

Anestesia senza oppioidi nel paziente bariatrico

Giovanna Simona Pulvirenti, Ettore Panascia

Servizio Anestesia e Rianimazione, AOU "Policlinico - Vittorio Emanuele", Catania

Introduzione

L'obesità è in allarmante aumento in tutto il mondo, tanto da assumere i caratteri di un'epidemia globale (*globesity*): in Europa la sua prevalenza è aumentata di tre volte nelle ultime due decadi ed è destinata a raddoppiare nei prossimi trent'anni.

In Italia l'obesità rappresenta un problema sanitario di crescente e pressante gravità, con una percentuale di soggetti in sovrappeso del 35% circa, con una prevalenza del sesso maschile; la percentuale di soggetti francamente obesi è di circa il 10%, con una piccola prevalenza per il sesso femminile e per le regioni meridionali. Questi dati si traducono in un enorme impatto sociale, dal momento che l'obesità e le malattie correlate comportano una riduzione della durata ed uno scadimento della qualità della vita, nonché costi sanitari e sociali, diretti ed indiretti, estremamente rilevanti.

Tutte le indagini epidemiologiche, infatti, concordano nell'evidenziare come l'obesità incrementi, in modo significativo, la morbilità e la mortalità, principalmente per effetto di una serie di malattie ad essa correlate tra cui: il diabete mellito di tipo II, l'ipercolesterolemia, l'ipertrigliceridemia e l'ipertensione arteriosa; le vasculopatie e cardiopatie; le pneumopatie; l'iperreattività bronchiale, la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSA, *Obstructive Sleep Apnea*), la sindrome da ipoventilazione obeso-correlata, nonché l'ipertensione polmonare. Da un punto di vista peculiarmente anestesilogico, i pazienti obesi presentano delle caratteristiche fisiologiche

e delle implicazioni fisiopatologiche che comportano problematiche addizionali: tali pazienti sono potenzialmente a rischio sia per la ventilazione in maschera, sia per l'intubazione (oltre ai classici parametri predittivi suggeriti dalle Linee Guida vanno considerati la presenza di OSA ed una circonferenza collo >41 cm nelle donne e >43 cm negli uomini con BMI >50); la meccanica respiratoria di questi pazienti subisce importanti variazioni, con una riduzione della capacità funzionale residua (CFR), della capacità vitale (CV) e, di conseguenza, della tolleranza all'apnea, anche per effetto del concomitante aumentato consumo di O_2 a seguito dell'iperdinamismo cardiovascolare che li contraddistingue. Ne deriva, per questi pazienti, un elevato rischio di sviluppare complicanze respiratorie peri-operatorie (incluso il decesso), nonché cardiovascolari (queste ultime legate anche alle comorbidità prima elencate).

Alla luce di quanto detto, appare evidente come il paziente obeso rappresenti una sfida per l'anestesista, che si occupi di chirurgia bariatrica o meno. In accordo con la più recente letteratura, sarebbe auspicabile la presenza di un *team* dedicato e di Centri opportunamente attrezzati dal momento che il paziente obeso non può essere considerato, *sic et simpliciter*, come un "adulto di grandi dimensioni" bensì come una tipologia specifica di paziente caratterizzata da modificazioni anatomiche, fisiopatologiche, farmacocinetiche e farmacodinamiche che impongono conoscenza e formazione specifica al fine di minimizzare morbilità, mortalità e di migliorare l'*outcome*.

Protocollo anestesilogico: la nostra esperienza

L'approccio al paziente obeso, candidato a chirurgia bariatrica o meno, deve prevedere un modello organizzativo rigoroso e sistematizzato; esso deve essere necessariamente esteso a tutto il periodo peri-operatorio, prendendo in considerazione sia la preparazione preoperatoria del paziente, che deve essere in tal senso istruito già durante le fasi di programmazione dell'intervento, sia tutto il decorso post-operatorio immediato e tardivo. Sono fondamentali l'inquadramento del rischio peri-operatorio (tipologia di obesità androide/ginoide, *waist/hip ratio*, BMI, comorbidità cardiovascolari, respiratorie e metaboliche, etc.) e l'eventuale programmazione di

manovre dedicate (intubazione con fibroscopio e respiro spontaneo, estubazione protetta, decorso post-operatorio in TIPO/terapia intensiva e standard di monitoraggio anche in reparto di degenza).

La Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) ha sviluppato un percorso di sicurezza interdisciplinare ed intersocietario per la gestione peri-operatoria del paziente obeso sotto la guida del Gruppo di Studio Gestione Vie Aeree, che si invita il lettore a consultare per l'approfondimento dei vari punti sopra citati.

