



**Universidad Nacional de Rosario
Facultad de Ciencias Médicas
Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología**

**Control de la tos post extubación inmediata mediante
la administración de lidocaína tópica vs endovenosa**

Alumno: Lagrutta, Nicolás¹

Tutora: Acosta, Ana Paula²

Cotutor: Perez, Eduardo C³

CENTRO FORMADOR: Hospital Provincial del Centenario

AÑO 2024

¹ Médico. Alumno de la Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

² Especialista en Anestesiología. Docente Estable de la Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario.

³ Especialista en Anestesiología. Jefe del Servicio de Anestesiología del Hospital Provincial del Centenario. Director de la Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario.

RESUMEN

Introducción: La tos es la sucesión de movimientos espiratorios violentos efectuados con la glotis entrecerrada, y por medio de los cuales el aire contenido en las vías aéreas y en los pulmones, así como las secreciones y los materiales eventualmente aspirados se expulsan al exterior. Las complicaciones devenidas por el reflejo tusígenos son comunes durante el procedimiento de extubación traqueal. Se puede mencionar en orden de frecuencia al broncoespasmo y laringoespasmo; pero también eventos que dependiendo de la cirugía pueden generar obstrucción de las vías aéreas como la formación de hematomas, también se pueden generar evisceraciones, desprendimiento de retina, etc. Esto puede conllevar al fracaso de la extubación, aumentando de manera exponencial las comorbilidades y, en algunos casos, la estancia hospitalaria del paciente. La lidocaína es un anestésico local de la familia de las amidas que se utiliza en algunas ocasiones para inhibir la tos y lograr un buen control de los reflejos laríngeos. Se realizó la comparación de la administración de lidocaína en dos modalidades: tópica en la mucosa laríngea y endovenosa; con el propósito de inhibir la tos durante la extubación traqueal luego de anestesia general. **Objetivos:** Comparar la eficacia de la administración local de lidocaína por topicación de en la mucosa laríngea con la administración endovenosa del mismo fármaco en el control de la tos post extubación. **Método:** Se estudiaron sesenta pacientes programados para cirugías con anestesia general e intubación orotraqueal, asignándolos de manera aleatoria a dos grupos; uno recibió lidocaína endovenosa a dosis de 1 mg/kg en bolo durante la inducción y 1,5mg/kg/h durante el tiempo que duró el procedimiento quirúrgico. El grupo restante recibió lidocaína 2% tópica en spray bajo la glotis (en la mucosa laríngea), 2ml para la raíz de la lengua y 2ml ambos lados de la lengua. En la planilla de recolección de datos se registró la presencia de tos, eventos cardiovasculares (bradicardia e hipotensión) y neurológicos (convulsiones, tinnitus, mioclonías y parestesias peribucal) desde el momento de la extubación hasta 30 minutos después en sala de recuperación cada 5 minutos. **Resultados:** Los grupos fueron comparables en cuanto a sexo, edad, índice de masa corporal y también en cuanto a la duración de los procedimientos quirúrgicos a los que fueron sometidos. La presencia de tos al momento de la extubación y luego de 5 minutos en el grupo de lidocaína endovenosa fue mayor en comparación con el grupo de lidocaína tópica. No se registraron efectos adversos cardiovasculares, neurológicos y respiratorios. **Conclusión:** La topicación de la vía aérea en los pacientes sometidos a

anestesia general tuvo mayor eficacia que la infusión de lidocaína endovenosa para reducir la incidencia de tos en la extubación en cirugías programadas

PALABRAS CLAVE

GENERAL ANESTHESIA, COUGH, TUSQUIROUS REFLEX, TOPICAL LIDOCAINE, LIDOCAINE, LOCAL ANESTHESIC, LARYNGEAL MUCOSA.

ANESTESIA GENERAL, TOS, REFLEJO TUSÍGENO, LIDOCAINA TÓPICA, LIDOCAÍNA, ANESTÉSICO LOCAL, MUCOSA LARÍNGEA.

ÍNDICE

RESUMEN	1
PALABRAS CLAVE	2
INTRODUCCIÓN	4
MATERIAL Y MÉTODOS	6
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	12
CONCLUSIÓN	13
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

INTRODUCCIÓN

La incidencia de tos al despertar en la población a la que se le realiza anestesia general oscila en valores de 67% al 80% de acuerdo a las fuentes consultadas (1). En consecuencia, el control de la misma en el despertar de una anestesia general es un desafío.

