

PESQUISA CLÍNICA

Efeito da lidocaína intravenosa na dor de curto prazo após histeroscopia: um ensaio clínico randomizado

Xuan Peng¹, Yuzi Zhao², Yeda Xiao¹, Liying Zhan¹ and Huaxin Wang^{1*}

¹ Departamento de Anestesiologia, Hospital Renmin da Universidade de Wuhan, No.238, Jiefang Road, Distrito de Wuchang, Wuhan, Hubei, China.

² Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital Renmin da Universidade de Wuhan, No.238, Jiefang Road, Distrito de Wuchang, Wuhan, Hubei, China.

Recebido em 1º de dezembro de 2019; aceito em Novembro de 2020.
Disponível online em 6 de fevereiro de 2021.

PALAVRAS-CHAVE:

Anestesia;
Histeroscopia;
Lidocaína;
Dor pós-operatória;
Propofol.

RESUMO:

Introdução: O papel da infusão intravenosa de lidocaína na cirurgia endoscópica foi avaliado anteriormente para o alívio e recuperação da dor. Recentemente, demonstrou reduzir a dor pós-operatória e os opioides em pacientes submetidos à dissecação endoscópica da submucosa. Semelhante à dissecação endoscópica da submucosa, a histeroscopia operatória também é um procedimento cirúrgico endoscópico em lúmens naturais. O presente estudo foi um ensaio clínico randomizado no qual avaliamos se a infusão intravenosa de lidocaína reduziria a dor pós-operatória em pacientes submetidas à cirurgia histeroscópica.

Objetivo: Avaliar se a infusão intravenosa de lidocaína pode reduzir a dor pós-operatória em pacientes submetidas à histeroscopia operatória.

Métodos: Oitenta e cinco pacientes programadas para serem submetidas à histeroscopia eletiva foram randomizadas para receber um bolus intravenoso de lidocaína 1,5 mg / kg por 3 minutos, seguido por infusão contínua a uma taxa de 2 mg / kg / h durante a cirurgia, ou 0,9% normal solução salina na mesma taxa. O desfecho primário foi avaliar a dor pós-operatória pela Escala Visual Analógica (VAS). Os desfechos secundários incluíram o consumo de remifentanil e propofol.

Resultados: No grupo lidocaína, a VAS foi significativamente menor em 0,5 h ($p = 0,008$) e 4 h ($p = 0,020$). Os pacientes do grupo lidocaína necessitaram de menos remifentanil do que os pacientes do grupo controle ($p < 0,001$). No entanto, não houve diferença entre os dois grupos no consumo de propofol. A incidência de dor de garganta foi significativamente menor no grupo lidocaína ($p = 0,019$). Nenhum evento adverso associado à infusão de lidocaína foi descoberto.

Conclusão: A infusão intravenosa de lidocaína como adjuvante reduz a dor pós-operatória de curto prazo em pacientes submetidas à histeroscopia cirúrgica.

Autor correspondente:

E-mail: whuaxin@163.com (H. Wang).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.02.015>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

INTRODUÇÃO

A histeroscopia cirúrgica é realizada sob anestesia geral (AG), o que beneficia médicos e pacientes. Em primeiro lugar, a AG pode reduzir as dificuldades potenciais de acesso intrauterino em comparação com a anestesia local.¹ Em segundo lugar, embora alguns estudos tenham relatado que as abordagens não farmacológicas para o controle da dor em procedimentos histeroscópicos (incluindo métodos de distensão e estímulos físicos) contribuíram para melhorar a satisfação do paciente, a histeroscopia continua a ser dolorosa para uma porcentagem muito alta de pacientes.² Obviamente, foi demonstrado que a AG alivia a experiência de dor das pacientes durante a histeroscopia.

