

DOI: 10.35621/23587490.v10.n1.p273-284

O IMPACTO DA ANESTESIA SEM OPIÓIDES NA RECUPERAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA

THE IMPACT OF OPIOID-FREE ANESTHESIA ON POST-OPERATIVE RECOVERY

Rodrigo Quirino Nascimento¹
José Benício Dantas Neto²
Lúcio Ravel Silva Andrade Costa³
Emanuely Rolim Nogueira⁴
Maria Teresa Jácome Alves⁵
Yuri Oliveira Barreto⁶

RESUMO: Introdução: A Anestesia Sem Opioide (ASO) surge como uma alternativa para evitar os efeitos adversos a curto e longo prazo inerentes a administração de opioides que por sua vez estão relacionados a impactos negativos na qualidade da recuperação pós-operatória e a crise em saúde pública por dependência e overdose em países onde há uso indiscriminado. **Objetivo:** Analisar o impacto da anestesia sem opioides na recuperação pós-anestésica. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, de caráter descritivo, baseada em pesquisas nas bases de dados do NCBI Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (*SciELO*) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (*LILACS*). **Resultados Esperados:** Identificar se a anestesia sem opioide propicia melhor qualidade na recuperação pós-anestésica em relação a anestesia com opioide. **Conclusão:** Logo, os impactos na recuperação pós-anestésica em pacientes submetidos a anestesia sem opioides, são náuseas, vômitos, tolerância analgésica, depressão respiratória, retenção urinária, constipação, hiperalgésia e dependência física e psíquica, entre outros, conseqüentemente, causa impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes.

¹ Graduando em medicina pela UNIFSM.

² Médico; Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Pós-graduado em Docência no Ensino Superior (latu sensu) pela Faculdade Santa Maria; Docente do Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras-PB.

³ Possui graduação em Medicina pela Universidade do Grande Rio; Docente do Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras-PB.

⁴ Fisioterapeuta; Coordenadora da ABENFISIO - Estadual PB. Delegada Regional do CREFITO 1; Docente do Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras-PB.

⁵ Graduanda em medicina pela UFCG campus Cajazeiras-PB.

⁶ Graduando em medicina pela UNIFSM.

Palavras-chave: Período de recuperação da anestesia; Anestesia Balanceada; Transtornos relacionados a opioides; Analgésicos, Opioides.

ABSTRACT: Introduction: *Opioid-Free Anesthesia emerges as an alternative to avoid the short and long-term adverse effects inherent to the administration of opioids, which in turn are related to negative impacts on the quality of postoperative recovery and the public health crisis due to dependence and overdose in countries where there are indiscriminate use. **Objetives:** to identify the impact of anesthesia without opioids on post-anesthetic recovery. **Method:** this is an integrative literature review, of a descriptive nature, based on research in the NCBI Pubmed databases, Virtual Health Library (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS). **Expected Results:** to identify whether anesthesia without opioid provides better quality in post-anesthetic recovery compared to anesthesia with opioid. **Conclusion:** Therefore, the impacts on post-anesthetic recovery in patients undergoing anesthesia without opioids are nausea, vomiting, analgesic tolerance, respiratory depression, urinary retention, constipation, hyperalgesia and physical and psychiatric dependence, among others, consequently causing a negative impact on the quality of life of patients.*

Keywords: *Anesthesia Recovery period; Balanced Anesthesia; Opioid-related disorders; Analgesics, Opioid.*

INTRODUÇÃO

O sucesso de um procedimento cirúrgico eficaz estar diretamente relacionado à utilização de técnicas anestésicas seguras e com mínimos efeitos adversos. Dessa forma, a analgesia sem opioides, neste contexto, caracteriza-se como sendo um processo multimodal, com a utilização de multidrogas, as quais visam diminuir a dor pós-operatória, as necessidades de opioides intra e pós-operatórias e, posteriormente, acelerar a recuperação do paciente (BELOEIL *et al.*, 2018).