La tos es la sucesión de movimientos espiratorios violentos efectuados con la glotis entrecerrada, y por medio de los cuales el aire contenido en las vías aéreas y en los pulmones, así como las secreciones y los materiales eventualmente aspirados se expulsan al exterior (2). Es un reflejo, cuyo punto de partida se ubica a cualquier nivel de la mucosa respiratoria, de la pleura, del conducto auditivo externo o de otros sitios aún más alejados al tórax (3). Es considerada un mecanismo de protección, pero también refleja irritación y en algunos casos lesión de la mucosa respiratoria.

El reflejo tusígeno se asocia a eventos potenciales que pueden aumentar la morbimortalidad según el tipo de cirugía a la que el paciente sea sometido. En cirugías oftalmológicas el riesgo del aumento de la presión intraocular puede conducir a la pérdida de la visión (4). En procedimientos de cabeza y cuello predispone la formación de hematomas que comprometan la vía aérea (5). Respecto a las cirugías abdominales la tos puede eviscerar tejidos (6). En procedimientos neuroquirúrgicos el riesgo de hematomas aumenta de manera considerable (7). La tos es responsable de complicaciones hemodinámicas menos frecuentes, de severidad considerable como arritmias ventriculares y colapso circulatorio (8-9). Puede causar también eventos respiratorios propios de los reflejos de la vía aérea como laringoespasma definido como la oclusión de la glotis por la acción de los músculos intrínsecos de la laringe (10-11) y broncoespasmo descrito como el estrechamiento repentino de la vía aérea inferior como consecuencia de la contracción del músculo liso bronquial (12).

Medidas como la topicación de la vía aérea con anestésicos locales, la infusión de lidocaína endovenosa, la administración de opioides y agonistas alfa como la clonidina y dexmedetomidina, se utilizan para atenuar este síntoma (13-15).

La lidocaína es un anestésico local conocido por su capacidad para bloquear los canales de sodio y es utilizado como estabilizante de membrana al reducir la descarga neuronal de fibras nerviosas (16). Además, se ve implicado en la analgesia, anti hiperalgesia y anti inflamación (17). Esto lo hace capaz de reducir el uso de opioides y anestésicos

inhalatorios, junto con el retorno temprano de la función intestinal, acortando el tiempo de hospitalización de los pacientes. (18).

Aunque los anestésicos locales son notablemente seguros en dosis terapéuticas se recomienda una dosis de carga de lidocaína endovenosa de no más de 1,5 mg/kg administrado en infusión durante 10 minutos y después una infusión a ritmo de 1,5mg/kg/hs para lograr una concentración plasmática no mayores a 5ug/ml (19).

La duración de la acción del anestésico local laríngeo tópico depende del tipo y la concentración utilizados. Al utilizarse de manera tópica en mucosas la duración del efecto varia de 1.2 a 2 horas. (13). Las reacciones sistémicas adversas tienen lugar en el sistema nervioso central, los síntomas iniciales incluyen signos de excitación, aturdimiento, vértigo, tinnitus, confusión y parestesia peribucales. En tanto que los signos son: escalofríos, mioclonías y temblores. A medida que aumenta la concentración plasmática del anestésico local se producen convulsiones tónico- clónicas y depresión del sistema nervioso central (20).

Por su parte, la toxicidad sistémica en el sistema cardiovascular se produce por la acción inotrópica negativa dependiente de dosis, por lo tanto, la disminución de la presión arterial media y la frecuencia cardíaca como signo anteceden al paro cardiaco (21).

La topicación del anestésico local podría tener propiedades lubricantes para limitar el daño potencial a la mucosa traqueal (13).

También, la topicación se asocia a la reducción de reacciones cardiovasculares, disminución de frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica, importante en la extubación de pacientes cardiopatas (22). Considerando lo mencionado en los párrafos que anteceden, es válido plantear si la topicación de la vía aérea con lidocaína disminuye la presencia de tos en la extubación inmediata con menores efectos indeseables en comparación con la infusión de lidocaína en pacientes sometidos a anestesia general e intubación orotraqueal.