A infusão de lidocaína intraoperatória tem sido amplamente aceita como uma alternativa à AG, pois pode obter economia de opioide, bom alívio da dor, redução de náuseas e vômitos pós-operatórios e excelente recuperação.^{3,4} Além disso, estudos recentes mostraram que a infusão de lidocaína intravenosa pode reduzir o pós-operatório necessidade de dor e opioides em pacientes submetidos à dissecação endoscópica da submucosa (ESD).⁵ Semelhante à ESD, a histeroscopia cirúrgica é um procedimento endoscópico em lúmens naturais. No entanto, até onde sabemos, a eficácia da lidocaína intravenosa na histeroscopia operatória não foi totalmente elucidada. Portanto, nosso estudo explorou se a administração de lidocaína intravenosa pode reduzir a dor pós-operatória e as necessidades de propofol e remifentanil em pacientes submetidas à histeroscopia cirúrgica.

METODOLOGIA

População de estudo

O protocolo do estudo foi conduzido em conformidade com a Declaração de Helsinque e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital do Hospital Renmin da Universidade de Wuhan. O consentimento informado por escrito foi obtido de 85 pacientes com uma classificação I-II da *American Society of Anesthesiologists* (ASA) submetidas à histeroscopia operatória. Os critérios de exclusão foram os seguintes: menor de 18 anos; hipersensibilidade à lidocaína; realizar apenas histeroscopia diagnóstica; abuso crônico de opioides ou anti-inflamatórios não esteroides; dor crônica; incompreensão ou falta de compreensão das informações orais sobre o estudo; outras doenças sistêmicas graves; e complicações cirúrgicas graves. O estudo foi registrado sob o número de Registro de Ensaios Clínicos ChiCTR1800016857.

Grupo de estudo

Os pacientes foram classificados em dois grupos de estudo usando um método de tabela de números aleatórios realizado por um anestesista independente (AI) não envolvido no tratamento ou acompanhamento. Os medicamentos do estudo foram preparados em seringas com aparência idêntica pelo mesmo IA da seguinte maneira: uma seringa de 20 mL continha solução de lidocaína a 1% ou solução salina normal a 0,9% (para o bolus), e uma seringa de 50 mL

continha lidocaína a 1% ou solução fisiológica a 0,9% (para infusão contínua). O tratamento e os anestesistas de acompanhamento desconheciam a designação do paciente até a conclusão da análise. O AI interromperia o cegamento se o paciente apresentasse condições anormais (como complicações graves) durante o estudo. Todos os procedimentos operatórios foram realizados pelo mesmo cirurgião, incluindo a mesma instrumentação histeroscópica.

Intervenções

Todas as pacientes receberam os medicamentos do estudo preparados por AI com uma dose em bolus de 0,15 mL / kg durante 3 minutos antes da indução da anestesia, seguida por infusão contínua a uma taxa de 0,2 mL / kg / h até o final da cirurgia. As pacientes foram tratadas sob o mesmo protocolo anestésico sem pré-medicação. O monitoramento padrão incluiu eletrocardiografia de cinco derivações, saturação de oxigênio, pressão arterial não invasiva, monitoramento contínuo de dióxido de carbono expirado e Narcotrend (NT) (MT Monitor Technik GmbH & Co, KG, D-24576 Bad Bramstedt, Alemanha). O índice de Narcotrend (NTI) determinado pelo sistema de monitoramento Narcotrend é uma variável contínua adimensional variando de 0 a 100 que reflete a profundidade da anestesia. Com base no NTI, a profundidade da anestesia varia do estágio A (acordado) ao estágio F (anestesia muito profunda), com o estágio D (37-64) indicando a profundidade da anestesia de rotina para a cirurgia.