Foi a partir da década de 1960 que o uso de opioides foi agregado a anestesia e considerado substancial nos procedimentos cirúrgicos (BELOEIL *et al.*, 2018). Todavia, a prescrição indiscriminada, tanto no perioperatório, quanto no pós operatório, acarretou elevados índices de dependência e overdose, propiciando uma crise em saúde pública em países como Canadá e Estados Unidos da América (EUA) (EL-KEFRAOUI *et al.*, 2020).

Os opioides são medicamentos moduladores dos canais iônicos de cálcio e potássio no organismo, os quais causam uma hiperpolarização celular, que por sua vez é responsável pela redução da excitabilidade neuronal a estímulos nociceptivos. Seu uso intraoperatório tem por finalidade atenuar a resposta simpática e gerar estabilidade hemodinâmica durante a anestesia. Entretanto, estão associados à efeitos adversos como náuseas, vômitos, delírio, depressão respiratória, constipação, hiperalgesia e desenvolvimento de dor crônica no pós operatório, bem como internações hospitalares prolongadas ou não planejadas, além de dependência futura (CHIA *et al.*, 2020).

A resposta imune do corpo humano é influenciada pelo uso de opioides através de uma ação direta, onde ocorre um aumento da liberação de fatores pró-inflamatórios como a Interleucina 6 (IL-6) e IL-1 β e TNF- α , os quais atuam na resposta de fase aguda da inflamação na defesa imunológica do hospedeiro. Sendo que níveis séricos elevados destas citocinas estão, por sua vez, relacionados a dano tecidual, aumento da susceptibilidade a infecções, hipercatabolismo, tempo cirúrgico prolongado e

complicações pós-operatórias, considerados preditores de morbimortalidade (CAMPOS-PÉREZ *et al.*, 2022).

Frente a este desafio, desde o ano 2000, novos protocolos de anestesia sem opioides (ASO) ou Anestesia opioid-free (OFA) vem sendo propagados, pautados em uma combinação multimodal de analgésicos não opioides (antagonistas de N-metil-d-aspartato, anti-inflamatórios não estereoidais, agonistas alfa-2 e anestésicos locais) com o objetivo de reduzir os efeitos colaterais relativos à opioides, a curto e longo prazo, bem como a obtenção de melhores resultados no pós operatório (LÉGER *et al.*, 2021).

Diante dessa temática, busca-se com este estudo, responder a seguinte questão norteadora: “Quais são os impactos na recuperação pós-anestésica em pacientes submetidos a anestesia sem opioides?”. O objetivo desse estudo é avaliar os impactos na recuperação pós-anestésica em pacientes submetidos a anestesia sem opioides.

METODOLOGIA

Refere-se a uma revisão integrativa da literatura, sendo um método que possibilita a construção de conhecimento e a inclusão da aplicabilidade de resultados de estudos relevantes no campo prático. Para produzir uma revisão integrativa, é importante seguir seis processos de elaboração, sendo eles: 1 - elaboração da pergunta norteadora; 2 - busca ou amostragem na literatura; 3 - coleta de dados; 4 - análise crítica dos estudos incluídos; 5 - discussão dos resultados; 6- apresentação da revisão integrativa (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2009).

As bibliotecas utilizadas para busca serão: a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e o National Library of Medicine (PubMed). A busca ocorrerá entre os meses de fevereiro e março de 2023, utilizando os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Anesthesia Recovery period; Balanced Anesthesia; Opioid-related disorders; Analgesics, Opioid. A busca na BVS será

efetuada envolvendo os descritores combinados utilizando operadores booleanos: AND e OR.

Foi realizado uma seleção prévia dos artigos nas bases de dados, que serão selecionados e analisados de forma individual. Após análise e seleção, o pesquisador irá fazer uma triagem dos artigos por título e resumo, para então fazer uma leitura na íntegra e selecionar os artigos que irão compor a amostra final do estudo.

As características metodológicas como autor, ano de publicação, país, desenho do estudo, local de recrutamento da amostra, tamanho da amostra, média de idade e resultados encontrados serão tabuladas e listadas.