Teniendo en cuenta lo expuesto, se plantea la siguiente hipótesis: la topicación de la vía aérea con anestésicos locales disminuiría la presencia de tos en la extubación inmediata en comparación con la infusión de lidocaína de pacientes sometidos a anestesia general.

OBJETIVOS

Objetivo primario: comparar los efectos de la topicación de la vía aérea con lidocaína con la administración de lidocaína endovenosa en el control de la tos durante la extubación.

Objetivos secundarios: evaluar la presencia de eventos cardiovasculares y neurológicos: bradicardia, hipotensión, parestesias peribucales, tinnitus, mioclonías, convulsiones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Previa aprobación del comité de ética se realizó un estudio con diseño experimental, prospectivo, comparativo, aleatorizado a simple ciego en el Hospital Provincial del Centenario de Rosario en el periodo comprendido entre los meses de marzo y abril del año 2024. Se incluyeron 60 pacientes, que fueron invitados a participar del estudio voluntariamente, y su aceptación se reflejó en la firma del consentimiento informado.

La población a estudiar estuvo compuesta por pacientes clasificados como clase I o II de la American Society of Anesthesiologists (ASA), edad entre 18 y 65 años, sometidos a anestesia general e intubación orotraqueal para intervenciones programadas.

Los criterios de exclusión fueron: negativa del paciente, asmáticos, tos crónica, tabaquismo actual, medicados con broncodilatadores o esteroides, bradicardia, insuficiencia hepática o renal, alergia a los anestésicos locales, antecedentes de convulsiones y enfermedades neuroquirúrgicas.

Se conformaron dos grupos, mediante una lista de aleatorización generada por una persona ajena al estudio.

Lidocaína endovenosa: Se administró lidocaína al 2% por vía endovenosa a dosis de 1 mg/kg en bolo durante la inducción anestésica y 1,5mg/kg/hs durante toda la cirugía calculado a peso teórico con la siguiente fórmula: hombres: $50 + (0.91 \times (\text{talla en cm} - 152.4))$ y mujeres $45.5 + (0.91 \times (\text{talla en cm} - 152.4))$.

Lidocaína tópica: Durante la laringoscopia se instiló lidocaína 2% distribuyendo el spray bajo la glotis de 3 a 4 cm (mucosa laríngea), 2ml para la raíz de la lengua y 2ml ambos lados de la glotis.

Previo al procedimiento quirúrgico se estableció acceso intravenoso y los pacientes fueron

premedicados con dexametasona 0,1mg/kg, ondansetron 0,15mg/kg (máximo 8mg) y ketorolac 1mg/kg (máximo 60mg). Se preoxigenó con FiO₂ al 100%. la inducción de la anestesia con fentanilo 2 µg/kg, propofol 2 mg/kg, vecuronio 0,1 mg/kg. Se ventilo con mascara facial por 2 minutos antes de la intubación endotraqueal.

Se realizó solo una laringoscopia directa en todos los pacientes, se utilizó tubo endotraqueal, de tamaño 6.5 – 7.0 para las mujeres y 7.5 – 8.0 para los hombres.

Todas las infusiones endovenosas fueron realizadas a través de una bomba de infusión empuja jeringa.

En todos los casos se usaron tubos endotraqueales con balón cónico inflados con aire a presiones de 20 a 30 cm de agua controlado utilizando un cuffometro medidor de presión del balón. El mantenimiento de la anestesia se llevó a cabo con sevoflurano a 1 CAM, FiO₂ = 0,6 %, flujo de gases frescos 3 litros/minuto y remifentanilo en infusión continúa a un ritmo de infusión de 0,25 – 0,5 µg/Kg/minuto. La ventilación fue controlada por volumen con los siguientes parámetros: volumen corriente = 6-8 ml/kg de peso teórico calculado con la siguiente formula: hombres: $50 + (0.91 \times (\text{talla en cm} - 152.4))$ y mujeres $45.5 + (0.91 \times (\text{talla en cm} - 152.4))$, tiempo inspiratorio 20%, Relación inspiración espiración 1:2 y frecuencia respiratoria ajustada para mantener un valor de CO₂ al final de la espiración de 30-35 mmHg.

En ambos grupos se antagonizó cualquier efecto residual de relajante neuromuscular con atropina (0,01 mg/Kg) y neostigmina (0,03 mg/Kg). Así mismo se aspiraron secreciones de cavidad bucal y faringe en plano profundo.

