



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE REUMATOLOGIA

Artigo de revisão

A ação analgésica da lidocaína intravenosa no tratamento da dor crônica: uma revisão de literatura



Maiara Ferreira de Souza* e Durval Campos Kraychete

Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 16 de outubro de 2013

Aceito em 28 de janeiro de 2014

On-line em 6 de julho de 2014

Palavras-chave:

Lidocaína

Lidocaína intravenosa

Dor crônica

R E S U M O

Justificativa: A dor é um problema de saúde pública, comprometendo sobremaneira a qualidade de vida. Quase 80% dos pacientes com dor crônica relataram que a dor interfere em suas atividades da vida diária, e dois terços afirmaram que a dor provoca impacto negativo nas relações pessoais. A incapacidade física e funcional, seja temporária ou permanente, compromete a atividade profissional e causa absenteísmo ao trabalho, elevando os custos dos sistemas de saúde.

Objetivos: O objetivo desta revisão é analisar, com base na literatura, o efeito analgésico da lidocaína administrada por via intravenosa no tratamento da dor crônica e avaliar a redução da intensidade da dor em pacientes com dor crônica, focando a etiologia musculoesquelética e neuropática.

Metodologia: O método adotado foi o de revisão da literatura, consistindo na busca de artigos científicos sobre a eficácia da infusão intravenosa de lidocaína no tratamento de pacientes com dor crônica.

Conteúdo: Dos 19 estudos revisados, 12 apresentaram resultados que confirmam a ação analgésica da lidocaína por via intravenosa em pacientes com dor crônica. A maioria dos autores utilizou doses de 5 mg/kg infundidas por 30 minutos ou mais, produzindo analgesia significativa com duração variável (de minutos a semanas).

Conclusões: Com base na revisão da literatura, não é possível uniformemente especificar a dose mais eficaz e segura de lidocaína administrada por via intravenosa no tratamento da dor neuropática ou musculoesquelética. Quanto à eficácia, a infusão intravenosa da lidocaína como alternativa para o tratamento da dor crônica de etiologias diversas parece bastante promissora, embora estudos adicionais necessitem ser realizados.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: maifsmr@hotmail.com (M.F. de Souza).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.01.010>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

The analgesic effect of intravenous lidocaine in the treatment of chronic pain: a literature review

A B S T R A C T

Keywords:

Lidocaine

Intravenous lidocaine

Chronic pain

Background: Pain is a public health problem, greatly impairing quality of life. Almost 80% of patients with chronic pain reported that their pain interferes with activities of daily living, and two thirds reported that the pain causes negative impact on their personal relationships. The physical and functional disability, whether temporary or permanent, compromises the professional activity and causes work absenteeism, increasing costs of health systems.

Objectives: The aim of this review is to analyze, based on the literature, the analgesic effect of lidocaine administered intravenously for the treatment of chronic pain and to evaluate the reduction of pain intensity in patients with chronic pain, focusing on musculoskeletal and neuropathic etiology.

Methodology: The method used was a review of the literature, consisting in searching the scientific literature on the efficacy of intravenous lidocaine infusion in the treatment of patients with chronic pain.

Content: Of the 19 studies reviewed, 12 had results that confirm the analgesic effect of intravenous lidocaine in patients with chronic pain. Most authors used doses of 5 mg/kg infused for 30 minutes or more, producing significant analgesia with variable duration (minutes to weeks).

Conclusions: Based on the literature review, it is not possible to uniformly specify the most effective and safe dose of lidocaine administered intravenously for the treatment of neuropathic or musculoskeletal pain. As for effectiveness, the intravenous infusion of lidocaine as an alternative for the treatment of chronic pain of various etiologies seems very promising, but further studies need to be conducted.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A dor crônica afeta, aproximadamente, entre 7% e 40% da população mundial.¹ No Brasil, um estudo realizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1998 mostrou uma prevalência de 31% (dados do Rio de Janeiro);² já em Salvador, estima-se que 41,4% da população sofra de dor crônica.¹