Para a escolha dos artigos a serem revisados, serão adotados os seguintes critérios de inclusão:

- Delineamentos de artigos aceitos: série de casos, discussão de artigos, estudos de coorte retrospectivos e prospectivos e estudos tipo caso-controle;
- Publicações que corroborem com o objetivo e tema central do estudo;
- Artigos publicados de 2017 a 2022.
- Serão adotados os seguintes critérios de exclusão de artigos:
- Artigos que não estejam em português, inglês e/ou espanhol.
- Artigos pagos ou não completos;
- Artigos realizados há mais de 6 anos;
- Revisões Integrativas, Teses, Dissertações, Monografias.

Os resultados encontrados nas bases de dados selecionadas foram analisados, inicialmente, através da leitura do título e resumo, com o objetivo de selecionar os possíveis artigos que serão incluídos no estudo. Trabalhos duplicados serão excluídos, bem como aqueles artigos que não foram primariamente excluídos no momento da triagem através da leitura dos títulos e resumos serão avaliados, posteriormente, através da leitura completa para então estabelecer os que preenchem ou não os critérios de inclusão e exclusão.

A seleção e análise dos títulos e resumos serão feitas por um pesquisador. Será realizada, posteriormente, a intersecção dos resultados de cada um, com o intuito de oferecer maior rigor à revisão integrativa e a busca por elegibilidade dos artigos.

Nesta etapa os dados serão compilados sintetizados, agrupados e organizados em um quadro sinóptico para comparação e discussão das informações, com base na

literatura pertinente. A presente revisão de literatura assegura os aspectos éticos, garantindo a autoria dos artigos pesquisados, utilizando para citações e referências dos autores as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A anestesia, de maneira geral, é pautada no uso de drogas hipnóticas, relaxantes musculares e analgésicos, os quais tem por finalidade garantir inconsciência, amnésia, analgesia, imobilidade, redução da resposta simpática aos estímulos nociceptivos e estabilidade hemodinâmica. Dessa forma, a partir de 1960, a administração de opioides, a qual já era praticada, foi implementada como um dos pilares da anestesia. Entretanto, devido aos seus efeitos adversos, abordagens para o manejo adequado da dor, sem o uso de opioides, começaram a ser propostas (BELOEIL *et al.*, 2018).

Neste sentido, a Anestesia Sem Opióide (ASO) consiste na combinação multimodal de medicamentos analgésicos não opioides, a partir de efeitos sinérgicos, com o intuito de propiciar uma analgesia perioperatória eficaz, com mínimos efeitos colaterais. Dentre estas drogas analgésicas, não opioides, são utilizadas várias associações, bem como diferentes classes farmacológicas, como: alfa-2 agonistas, betabloqueadores, gabapentinóides, magnésio, antagonista de receptor NMDA, anestésicos locais, anti-inflamatórios não esteróides e corticóides (TOLESKA e DIMITROVSKI, 2019).

Esta técnica anestésica, ou ASO, foi elecanda, principalmente, devido a existência de uma crise em saúde, a chamada “crise dos opiodes”, originária em países como EUA, onde a prescrição indiscriminada destes fármacos passou a ser rotina durante a anestesia de procedimentos cirúrgicos e no pós-operatório, originando efeitos colaterais importantes e a tentativa de substituição desta classe farmacológica (SALOMÉ *et al.*, 2021).

O sucesso da ASO depende de mudanças na prática atual de prescrição médica, profissionais treinados em anestesia regional, gerenciamento da dor e a

compreensão de potenciais de interações medicamentosas bem como dos efeitos colaterais dos analgésicos não opioides, como: hepatotoxicidade, cardiotoxicidade, complicações neurológicas, sangramentos e danos gastrointestinais e renal (CHIA *et al.*, 2020).

Por fim, do ponto de vista de recuperação pós anestésica a ASO proporciona benefícios como a melhora da dor pós operatória, redução de náuseas, vômitos, inflamação, estresse neuro-hormonal cirúrgico e permanência hospitalar uma vez que permite deambulação e tolerância a líquidos orais precoces (BASTOS, 2020).