In accordo con la letteratura, l'adozione dei protocolli ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) ha consentito una migliore gestione dei pazienti chirurgici, obesi e non (Fig. 1). Aderendo a tali protocolli il paziente candidato alla chirurgia bariatrica presso il nostro Istituto non verrà sottoposto

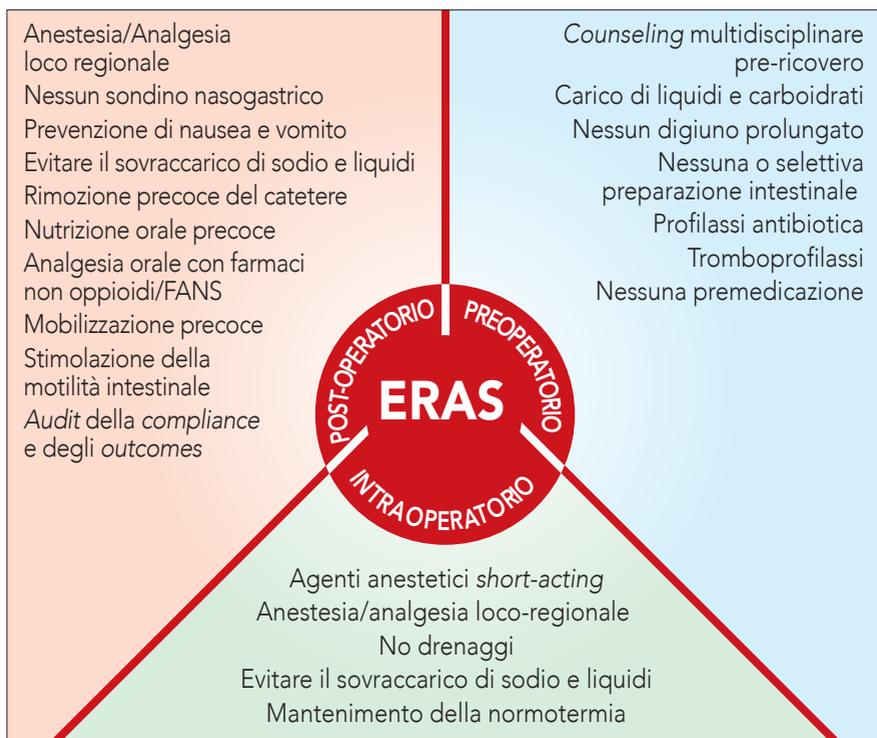


Fig. 1 - Interventi in ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*).

ad alcun periodo di digiuno prolungato, assumendo un *brick* a base di malto-destrine 2 ore prima dell'intervento, il che migliorerà la *compliance* del paziente verso l'atto chirurgico, la tenuta delle anastomosi, lo svuotamento gastrico, innalzandone il pH, e inoltre ridurrà il tasso di incidenza di infezioni nel post-operatorio.

Il paziente affetto da obesità patologica è anche da considerarsi ad alto rischio di tromboembolismo venoso e deve ricevere opportune misure preventive. Vi è una concordanza generale in letteratura circa l'impiego di metodi meccanici per la profilassi: bendaggio degli arti inferiori; calze elastiche anti-trombo; compressione pneumatica intermittente e mobilizzazione precoce, nonché uso preventivo di eparina a basso peso molecolare.

La presenza di comorbidità cardiovascolari e respiratorie implicherà la prosecuzione mirata della terapia, e ciò è particolarmente importante per i pazienti con sindrome da ipoventilazione o OSA diagnosticate e già in trattamento con ventilazione domiciliare: tale trattamento andrà continuato anche in regime di ospedalizzazione nelle prime ore di post-operatorio. Una tappa ineludibile nella fase di pre-induzione dell'anestesia è rappresentata dalla pre-ossigenazione, che viene effettuata con il paziente in posizione *ramped* e con l'ausilio della metodologia ad alti flussi.

Il trattamento intraoperatorio di questi pazienti prevede una cura meticolosa sin dal loro posizionamento sul tavolo operatorio, tanto per minimizzare lesioni iatrogene da decubito o posizionamento quanto per ottimizzare la gestione fisiopatologica delle comorbidità.

Ne deriva che, data per scontata la presenza di mezzi di mobilizzazione, letti e supporti adeguati, il posizionamento corretto suggerito dalla letteratura prevede il ricorso a posizioni specifiche sia per il controllo delle vie aeree, sia per la gestione chirurgica.