La extubación se realizó cuando el paciente fue capaz de comprender y responder positivamente a ordenes simples como: abrir la boca y sacar la lengua.

Se registraron las siguientes variables: edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), ASA, duración de la cirugía, la presencia de tos en la extubación, y cada 5 minutos, hasta los 30 minutos en la sala de recuperación anestésica.

También se registraron frecuencia cardíaca (FC), presión arterial en momento de la extubación y cada 5 minutos, hasta los 30 minutos en la sala de recuperación. Se consideró hipotensión arterial a un descenso de más del 20% del valor basal de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) y bradicardia a la reducción de al menos 20% de su frecuencia cardíaca respecto al basal.

Además, se evaluó la posible la presencia de signos o síntomas de intoxicación por

anestésicos locales a nivel del sistema nervioso central, registrándose presencia de parestesias peribucales entendiéndose como la sensación de hormigueo, entumecimiento alrededor de la boca, tinnitus o percepción de sonido que no tiene fuente externa, mioclonías (movimientos involuntarios, breves y rápidos, de amplitud variable) y convulsiones definidas como: activación eléctrica cerebral descontrolada, caracterizada por alteración variable de la conciencia y movimientos tónico – clónicos generalizados, todo esto luego de la extubación.

Análisis estadístico

Se presenta la mediana acompañada del rango intercuartil (RIC) para describir las variables continuas, mientras que las variables categóricas se describen con frecuencias y porcentajes. La comparación entre los grupos se realizó mediante el test U de Mann-Whitney (al no verificarse el supuesto de normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov) y del test de independencia Chi-cuadrado, según correspondiera. El nivel de significación utilizado fue del 5%. Para el procesamiento se utilizó R Core Team (2023) (23).

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra las variables demográficas. En la misma se observa que los grupos fueron comparables en cuanto a sexo, edad, IMC; también la duración de los procedimientos, que fue superior a 120 minutos en más del 50%. En cuanto al ASA, en el grupo lidocaína tópica predominó el estado I, mientras que en el de lidocaína endovenosa predominó el estado II. Sin embargo, los pacientes incluidos no presentaron ninguna comorbilidad de relevancia.

Tabla 1 – Características generales de los pacientes según grupo

	Lidocaína endovenosa (n=30)	Lidocaína tópica (n=30)	<i>p-value</i>
Sexo femenino , n (%)	18 (60.0%)	17 (56.7%)	0.7934 ¹
ASA I , n (%)	10 (33.3%)	21 (70.0%)	0.0045 ¹
Edad (años) , mediana (RIC)	42.0 (32.0, 57.0)	35.5 (30.0, 47.0)	0.1370 ²
IMC (kg/m²) , mediana (RIC)	28.4 (23.7, 33.1)	26.4 (22.5, 34.7)	0.7788 ²
Duración de la cirugía (min) , mediana (RIC)	120.5 (85.0, 164.0)	115.0 (75.0, 179.0)	0.7393 ²

¹Test Chi-cuadrado de independencia; ² Test U de Mann-Whitney.

La presencia de tos al momento de la extubación en el grupo de lidocaína endovenosa fue mayor en comparación con el grupo de lidocaína tópica ($p=0.0035$), también a los 5 minutos ($p=0.0195$). Sólo un individuo presentó tos al minuto 15 de la extubación en el grupo tratado con lidocaína endovenosa (Tabla 2). En los minutos 10, 20, 25 y 30 no se presentaron episodios de tos. De la totalidad de pacientes evaluados, el 38.3% presentó tos en la extubación.

Tabla 2 – Presencia de tos en la extubación, a los 5 y a los 15 minutos según grupo

	Lidocaína endovenosa (n=30)	Lidocaína tópica (n=30)	<i>p-value</i> ¹
Tos extubación , n (%)	17 (56.7%)	6 (20.0%)	0.0035
Tos 5 min , n (%)	5 (16.7%)	0 (0.0%)	0.0195
Tos 15 min , n (%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0.3132

¹Test Chi-cuadrado de independencia.