A anestesia foi induzida com propofol 2,5 mg / kg e depois com remifentanil 1,5 µg / kg em um minuto, seguido pela colocação de máscara laríngea lubrificada com óleo de parafina (tipo ALMA, HangZhou FuShan Medical Appliances Co, Ltd. China). O tamanho específico da máscara laríngea avançada (ALMA) foi selecionado de acordo com o peso da paciente (3 # para 30-50 kg; 4 # para 50-70 kg; 5 # para 70-100 kg), a pressão intracuff de ALMA foi a pressão ajustada de fábrica (<2 cmH₂O). Não esvaziamos antes de inserir a máscara laríngea e, geralmente, não inflávamos após inseri-la. Se a pressão das vias aéreas estiver muito alta (mais de 30 mmHg) ou obviamente vazando na ventilação mecânica após o implante, ajuste a posição da máscara laríngea ou a insuflação adequada de ar (menos de 20 mL), observe a pressão das vias aéreas e verifique o respirar pressão parcial de dióxido de carbono para garantir a posição correta. A rotação de 180 graus foi utilizada para a inserção da máscara laríngea por todos os anesthesiologistas.

Os pacientes foram colocados em ventilação mecânica ou convertidos para ventilação assistida quando retomaram a respiração espontânea. A anestesia foi mantida com infusão contínua de remifentanil e propofol. O remifentanil foi ajustado a uma taxa de 5-10 µg / kg¹.h¹, e a taxa de propofol foi ajustada de acordo com os seguintes valores-alvo de NTI: durante a manutenção em uma faixa de 37-64; 5 minutos antes do final da cirurgia em um intervalo de 65-79. No caso de movimentação intraoperatória do paciente, remifentanil adicional (1 µg / kg¹) foi injetado imediatamente. A anestesia era realizada pelo anesthesiologista responsável por mais de cinco anos.

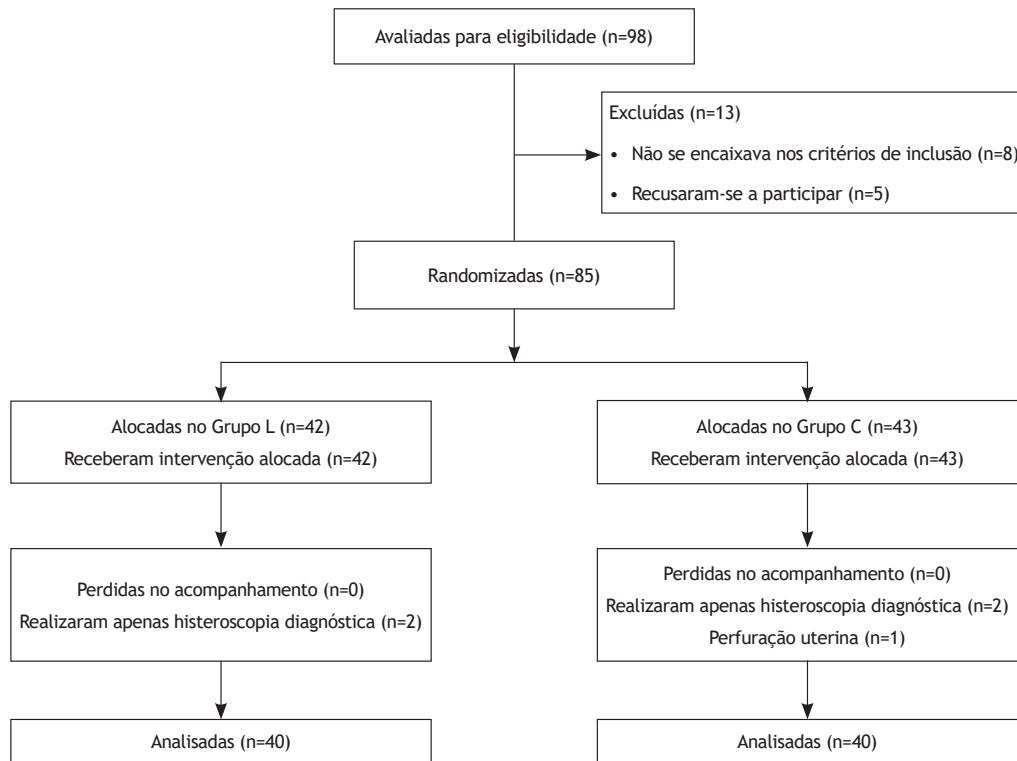


Figura 1 Diagrama de fluxo de recrutamento de pacientes.

