

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

SÉRGIO MARIANO ZUAZO

**Análise físico-química da estabilidade de misturas anestésicas
Utilizadas na prática clínica**

**RIBEIRÃO PRETO
2023**

SÉRGIO MARIANO ZUAZO

**Análise físico-química da estabilidade de misturas anestésicas
Utilizadas na prática clínica**

Versão Corrigida

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Gestão de Organizações da Saúde da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Gestão de Organizações da Saúde
Orientador: Prof. Dr. João Abrão.

RIBEIRÃO PRETO

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Zuazo, Sérgio Mariano

Análise físico-química da estabilidade de misturas anestésicas utilizadas na prática clínica. Ribeirão Preto, 2023.

42 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Gestão de Organizações da Saúde.

Orientador: João Abrão.

1. Misturas. 2. Soluções. 3. Anestésicos. 4. Estabilidade. 5. Segurança.

Nome: ZUAZO, Sérgio Mariano

Título: Análise físico-química da estabilidade de misturas anestésicas utilizadas na prática clínica

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.^(a) _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.^(a) _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, nos quais me inspiro diariamente na busca de ser uma pessoa mais íntegra, leve e capacitada durante minha passagem por este mundo.

AGRADECIMENTOS

A Deus por tantas bênçãos que tive e tenho na minha vida.

À minha família por tanto suporte e amor.

Ao professor João Abrão; cujo apoio, orientação e amizade são uma pequena amostra de uma grande personalidade: uma trajetória dedicada à ciência e ao profissionalismo no cenário da anestesiologia brasileira.

À equipe do Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais e Sintéticos por todo o suporte e tempo dispendidos para a realização das análises.

Aos demais professores por todos os conhecimentos; dos mais técnicos e acadêmicos, aos cotidianos e mundanos.

Aos amigos, pelos momentos de descontração, motivação mútua e pelo constante estímulo para seguir em frente, mesmo nos momentos mais desafiadores.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Muito obrigado!

EPÍGRAFE

O que sabemos é uma gota, o que ignoramos é um oceano.

Sir Isaac Newton

RESUMO

ZUAZO, S. M. **Análise físico-química da estabilidade de misturas anestésicas utilizadas na prática clínica.** 2023. 42 f. Dissertação (Mestrado em Gestão de Organizações da Saúde) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo, 2023.

Para que haja uma reprodutibilidade clínica de intervenções em saúde, faz-se indispensável o conhecimento do grau de segurança dessa intervenção. Por outro lado, a administração de fármacos distintos em uma mesma solução pode prover uma maior efetividade e dinamismo ao manejo de uma anestesia. Na busca de aliar tais aspectos supracitados, alguns estudos já estabeleceram, ou até mesmo refutaram, algumas misturas de anestésicos em uma mesma solução. Essa estratégia traz várias praticidades posológicas, como o emprego de menos insumos e bombas de infusão contínua; o que, quando aliado ao benefício clínico dos medicamentos, gera misturas com boa aplicabilidade em anestesiologia. Diante disso, alguns questionamentos surgem a respeito de alguns aspectos que são inerentes à segurança, por vezes atrelada à estabilidade físico-química, dessas soluções. O estudo se propôs a analisar propriedades organolépticas e moleculares de três soluções: remifentanila + lidocaína; escetamina + dexmedetomidina; escetamina + propofol. Destas, a primeira não apresentou alteração de propriedades ou quantidades em quaisquer cenários descritos neste estudo. A segunda apresentou degradação apenas da escetamina em 6% e apenas sob irradiação ultravioleta (UV), com aumento progressivo de pico de cromatograma correspondente a um produto de fotodegradação. A última apresentou degradação em 22% do propofol à irradiação UV, sem alterações da escetamina em nenhum dos cenários. Nenhuma das misturas apresentou opalescência ou precipitados. Seus potenciais hidrogeniônicos permaneceram estáveis uma vez em solução.

Palavras-chave: Misturas. Soluções. Anestésicos. Estabilidade. Segurança.

ABSTRACT

ZUAZO, S. M. **Physicochemical stability analysis of anesthetic mixtures used in clinical practice**. 2023. 42 f. Dissertação (Mestrado em Gestão de Organizações da Saúde) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo, 2023.

For the clinical reproducibility of health interventions, it is essential to know the safety level of them. On the other hand, the administration of different drugs in the same solution can provide greater effectiveness and dynamics in anesthesia management. In the pursuit of combining these aspects, some studies have already established, or even refuted, some mixtures of anesthetics in the same solution. This strategy brings several dosing conveniences, such as the use of fewer resources and continuous infusion pumps, which, when combined with the clinical benefits of the drugs, results in mixtures with good applicability in anesthesiology. As a result, some questions arise regarding aspects related to the safety, often linked to the physicochemical stability of these solutions. The study aimed to analyze organoleptic and molecular properties of three solutions: remifentanyl + lidocaine; s-ketamine + dexmedetomidine; s-ketamine + propofol. Of these, the first showed no alteration on properties nor quantities in any scenarios described in this study. The second showed degradation of esketamine by 6% only under ultraviolet (UV) irradiation, with a progressive increase in the chromatogram peak corresponding to a photodegradation product. The last one showed 22% degradation of propofol under UV irradiation, with no changes in s-ketamine in any of the scenarios. None of the mixtures exhibited opalescence or precipitation. Their pH remained stable once in solution.

Key words: Mixtures. Solutions. Anesthetics. Stability. Safety.

LISTA DE ABREVIATURAS

AF	ácido fórmico
CLAE	cromatografia líquida de alta eficiência
DAD	detector de arranjo de diodos
DEX	cloridrato de dexmedetomidina
EM	espectrometria de massas
ESI-MS	espectrometria de massas com ionização por <i>electrospray</i>
GABA	ácido gama-aminobutírico
KET	cloridrato de dextrocetamina
KET-DEX	cloridrato de dextrocetamina + cloridrato de dexmedetomidina
KET-FOL	cloridrato de dextrocetamina + propofol
LIDO	lidocaína
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
PD	produto de degradação
psi	<i>Pounds per Square Inch</i> (libra por polegada quadrada)
REMI	cloridrato de remifentanila
RT	<i>retention time</i> (tempo de retenção)

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 — (1) Cromatograma de íons totais da mistura de anestésicos, no tempo zero, picos em 8 e 9.5 minutos correspondem ao cloridrato de lidocaína e cloridrato de remifentanila, respectivamente. (2) Espectro de massas da lidocaína com m/z 235. (3) Espectro de massas da remifentanila com m/z 377. Ambas em modo de ionização positivo..... 24
- Figura 2 — Cromatograma de UV da mistura de anestésicos no tempo zero e a mistura de 24 horas. cloridrato de lidocaína (RT: 9 minutos) e cloridrato de remifentanila (RT 11,1 minutos) em bancada..... 25
- Figura 3 — Expansão 0-15 minutos: Cromatogramas obtidos por CLAE-DAD-EM, na região de 254 nm, correspondentes a mistura de cloridrato de dextrocetamina (KET), cloridrato de dexmedetomidina (DEX) e o produto de degradação (PD), em diferentes tempos e condições: (1) Mistura no tempo zero; (2) Mistura em 24 horas com exposição à luz e temperatura ambientes; (3) Mistura em 4 horas com exposição à luz UV; (4) Mistura em 20 horas com exposição à luz UV..... 27
- Figura 4 — Cromatogramas de MS (1) e UV (2) com sinais referentes aos anestésicos e ao produto de degradação. Espectros de massas: KET: cloridrato de dextrocetamina (m/z 238); DEX: cloridrato de dexmedetomidina (m/z 201); PD: Produto de degradação (m/z 220)..... 28

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Área dos picos nos cromatogramas de UV, em porcentagem, em razão do tempo de mistura dos anestésicos cloridrato de lidocaína (LIDO) e cloridrato de remifentanila (REMI).....	25
Gráfico 2 –	Área dos picos nos cromatogramas de UV, em porcentagem, em razão do tempo de mistura dos anestésicos cloridrato de lidocaína (LIDO) e cloridrato de remifentanila (REMI) submetidos ao UV previamente.....	26
Gráfico 3 –	Variação do pH em razão do tempo (em horas) da mistura de anestésicos cloridrato de lidocaína e cloridrato de remifentanila sem exposição ao UV.....	26
Gráfico 4 –	Variação do pH em razão do tempo (em horas) da mistura de anestésicos cloridrato de lidocaína e cloridrato de remifentanila exposta ao UV.....	27
Gráfico 05 –	Variação do pH em razão do tempo (em horas) da mistura do cloridrato de dexmedetomidina em condições ambientes.....	30
Gráfico 06 –	Variação do pH em razão do tempo (em horas) da mistura do cloridrato de dexmedetomidina em exposição a luz ultravioleta.....	30
Gráfico 07 –	Perfil de degradação do propofol em condições ambientes na mistura, no tempo total de 24 horas. Analisado por CLAE-DAD-EM.....	31
Gráfico 08–	Perfil de degradação do propofol em exposição à luz UV na mistura, no tempo total de 24 horas. Analisado por CLAE-DAD-EM.....	32
Gráfico 09 –	Perfil de degradação do cloridrato de dextrocetamina em condições ambientes, na mistura, no tempo total de 24 horas. Analisado por CLAE-DAD-EM	32
Gráfico 10 –	Perfil de degradação do cloridrato de dextrocetamina em exposição à luz UV na mistura, no tempo total de 24 horas. Analisado por CLAE-DAD-EM.....	33
Gráfico 11 –	Variação do pH em razão do tempo (em horas) da mistura KET-FOL...	33
Gráfico 12 –	Variação do pH em razão do tempo (em horas) da mistura KET-FOL...	34

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
cm	centímetro
kV	quilovoltagem
M	metanol
m/z	proporção de massa em relação à carga
mg/mL	miligrama por mililitro
mM	milimolar
nm	nanômetro
pH	potencial hidrogeniônico
rpm	rotações por minuto
UV	ultravioleta
V	volt
μL	microlitro
μm	micrômetro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	17
2.1	Primários	17
2.2	Secundários	17
3	MATERIAIS E MÉTODOS	18
3.1	Análise organoléptica da mistura de anestésicos	18
3.1.1	Determinação de pH	18
3.1.2	Monitoramento CLAE-DAD-EM de mistura A (REMI-LIDO)	18
3.1.3	Monitoramento CLAE-DAD-EM de mistura B (KET-DEX)	19
3.1.4	Monitoramento CLAE-DAD-EM de mistura C (KET-FOL)	20
3.2	Análise estatística	21
4	RESULTADOS	22
4.1	Resultados da mistura A (REMI-LIDO)	22
4.2	Resultados da mistura B (KET-DEX)	26
4.3	Resultados da mistura C (KET-FOL)	30
5	DISCUSSÃO	34
6	CONCLUSÕES	37
	REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

Desde a década de 1840, quando a primeira anestesia foi realizada, busca-se e teoriza-se sobre o conceito de um anestésico ideal. Tal medicação deveria prover uma série de elementos como hipnose, amnésia, analgesia, imobilidade; sem - no entanto - cursar com efeitos adversos. Não bastante, tal fármaco deveria ter rápido início de ação, além de eliminação e metabolização adequadas, visando um despertar precoce. Considerando que tal medicação ainda não existe, muitos profissionais, nos dias de hoje, optam por misturar duas ou mais drogas, na sua prática diária, quando utilizam a anestesia multimodal. Esta técnica utiliza vários fármacos, buscando os efeitos desejados de cada um, mas com doses menores do que aquelas utilizadas isoladamente, conseguindo assim menor ocorrência de efeitos adversos (RATHMELL; DAHAB, 2022).