Os opiáceos são compostos estruturalmente semelhantes aos produtos do opio, termo este originado do grego opus que significa suco, líquido extraído da planta papoula de ópio (*papaver somniferum*). Atualmente, sabe-se que todas as substâncias com propriedades farmacológicas similares aos opiáceos são denominadas opioides. Foi a partir do século XIX que estas drogas começaram a ser utilizadas na prática médica devido suas propriedades analgésica, antitussinogênica e sedativa, como também passaram a ser reconhecidos seus efeitos colaterais adversos como toxicidade, depressão respiratória, dependência física e psíquica (LEAL e ALENCAR, 2020).

Entender a o conceito de dor é importante neste contexto, pois é a partir da sua inibição que os opioides vão atuar. Sendo assim, de acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), esta pode ser definida como uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhantemente, à uma lesão tecidual real ou potencial, observada durante a anestesia, especialmente em procedimentos cirúrgicos, pela monitorização da resposta simpática do organismo gerada a partir de estímulos nociceptivos. (FRAUENKNECHT *et al.*, 2019).

O processo de sinalização da dor é iniciado pelo estímulo a terminações livres as quais despolarizam os neurônios aferentes nociceptivos (fibras A δ e C), que convergem para o corno dorsal da medula espinal onde fazem sinapse com interneurônios locais e neurônios de projeção que conduzem o impulso para três regiões do sistema nervoso central (SNC): a área somatossensorial, a qual confere consciência, localização e intensidade da dor; a amígdala, o córtex insular e o cíngulo, os quais contribuem para os componentes afetivos e cognitivos da dor; e, por fim, a medula rostroventral e a substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo,

que por sua vez são responsáveis pelas vias inibitórias descendentes (KAN e MEHAN, 2021).

Sobre o sistema opioide, o mesmo compreende um grupo de quatro receptores celulares: mu, delta, kappa e nociceptina (μ , δ , κ e ORL1) acoplados a proteína G (GPCR). O seu mecanismo de ação ocorre quando a ligação desses receptores GPCR aos opióides, desencadeia uma cascata de sinalização intracelular, inibe a adenilato ciclase, a qual catalisa a produção do segundo mensageiro 3-5 monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), atuando no neurônios pré-sináptico reduzindo a liberação de neurotransmissores e nos neurônios pós-sináptico causando uma hiperpolarização celular, reduzindo a excitabilidade neural e diminuindo assim a neurotransmissão dos impulsos nociceptivos. (CORDER, *et al.*, 2018).

Estes impulsos nocipetivos, compõem o processo de sinalização da dor, o qual é inibido através de dois mecanismos no SNC. No primeiro, a inibição da propagação do impulso acontece entre o primeiro e o segundo neurônio aferente, e no segundo, por sua vez, há uma ativação das vias inibitórias descendentes da dor. Neste sentido, os neurônios GABAérgicos os quais são responsáveis pela inibição da via descendente de modulação da dor, quando inibidos pela ativação dos receptores opióides presentes na membrana dos neurônios GABAérgicos, diminuem sua atividade a qual por sua vez permite a neurotransmissão das vias descendentes que atuam na antinocicepção (KAN e MEHAN, 2021).

Apesar da eficácia inquestionável dos opióides para analgesia e estabilidade hemodinâmica durante os procedimentos cirúrgicos e no tratamento da dor moderada à grave, seu uso está relacionado a diversos efeitos deletérios como: náuseas, vômitos, tolerância analgésica, depressão respiratória, retenção urinária, constipação, hiperalgésia e dependência física e psíquica, impactando negativamente na qualidade de vida dos pacientes (CHIA *et al.*, 2020).

A dependência física e psíquica aos opióides é gerada pela inibição dos neurônios GABAérgicos, a qual propicia a secreção de dopamina dos neurônios dopaminérgicos do sistema mesolímbico, conferindo uma intensa sensação de prazer e recompensa (BALYAN, *et al.*, 2020). Já o mecanismo de tolerância medicamentosa, outro efeito adverso da classe, é explicada por meio de mecanismos adaptativos, os

quais diminuem gradativamente a sensibilidade celular aos opioides (TOLESKA e DIMITROVSKI, 2019).