Resultados e observação de eventos adversos

Os dados de pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) e NTI foram coletados em seis momentos distintos: antes da administração intravenosa dos medicamentos em estudo preparados por AI e (T0); antes da indução da anestesia (T1); 5 e 10 minutos após a cirurgia (T2 e T3); no final da cirurgia (T4); e no momento da retirada da máscara laríngea (T5). As doses totais administradas de remifentanil e propofol foram registradas. Dor pós-operatória em repouso foi avaliada em 0,5 h (T6), 4 h (T7) e 24 h (T8) após a cirurgia pela escala visual analógica (VAS, 0 = sem dor, 10 = dor insuportável). No caso de uma pontuação VAS ≥ 6 , 50 mg de flurbiprofeno foram administrados por via intravenosa. A incidência de dor de garganta foi avaliada usando o VAS dentro de 24 horas após a cirurgia (qualquer pontuação VAS ≥ 2 foi considerada uma dor de garganta). A incidência de náusea ou vômito pós-operatório também foi registrada até 24 horas após o procedimento.

Análise estatística

A variável de desfecho primário foi a dor pós-operatória. O tamanho da amostra foi calculado com base na pontuação VAS pós-operatória de 0,5 h de 5 pacientes (média 2,3; desvio padrão (DP), 1,5) administrados com solução salina em um estudo preliminar. Para demonstrar uma diferença de 35% no escore VAS médio em 0,5 h pós-operatório entre os dois grupos com um α bicaudal de 0,05 e um poder de 80%, foram necessários 36 candidatos em cada grupo. Para

compensar a possibilidade de abandono por várias razões, inicialmente inscrevemos 85 pacientes no total para randomização. A análise estatística foi realizada usando GraphPad Prism versão 6 (GraphPad Software Inc.). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para testar a suposição de distribuição normal. Os dados normalmente distribuídos são relatados como média \pm desvio padrão (DP) e foram comparados entre os grupos usando o teste t não pareado. Os dados não distribuídos normalmente são relatados como mediana (mínimo-máximo) e foram comparados entre os grupos usando o teste U de Mann-Whitney. Dados medidos repetidamente dentro do grupo, como VAS, FC, PAM e NIT foram analisados com análise de variância bidirecional. Quando a interação foi estatisticamente significativa, o teste de comparações múltiplas de Sidak foi realizado. Os dados categóricos foram comparados entre os grupos com o teste Qui-quadrado. Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados uma diferença estatisticamente significativa.

Resultados

O fluxograma do estudo é mostrado na Figura 1. Dos 98 pacientes avaliados para elegibilidade, 85 pacientes foram inscritos e distribuídos aleatoriamente em dois grupos. Cinco pacientes (2 no grupo L e 3 no grupo C) foram excluídos da análise porque apenas histeroscopia diagnóstica ou perfuração uterina foi realizada. As características dos pacientes foram semelhantes entre os grupos (Tabela 1). Para os dados de PAM, FC e NTI nos pontos de tempo correspondentes, não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos (Figura 2).

Tabela 1 Características básicas das pacientes

Características	Grupo L (n=40)	Grupo c (n=40)	Valor-P
Idade (anos)	31,38 ± 7,37	32,85 ± 7,73	0,385
Peso (kg)	50(40-78)	51(42-82)	0,206
Altura (cm)	160,10 ± 7,05	159,20 ± 8,19	0,600
Condição física ASA n (%)			0,485
I.	24 (60%)	27 (67,5%)	
II	16 (40%)	13 (32,5%)	
Indicação cirúrgica, n (%)			0,819
Pólipo	15(37,5%)	17(42,5%)	
Aderência intrauterina	11(27,5%)	9(22,5%)	
Mioma submucoso	8(20%)	10(25%)	
Resquício de placenta	3(7,5%)	1(2,5%)	
Cicatriz de cesárea	1(2,5%)	2(5%)	
Septo uterino	2(5%)	1(2,5%)	
Duração de cirurgia (min)	25(18-55)	25(15-48)	0,357

Valores são mostrados como média ± DP, mediana (mínimo-máximo) ou número de pacientes (proporção). ASA = Sociedade Americana de Anestesiologistas.

