectomy: a single centre, double-blind, randomised study. *BMC Anesthesiol*. 2022 Jun 22;22(1):1–9.
7. Nho JS, Lee SY, Kang JM, Kim MC, Choi YK, Shin OY, et al. Effects of maintaining a remifentanil infusion on the recovery profiles during emergence from anaesthesia and tracheal extubation. *Br J Anaesth*. 2009 Dec;103(6):817–21.
8. Soto G, Naranjo González M, Calero F. Intravenous lidocaine infusion. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2018 May;65(5):269–74.
9. Dixon WJ, Mood AM. A Method for Obtaining and Analyzing Sensitivity Data [Internet]. Vol. 43, *Journal of the American Statistical Association*. 1948. p. 109–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/01621459.1948.10483254>

10. Dimairo M, Pallmann P, Wason J, Todd S, Jaki T, Julious SA, et al. The Adaptive designs CONSORT Extension (ACE) statement: a checklist with explanation and elaboration guideline for reporting randomised trials that use an adaptive design. *BMJ*. 2020 Jun 17;369:m115.
11. Clivio S, Putzu A, Tramèr MR. Intravenous Lidocaine for the Prevention of Cough: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg*. 2019 Nov;129(5):1249–55.
12. Grigoras A, Lee P, Sattar F, Shorten G. Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *Clin J Pain*. 2012 Sep;28(7):567–72.
13. Song WJ, Won HK, An J, Kang SY, Jo EJ, Chang YS, et al. Chronic cough in the elderly. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019 Jun;56:63–8.
14. Romagnoli S, Franchi F, Ricci Z. Processed EEG monitoring for anesthesia and intensive care practice. *Minerva Anesthesiol*. 2019 Nov;85(11):1219–30.
15. Foo I, Eipe N, Smith AF. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: a reply [Internet]. Vol. 76, *Anaesthesia*. 2021. p. 1141–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/anae.15506>
16. Oron AP, Souter MJ, Flournoy N. Understanding Research Methods: Up-and-down Designs for Dose-finding. *Anesthesiology*. 2022 Aug 1;137(2):137–50.
17. Up-and-Down Designs for Dose-Finding [Internet]. *Handbook of Design and Analysis of Experiments*. 2015. p. 877–914. Available from: <http://dx.doi.org/10.1201/b18619-36>
18. Guidance for Industry: Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics [excerpts] [Internet]. Vol. 29, *Biotechnology Law Report*. 2010. p. 197–215. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/blr.2010.9977>