Com relação a depressão respiratória, esta é desencadeada pela redução da excitabilidade dos neurônios reguladores da respiração no tronco cerebral, sendo assim a responsável pela principal causa de óbitos por overdose. E a constipação intestinal, por sua vez, é resultado da ativação dos receptores opioides presentes do plexo mioentérico do trato gastrointestinal gerando este efeito adverso (LEAL e ALENCAR, 2020).

As náuseas e vômitos são explicadas por meio da estimulação direta da zona quimiorreceptora do gatilho emético, a qual é situado na área postrema do bulbo, sendo esta rica em receptores opioides. Além disso, esses efeitos também podem ocorrer por um aumento da sensibilidade do sistema vestibular e por retardo no esvaziamento gástrico. Com relação a retenção urinária, esta acontece devido ao aumento do tônus e da amplitude das contrações do esfíncter urinário, bem como pela redução da contrações do ureter (PORTENOY, *et al.*, 2022).

Sobre a hiperalgesia induzida por opioides, é uma hiperssensibilidade paradoxal aos estímulos nociceptivos e pode ocorrer tanto em pacientes com uso agudo (intraoperatório), como no uso crônico de opioides, ocasionado pelo desequilíbrio das vias pronociceptiva e antinociceptivas (MORRIS e CROWLEY, *et al.*, 2020).

Sobre o sistema imunológico e sua relação com os opioides, os mesmos influenciam na sua modulação, podendo ocasionar imunossupressão, imunoestimulação, ou ambos. Neste processo, os opioides atuam por meio da expressão de receptores de citocinas e ação direta nas células inflamatórias (células dendríticas, leucócitos, macrófagos, mastócitos, linfócitos e células natural killer) elevando a liberação de citocinas pró-inflamatórias, correlacionadas à mortalidade e morbidade perioperatória (CAMPOS-PÉREZ *et al.*, 2022).

Os opioides são ainda apontados como causadores de internações hospitalares prolongadas e não planejadas, aumento de custos hospitalares e de saúde, podendo interferir diretamente nas readmissões, satisfação dos pacientes em relação aos procedimentos cirúrgicos, persistência da dor de forma crônica e uso prolongado de tratamentos analgésicos (CHIA, *et al.*, 2020).

Ambiciona-se que a síntese dos estudos encontrados contribua de modo a atualizar os conhecimentos que já se tem na área e proporcione substrato para adoção de uma conduta que beneficie a população. Sendo esperado com a presente revisão uma possibilidade de demonstrar se há benefício na anestesia sem opioides na recuperação pós-operatória.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, foi possível analisar que a Anestesia Sem Opioide (ASO) consiste em uma combinação de medicações analgésicas não opioides baseadas em efeitos sinérgicos, ou seja, as drogas interagem de forma a potencializar um ou mais dos seus efeitos, com o objetivo de proporcionar analgesia perioperatória eficaz, com poucos efeitos colaterais.

De acordo com essa técnica anestésica, a ASO, foi elencada, principalmente, devido a existência de uma crise em saúde, a chamada “crise dos opiodes”, onde a prescrição indiscriminada destes fármacos passou a ser rotina. Logo, os impactos na recuperação pós-anestésica em pacientes submetidos a anestesia sem opioides, consiste na redução de náuseas, vômitos, tolerância analgésica, depressão respiratória, retenção urinária, constipação, hiperalgésia e a dependência física e psíquica aos opioides, conseqüentemente, causa impacto positivo na qualidade da recuperação pós-anestésica dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALYAN, Rajiv *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in developing a response to the opioid epidemic. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**. vol. 16,2. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31976778/>. Acesso em: 22 out. de 2022.

BASTO, Tatiana Pacheco. Effect of opioid-free anaesthesia on perioperative period: A review. 2020. Tese mestrado integrado em medicina - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/127989/2/410033.pdf>. Acesso em 22 out de 2022.