Induzione e intubazione

All'atto dell'induzione/intubazione, il paziente va collocato in posizione *ramped* (o HELP, *Head-Elevated Laryngoscopy Position*), ottenuta collocando una sorta di rampa (o comunque dei rialzi o supporti dedicati) al di sotto del rachide cervicale e delle spalle del paziente, al fine di allineare il

trago dell'orecchio allo sterno; questa posizione migliora sia la ventilazione in maschera, sia l'esposizione della laringe durante le manovre laringoscopiche (Fig. 2). Durante l'atto chirurgico, una posizione raccomandata è quella della *beach chair* (*reverse Trendelenburg* a 25-30° con gambe lievemente flesse sulle anche), che aumenta lo spazio di lavoro chirurgico in corso di chirurgia laparoscopica bariatrica, contenendo l'innalzamento diaframmatico, che diversamente impatterebbe negativamente sulla meccanica respiratoria del paziente, che presenta già una CFR ridotta (Fig. 3). Il monitoraggio di questi pazienti deve essere accurato ed esteso e, per quanto possibile, dovrebbe avvalersi di metodiche minimamente o del tutto non invasive, al fine di non ritardare la mobilitazione precoce nella fase post-operatoria.

L'applicazione di una *Perioperative Goal Directed Therapy* (PGDT) per quanto riguarda la gestione della fluidoterapia, condotta in regime volêmico restrittivo ($1-2 \text{ ml/kg}^{-1} \text{ adjusted body weight} - \text{ABW}$) sulla guida di in-



Fig. 2 - Dispositivi per il posizionamento del paziente obeso al tavolo operatorio per l'ottenimento della posizione ramped e la limitazione dei danni da posizione e decubito (Troop elevation Pillow®).

dicatori dinamici come *stroke volume* (SV) e *stroke volume variation* (SVV), consentirà un'ottimizzazione del paziente sia in termini di gittata cardiaca che di ossigenazione periferica adattata alle specifiche esigenze del paziente, con una oramai comprovata riduzione della morbilità nel post-operatorio. La premedicazione di questa speciale categoria di pazienti non prevede l'utilizzo di benzodiazepine (per le implicazioni sulla ventilazione alveolare) ma solo antibiotico-profilassi (cefalosporina di III generazione ad ampio spettro - cefazolina 2 g) e ranitidina, più efficace degli inibitori di pompa nel ridurre il contenuto gastrico e nell'innalzare il pH, ricordando che i soggetti obesi sono potenzialmente da considerarsi tutti ad elevato rischio di aspirazione.

Il momento della pre-ossigenazione rimane di vitale importanza: per quanto sia comprovato che risulti meno efficace nel paziente obeso rispetto alla popolazione sana non obesa, essa va praticata a tutti i pazienti in fase di induzione con lo scopo di estendere il *Safe Apnea Time* (SAT).



Fig. 3 - *Beach Chair position* per l'approccio chirurgico nella chirurgia del paziente obeso. Notare la presenza di presidi per la profilassi anti-trombotica.

Tenendo conto delle modificazioni fisiopatologiche dell'apparato respiratorio nel paziente obeso, oltre alle classiche tecniche di pre-ossigenazione occorre considerare quelle a pressione positiva.

Le tecniche base prevedono l'utilizzo di O_2 al 100% in flussi adeguati a garantire il *comfort* respiratorio fino al raggiungimento di un EtO_2 del 90%; si può scegliere per la tecnica a *tidal volume* (respiri a volume corrente per 3-5') o la tecnica della capacità vitale forzata (più rapida, con 6-8 inspirazioni forzate in circa 60"). Nel nostro Istituto viene praticata una pre-ossigenazione con la ventilazione ad alti flussi (fino a 70 l/min) umidificati, con cannule nasali, per un tempo di 5 minuti.

Di comprovata efficacia risultano anche le tecniche di pre-ossigenazione a pressione positiva tipo CPAP (5 cmH_2O), BiPAP e PSV (5-15 cmH_2O); esse trovano spesso la *compliance* del paziente (che già utilizza tecniche simili per il riposo notturno a livello domiciliare) e risultano maggiormente efficaci lì dove esse promuovono un superamento della restrizione patologica delle alte vie aeree del paziente obeso, promuovendo al tempo stesso il reclutamento alveolare delle aree atelettasiche.