No se registraron efectos adversos cardiovasculares. La presión arterial media en el momento de la extubación fue de 95,4 mmHg en promedio para el grupo de lidocaína

endovenosa y de 95,8 para el grupo de lidocaína tópica, sin diferencias estadísticamente significativas, tampoco se observaron diferencias significativas en los valores de frecuencia cardiaca promedio en el momento de la extubación para el grupo de lidocaína tópica fue de 78,3 latidos por minuto y para el grupo de lidocaína endovenosa fue de 79 latidos por minuto.

No se observaron efectos adversos neurológicos: tinnitus, parestesias peribucal, mioclonías ni convulsiones. Tampoco se registraron casos de laringoespasma ni broncoespasmo en ninguno de los grupos.

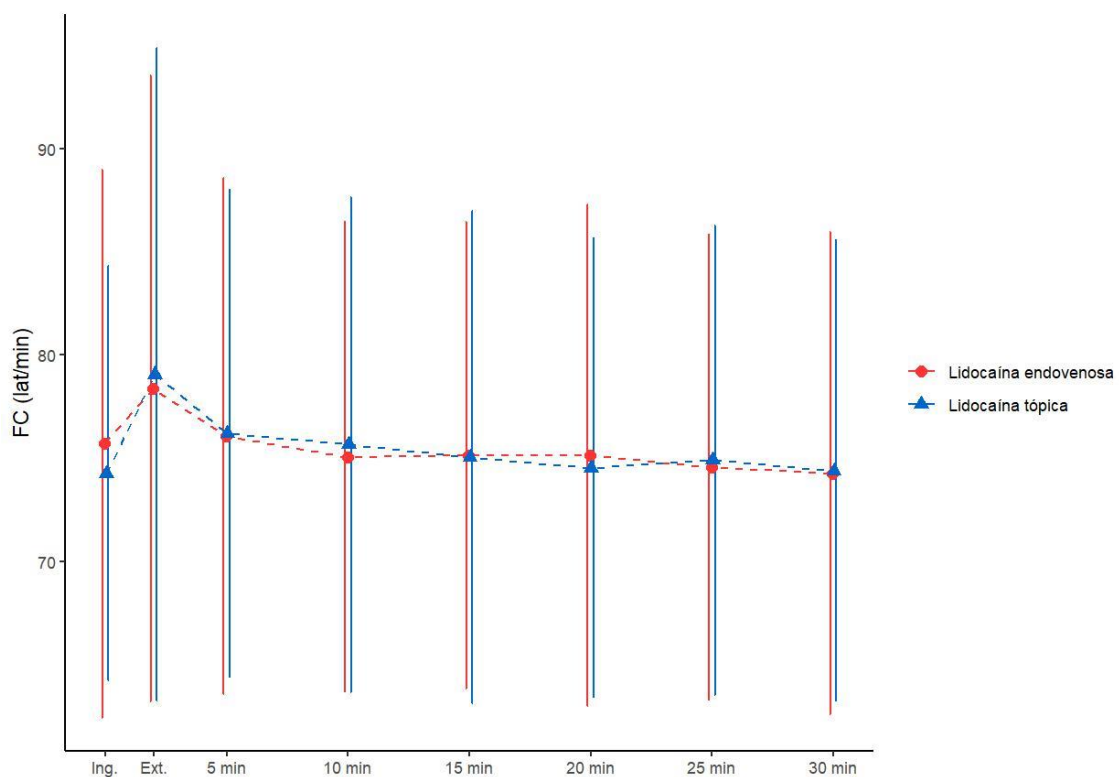


Figura 1 – Promedio \pm desvío estándar de la FC en cada momento de medición, según grupo. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