BELOEIL, Helene. *et al.* POFA trial study protocol: a multicentre, double-blind, randomised, controlled clinical trial comparing opioid-free versus opioid anaesthesia on postoperative opioid-related adverse events after major or intermediate noncardiac surgery. **BMJ Open**. 2018; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29961015/>. Acesso em: 02 out. de 2022.

BELOEIL, Helene. *et al.* Opioid-free anesthesia. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**. Vol. 33, Issue 3, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521689619300795>. Acesso em: 30 out. 2022.

CHIA, Pamela. A. *et al.* "Opioid free anesthesia: feasible?" **Current opinion in anaesthesiology**. vol. 33,4. 512-517, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32530891/>. Acesso em: 02 out. 2022.

CAMPOS-PÉREZ, Wendy. *et al.* "A comparison of opioid-containing anesthesia versus opioid-free anesthesia using the Cortínez-Sepúlveda model on differential cytokine responses in obese patients undergoing gastric bypass surgery: a randomized controlled trial." **BMC anesthesiology**. vol. 22,1 294. 16 Sep. 2022, Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36114460/>. Acesso em: 02 out. de 2022.

CORDER, G., *et al.* Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. **Annual review of neuroscience**. vol. 41, 2018. 453-473. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29852083/>. Acesso em: 10 out. de 2022.

DANTAS, H. L. de L.; COSTA, C. R. B.; COSTA, L. de M. C.; LÚCIO, I. M. L.; COMASSETTO, I. Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. **Revista Recien - Revista Científica de Enfermagem**, v. 12, 2022. Disponível em: <https://www.recien.com.br/index.php/Recien/article/view/575> . Acesso em: 18 out. de 2022.

EL-KEFRAOUI, Charbel. *et al.* "Opioid versus opioid-free analgesia after surgical discharge: protocol for a systematic review and meta-analysis. **BMJ open**. vol. 10,1 e035443. 2 Feb. 2020, Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014880/>. Acesso em: 18 out. de 2022.

FRAUENKNECHT, J. *et al.* Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. **Anaesthesia**. vol. 74,5. 2019, 651-662. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30802933/>. Acesso em: 29 out. de 2022.

KHAN, F.; MEHAN, A. Addressing opioid tolerance and opioid-induced hypersensitivity: Recent developments and future therapeutic strategies. **Pharmacol Res Perspect**. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34096178/>. Acesso em: 29 out. de 2022.

LEAL, R. S.; ALENCAR, G. A. de B. C. Uso indevido e dependência de opioides: da prevenção ao tratamento. *REVISTA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E SAÚDE MENTAL* v. 2, n. 1, 2020, pp. 29-44. Disponível em:

<https://www.unifeso.edu.br/revista/index.php/medicinafamiliasaudemental/article/view/2239>.

Acesso em: 03 out. de 2022.

LÉGER, M., *et al.* The effect of opioid-free anesthesia protocol on the early quality of recovery after major surgery (SOFA trial): study protocol for a prospective, monocentric, randomized, single-blinded trial. *Trials*. vol. 22,1 855. 27 Nov. 2021, Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34838109/>. Acesso em: 03 out. de 2022.

MORRIS, O.; CROWLEY, L. Hiperalgia Induzida por Opióides. *ATOTW*, 419. 2022. Disponível em: <https://resources.wfsahq.org/atotw/hiperalgia-induzida-por-opioides/>. Acesso em: 03 nov. de 2022.

PORTENOY, R. K., Prevention and management of side effects in patients receiving opioids for chronic pain. 2022 nov 01. [citado em 15 de nov. 202] In **UpToDate**. [internet], 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-management-of-side-effects-in-patients-receiving-opioids-for-chronic-pain/print?search=Prev%E2%80%A6>. Acesso em: 03 out. de 2022.

TOLESKA, M.; DIMITROVSKI, A. Is Opioid-Free General Anesthesia More Superior for Postoperative Pain Versus Opioid General Anesthesia in Laparoscopic Cholecystectomy? **Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite. Oddelenie za medicinski nauki)**. vol. 40,2. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31605587/>. Acesso em: 14 out. de 2022.