Da un punto di vista farmacologico, l'ipno-induzione viene effettuata con la somministrazione di propofol al dosaggio di 2,5 mg/kg^{-1} IBW (*Ideal Body Weight*), e comunque fino al raggiungimento di un valore di entropia di stato compreso tra 40 e 50 o di BIS del 40%.

Valutata la ventilabilità del soggetto, si procede ad una curarizzazione rapida con bromuro di rocuronio al dosaggio di 1,2 mg/kg^{-1} ABW (*Adjusted Body Weight*). Questo consentirà una intubazione in tempi brevi (circa 1 minuto) per evitare desaturazioni legate alla scarsa tolleranza all'apnea del paziente obeso. L'intubazione oro-tracheale potrà avvalersi della classica laringoscopia, beneficiare della videolaringoscopia o ricorrere alle tecniche fibroscopiche attraverso *dedicated airway* (ad esempio presidi extraglottici) o in respiro spontaneo a paziente sveglio con adeguata anestesia topica delle vie aeree, il tutto sulla base di predizione di difficoltà di ventilazione e di laringoscopia. Una volta intubato il paziente, si proseguirà con una ventilazione tendenzialmente "protettiva" con *tidal volume* compreso tra 8-10 ml/kg^{-1} su *Adjusted Body Weight*, preferenzialmente in modalità pres-

sione controllata a garanzia di volume (PC-VG), e manovre di reclutamento (tipicamente con tecnica a PEEP incrementale), che avranno lo scopo di controbilanciare le atelettasie già presenti e quelle che si verranno a creare a seguito della ventilazione controllata, cui il paziente viene sottoposto. La peculiarità del protocollo anestesiológico *opioid-free* adottato nel nostro Istituto consiste nell'utilizzo di adiuvanti per il mantenimento dell'analgesia intraoperatoria in sostituzione degli oppioidi. I recenti sviluppi in ambito di anestesia multimodale, infatti, hanno dimostrato che una condotta anestesiológica in assenza di oppioidi può essere una risposta per ovviare al problema della iperalgesia post-operatoria e dei potenzialmente gravi disturbi respiratori post-operatori associati ad anestesie condotte con l'utilizzo di oppioidi, soprattutto in sottopopolazioni a rischio quale appunto quella dei pazienti obesi. In questi pazienti, in particolare, gli oppioidi possono interferire sia con la riduzione del *drive* respiratorio (possibilità di *over-sedation*), sia con il collabimento delle vie aeree superiori, considerando peraltro che alcune peculiarità dell'OSA, quali l'ipossiemia intermittente, l'interruzione del sonno e l'infiammazione sistemica possono essere ulteriormente interessate dalle risposte comportamentali al dolore o dalla sensibilità agli stessi oppioidi. Il protocollo da noi adottato si avvale dell'utilizzo di più farmaci in grado di controllare la risposta autonoma allo stimolo doloroso, esattamente come gli oppioidi ma senza i gravosi effetti collaterali legati a questi ultimi (Tab.1). Il primo *step* è rappresentato da una buona anestesia topica delle vie aeree superiori, a prescindere dalla tecnica di intubazione e induzione scelta, con il significato di minimizzare gli effetti emodinamici che si verificano in risposta alla manovra di intubazione. Per quanto riguarda l'induzione ed il mantenimento del protocollo *opioid-free*, lo *starter* di questa anestesia multimodale viene effettuato con clonidina/dexmedetomidina al dosaggio di $1 \text{ mcg/kg}^{-1}/10'$ su ABW seguito da un'infusione continua compresa tra $0,75$ e $1,5 \text{ mcg/kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$, sempre calcolati su ABW in base alla risposta emodinamica del paziente. Contestualmente vengono somministrati 40 mg/kg^{-1} (sempre calcolati su ABW) in $10'$ di solfato di magnesio diluiti in 100 ml di soluzione fisiologica, seguiti da un'infusione continua a $10 \text{ mg/kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$, mantenuta per tutta la