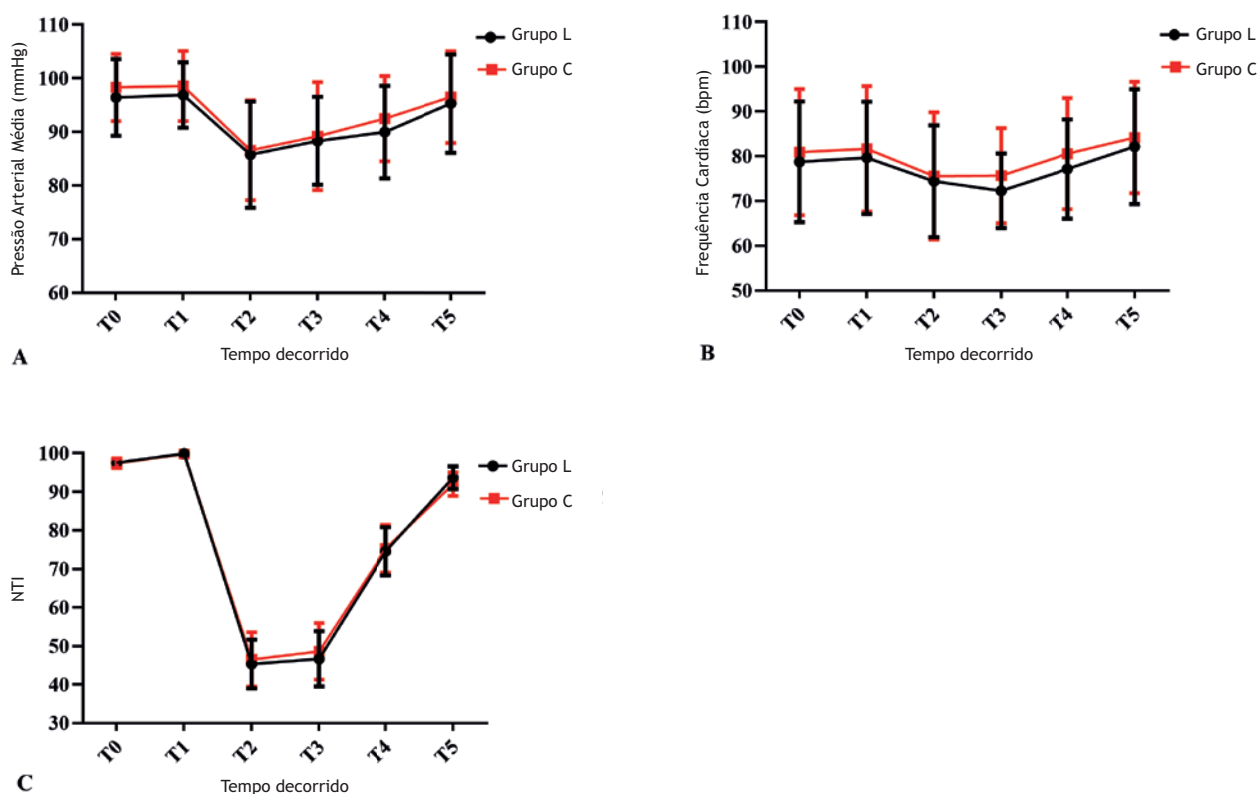


Figura 2 Alterações em (A) pressão arterial média, (B) frequência cardíaca e (C) NTI. T0 = antes das drogas intravenosas do estudo, T1 = antes da indução da anestesia, T2 = 5 minutos após o início da cirurgia, T3 = 10 minutos após o início da cirurgia, T4 = o final da cirurgia, T5 = o tempo para remover a máscara laríngea. NTI = Índice de Narcotrend. Os dados são expressos como média ± DP.