Muitos anestesistas diante da necessidade do emprego de vários fármacos esbarram em dificuldades, sejam elas no tocante à praticidade pelo uso de várias seringas e materiais para cada medicação, ou até dificuldades estruturais por falta de bombas de infusão para as medicações que demandem tal regime farmacocinético. Esta é a realidade da prática clínica da maioria dos serviços, onde recursos são escassos e bombas de infusão são limitadas, quando existem (BEDOCS; EVERS; BUCKENMAIER, 2019).

Diante desse cenário, uma estratégia empregada é a mistura de vários fármacos em uma mesma seringa ou mesmo solução, reduzindo o número de bombas de infusão (BEDOCS; EVERS; BUCKENMAIER, 2019).

Historicamente algumas dessas soluções já se mostraram benéficas, com resultados práticos e clínicos positivos. Misturas entre propofol e escetamina proveram sedoanalgesia adequada com menor depressão cardiorrespiratória, efeitos psicomiméticos, náuseas e vômitos, do que quando administradas isoladamente (JALILI *et al.*, 2016) . A formulação de fentanil com droperidol também demonstrou utilidade na sedação com maior estabilidade hemodinâmica e menor depressão respiratória (BISSONNETTE *et al.*, 1999; HIRATA *et al.*, 2020; UDA; TAKEDA; MIZOTA, 2020). O uso de lidocaína com bicarbonato produz menor latência de ação e dor à infusão (GADSDEN, 2021). E além dessas misturas, muitas outras poderiam ser citadas.

A mistura de diferentes drogas na mesma solução, no entanto, é uma prática

por vezes questionada, devido à dificuldade no manuseio das doses de infusão. Muitas vezes, algumas misturas se tornam leitosas, ou mesmo com uma viscosidade alterada. Surge então a dúvida se estas soluções são instáveis ou até mesmo se novas moléculas se formariam (BEDOCS; EVERS; BUCKENMAIER, 2019). Alguns exemplos merecem ser citados, como Misturas entre Lidocaína e Propofol que geraram micelas que ultrapassaram as dimensões consideradas seguras, o que é associado com maior risco de embolia pulmonar fatal (PARK *et al.*, 2003). Soluções de Bupivacaína e bicarbonato de sódio geraram precipitados sólidos na mistura (VENT *et al.*, 2020). Diante do exposto, mesmo que os resultados publicados sejam aceitáveis, a prática de misturar medicações em uma mesma solução mereceria, no mínimo, seguir um processo de análise físico-química quanto a sua estabilidade e segurança antes de ser empregada em nível clínico.

Na prática clínica atual surgem diferentes propostas de mistura de drogas, sendo uma delas (Mistura A) uma solução composta por remifentanila e lidocaína. O primeiro fármaco sendo um derivado sintético liofilizado da morfina, cujo potencial analgésico associado à sua curta meia-vida contexto-sensitiva lhe confere um ótimo perfil farmacocinético para manutenção anestésica. O segundo, bloqueador de canais de sódio, que - apesar do seu uso clássico na anestesia locorregional - demonstra outros benefícios quando administrado pela via intravenosa (FLOOD; RATHMELL; URMAN, 2022).

Além de seu potencial analgésico e, portanto, poupador de opioides (HUNG *et al.*, 2022), a Lidocaína também mostra benefícios em efeitos adversos associados ao uso de fármacos da classe da remifentanila, como tosse (YANG *et al.*, 2020) e hiperalgesia induzida por opioides (Este último por ora demonstrado em animais) (CUI *et al.*, 2009, 2016; WANG *et al.*, 2018). Portanto, além da vantagem posológica com uma única infusão a partir dessa mistura (em contraponto a necessidade de administrar uma infusão para cada medicamento) ainda podemos hipotetizar um benefício clínico de se diluir o pó de remifentanila com a solução de Lidocaína, aproveitando os efeitos supracitados de cada fármaco.

Uma segunda mistura (Mistura B), formada por escetamina e dexmedetomidina tem ganhado espaço dentro das estratégias anestésicas empregadas atualmente. Tal solução promove um contrabalanceamento entre efeitos desejados e adversos das duas medicações, sem depressão ventilatória. O primeiro, com efeito majoritariamente de antagonismo N-Metil-D-Aspartato (NMDA), cursando com analgesia, hipnose,

sialorréia e efeito simpatomimético. Já o segundo, da classe dos agonistas de receptor adrenergico alfa-2, também é acompanhado por analgesia e hipnose, mas tem efeito sialogogo e pode cursar com bradicardia, o que se combina beneficemente quando em mistura para a prática clínica (O'NEILL; LIRK, 2022).

Uma terceira solução (mistura C) cujos benefícios já foram supracitados, consiste na mistura entre propofol, hipnótico que induz a hiperpolarização de neurônios através de agonismo dos receptores de ácido gama-aminobutírico (GABA), e escetamina, outro anestésico endovenoso. Tal composição, entretanto, ainda carece de avaliação quanto a sua estabilidade físico-química. O fato de o primeiro fármaco ser uma emulsão lipídica implica não somente em maiores cuidados quanto ao tamanho das suas micelas ao se misturar com uma medicação tão lipossolúvel quanto a escetamina, mas também quanto à sua potencial ação como meio de cultura para patógenos (O'NEILL; LIRK, 2022; PARK *et al.*, 2003).

Diante do exposto, mesmo que tal estratégia se valha de uma praticidade posológica que traga benefício clínico aliado a economia de bombas de infusão, não devemos deixar de questionar se essa conduta é realmente segura para a prática clínica, devendo a mistura proposta ser submetida a análise de parâmetros físico-químicos que deem substrato para um emprego seguro e eficaz.

2 OBJETIVOS

2.1 Primários

Determinar a estabilidade das soluções resultantes da mistura de alguns binômios de medicações anestésicas como **remifentanila e lidocaína**; **escetamina e dexmedetomidina**; **escetamina e propofol**, por meio de avaliação de alguns parâmetros físico-químicos, como: pH, formação de precipitado, degradação das moléculas dos compostos originários, ativos ou não, e a formação de novas moléculas. Referendando ou não o uso destas misturas na prática clínica.

2.2 Secundários

A partir da análise dos resultados decorrentes dos objetivos primários, visa-se referendar ou não o emprego destas misturas, cujos componentes já tiveram seu uso na prática clínica caracterizado como seguro isoladamente.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Misturas estudadas:

- **A:** Lidocaína 1% sem epinefrina + remifentanila (100 µg/mL)
- **B:** Dexmedetomidina (1 µg/mL) + Escetamina (1 mg/mL)
- **C:** Propofol 1% + Escetamina (5 mg/mL)

Todas as avaliações abaixo descritas foram realizadas pela equipe do Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo em nome da profissional em Ciências Farmacêuticas e doutoranda Natália Naomi Kato.

3.1 Análise organoléptica da mistura de anestésicos

No Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais e Sintéticos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto as misturas A, B e C tiveram as suas respectivas soluções avaliadas, inicialmente visualmente, pelos seguintes parâmetros: mudança de cor, opalescência, turvação, formação de cristais e precipitação. Após esta análise, as amostras foram submetidas a testes de cromatografia líquida de alta eficiência associada à detector de arranjo de diodos e espectrometria de massas (CLAE-DAD-EM) e determinação de pH para estudos moleculares, descritos em detalhes logo abaixo.

3.1.1 Determinação de pH

A determinação de pH das misturas A, B e C foi realizada através do pHmetro com eletrodos de vidro em todas as misturas de anestésicos, tanto em temperatura ambiente como em aquelas expostas à luz ultravioleta. A calibração do equipamento foi realizada antes de aferir a mistura em seu determinado tempo, utilizando uma solução tamponada em pH 10, 7 e 4. Cada mistura foi aferida em triplicata para cálculo da média e desvio padrão.

3.1.2 Monitoramento CLAE-DAD-EM de mistura A (REMI-LIDO)

A avaliação da mistura A foi feita a partir da preparação de cloridrato de lidocaína 10 mg/mL (LIDO) e cloridrato de remifentanila 2 mg (REMI). Os fármacos foram diluídos até uma concentração final de 0,25 mM de cada analito. As soluções foram preparadas simultaneamente, em triplicata para cada análise, e armazenadas em frascos de vidro. Para o controle das análises foram injetados os anestésicos isoladamente e, submetidos nas mesmas condições das misturas.

As amostras foram, então, submetidas a duas condições distintas: na primeira condição as amostras foram expostas a luz e temperatura ambientes, e analisadas em intervalos de 1, 2 e 12 horas, dentro de um período total de 24 horas; na segunda condição as amostras foram expostas, em temperatura ambiente, à luz ultravioleta com comprimento de onda de 254 nm, e foram analisadas em intervalos de uma hora dentro do período total de 4 horas, e após 24 horas de exposição.