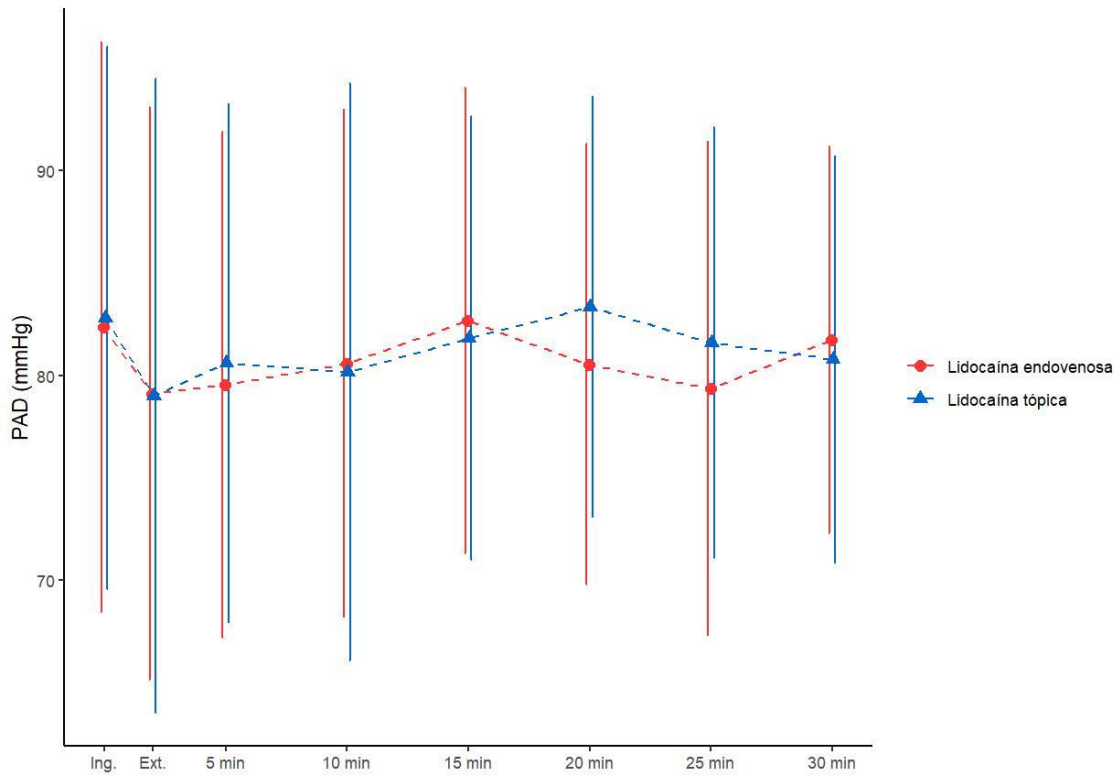


Figura 2 – Promedio \pm desvío estándar de la PAD en cada momento de medición, según grupo. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