A dor é um problema de saúde pública,³⁻⁵ comprometendo sobremaneira a qualidade de vida. Diversos fatores, como depressão, alterações do sono, dificuldade de concentração, desesperança, sentimento de morte e outros, encontram-se associados ao sintoma. A perda da qualidade de vida é um fato, visto que a dor começa a direcionar e a limitar os comportamentos e as atividades do indivíduo, gerando afastamento social, mudanças na sexualidade, alterações na dinâmica familiar e desequilíbrio econômico.³ Quase 80% dos pacientes com dor crônica relataram que o sintoma interfere em suas atividades da vida diária e dois terços afirmaram que provoca impacto negativo nas relações pessoais.⁶ As incapacidades física e funcional, sejam temporárias ou permanentes, comprometem a atividade profissional⁷ e causam absenteísmo ao trabalho, elevando os custos dos sistemas de saúde.⁵ Nos Estados Unidos, por exemplo, estima-se que mais de 50 milhões de dias de trabalho sejam perdidos por ano.⁸ A dor crônica é, portanto, um problema médico e social importante, sendo o abuso de opioides uma grande preocupação, pelos problemas decorrentes de seus múltiplos efeitos colaterais, incluindo dependência.

A complexidade dos mecanismos fisiopatológicos que explicam o início e a manutenção da dor dificulta, muitas vezes, a avaliação, o diagnóstico e o tratamento das síndromes dolorosas, que podem apresentar componentes inflamatórios, neuropáticos ou mistos. Desse modo, diversas são as classes de medicamentos utilizados no tratamento de pacientes com dor crônica, na tentativa de reduzir a intensidade da dor e melhorar a qualidade de vida. Entre os anestésicos locais, a lidocaína [2-(dietilamino)-N-(2,6 dimetilfenil) acetamida], uma base fraca com propriedades antiarrítmicas,⁹ tem sido empregada por diversas vias, inclusive a venosa.

A lidocaína altera a condutância transmembrana de cátions, principalmente do sódio, do potássio e do cálcio, tanto nos neurônios como nos miócitos.¹⁰ Os canais de sódio voltagem-dependentes constituem seus alvos clássicos e a afinidade do fármaco pelo canal é maior quando este se encontra aberto (ativado ou inativo).⁹ Assim, o grau de bloqueio varia conforme a frequência da estimulação neuronal.^{6,11} No entanto, outros mecanismos também estão envolvidos na analgesia proporcionada pela lidocaína,^{9,12} como a interação, seja direta ou indireta, com diferentes receptores e vias de transmissão nociceptiva, a exemplo dos agonistas muscarínicos, inibidores de glicina, liberação de opioides endógenos e de adenosina trifosfato, redução da produção de aminoácidos excitatórios, de neurocininas e de tromboxano A₂.¹²

Embora a lidocaína seja tipicamente administrada por meio de injeções localizadas, também é utilizada por via venosa para fins diversos, como: anestesia regional, agente antidisrítimico, alívio da dor neuropática periférica e

central,^{13,14} tratamento da fibromialgia¹⁵ e como adjuvante na dor pós-operatória,⁹ entre outros.

Pelo exposto, a lidocaína é utilizada no tratamento de pacientes com fibromialgia, artrose, câncer, neuralgia pós-herpética, dor neuropática e portadores de várias outras condições que cursam com dor crônica. Embora o controle da dor crônica seja difícil, muitos esforços vêm sendo direcionados para o desenvolvimento de tratamentos, sobretudo farmacológicos, cada vez mais eficazes em diminuir a intensidade da dor nesses pacientes e proporcionar períodos mais longos de analgesia.