A metodologia de aquisição de dados foi previamente otimizada para o monitoramento das misturas REMI-LIDO submetidas às diferentes condições, e então, foram realizadas análises das misturas em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), com equipamento Shimadzu[®] LC-20AD acoplado a detector de arranjo de diodos (DAD). Foi utilizada uma coluna cromatográfica C18 (Ascentis[®] Express 2.7 µm, 15 cm × 4.6 mm) a temperatura de 40° C. O método analítico utiliza fase móvel composta por água com ácido fórmico (AF) (0,1%, v/v) e metanol (M), a um fluxo de 0,6 mL/min, e o seguinte gradiente de eluição: 5-95% M (0-15 min.), 95% M (15-20 min), 95-5% M (20-22 min), 5% M (22-25 min). Os espectros de UV foram adquiridos na faixa de 200 a 400 nm. As misturas em que foram detectados picos além dos analitos nos cromatogramas de UV, foram analisadas por espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (ESI-MS) e analisador do tipo *Ion Trap* (AmaZon SL, Bruker[®]). Os parâmetros para a obtenção dos espectros de massas foram: ionização em modo positivo (*m/z* 50-500); pressão do nebulizador: 70 psi; taxa de vazão do gás secante: 12 L/min; temperatura do gás secante: 340 °C, e voltagem do capilar de 3,5 kV. Para a obtenção dos dados de fragmentação, a energia do gás de colisão utilizada foi de 2,5 V.

3.1.3 Monitoramento CLAE-DAD-EM de mistura B (KET-DEX)

Foram preparadas misturas dos anestésicos cloridrato de dextrocetamina 50 mg/mL (KET) e cloridrato de dexmedetomidina 100 µg/mL (DEX), com uma

concentração final de 0,25 mM de cada analito. As soluções foram preparadas simultaneamente, em triplicata para cada análise, e armazenadas em frascos de vidro. As amostras foram, então, submetidas a duas condições distintas: na primeira condição as amostras foram expostas a luz e temperatura ambientes, e analisadas em intervalos de uma, duas e 12 horas, dentro de um período total de 24 horas; na segunda condição as amostras foram expostas, em temperatura ambiente, à luz ultravioleta com comprimento de onda de 254 nm, e analisadas em intervalos de uma hora dentro do período total de 4 horas, e após 24 h de exposição.

Para o monitoramento das misturas KET-DEX submetidas às diferentes condições, foram realizadas análises de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), com equipamento Shimadzu[®] LC-20AD acoplado a detector de arranjo de diodos (DAD). Foi utilizada uma coluna cromatográfica C18 (Ascentis[®] Express 2.7 µm, 15 cm × 4.6 mm) à temperatura de 40° C. O método analítico utilizou como fase móvel água com ácido fórmico (AF) (0,1%, v/v) e metanol (M), a um fluxo de 0,6 mL/min, e o seguinte gradiente de eluição: 5-95% M (0-15 min.), 95% M (15-20 min), 95-5% M (20-22 min), 5% M (22-25 min). Os espectros de UV foram adquiridos na faixa de 200 a 400 nm.

As misturas em que foram detectados picos além dos analitos nos cromatogramas de UV, foram analisadas por espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (ESI-MS) e analisador do tipo *Ion Trap* (AmaZon SL, Bruker[®]). Os parâmetros para a obtenção dos espectros de massas foram: ionização em modo positivo (*m/z* 50-500); pressão do nebulizador: 70 psi; taxa de vazão do gás secante: 12 L/min; temperatura do gás secante: 340 °C, e voltagem do capilar de 3,5 kV. Para a obtenção dos dados de fragmentação, a energia do gás de colisão utilizada foi de 2,5 V.

3.1.4 Monitoramento CLAE-DAD-EM de mistura C (KET-FOL)

A mistura de KET-FOL foi preparada a partir do propofol 10 mg/mL e cloridrato de dextrocetamina 50 mg/ml, que foram diluídos até uma concentração final de 0,25 mM de cada analito. As soluções foram preparadas simultaneamente, em triplicata para cada análise, e armazenadas em frascos de vidro. Para o controle das análises foram injetados os anestésicos isoladamente e, submetidos nas mesmas condições das misturas.

As amostras foram submetidas a duas condições distintas: na primeira condição as amostras foram expostas a luz e temperatura ambiente, e analisadas em intervalos de uma, duas e 12 horas, dentro de um período total de 24 horas. Na segunda condição as amostras foram expostas, em temperatura ambiente, à luz ultravioleta com comprimento de onda de 254 nm, e foram analisadas em intervalos de uma hora dentro do período total de 4 horas, e após 24 horas de exposição.

Para análise por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas (CLAE-DAD-EM), as amostras foram previamente diluídas de metanol, essa etapa auxiliou na retirada de alguns excipientes da formulação, para melhoramento da detecção dos princípios ativos por espectrometria de massas. Foi utilizado um cromatógrafo de alta eficiência para a separação dos análogos na mistura, da marca Shimadzu® com bombas LC-20AD, desgaseificador DGU-20A3R, injetor automático SIL-20A8HT, forno CTO-20AC e controladora CBM-20A. Foi utilizada uma coluna cromatográfica C18 (Ascentis® Express 2.7 µm, 15 cm × 4.6 mm) à temperatura de 40° C. O método analítico utilizou fase móvel composta por água com ácido fórmico (0,1%, v/v) (A) e metanol com ácido fórmico (0,1%, v/v) (B) para o cloridrato de dextrocetamina; e para análise do propofol não houve aditivos na fase móvel. Ambas as análises foram realizadas a um fluxo de 0,6 mL/min, em modo isocrático: 95% metanol e 5% água. O volume de injeção foi de 10 µL. Os análogos das misturas foram quantificados por espectrometria de massas com ionização por *Atmospheric-pressure chemical ionization* (APCI) e analisador triplo quadrupolo. Os seguintes parâmetros de ionização foram: voltagem do capilar de 3 kV, temperatura de 550 °C, cortina de gás de 10 psi, gás de secagem de 40 psi e gás auxiliar de 50 psi. A aquisição dos dados foi realizada nos dois modos de ionização: no positivo, para o monitoramento do cloridrato de dextrocetamina, e no negativo para o propofol.

3.2 Análise estatística

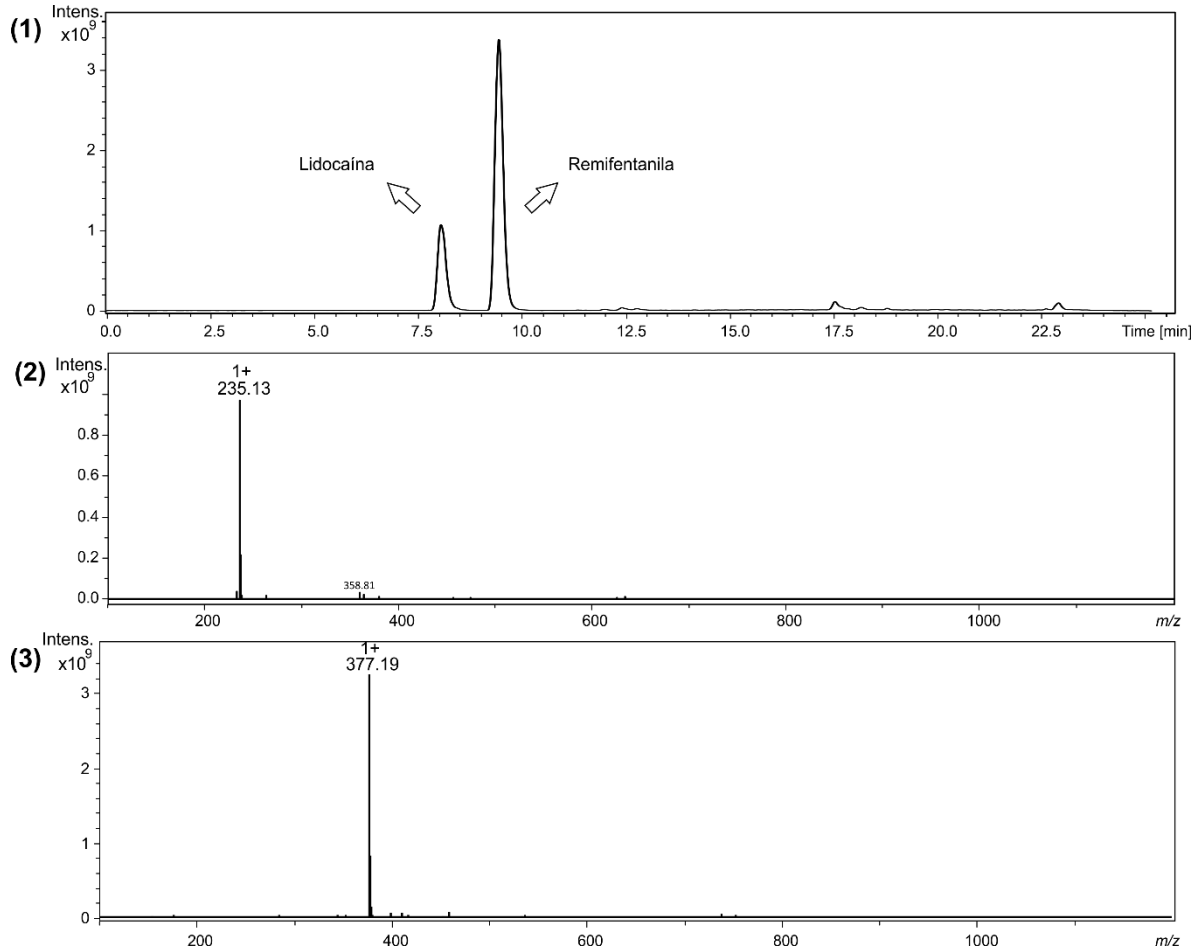
O número de testes para cada amostra foi a média de três tentativas e todos os dados são paramétricos e fornecidos através de relatório da máquina. Figuras e gráficos foram usados, quando necessários, para tornar a exposição mais compreensível.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados da mistura A (REMI-LIDO)