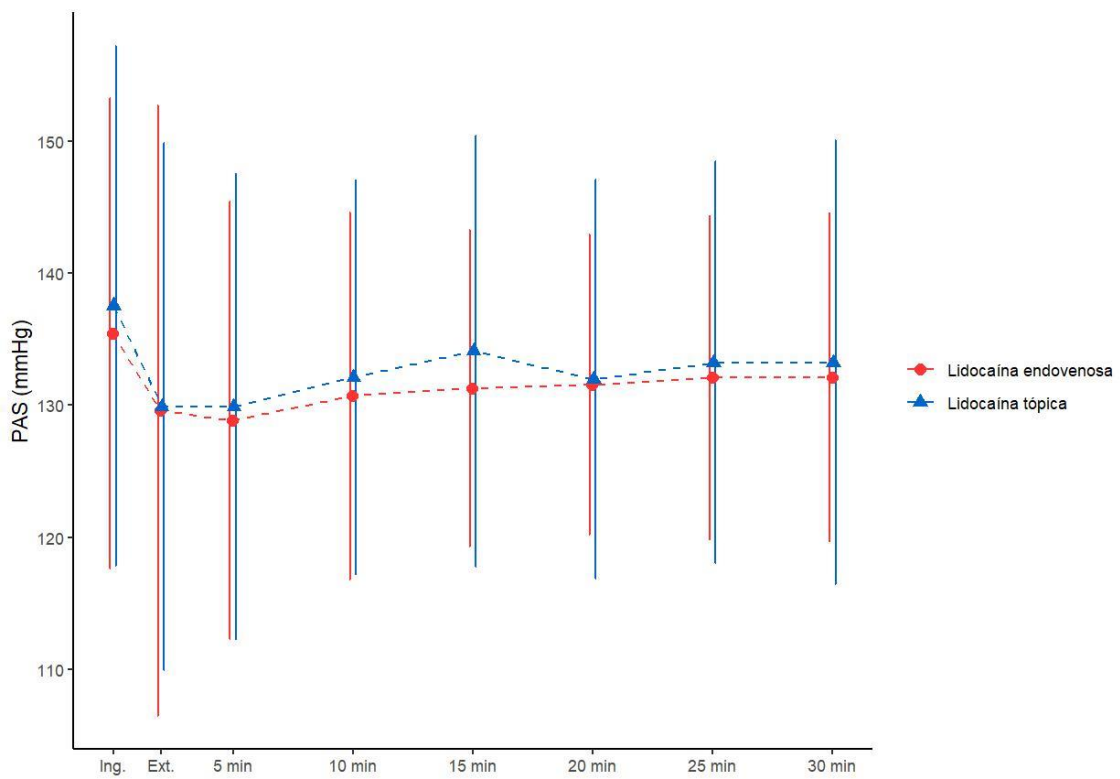


Figura 3 – Promedio \pm desvío estándar de la PAS en cada momento de medición, según grupo. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que la topicación de la vía aérea con lidocaína fue significativamente más efectiva que la administración de lidocaína endovenosa para reducir los eventos de tos tras la extubación en pacientes sometidos a anestesia general para procedimientos programados.

En contraste a lo que señala Kim y col. (1) en su estudio, se observó que la incidencia de tos al despertar de la anestesia general fue menor al 67%. Esto sugiere que las medidas implementadas en este trabajo (topicación de la vía aérea con lidocaína e infusión de lidocaína endovenosa) fueron efectivas para reducir la aparición de tos en las anestias generales programadas, sin embargo, la droga anestésica utilizada para el mantenimiento de la anestesia fue isoflurano, convirtiéndose en un factor limitante al momento de comparar los datos.

En cuanto los parámetros hemodinámicos y eventos neurológicos no se hallaron diferencias entre grupos ya que las dosis se encontraban en dosis terapéuticas (19), lo que sugiere que ambos métodos de intervención son seguros.

Teniendo en cuenta el trabajo de Sakae y col. (13) en el cual se aclara que el tiempo de acción de la lidocaína instilada en mucosas (1.2 a 2hs) se podría inferir que esta medida podría ser ineficaz para procedimientos que duren más de este tiempo, siendo esta una limitante para el uso de esta técnica.

En cuanto a la ocurrencia de laringoespasmos o broncoespasmo en una revisión sistemática y metaanálisis con seis ensayos que incluyeron 349 participantes demostraron que la incidencia de laringoespasmo postoperatorio no fue diferente en el grupo de lidocaína intravenosa en comparación con el placebo (14) La incidencia de laringoespasmo y broncoespasmo en población adulta no susceptible es muy baja. Por lo que el hecho que no se registraran eventos de laringoespasmo o broncoespasmo en ninguno de los participantes, era esperable.

CONCLUSIÓN

Los resultados sugieren que la topicación de la vía aérea en los pacientes sometidos a anestesia general tuvo mayor eficacia que la infusión de lidocaína endovenosa para reducir la incidencia de tos en la extubación en cirugías programadas.

Desde el punto de vista clínico las variables hemodinámicas fueron similares en ambos grupos, por lo tanto: la lidocaína por ambas vías de administración resultó ser segura ya que no se contabilizaron eventos neurológicos y cardiovasculares.

Estos hallazgos subrayan la importancia de seguir investigando y refinando las técnicas de extubación para minimizar complicaciones y mejorar los resultados para los pacientes

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kim ES, Bishop MJ. Cough during emergence from isoflurane anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 1998. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9806703/>
2. Lanosa G. Motivos de consulto del aparato respiratorio: Argente H, Alvarez M. *Semiología médica: fisiopatología, semiotecnia y propedéutica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 2013. p. 539-552.
3. Canning BJ. Anatomy and neurophysiology of the cough reflex: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006 Jan;129(1 Suppl):33S-47S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.33S. PMID: 16428690.
4. Yoshida M, Hosoda Y, Akimoto M. Coughing-induced retinal pigment epithelial tear after trabeculectomy combined with pars plana vitrectomy. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022 Sep; 27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35865660/>
5. Saghir R, Humm G, Rix T. Haematomas after carotid endarterectomy can be reduced by direct pressure to the neck postoperatively. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018 Sep;100(7):580-583. doi: 10.1308/rcsann.2018.0109. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29909667; PMCID: PMC6214063.
6. Ben Safta Y, Ghalleb M, Baccari A, Hamdi El Kebir G, Daldoul S, Sayari S, Ben Moussa M. Vaginal cuff dehiscence and evisceration 11 years after a radical hysterectomy: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2017;41: 234-237. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.10.045. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29096352; PMCID: PMC5686219.
7. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kisson N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017 Jan 1; 80(1):6-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432. PMID: 27654000.
8. Reisin L, Blaer Y, Jafari J, Manoach M. Cough-induced nonsustained ventricular tachycardia. *Chest*. 1994 May; 105 (5): 1583-4. doi: 10.1378/chest.105.5.1583. PMID: 8181362.
9. Kim HJ, Kim JS. A cardiovascular collapse following vigorous cough during spinal anesthesia. *Korean J Anesthesiol*. 2013 Dec; 65(6 Suppl):S49-50. doi: 10.4097/kjae.2013.65.6S.S49. PMID: 24478870; PMCID: PMC3903858.
10. Sibert KS, Long JL, Haddy SM. Extubation and the Risks of Coughing and