O objetivo desta revisão é analisar, com base na literatura, o efeito analgésico da lidocaína administrada por via intravenosa no tratamento da dor crônica. O método adotado foi o de revisão da literatura, consistindo na busca de artigos científicos, neste caso, sobre a eficácia da infusão intravenosa de lidocaína no tratamento de pacientes com dor crônica. Para tal, foram utilizadas as bases de dados bibliográficos CENTRAL, MEDLINE/PubMed, LILACS e SCIELO. Na estratégia de busca, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *lidocaine, intravenous and chronic pain*, ou ainda, *lidocaine, infusion and chronic pain*. Outra estratégia foi a busca manual em listas de referências dos artigos identificados e selecionados pela busca eletrônica. Utilizamos como critério para seleção dos estudos publicações até dezembro de 2012, com desenhos do tipo ensaio clínico aleatório realizado com humanos, que tenham sido publicados em português ou inglês, sendo excluídos estudos nos demais idiomas. Foram incluídos também artigos de relevância sobre a lidocaína, bem como sobre condições que cursam com dor crônica. Critérios de exclusão: foram descartados estudos que avaliavam a eficácia da lidocaína no alívio da dor evocada apenas, realizados com animais ou que avaliavam a eficácia da associação da lidocaína a outro fármaco.

Lidocaína intravenosa no tratamento dos estados dolorosos crônicos

Fibromialgia

Diversos estudos sugerem que a lidocaína intravenosa pode reduzir a dor associada à fibromialgia, embora esta seja uma condição resistente a outras medicações analgésicas. Em um experimento duplo-cego controlado com placebo realizado nos anos 1990, houve diminuição nos escores de dor durante e após a infusão de lidocaína.¹⁵ Tal achado é corroborado por estudos posteriores, em que a duração do alívio excedeu tanto o tempo de infusão como a meia-vida do fármaco.¹⁵ Em um ensaio não controlado, cinco infusões consecutivas de lidocaína intravenosa com doses crescentes de 2 mg/kg a 5 mg/kg resultaram em uma redução nos scores de dor que foi significativa após o quinto dia e persistiu após 30 dias.¹⁵ Em outro estudo, a redução nos scores de dor também foi mantida mesmo 30 dias após a última infusão de lidocaína.¹⁵ Em um experimento cruzado duplo-cego envolvendo 75 pacientes com fibromialgia, o efeito analgésico duradouro da droga foi confirmado.¹⁵ Por outro lado, estudos distintos não obtiveram resultados positivos após infusão intravenosa de lidocaína: ao final de quatro infusões da droga com intervalos semanais, a redução nos escores de dor não atingiu significância

estatística.¹⁶ Em outro trabalho, que combinou 3 mg/kg de lidocaína intravenosa administrada semanalmente a 25 mg de amitriptilina durante quatro semanas, não houve mudança na intensidade da dor em pacientes com fibromialgia em comparação com a amitriptilina sozinha.¹⁷

Síndromes de dor miofascial

A maioria dos estudos com lidocaína por via intravenosa foi realizada em pacientes com dor neuropática, enquanto portadores de dor miofascial são geralmente testados com infusões intramusculares do fármaco. Em um estudo do ano de 2005 que envolveu infusões de lidocaína, cetamina e morfina, dos 30 pacientes com dor crônica associada a *whiplash* (lesão cervical por desaceleração), 11 de 18 respondedores experimentaram redução da dor após a infusão de lidocaína na dose de 5 mg/kg.¹⁸

Dor neuropática

Neuropatias periféricas

Wallace et al. (1996) alcançaram analgesia significativa em concentrações plasmáticas de lidocaína entre 1,5-2,5 µg/mL. Em outro estudo, ocorreu redução no escore VAS para dor contínua quando lidocaína foi infundida em doses altas (5 mg/kg) e baixas (1 mg/kg), por períodos de duas horas ou mais. Não houve, contudo, diferença em relação ao placebo.¹⁹

No experimento de Ferrante et al. (1996), a infusão de lidocaína por via venosa demandou cerca de cinco minutos para atingir analgesia máxima, tendo o efeito analgésico aumentado abruptamente a partir de certa concentração plasmática (0,62 µg/mL).²⁰ Em outros estudos, o efeito se iniciou 30 minutos após o começo da infusão, atingindo o pico de ação em 60 a 120 minutos.^{21,22} Além disso, observou-se analgesia significativa em relação ao placebo por mais de seis horas após a infusão, sendo que um subgrupo de pacientes relatou alívio por um período ainda maior, superior a sete dias.²¹

Redução na intensidade da dor também foi registrada em pacientes com neuralgia pós-herpética. A infusão da droga em doses de 5 mg/kg ou, até mesmo, de 1 mg/kg durante períodos variados provocou redução significativa nos escores de dor⁶ sem, no entanto, uma correlação entre o alívio e as concentrações plasmáticas do fármaco.