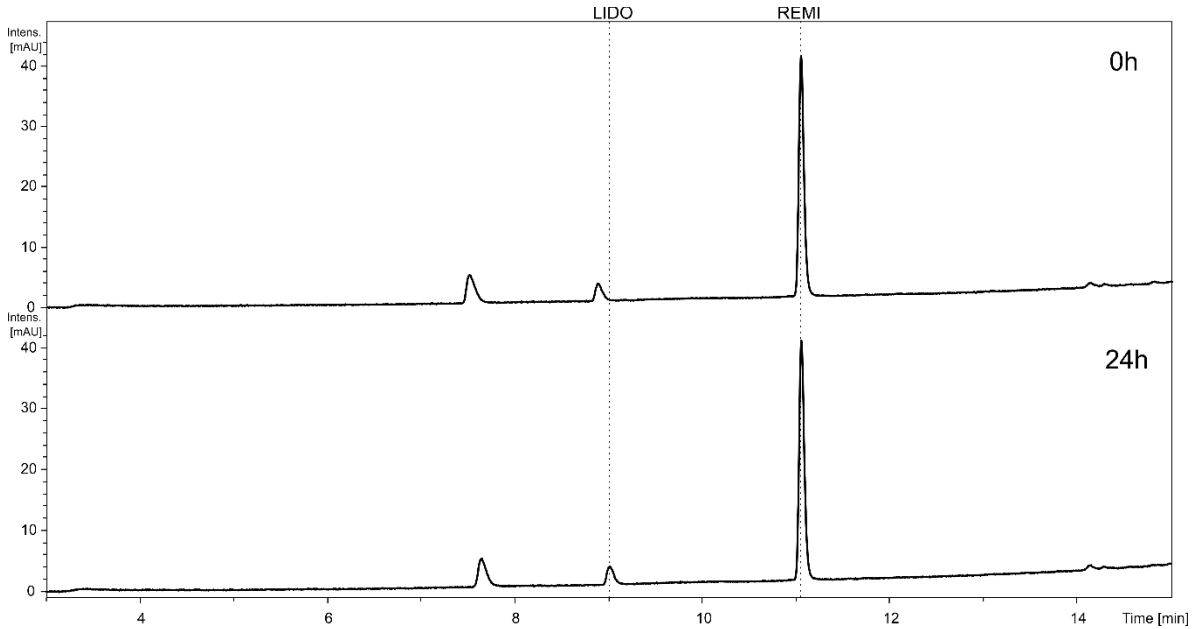
Para verificação da degradação dos anestésicos foram integrados os valores das áreas dos picos dos cromatogramas de UV que, no entanto, não houve diminuição das áreas dos picos dos dois fármacos, que correspondesse a formação de produtos de degradação ou a reatividade entre eles. A figura 1 corresponde ao cromatograma de íons totais da mistura no tempo zero e os espectros de massas dos dois anestésicos. Após a mistura dos anestésicos foram avaliadas a cada 2 horas, até o tempo de 12 horas, e no tempo total de 24 horas. Na figura 2 corresponde os cromatogramas de UV da mistura momentânea e em 24 horas, na qual, não foram observadas a degradação dos componentes. A área do pico da mistura no tempo zero corresponde a 100%, que serviu de base para a integração das áreas dos picos nos tempos subsequentes (Gráfico 1). Tanto as misturas da bancada como aquelas submetidas a condições de estresse, como a luz UV, não foram observados produtos de degradação no tempo de 24 horas.

Figura 1 – (1) Cromatograma de íons totais da mistura de anestésicos, no tempo zero, picos em 8 e 9.5 minutos correspondem ao cloridrato de lidocaína e cloridrato de remifentanila, respectivamente. (2) Espectro de massas da lidocaína com m/z 235. (3) Espectro de massas da remifentanila com m/z 377. Ambas em modo de ionização positivo



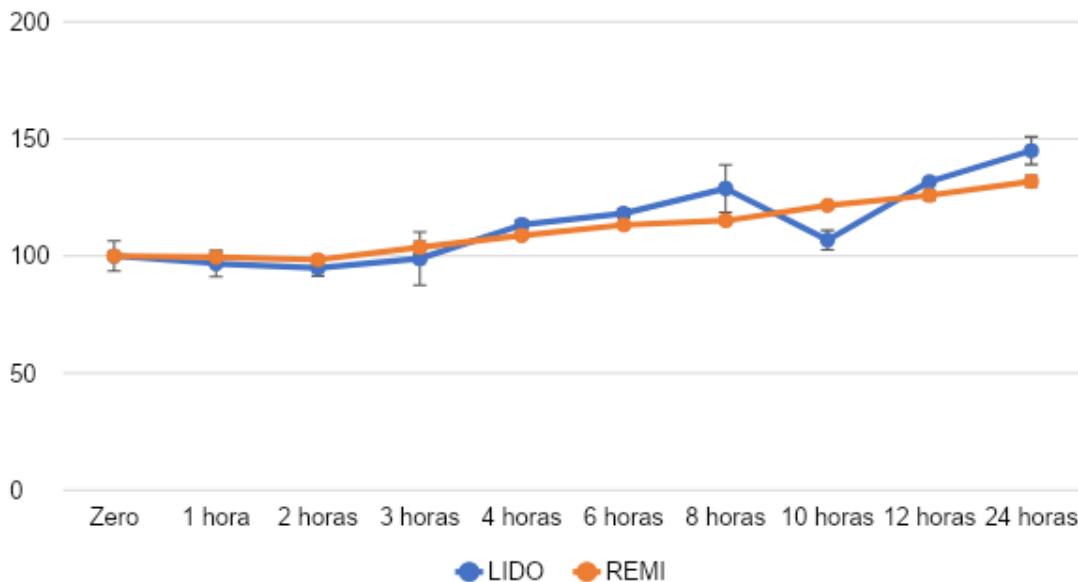
Fonte: Zuazo e Abrão (2023).

Figura 2 – Cromatograma de UV da mistura de anestésicos no tempo zero e a mistura de 24 horas. cloridrato de lidocaína (RT: 9 minutos) e cloridrato de remifentanila (RT 11,1 minutos) em bancada. O pico observado antes dos 8 minutos refere a um artefato de aferição do aparelho, identificado posteriormente em amostra *blank*



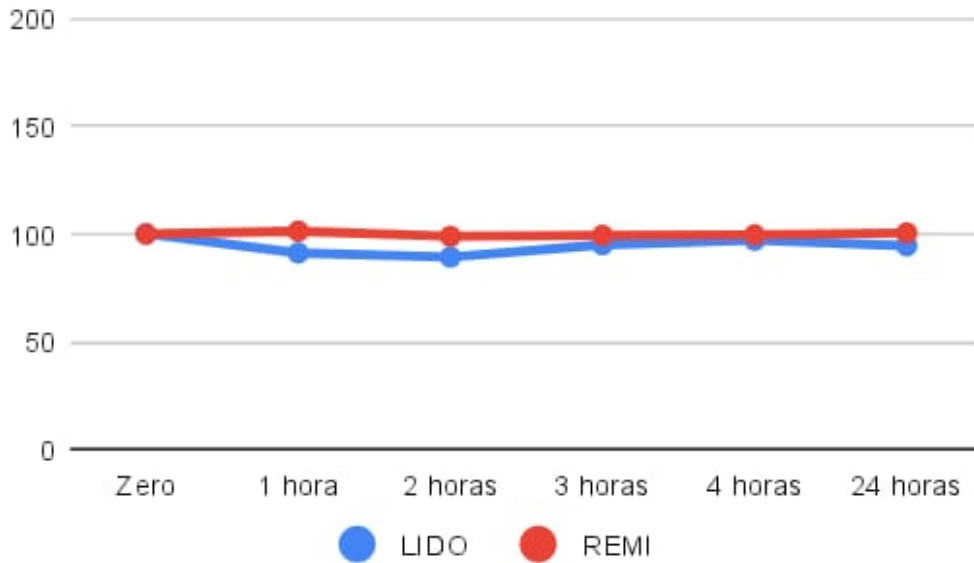
Fonte: Zuazo e Abrão (2023).

Gráfico 1 – Área dos picos nos cromatogramas de UV, em porcentagem, em razão do tempo de mistura dos anestésicos cloridrato de lidocaína (LIDO) e cloridrato de remifentanila (REMI)



Fonte: Zuazo e Abrão (2023).

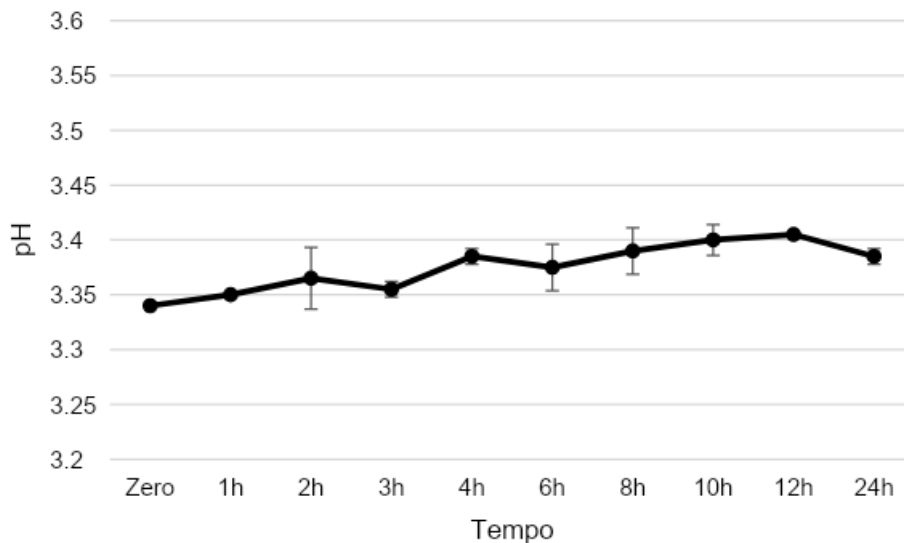
Gráfico 2 – Área dos picos nos cromatogramas de UV, em porcentagem, em razão do tempo de mistura dos anestésicos cloridrato de lidocaína (LIDO) e cloridrato de remifentanila (REMI) submetidos ao UV previamente



Fonte: Zuazo e Abrão (2023).

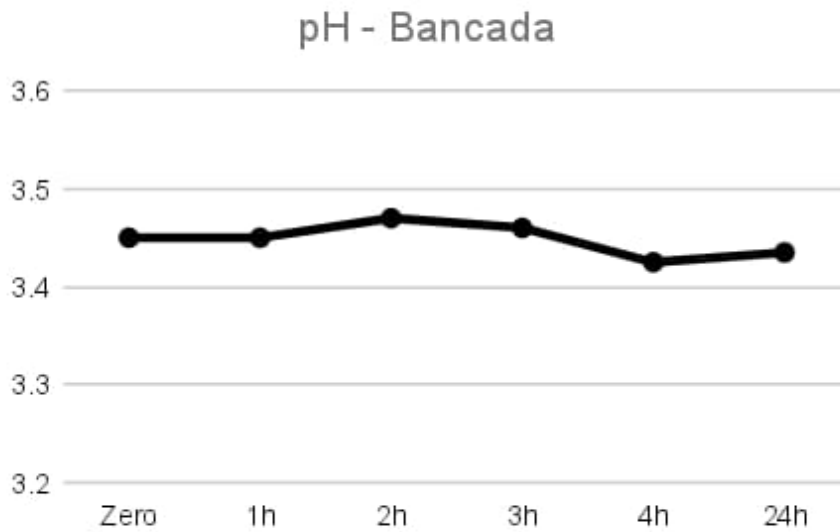
O pH das misturas foram mensuradas antes de cada análise em CLAE-DAD-EM e teve variação entre 3,34 a 3,4. Dados demonstrados no gráfico 3.