Os detalhes sobre os escores VAS, medicamentos administrados e eventos pós-operatórios foram apresentados na Tabela 2. No grupo lidocaína, a VAS foi significativamente menor em 0,5 h ($p = 0,008$) e 4 h ($p = 0,020$) no pós-operatório, em comparação com o grupo controle. A dose total administrada de remifentanil foi 13% menor no grupo L do que no grupo C (232 (185-410) vs. 259 (190-420); $p < 0,001$). Não houve

diferença entre os dois grupos na necessidade de propofol. Nenhum paciente recebeu flurbiprofeno após a cirurgia. Em relação aos efeitos pós-operatórios, o grupo da lidocaína apresentou menos dor de garganta (22,5% vs. 47,5%, $p = 0,019$). Os grupos não diferiram quanto à incidência de náuseas ou vômitos. Nenhum caso de toxicidade sistêmica de anestésico local relacionada à lidocaína foi relatado.

Tabela 2 Dados perioperatórios das pacientes

	Grupo L (n=40)	Grupo c (n=40)	Valor-p
VAS			
T6	1,83 ± 1,24	2,43 ± 1,11	0,032
T7	1,98 ± 0,95	2,63 ± 1,23	0,018
T8	0,90 ± 0,81	1,20 ± 0,85	0,490
Remifentanil total (µg)	232(185-410)	27 (67,5%)	
Propofol total (mg)	248,5(175-342)	255(170-335)	0,229
Dor na garganta n (%)	9 (22,5%)	19 (47,5%)	0,019
Náusea ou vômito n (%)	4 (10%)	9 (22,5%)	0,130

Valores são apresentados como média ± DP, mediana (mínimo-máximo) ou número de pacientes (proporção). VAS = escala analógica visual (0 = sem dor, 10 = dor insuportável). T6 = 0,5 h após a cirurgia, T7 = 4 h após a cirurgia, T8 = 24 h após a cirurgia.

Discussão

Os procedimentos histeroscópicos podem ser realizados sob sedação leve, anestesia local ou AG. Neste estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, selecionamos o GA para uso durante a histeroscopia operatória, com lidocaína intravenosa administrada em bolus de 1,5 mg / kg e, em seguida, uma infusão contínua de 2 mg / kg / h. Descobrimos que essa estratégia reduz a gravidade da dor pós-operatória de curto prazo. Além disso, a administração de lidocaína também reduz a necessidade de remifentanil e a incidência de dor de garganta durante a histeroscopia cirúrgica.

A infusão intravenosa de lidocaína demonstrou eficácia no controle da dor pós-operatória.⁶ Os mecanismos analgésicos são multifatoriais, incluindo bloqueio do canal de sódio, redução da sensibilidade da medula espinhal, efeitos sinérgicos com os agentes de AG e propriedades anti-inflamatórias sistêmicas intrínsecas.^{7,8} A eficácia analgésica de lidocaína intravenosa tem sido observada principalmente em cirurgias abdominais, incluindo colectomia,⁹ gastrectomia¹⁰ e colecistectomia.¹¹ Além disso, Kim et al. confirmaram os efeitos analgésicos pós-operatórios da lidocaína intravenosa após ESD,⁵ um procedimento cirúrgico endoscópico com lúmens naturais semelhantes à histeroscopia operatória. Eles também estimaram que os efeitos analgésicos da lidocaína foram principalmente sobre a dor visceral.⁵ Portanto, levantamos a hipótese de que a lidocaína intravenosa seria benéfica para o controle da dor visceral causada pela histeroscopia operatória. Em nosso estudo, a administração de lidocaína intravenosa resultou na redução da intensidade da dor hipogástrica pós-operatória precoce e menos consumo de remifentanil durante a histeroscopia cirúrgica, o que é consistente com um estudo anterior relatando que a lidocaína intravenosa teve um impacto positivo nos escores de dor na fase pós-operatória inicial.⁴ foi confirmado que a meia-vida da lidocaína é de apenas 1,5-2 horas após a injeção em bolus.⁸ Isso pode explicar por que os efeitos analgésicos foram observados na fase pós-operatória inicial, em vez de 24 horas após a cirurgia em nosso estudo.