Farmaco	Dosing	Timing	Note
Ranitidina	50 mg	Premedicazione	
Cefalosporina III	2 g	Profilassi	Cefazolina
Clonidina/ Dexmedetomidina	1 mcg/kg ⁻¹ su ABW	Starter	
	0,75 e 1,5 mcg/kg su ABW ⁻¹ /h ⁻¹	Mantenimento	
Solfato di magnesio	40 mg/kg ⁻¹ su ABW	Starter	
	10 mg/kg ⁻¹ /h ⁻¹ su ABW	Mantenimento	
Desflurano	0.8-1 MAC	Mantenimento	
Rocuronio*	1,2 mg/kg ⁻¹ su ABW	Induzione	
Sugammadex*	2 mg/kg ⁻¹ su IBW + 40%	Pre-estubazione	TOF 25% o TOF ≥ 1-2
	4 mg/kg ⁻¹ su IBW + 40%	Pre-estubazione	TOF 0% - PTC ≥ 1
Etilefrina	Titolato	<i>Demand</i>	Se ipotensione/ bradicardia
Beta-bloccante	Titolato	<i>Demand</i>	Se ipertensione/ tachicardia
Paracetamolo	2 g	Fine intervento	
Diclofenac	150 mg	Fine intervento	
	75 mg	<i>Rescue</i>	
Levobupivacaina 0.5%	10 ml		Infiltrazione ferita
Ketorolac	30 mg	<i>Rescue</i>	
Desametasone	8 mg	Premedicazione	Se anamnesi PONV
Ondansetron	8 mg	Fine intervento	Se anamnesi PONV

Tab. 1 - Protocollo OFA (Opioid-Free Anesthesia).

* Il dosaggio riportato riflette l'esperienza degli Autori. Per l'utilizzo di sugammadex e di rocuronio riferirsi sempre al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Il sugammadex è dosato sul peso corporeo reale.

durata dell'intervento chirurgico. Dopo somministrazione delle dosi *starter*, l'induzione e la miorsoluzione secondo le modalità espresse in precedenza, il mantenimento procede con le infusioni di clonidina/dexmedetomidina e solfato di magnesio unitamente alla somministrazione di desflurano 0.8-1 MAC in bassi flussi, titolato su entropia di stato 40-50.

La velocità di infusione dell' α -litico potrà subire delle variazioni nell'ambito del *range* sopra indicato, a seconda dei valori rilevati ai monitor di anti-nocicezione (SPI < 50 o ANI 50-70). Qualora i valori di questi ultimi vengano rispettati, ma la risposta emodinamica dovesse essere caratterizzata da tachicardia e/o ipertensione arteriosa, è previsto l'utilizzo di beta-bloccanti al fine di contenere la risposta autonoma. Al contrario, in caso di ipotensione da accreditarsi ad eccessiva simpaticolisi, si potrà prendere in considerazione l'uso di boli di etilefrina (1-3 mg).

Al fine di consentire una buona camera di lavoro senza pressioni di pneumoperitoneo che superino gli 8-10 mmHg, che inficerebbero il microcircolo intestinale, il blocco neuromuscolare deve essere mantenuto profondo con la somministrazione a boli di bromuro di rocuronio, al fine di ottenere 0 risposte al TOF e un PTC tra 0-6.

Il regime farmacologico privo di oppioidi dovrà essere mantenuto anche nella fase post-operatoria per consentire un rapido recupero del paziente, avvalendosi dei benefici derivanti dall'assenza di effetti collaterali oppioidi-correlati, non solo quelli respiratori ma anche nausea e vomito post-operatori (PONV). Il protocollo antalgico post-operatorio ha inizio già nella fase intraoperatoria e si avvale di un approccio multimodale con farmaci che svolgono la loro azione sia a livello centrale che periferico. Lo *starter* prevede l'utilizzo di 2 g di paracetamolo somministrato in infusione rapida (circa 10'), al fine di consentire il passaggio del farmaco attraverso la barriera ematoencefalica con una rapida azione centrale.

Al paracetamolo fa seguito la somministrazione di diclofenac 75 mg e l'esecuzione del *TAP Block* ecoguidato con levobupivacaina 0,5% e lidocaina 2%. I farmaci *rescue* sono ketorolac 30 mg o, in alternativa, diclofenac 75 mg in bolo su VAS significativa (>5). La profilassi anti-PONV non viene praticata di *routine*, stante la bassa incidenza di vomito che si verifica con

l'utilizzo della tecnica *opioid-free*. Qualora il paziente abbia già una storia clinica positiva per PONV, si provvederà all'induzione dell'anestesia con la somministrazione di desametasone 8 mg e di ondansetron 8 mg in bolo, poco prima della fine dell'intervento chirurgico.