Gráfico 3 – Variação do pH em razão do tempo (em horas) da mistura de anestésicos cloridrato de lidocaína e cloridrato de remifentanila sem exposição ao UV



Fonte: Zuazo e Abrão (2023).

Gráfico 4 – Variação do pH em razão do tempo (em horas) da mistura de anestésicos cloridrato de lidocaína e cloridrato de remifentanila exposta ao UV.

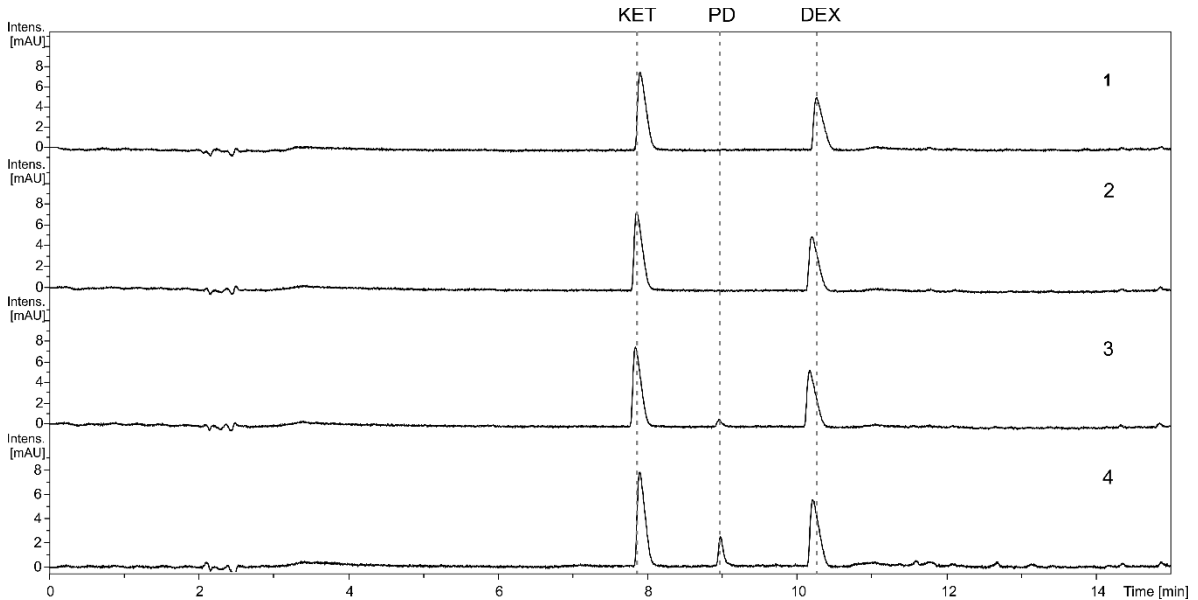


Fonte: Zuazo e Abrão (2023).

4.2 Resultados da mistura B (KET-DEX)

Com base nos cromatogramas obtidos, não foi observada reatividade entre os componentes da mistura ou degradação dos analitos na condição de luz e temperatura ambiente, dentro do período de 24 horas. Nos dados apresentados na Figura 3, o cromatograma (1) corresponde à mistura imediata dos dois anestésicos, e (2) corresponde à mistura após 24 horas de exposição à luz e temperatura ambiente. Nessas duas análises foram observados apenas dois sinais, nos tempos de retenção de 7,9 min e 10,2 min, correspondentes aos cloridratos de dextrocetamina (KET) e dexmedetomidina (DEX), respectivamente.

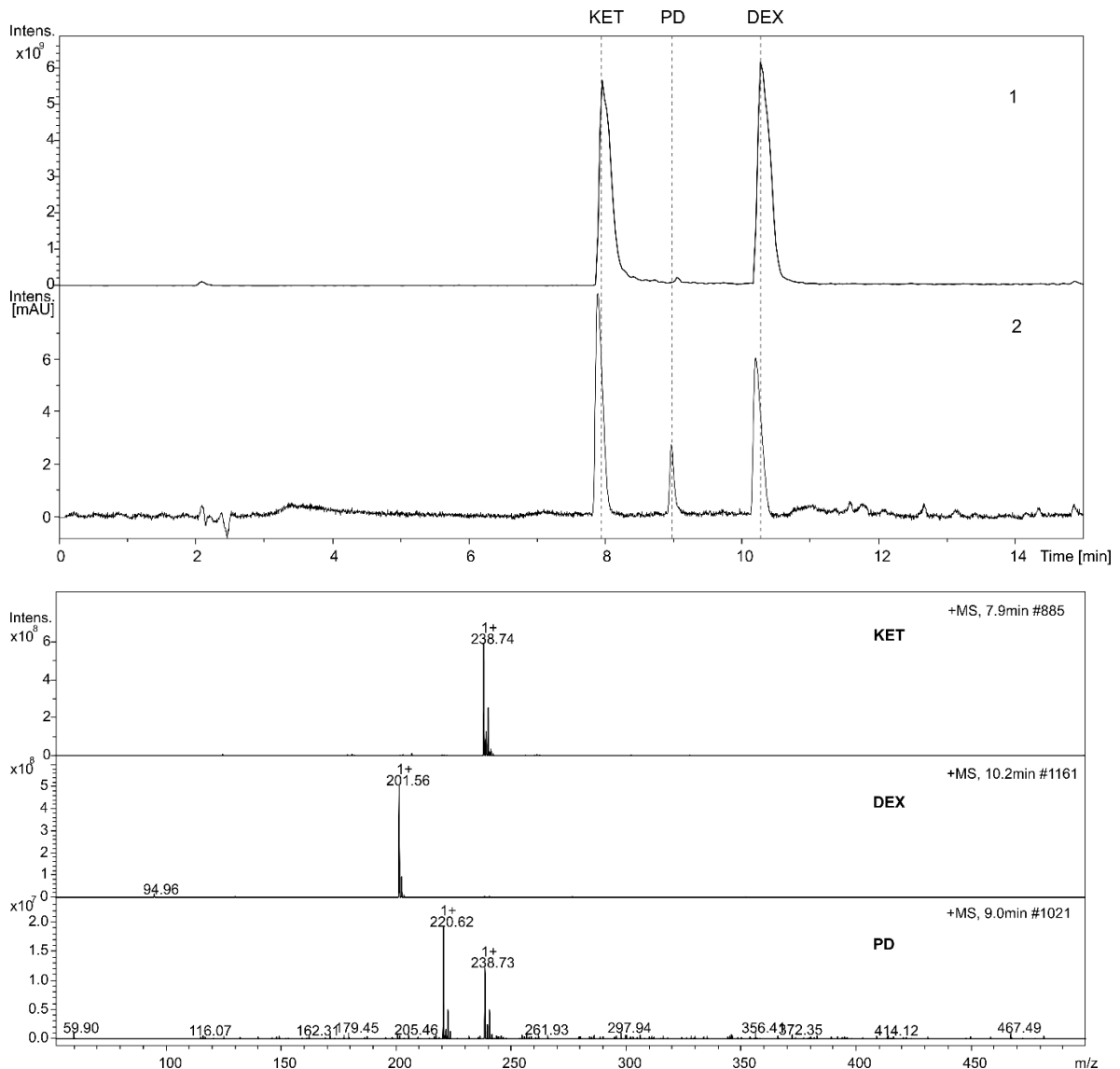
Figura 3 – Expansão 0-15 minutos: Cromatogramas obtidos por CLAE-DAD-EM, na região de 254 nm, correspondentes a mistura de cloridrato de dextrocetamina (KET), cloridrato de dexmedetomidina (DEX) e o produto de degradação (PD), em diferentes tempos e condições: (1) Mistura no tempo zero; (2) Mistura em 24 horas com exposição à luz e temperatura ambientes; (3) Mistura em 4 horas com exposição à luz UV; (4) Mistura em 20 horas com exposição à luz UV



Fonte: Zuazo e Abrão (2023).

Nos cromatogramas obtidos de amostras que foram submetidas à exposição à luz ultravioleta, por outro lado, foi detectado um novo pico já no primeiro tempo de monitoramento (1 hora), que apresentou aumento de área com o passar do tempo de exposição (Figura 3, cromatogramas 3 e 4). Este novo composto, detectado no tempo de retenção de 9 min (PD), foi analisado por espectrometria de massas, apresentando m/z 220, uma massa intermediária aos dois analitos iniciais (KET – m/z 238 e DEX – m/z 201) (Figura 2). Sendo assim, as misturas submetidas à condição de estresse indicam a formação de um provável produto de degradação do cloridrato de dextrocetamina (KET), através da perda de uma molécula de água, porém não há indícios de qualquer interação ou reatividade entre os anestésicos analisados.

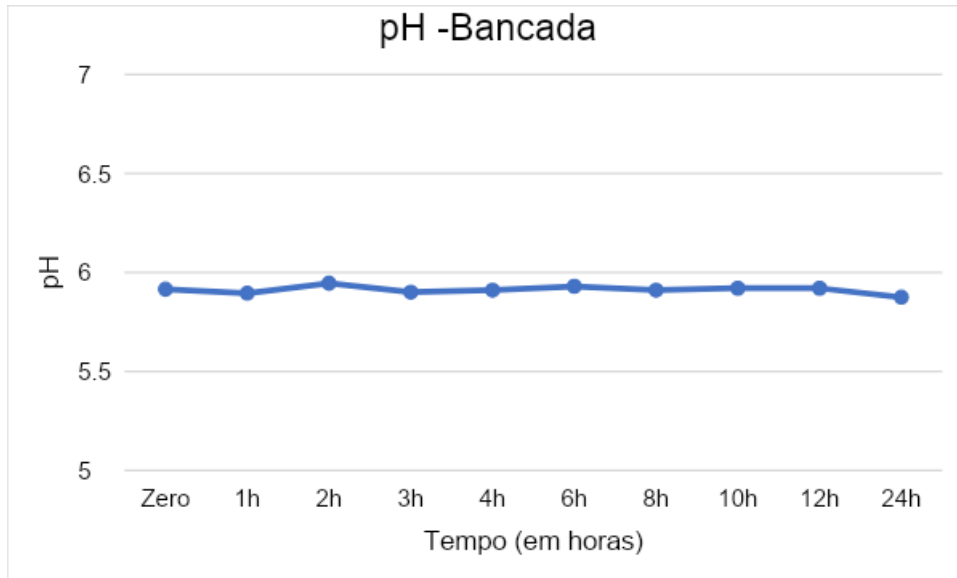
Figura 4 – Cromatogramas de MS (1) e UV (2) com sinais referentes aos anestésicos e ao produto de degradação. Espectros de massas: KET: cloridrato de dextrocetamina (m/z 238); DEX: cloridrato de dexmedetomidina (m/z 201); PD: Produto de degradação (m/z 220)



Fonte: Zuazo e Abrão (2023).