Remifentanil é um medicamento preferido para endoscopia devido ao seu rápido início e fim de ação, e efeitos adversos mínimos nos parâmetros cardiovasculares e

respiratórios.¹² Para observar os efeitos analgésicos pós-operatórios da lidocaína intravenosa, outra vantagem do remifentanil é sua capacidade de evitar interferência com o uso de outras drogas opioides. A administração de lidocaína intravenosa demonstrou ter um efeito poupador de opioides durante a AG, incluindo fentanil,¹³ sufentanil¹⁴ e morfina.¹⁵ Em um estudo recente, foi encontrado um efeito poupador de remifentanil da lidocaína intravenosa no período intraoperatório,¹⁶ o que é consistente com nossas descobertas. No entanto, outro estudo relatou que a infusão intravenosa perioperatória de lidocaína não teve efeito significativo sobre a necessidade de remifentanil durante a anestesia hipotensiva para um procedimento de excisão de adenoma hipofisário endoscópico transesfenoidal eletivo.¹⁷ Estudos anteriores relataram que a lidocaína intravenosa teve um efeito poupador de propofol durante AG.^{18,19} Neste estudo, garantimos que cada paciente estava em uma profundidade anestésica constante durante a cirurgia por meio do monitoramento do Narcotrend e descobrimos que não houve diferença na necessidade de propofol entre os dois grupos. Essas diferenças provavelmente foram devidas aos diferentes tipos de cirurgia realizada e aos diferentes regimes de manejo anestésico.

Foi utilizada máscara laríngea para ventilação mecânica ou ventilação assistida para garantir a segurança respiratória neste estudo. Além disso, a colocação da máscara laríngea também pode nos fornecer outra forma de observar os efeitos analgésicos da lidocaína. A administração de lidocaína intravenosa reduziu a incidência de dor de garganta causada pela máscara laríngea de 47,5% para 22,5% neste estudo. Nossa observação está de acordo com os achados de vários estudos que mostram que a administração de lidocaína intravenosa foi eficaz na redução da dor na garganta após ESD⁵ e dor na garganta pós-operatória causada por intubação traqueal.²⁰ Por último, não observamos diferenças significativas na incidência de pós-operatório náuseas ou vômitos, o que é consistente com relatórios anteriores.^{21,22}

Existem algumas limitações para o nosso estudo. Não medimos o nível plasmático de lidocaína em nossos pacientes. No entanto, o protocolo de administração de dose de ataque seguida de infusão intravenosa contínua de lidocaína durante a AG tem sido usado anteriormente em vários centros e relatado resultar em um nível bem abaixo do nível

tóxico.^{23,24} Outra limitação é o pequeno número de pacientes. Um ensaio em maior escala fornecerá mais detalhes para validar nossas descobertas. Por fim, nossa unidade não possuía o índice de nível de nocicepção ou equipamento de monitoramento do índice de nocicepção de analgesia. O uso desses dispositivos pode fornecer resultados mais precisos em estudos futuros.

Em conclusão, a infusão intravenosa de lidocaína como adjuvante reduz a dor pós-operatória de curto prazo em pacientes submetidas à histeroscopia cirúrgica.

Agradecimentos

Os autores agradecem a todos os pacientes e funcionários deste estudo por suas importantes contribuições. Este estudo foi apoiado pela Fundação de Ciências Naturais da Província de Hubei (n° 2019CFC853) e pelo Conselho de Bolsas da China (n° 201706275133).

Declaração

Os autores manifestam não haver potenciais conflitos de interesse.