Em indivíduos com neuropatia diabética dolorosa, a duração do efeito individual variou entre três e 28 dias, com doses de 5 ou 7,5 mg/kg infundidas por um período de até quatro horas,^{23,24} com tendência para uma maior resposta à lidocaína na dose de 7,5 mg/kg em comparação com a de 5 mg/kg, mas essa diferença não atingiu significância. A natureza qualitativa da dor também foi significativamente modificada pelo fármaco em comparação com placebo.²⁴

Embora diversos estudos confirmem a eficácia da lidocaína na dor espontânea contínua causada por lesão nervosa periférica, outros experimentos não tiveram sucesso em reafirmar o efeito benéfico da droga nesse sentido. Um experimento realizado em 2006, por exemplo, demonstrou uma redução significativa na dor evocada por estímulos repetitivos, mas não na dor espontânea, após a infusão de 5,0 mg/kg durante 30 minutos.²⁵ O mesmo resultado negativo foi observado por Gormsen et al. (2009).²⁶ Em um estudo que comparava

o efeito da lidocaína com a cetamina e com o placebo, a dose de 2,5 mg/kg de lidocaína não foi suficiente para gerar diferenças significativas em relação ao placebo ou à cetamina. No entanto, após a infusão ser interrompida, os pacientes que responderam à lidocaína experimentaram um período de alívio da dor maior do que os pacientes que responderam à cetamina, cujos escores VAS praticamente retornaram aos valores pré-droga após o final da infusão.²⁷ Outro experimento que testou doses crescentes do fármaco (1, 3 e 5 mg/kg) também falhou em demonstrar o efeito analgésico da lidocaína em doses baixas, provando sua eficácia apenas na concentração mais elevada.²⁸

Doses de lidocaína entre 1,5 e 5 mg/kg demonstraram ser efetivas para suprimir descargas ectópicas sem bloquear a condução nervosa, correspondendo a níveis plasmáticos de 0,62 a 5 mg/mL. Além disso, o efeito da lidocaína sistêmica sobre a dor neuropática pode ser diferente dependendo da fonte de geração da dor. Desse modo, sua eficácia pode ser maior em pacientes com lesão nervosa periférica do que naqueles com dor decorrente de danos no sistema nervoso central ou de etiologias desconhecidas.²⁹

Na CRPS o emprego de lidocaína por via venosa foi relatado como benéfico em alguns pacientes quando estudado retrospectivamente, tanto em adultos como em crianças.^{30,31} Estudos controlados, no entanto, não foram capazes de comprovar esses dados. Em um experimento que utilizou uma bomba de infusão controlada por computador, houve uma diminuição significativa nos escores de dor espontânea apenas quando a lidocaína atingiu o nível plasmático mais alto (3 mg/mL); níveis plasmáticos de 1 e 2 mg/mL não geraram efeito relevante sobre a dor espontânea, o que pode ser explicado pelo fato de que esse estudo envolveu testes neurosensitivos intensos, que podem ter mascarado os efeitos do fármaco.³²

Dor central

A lidocaína por via sistêmica é capaz de induzir redução significativa e seletiva de vários componentes da dor causada por lesões do sistema nervoso central (SNC), inclusive da dor espontânea, sendo que dois de 16 pacientes apresentaram alívio por mais de 45 minutos após a infusão de 5 mg/kg da droga ativa, em comparação com placebo.³³ Em outro experimento randomizado e controlado por placebo, o fármaco aliviou a dor neuropática tanto abaixo como ao nível da lesão espinal.³⁴ Tais resultados são opostos aos encontrados em um estudo de 2004, em que apenas a cetamina, e não a lidocaína, mostrou reduzir a dor espontânea contínua em pacientes com dor secundária à lesão do SNC.⁶