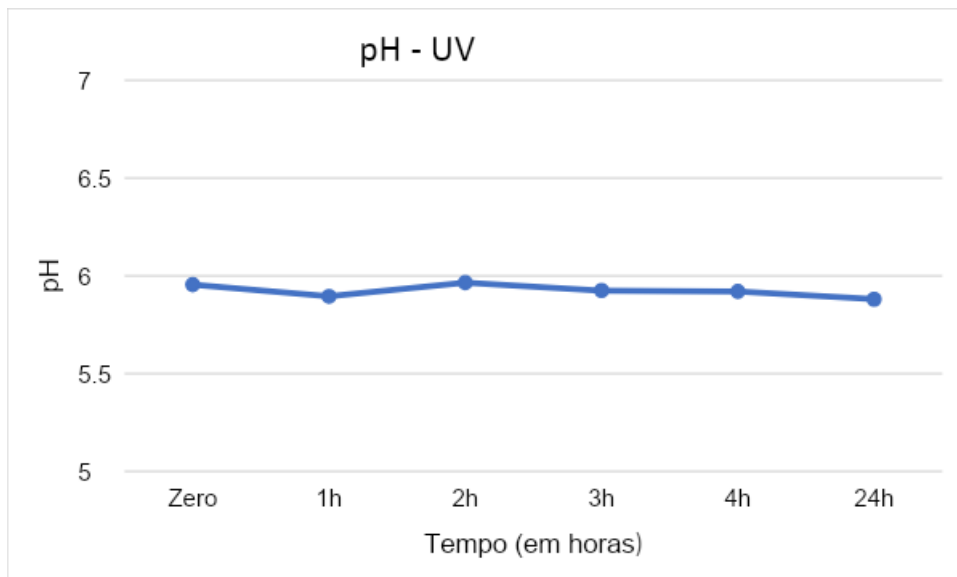
O pH das misturas foram avaliadas antes de cada análise em CLAE-DAD-EM, ou seja, nos mesmos tempos descritos anteriormente. Para isso, foi utilizado um pHmetro, antes de cada uso, foi verificado o pH em soluções padrão com pH 4 e 10, caso houvesse variação dos valores, era realizado o procedimento de calibração do aparelho. O pH das misturas em bancada e em exposição a luz ultravioleta, variaram entre 5.8 e 5.9.

Gráfico 05 – Variação do pH em razão do tempo (em horas) da mistura do cloridrato de dexmedetomidina em condições ambientes



Fonte: Zuazo e Abrão (2023).

Gráfico 06 – Variação do pH em razão do tempo (em horas) da mistura do cloridrato de dexmedetomidina em exposição a luz ultravioleta



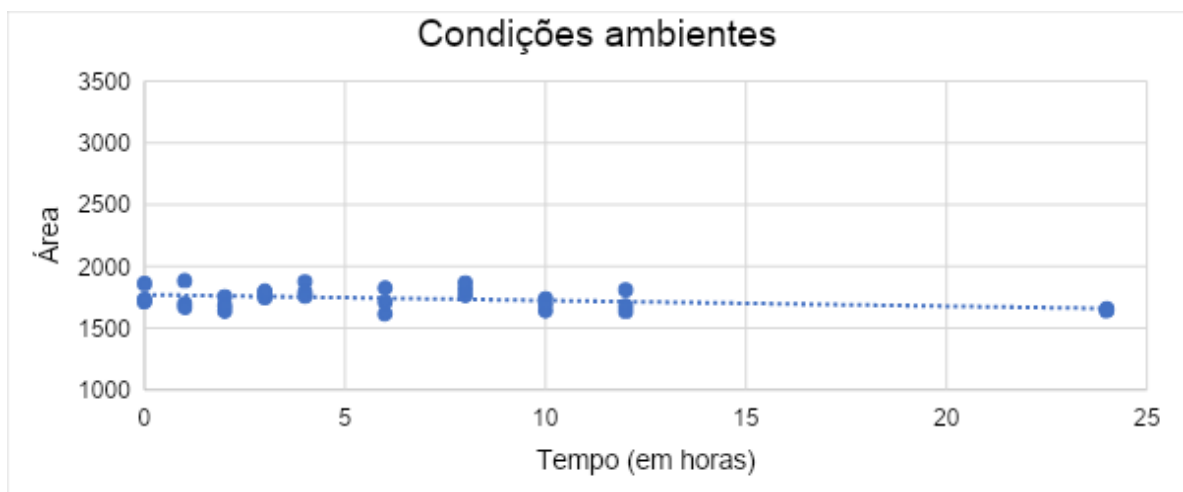
Fonte: Zuazo e Abrão (2023).

4.3 Resultados da mistura C (KET-FOL)

Para avaliação da degradação da mistura de propofol e cloridrato de dextrocetamina, em razão do tempo, foi realizado o monitoramento de reações múltiplas de fragmentação dos seguintes íons: m/z 177 \rightarrow 161 para o propofol e m/z 238 \rightarrow 125 para o cloridrato de dextrocetamina. As áreas relativas as essas transições foram integradas, considerando o dado da mistura momentânea como a área inicial, portanto serviu para comparar com os tempos subsequentes. As áreas dos picos de cada anestésico foram avaliadas separadamente, devido aos diferentes modos de aquisição.

Nas transições correspondentes ao propofol, na mistura, houve a diminuição significativa das áreas no tempo final em relação a quantidade avaliada no momento da mistura, sendo uma possível degradação do princípio ativo. O propofol em condições ambientais de bancada obteve a diminuição da área em torno de 7%, e em exposição a luz ultravioleta, de 22%, correspondente a uma possível degradação do fármaco. O cloridrato de dextrocetamina não houve uma alteração significativa em ambas nas condições em que as misturas foram expostas.

Gráfico 07 – Perfil de degradação do propofol em condições ambientes na mistura, no tempo total de 24 horas. Analisado por CLAE-DAD-EM



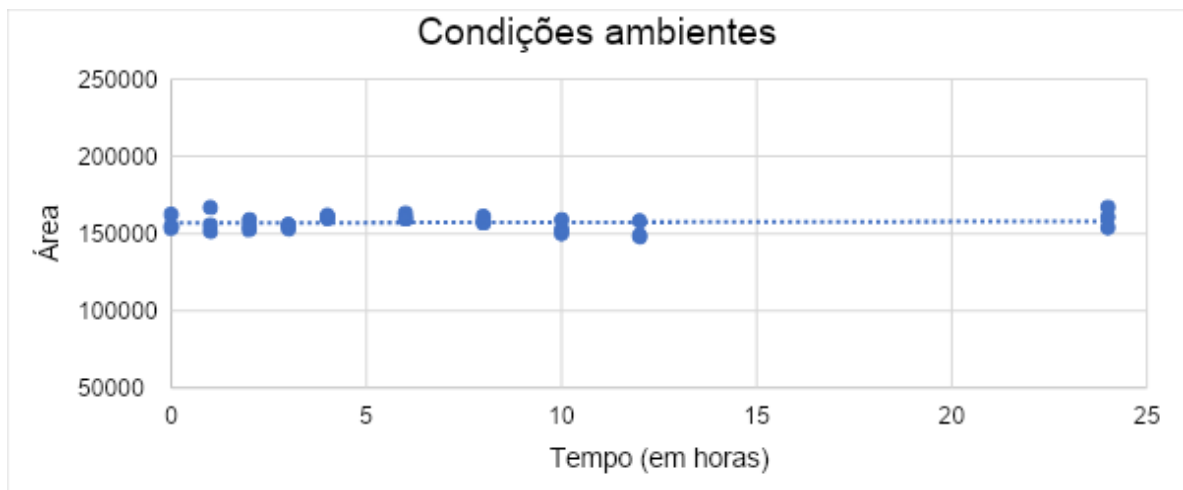
Fonte: Zuazo e Abrão (2023).

Gráfico 08– Perfil de degradação do propofol em exposição à luz UV na mistura, no tempo total de 24 horas. Analisado por CLAE-DAD-EM



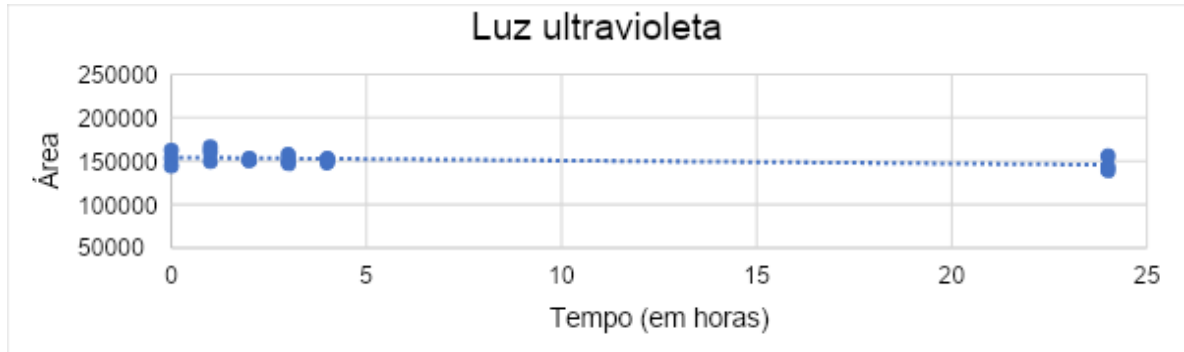
Fonte: Zuazo e Abrão (2023).

Gráfico 09 – Perfil de degradação do cloridrato de dextrocetamina em condições ambientes, na mistura, no tempo total de 24 horas. Analisado por CLAE-DAD-EM



Fonte: Zuazo e Abrão (2023).