Referências

- Munro MG, Brooks PG. Use of local anesthesia for office diagnostic and operative hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*, 2010; 17: 709-718.
- Amer-Cuenca JJ, Marin-Buck A, Vitale SG, et al. Non-pharmacological pain control in outpatient hysteroscopies. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2019; 1-10.
- Bajracharya JL, Subedi A, Pokharel K, et al. The effect of intraoperative lidocaine versus esmolol infusion on postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy: a randomized clinical trial. *BMC Anesthesiol*, 2019;19:198.
- Kranke P, Jokinen J, Pace NL, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, Issue 7. Art. No.: CD009642.
- Kim JE, Choi JB, Koo BN, et al. Efficacy of Intravenous Lidocaine During Endoscopic Submucosal Dissection for Gastric Neoplasm: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Medicine (Baltimore)*, 2016; 95: e3593.
- Estebe JP. Intravenous lidocaine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2017; 31: 513-521.
- Kurabe M, Furue H, Kohno T. Intravenous administration of lidocaine directly acts on spinal dorsal horn and produces analgesic effect: An in vivo patch-clamp analysis. *Sci Rep*, 2016 ;6:26253.
- De Oliveira CM, Issy AM, Sakata RK. Intraoperative intravenous lidocaine. *Rev Bras Anesthesiol*, 2010; 60: 325-333.
- Lee MW, Or DY, Tsang AC, et al. Intravenous lignocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy in the Chinese patients. *Hong Kong Med J*, 2017; 23: 441-445.
- Yon JH, Choi GJ, Kang H, et al. Intraoperative systemic lidocaine for pre-emptive analgesics in subtotal gastrectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Can J Surg*, 2014; 57: 175-182.
- Zhao JB, Li YL, Wang YM, et al. Intravenous lidocaine infusion for pain control after laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 2018; 97: e9771.
- Stroumpos C, Manolaraki M, Paspatis GA. Remifentanyl, a different opioid: potential clinical applications and safety aspects. *Expert Opin Drug Saf*, 2010; 9: 355-364.
- Ho M, Kerr SJ, Stevens J. Intravenous lidocaine infusions for 48 hours in open colorectal surgery: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Korean J Anesthesiol*, 2018; 71: 57-65.
- Sloan TB, Mongan P, Lyda C, et al. Lidocaine infusion adjunct to total intravenous anesthesia reduces the total dose of propofol during intraoperative neurophysiological monitoring. *J Clin Monit Comput*, 2014; 28: 139-147.
- Ibrahim A, Aly M, Farrag W. Effect of intravenous lidocaine infusion on long-term postoperative pain after spinal fusion surgery. *Medicine (Baltimore)*, 2018; 97: e229.
- Nakhli MS, Kahloul M, Guizani T, et al. Intravenous lidocaine as adjuvant to general anesthesia in renal surgery. *Libyan J of Med*, 2018; 13: 1433418.
- Xu SQ, Li YH, Wang SB, et al. Effects of intravenous lidocaine, dexmedetomidine and their combination on postoperative pain and bowel function recovery after abdominal hysterectomy. *Minerva Anesthesiol*, 2017; 83: 685-694.
- Cui W, Li Y, Li S, et al. Systemic administration of lidocaine reduces morphine requirements and postoperative pain of patients undergoing thoracic surgery after propofol-remifentanyl-based anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 2010; 27: 41-46.
- Uzun S, Yuce Y, Erden A, et al. Impact of perioperative lidocaine infusion and bis monitorization on remifentanyl dosage in hypotensive anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014; 18: 559-565.
- Tanaka Y, Nakayama T, Nishimori M, et al. Lidocaine for preventing postoperative sore throat. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, Issue 7. Art. No.: CD004081.
- Gholipour BA, Firouzian A, Hasanzadeh KF, et al. Bolus administration of intravenous lidocaine reduces pain after an elective caesarean section: Findings from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Obstet Gynaecol*, 2017; 37: 566-570.
- Farag E, Ghobrial M, Sessler DI, et al. Effect of perioperative intravenous lidocaine administration on pain, opioid consumption, and quality of life after complex spine surgery. *Anesthesiology*, 2013; 119: 932-940.
- Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*, 2007; 106: 11-18, 5-6.
- Bazin P, Padley J, Ho M, et al. The effect of intravenous lidocaine infusion on bispectral index during major abdominal surgery. *J Clin Monit Comput*, 2018 32:533-539.