Risveglio

Ultimato l'intervento chirurgico occorrerà porre particolare attenzione alla gestione delle vie aeree, valutando la necessità di un'eventuale estubazione protetta su guida scambiatubi e rimanendo pronti ad una reintubazione, valutando tra le strategie di ossigenazione anche l'applicazione della ventilazione non invasiva. In particolare, durante la delicata fase del risveglio, bisognerà assicurarsi che il paziente, anche se ha ripreso la sua ventilazione spontanea, sia completamente decurarizzato (TOF 100%). Si provvederà quindi alla somministrazione di sugammadex 2 mg/kg⁻¹ dosato su IBW + 40% in caso di blocco moderato (TOF 25%) o 4 mg/kg⁻¹ calcolato su IBW + 40% in caso di blocco profondo (TOF 0% - PTC=0-6)* (Tab.2).

La posizione *ramped/beach chair* va mantenuta anche in questa fase e l'uso di un presidio come la cannula naso-faringea può essere preso in esame come transizione verso il pieno recupero dell'attività spontanea valida. È buona norma far precedere la manovra di estubazione da un ulteriore reclutamento effettuato in O₂ 100% procedendo a insufflazioni intermittenti ad elevata pressione positiva ed evitando, ove possibile, aspirazioni delle vie aeree attraverso il tubo orotracheale, responsabili della formazione di atelettasie, che renderebbero ulteriormente gravosa la ripresa dell'attività ventilatoria spontanea.

IBW	M h(cm)-100	W h (cm) -105
ABW	IBW+ 40% dell'eccesso di peso corporeo	
LBW	M~90	W~70

Tab.2

* Il dosaggio riportato riflette l'esperienza degli Autori. Per l'utilizzo di sugammadex riferirsi sempre al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Monitoraggio post-operatorio

Il monitoraggio post-operatorio deve essere serrato e ubiquitario: ciò significa che anche presso il reparto di degenza occorrerà una valutazione in continuo dei parametri vitali (FC, pressione arteriosa, saturazione periferica e, ove possibile, CO₂ transcutanea/nasale) e dello stato di coscienza, ripristinando o dando indicazione per una ventilazione non invasiva post-operatoria (spesso erroneamente ritardata nel timore – smentito dalla letteratura – di un'interferenza con la tenuta di eventuali anastomosi gastro-intestinali alte).

Lettere consigliate

- Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2013;68(1):79-90.
- Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, Uysal H, Bayram M, Kadioglu H, Salioglu Z. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Rev Bras Anesthesiol*. 2015;65(3):191-9.
- Hannivoort LN, Eleveld DJ, Proost JH, Reynjens KM, Absalom AR, Vereecke HE, Struys MM. Development of an Optimized Pharmacokinetic Model of Dexmedetomidine Using Target-controlled Infusion in Healthy Volunteers. *Anesthesiology*. 2015;123(2):357-67.
- Hofer RE, Sprung J, Sarr MG, Wedel DJ. Anesthesia for a patient with morbid obesity using dexmedetomidine without narcotics. *Can J Anesth*. 2005;52(2):176-80.
- Mansour MA, Mahmoud AA, Gedday M. Non-opioid versus opioid-based general anesthesia technique for bariatric surgery: A randomized double-blind study. *Saudi J Anaesth*. 2013;7(4):387-91.
- Martin JL, Koodie L, Krishnan AG, Charboneau R, Barke RA, Roy S. Chronic morphine administration delays wound healing by inhibiting immune cell recruitment to the wound site. *Am J Pathol*. 2010;176(2):786-99.
- McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs*. 2010;70(9):1149-63.
- Mulier JP. Opioid-free anaesthesia (OFA): a paradigm shift? *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2017 Oct;64(8):427-430.
- Mulier JP, Wouters R, Dekock M (2014). Pourquoi et comment éviter les opioïdes en anesthésie ambulatoire? Non-opioid surgical anaesthesia, presented at JEPU Conference, Paris, 2014.
- Patil SK, Anitescu M. Opioid-free perioperative analgesia for hemicolectomy in a patient with opioid-induced delirium: a case report and review of the analgesic efficacy of the alpha-2 agonist agents. *Pain Pract*. 2012;12(8):656-62.
- www.siaarti.it. PDF Poster Obeso Ottobre_FINALNALE_FrRe_DRAFT 15 ottobre 2015.
- Pulvirenti S, Panascia E, Lazzaro A, Zdravkovic I, Sorbello M. Feasibility and safety of opioid free anesthesia (OFA) regimen as alternative protocol to reduce analgesic consumption, PONV and respiratory complications in Obese/OSAS patients: preliminary case series. Accepted abstract PC346 16th World Congress of Anaesthesiologists 28 August – 2 September 2016 – Hong Kong.
- Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat Med*. 2006; 20 Suppl 1:s9-15.
- Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br J Anaesth*. 2014;112(5):906-1.