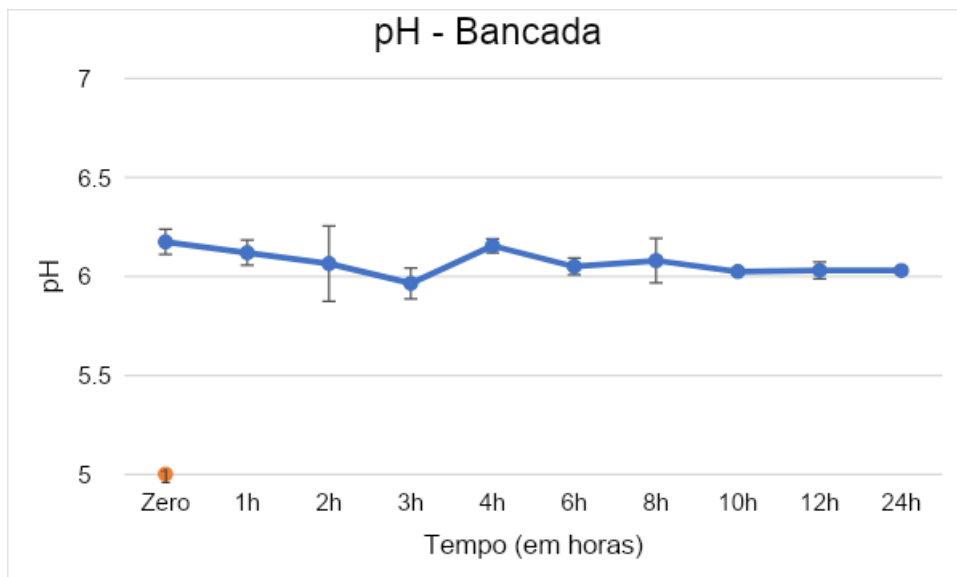
Gráfico 10 – Perfil de degradação do cloridrato de dextrocetamina em exposição à luz UV na mistura, no tempo total de 24 horas. Analisado por CLAE-DAD-EM



Fonte: Zuazo e Abrão (2023).

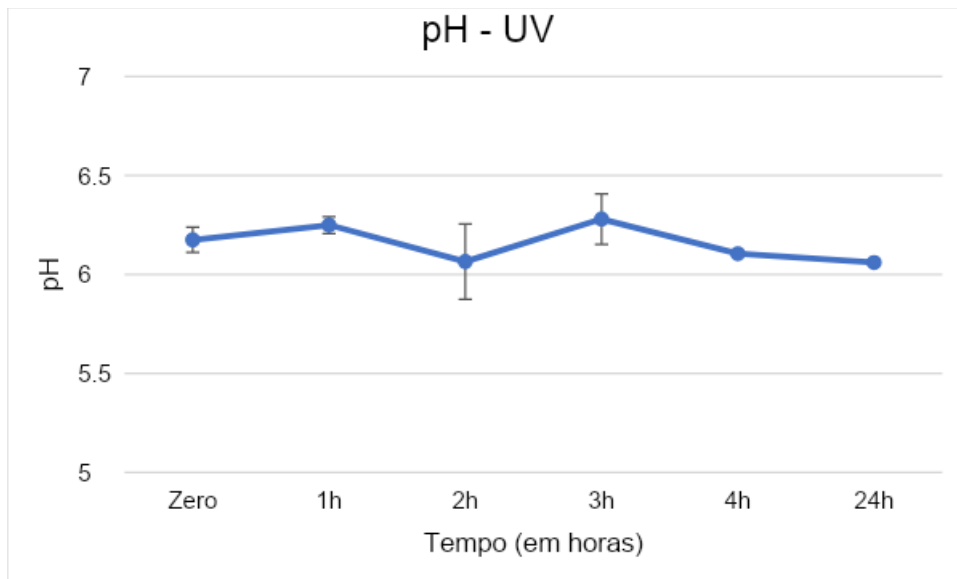
O pH das misturas foram mensuradas antes de cada análise em CLAE-DAD-EM e apresentou variação entre 5,9 a 6,2.

Gráfico 11 – Variação do pH em razão do tempo (em horas) da mistura KET-FOL



Fonte: Zuazo e Abrão (2023).

Gráfico 12 – Variação do pH em razão do tempo (em horas) da mistura KET-FOL



Fonte: Zuazo e Abrão (2023).

5 DISCUSSÃO

Dentre as misturas avaliadas neste estudo, a solução KET-FOL é a única que já possui estudos quanto a sua estabilidade na literatura, provavelmente por ser amplamente utilizada em decorrência dos seus benefícios sedoanalgésicos com menores efeitos hemodinâmicos do que quando utilizadas as medicações isoladamente (CHEN *et al.*, 2023). Alguns trabalhos já demonstraram que tal disposição de medicamentos não se mostrou instável física ou quimicamente, mas tais estudos foram feitos em condições sem fatores estressores (GERSONDE *et al.*, 2016). Vale ressaltar que este último estudo avaliou também o comportamento físico do ponto de vista micelar, estabelecendo ou não um grau de segurança a partir do tamanho das micelas de lipídeos da solução do propofol, diretamente relacionáveis a microembolização da microvasculatura quando em tamanhos aumentados (>5 micrômetros) (MASAKI; TANAKA; NISHIKAWA, 2003). Outro grupo relacionou, contudo, e essa estabilidade a um conceito chamado de Potencial Zeta, espécie de força de tensão superficial apresentada por substâncias particuladas que sofre grande influência do pH da solução em última análise (SCHAFFAZICK *et al.*, 2003). Com isso, mesmo que o diâmetro micelar não tenha sido abordado neste trabalho, a estabilidade ácido-básica que demonstramos é um bom marcador da estabilidade da física molecular. Entretanto, todas essas análises em trabalhos prévios não avaliaram o comportamento da solução sob irradiação UV. Este trabalho identificou degradação importante do propofol quando sob irradiação, chegando a perdas de 22% do seu valor inicial, mas que se limitaram a 7% sem tal fator estressor no período de 24 h. Nas nossas análises a escetamina permaneceu estável em ambas as situações, sem a geração de produtos de fotodegradação, indo em descontrao com o esperávamos após revisão da literatura: fotodegradação da escetamina quando exposta a irradiações de espectro UV (MIOLO *et al.*, 2018). Esse perfil apresentado nas nossas análises pela mistura KET-FOL é compatível com a prática clínica. Seus benefícios sedoanalgésicos aliados à estabilidade físico-química demonstrada em ambientes sem radiação ultravioleta de grande intensidade (como centros cirúrgicos) dão substrato para um eventual uso com segurança e reprodutibilidade para a estratégia (JALILI *et al.*, 2016).

Não se encontram trabalhos que versem sobre a mistura KET-DEX em infusão contínua, bem como sobre a sua estabilidade físico-química nessa situação. Isso chama atenção uma vez que essa estratégia anestésica vem crescentemente sendo empregada em vários contextos, que vão desde procedimentos ambulatoriais em cenários com recursos escassos até manejo de vias aéreas difíceis em centros de grande complexidade (TAVARES *et al.*, 2023). Contudo, para se ter algum parâmetro de comparação, podemos avaliar isoladamente os fármacos: o comportamento da escetamina foi similar ao relatado por Miolo e seus colegas, no qual houve degradação apenas à luz UV, mesmo que de 6%, mas com formação de um produto de degradação (PD). Tal PD foi compatível com o esperado, apresentando mesmo índice carga-massa que o demonstrado nos trabalhos que versam sobre essa fotodegradação (LIN; LEE; WANG, 2014). Vale ressaltar que os efeitos clínicos dessa nova substância gerada pela irradiação ainda carecem de análise, podendo ser foco de estudos posteriores, assim como já foi estabelecida a diferença de efeitos clínicos entre a forma dextrógira e a levógira da cetamina (JELEN *et al.*, 2021). Um ponto interessante foi a divergência da fotodegradação de escetamina quando da degradação pela luz ultravioleta: no KET-FOL não houve diminuição na quantidade das moléculas da escetamina, mas no KET-DEX sim. Nenhuma possibilidade pode ser descartada, até erros de análise, mas a amostragem em triplicata visou diminuir impactos como este, fazendo com que nos reste a especulação de algum efeito protetor da solução com propofol para com a irradiação com luz ultravioleta. Não foram encontradas descrições desse eventual efeito protetor da solução KET-FOL para a fotodegradação da escetamina na literatura. Da mesma maneira que a escetamina, a literatura somente aborda a estabilidade da dexmedetomidina isoladamente ou em outras soluções que não a KET-DEX. Alguns estudos de estabilidade avaliaram tal solução quando utilizada em centros de terapia intensiva (SCHENKEL; KAHMANN.; STEUER, 2021), não havendo discordância com o que já fora descrito: Dexmedetomidina apresenta degradação somente em pH básico (PRESLASKI *et al.*, 2013). Diante do exposto, a não alteração química, física ou ácido-básica dessa solução em condições sem fatores estressores dá substrato para um uso com o mínimo de segurança dessa mistura, haja vista seu amplo espectro de aplicações já descritas em literatura: sedação para procedimentos, exames diagnósticos, agitação do despertar, medicação pré-anestésica (HADI *et al.*, 2015; GOYAL *et al.*, 2012).

A solução REMI-LIDO é a única das misturas avaliadas neste trabalho sem referências na literatura. Seu emprego, no entanto, já é feito por alguns profissionais na prática clínica atual, na tentativa de aliar a ação opioide da remifentanila com a ação analgésica e anti-inflamatória do anestésico local. O emprego da solução é muito cômodo, uma vez que a manutenção de doses terapêuticas sem a ampla variação sérica da estratégia de bolus intermitentes apresenta o perfil ideal para uma anestesia estável (SOTO; NARANJO GONZÁLEZ; CALERO, 2018). Diante de tal cenário, nos restou avaliar isoladamente cada medicamento na literatura vigente, visando prever situações de instabilidade físico-química que tornariam essa solução insegura. A lidocaina, assim como os demais anestésicos locais precisa estar em solução com pH ácido, visando a não formação da sua forma molecular não-ionizada, Insolúvel (HWANG *et al.*, 2016). Dentre os trabalhos avaliados, soluções isoladas do anestésico local se mantiveram em níveis adequados por períodos superiores a 7 dias (STORMS; STEWART; WARREN, 2002). Ao mesmo tempo, o remifentanil apresenta uma reação de hidrólise alcalina, na qual há degradação do opioide em pH mais alcalina e de maneira progressiva (HENKEL *et al.*, 2020). Diante disso, deixando questões clínico-anestésicas de lado, para a solução REMI-LIDO era esperada estabilidade. Nossos resultados foram concordantes com tal cenário previsto: a solução em questão não apresentou degradação ou formação de novos produtos tanto em bancada quanto no cenário estressor, mesmo em 24 h. Não houve alteração no pH da solução resultante de maneira tempo-dependente, e ele se manteve muito próximo ao pH das soluções isoladas, dando mais um substrato para o estabelecimento da estabilidade dessa mistura anestésica.