Laryngospasm in the Era of Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Cureus*. 2020 May 19;12(5):e8196. doi: 10.7759/cureus.8196. PMID: 32440387; PMCID: PMC7237060.

11. Koga K, Sata T. [Laryngospasm associated with anesthesia: diagnosis and management]. *J UOEH*. 2004 Mar 1;26(1):75-83. Japanese. doi: 10.7888/juoeh.26.75. PMID: 15038073.

12. Andreu MF, Bezzi MG, Dotta ME. Incidence of immediate postextubation complications in critically ill adult patients. *Heart Lung*. 2020 Nov-Dec; 49(6):774-778. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.09.016. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32979642.

13. Sakae TM, Souza RLP, Brand Úo JCM. Impact of topical airway anesthesia on immediate postoperative cough/bucking: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Anesthesiol*. 2023 Jan-Feb; 73(1):91-100. doi: 10.1016/j.bjane.2021.03.016. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33895219; PMCID: PMC9801204.

14. Yang SS, Wang NN, Postonogova T, Yang GJ, McGillion M, Beique F, et al. Intravenous lidocaine to prevent postoperative airway complications in adults: a systematic review and meta-analysis. *British Journal Anaesthesia*. 124, ISSUE 3, P314- 323. 2020 Mar. Available from: <http://www.bjanaesthesia.org/article/S0007091219309717/fulltext>

15. 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*. 2020 Feb 22:S0007-0912(20)30012-X. doi: 10.1016/j.bja.2019.12.041. Epub ahead of print. PMID: 32098647.

16. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Drugs*. 2018 Aug;78(12):1229-1246. doi: 10.1007/s40265-018-0955-x. PMID: 30117019.

17. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology*. 2000 Sep;93(3):858-75. doi: 10.1097/00000542-200009000-00038. PMID: 10969322.

18. Soto G, Naranjo González M, Calero F. Intravenous lidocaine infusion. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed)*. 2018 May;65(5):269-274. English, Spanish. doi: 10.1016/j.redar.2018.01.004. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29496229.

19. Foo I, Macfarlane AJR, Srivastava D, Bhaskar A, Barker H, Knaggs R, Eipe N, Smith AF. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia*. 2021 Feb;76(2):238-250. doi: 10.1111/anae.15270. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33141959.

20. Nunes Silva M, Ferro A, Fragata I. Lidocaine-induced central nervous system toxicity during implantable cardioverter defibrillator placement - A case report and literature review. *Rev Port Cardiol.* 2023 May;42(5):483.e1-483.e4. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2020.07.025. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36958570.
21. Berde CH, Strichartz G. Anestésicos locais. en: Miller R. *Miller Anestesia.* 8º Edición. 2015. Ed. Elsevier. cap26:1028-1053.
22. Lv L, Yan L, Liu X, Chen M. Effectiveness of lidocaine/prilocaine cream on cardiovascular reactions from endotracheal intubation and cough events during recovery period of older patients under general anesthesia: prospective, randomized placebo-controlled study. *BMC Geriatr.* 2020 May 4;20(1):157. doi: 10.1186/s12877-020-01567-y. Erratum in: *BMC Geriatr.* 2020 Sep 11;20(1):344. PMID: 32366224; PMCID: PMC7197116.
23. R Core Team (2023), *R: A language and environment for statistical computing.* R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>