Um ponto que nosso trabalho trouxe em contraste ao que já existia na literatura é a exposição dessas misturas a fatores estressores como a irradiação ultravioleta. Mesmo que não estejamos expostos a níveis que tragam risco ocupacional, um cenário de maior exposição é possível em alguns centros com cirurgias oftalmológicas específicas (BOWER *et al.*, 2010). Outra possibilidade decorre da estratégia de desinfecção de alguns centros, que utilizam tal irradiação para obter um efeito germicida (XU *et al.*, 2005). Com isso buscamos contemplar um maior espectro de variáveis que sabidamente interferem na estabilidade de fármacos como descrito pelo grupo de Miolo em 2018.

6 CONCLUSÕES

Quando analisadas estritamente sob a ótica clínica (farmacodinâmica), essas soluções trazem benefícios estabelecidos nos diversos cenários que se enfrentam no dia a dia como anesthesiologista. Não podemos, entretanto, nos esquecer de elementos primordiais como a segurança. Avaliar a estabilidade físico-química de uma mistura anestésica não necessariamente irá isentá-la de riscos, referendando por completo o seu emprego na prática clínica, mas pode sim ser um dos seus alicerces. Diante do exposto, os resultados obtidos apontam que em bancada, ou seja, sem fatores estressores, todas as misturas avaliadas são estáveis do ponto de vista físico-químico. A solução REMI-LIDO apresentou-se estável mesmo em condições de irradiação. Mas o mesmo não pode ser dito para o propofol na mistura KET-FOL e para a escetamina na KET-DEX, demandando eventuais cuidados nos raros contextos de maior irradiação UV da sala cirúrgica. Com isso, espera-se que as misturas possam ser mais amplamente utilizadas e que o substrato químico-físico obtido por este trabalho possa servir de ponto de partida para avaliações clínicas futuras.

REFERÊNCIAS¹

- BEDOCS, P.; EVERS, D. L.; BUCKENMAIER, C. C. Predosing Chemical Stability of Admixtures of Propofol, Ketamine, Fentanyl, and Remifentanyl. **Anesth Analg**, v. 129, n. 1, p. E13–E15, 2019.
- BISSONNETTE, B. *et al.* Neuroleptanesthesia: current status. **Can J Anaesth**, v. 46, n. 2, p. 154–168, 1999.
- BOWER, K. S. *et al.* Scattered ultraviolet emissions during refractive surgery using a high-frequency, wavefront-optimized excimer laser platform. **J Cataract Refract Surg**, [S. l.], v. 36, n. 8, p. 1344–1348, 2010.
- Chen, H. *et al.* Analysis of the efficacy of subclinical doses of esketamine in combination with propofol in non-intubated general anesthesia procedures - a systematic review and meta-analysis. **BMC Anesthesiol**, v. 23, n. 1, p. 1-11, 2023.
- CUI, W. *et al.* CaMKII Phosphorylation in Primary Somatosensory Cortical Neurons is Involved in the Inhibition of Remifentanyl-induced Hyperalgesia by Lidocaine in Male Sprague-Dawley Rats. **J Neurosurg Anesthesiol**, v. 28, n. 1, p. 44–50, 2016.
- CUI, W. *et al.* Systemic lidocaine inhibits remifentanyl-induced hyperalgesia via the inhibition of cPKC γ membrane translocation in spinal dorsal horn of rats. **J Neurosurg Anesthesiol**, v. 21, n. 4, p. 318–325, 2009.
- FLOOD, P.; RATHMELL, J. P.; URMAN, R. **Stoelting's Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice**. 6th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2022.
- GADSDEN, J. Local Anesthetics: Clinical Pharmacology and Rational Selection. In: HADZIC A (Ed.). **Hadzic's Peripheral Nerve Blocks and Anatomy for Ultrasound-Guided Regional Anesthesia**. 3rd. ed. New York: McGraw Hill, 2021.
- GERSONDE, F. *et al.* Physicochemical compatibility and emulsion stability of propofol with commonly used analgesics and sedatives in an intensive care unit. **Eur J Hosp Pharm**, [S. l.], v. 24, n. 5, p. 293–303, 2016.
- GOYAL, R. *et al.* Ketodex, a combination of dexmedetomidine and ketamine for upper gastrointestinal endoscopy in children: a preliminary report. **J Anesth**, [S. l.], v. 27, n. 3, p. 461–463, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00540-012-1538-8>.
- HADI, S. M. *et al.* The effect of KETODEX on the incidence and severity of emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy using sevoflurane based-anesthesia. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, [S. l.], v. 79, n. 5, p. 671–676, 2015.
- HENKEL, E. *et al.* The effect of concentration, reconstitution solution and pH on the stability of a remifentanyl hydrochloride and propofol admixture for simultaneous co-infusion. **BMC Anesthesiology**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 283, 2020.

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023:2018 - 2ª Ed., versão corrigida 2 datada de 24.09.2020).

- HIRATA, I. *et al.* Droperidol Reduces Postoperative Nausea and Vomiting and Supports the Continuation of Intravenous Patient-Controlled Analgesia with Fentanyl. **J Pharm Pharm Sci**, v. 23, p. 220–230, 2020.
- HUNG, K. C. *et al.* Efficacy of intraoperative intravenous lidocaine for postoperative analgesia following bariatric surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. **Surg Obes Relat Dis**, v. 18, n. 1, p. 135–147, 2022.
- HWANG, H. *et al.* Crystallization of Local Anesthetics When Mixed With Corticosteroid Solutions. *Ann Rehabil Med*, [S. I.], v. 40, n. 1, p. 21, 2016.
- JALILI, M. *et al.* Ketamine-propofol combination (ketofol) vs propofol for procedural sedation and analgesia: systematic review and meta-analysis. **Am J Emerg Med**, v. 34, n. 3, p. 558–569, 2016.
- JELEN, L. A. *et al.* Ketamine: A tale of two enantiomers. **J Psychopharmacol** (Oxford, England), [S. I.], v. 35, n. 2, p. 109–123, 2021.
- LIN, A. Y.-C.; LEE, W.-N.; WANG, X.-H. Ketamine and the metabolite norketamine: Persistence and phototransformation toxicity in hospital wastewater and surface water. **Water Research**, [S. I.], v. 53, p. 351–360, 2014.
- MASAKI, Y.; TANAKA, M.; NISHIKAWA, T. Physicochemical Compatibility of Propofol-Lidocaine Mixture. *Anesth Analg*, [S. I.], v. 97, n. 6, p. 1646–1651, 2003.
- MIOLO, G. *et al.* A Study on Photostability of Amphetamines and Ketamine in Hair Irradiated under Artificial Sunlight. **Brain Sci**, [S. I.], v. 8, n. 6, p. 96, 2018.
- O'NEILL, A.; LIRK, P. Multimodal Analgesia. **Anesthesiol Clin**, v. 40, n. 3, p. 455–468, 2022.
- PARK, J. W. *et al.* The effect of lidocaine on the globule size distribution of propofol emulsions. **Anesth Analg**, v. 97, n. 3, p. 769–771, 2003.
- PRESLASKI, C. *et al.* Stability of dexmedetomidine in polyvinyl chloride bags containing 0.9% sodium chloride injection. **Am J Health Syst Pharm**, [S. I.], v. 70, n. 15, p. 1336–1341, 2013.
- RATHMELL, J. P.; DAHAB, A. Intravenous sedatives and hypnotics. Chapter 5. In: FLOOD, P.; RATHMELL, J. P.; URMAN, R. [Editors]. **Stoeltiny's Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice**. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2022. p. 150-194.
- SCHAFFAZICK, S. R. *et al.* Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. *Quím Nova*, [S. I.], v. 26, n. 5, p. 726–737, 2003
- SCHENKEL, L.; KAHMANN, I. V.; STEUER, C. Opioid-Free Anesthesia: Physico Chemical Stability Studies on Multi-Analyte Mixtures Intended for Use in Clinical Anesthesiology. *Hosp Pharm*, [S. I.], v. 57, n. 2, p. 246-252, 2022.
- SOTO, G.; NARANJO GONZÁLEZ, M.; CALERO, F. Intravenous lidocaine infusion. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, [S. I.], v. 65, n. 5, p. 269–274, 2018.

STORMS, M. L.; STEWART, J. T.; WARREN, F. W. Stability of lidocaine hydrochloride injection at ambient temperature and 4 deg C in polypropylene syringes. **Int J Pharm Compd**, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 388–390, 2002.

TAVARES, S. V. M. *et al.* Ketamine-dexmedetomidine combination for sedation in pediatric major surgery in a low-income country. **Paediatr Anaesth**, [S. l.], v. 33, n. 4, p. 278–281, 2023.

UDA, S.; TAKEDA, C.; MIZOTA, T. Effect of droperidol addition to fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia on postoperative nausea and vomiting: a single-center retrospective cohort study. **JA Clinical Reports**, v. 6, n. 1, 2020.

VENT, A. *et al.* Buffered lidocaine 1%/epinephrine 1:100,000 with sodium bicarbonate (sodium hydrogen carbonate) in a 3:1 ratio is less painful than a 9:1 ratio: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial. **J Am Acad Dermatol**, v. 83, n. 1, p. 159–165, 2020.

WANG, S. *et al.* The increased release of amino acid neurotransmitters of the primary somatosensory cortical area in rats contributes to remifentanyl-induced hyperalgesia and its inhibition by lidocaine. **J Pain Res**, v. 11, p. 1521–1529, 2018.

XU, P. *et al.* Impact of Environmental Factors on Efficacy of Upper-Room Air Ultraviolet Germicidal Irradiation for Inactivating Airborne Mycobacteria. **Environ Sci Technol**, [S. l.], v. 39, n. 24, p. 9656–9664, 2005.

YANG, S. S. *et al.* Intravenous lidocaine to prevent postoperative airway complications in adults: a systematic review and meta-analysis. **BJA**, v. 124, n. 3, p. 314–323, 2020.