Os três estudos controlados por placebo citados acima avaliaram a eficácia da lidocaína por via intravenosa na dor neuropática central. Dois deles, que utilizaram altas doses do fármaco (5 mg/kg IV) e incluíram um total de 32 pacientes com lesão espinal traumática ou siringomielia, tiveram resultados positivos para dor espontânea (tanto ao nível da lesão espinal como abaixo dele), enquanto o estudo que utilizou uma dose consideravelmente menor (1,5 mg/kg IV) teve um desfecho negativo.

A análise da [tabela 1](#) permite constatar a falta de uniformidade dos estudos em relação aos dados apresentados: dos dezoito artigos analisados, nem todos informaram a dose de

lidocaína administrada ou o tempo de infusão; apenas alguns realizaram medições da concentração plasmática do fármaco durante a infusão e, dos que o fizeram, poucos informaram o nível plasmático mínimo em que houve efeito. Apesar de a ocorrência de efeitos adversos ter sido relatada na maioria dos estudos, alguns não especificaram quais reações foram observadas. A grande maioria dos estudos limitou-se a pesquisar o efeito analgésico da lidocaína logo após a infusão ou, no máximo, poucas horas depois, abstendo-se de investigar se houve alívio prolongado, essencial em pacientes com dor crônica. O pequeno tamanho das amostras foi uma limitação comum a vários dos estudos revisados e, em pelo menos um deles, gerou diferença entre os grupos estudados (nas características: idade média e proporção entre homens e mulheres), apesar da alocação aleatória.²⁸

Dois dos estudos incluídos na revisão não envolveram um grupo controle; no entanto, a manutenção de efeito positivo por mais de 30 dias após a última intervenção terapêutica, como ocorreu no experimento conduzido por Schafranski et al. (2009),¹⁵ torna o efeito placebo pouco provável. De modo contrário, um estudo controlado falhou em demonstrar a eficácia analgésica da lidocaína em pacientes com fibromialgia porque a redução nos escores de dor não atingiu significância estatística, embora alívios maiores tenham sido obtidos no grupo que recebeu o fármaco quando comparado ao que recebeu o placebo.¹⁶

Segundo a maioria dos estudos revisados, o efeito duradouro seria obtido após infusões repetidas do fármaco, embora não seja descartada a possibilidade de alívio após uma única infusão. Dos seis experimentos relacionados à fibromialgia, apenas dois não confirmaram o poder analgésico da lidocaína administrada por via intravenosa, havendo fortes evidências de sua eficácia no controle da dor nesses pacientes.

No que concerne à dor musculoesquelética, os efeitos positivos das drogas costumam ser pobres e, geralmente, não melhoram significativamente a incapacidade e a qualidade de vida, apesar de produzirem alívio da dor.²⁰ Dessa forma, ainda é necessário um maior número de estudos para avaliar o efeito da lidocaína sistêmica nesses pacientes, a fim de determinar sua real utilidade e eficácia.

Boas et al., em 1982, relataram a redução da dor por desafferentação e da dor central com lidocaína intravenosa, indicando um possível valor terapêutico da administração intravenosa dessa droga no manejo de síndromes de dor neuropática intratáveis.³⁵ Desde então, diversos estudos já demonstraram que a lidocaína sistêmica pode ser efetiva no tratamento de várias condições que cursam com dor neuropática em doses que não produzem anestesia franca e em concentrações plasmáticas abaixo das requeridas para bloquear a condução axonal.^{23,35-38} Os efeitos analgésicos do fármaco podem ser observados em pacientes com neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética e várias desordens neuropáticas, como síndrome complexa regional tipo I e II e dor pós-AVC.²⁸

Em dor neuropática periférica, concentrações plasmáticas de lidocaína entre 1,5-2,5 µg/mL, parecem ser suficientes para promover analgesia.²⁹ No entanto, há evidências de que a duração da exposição pode ser mais importante que a dose em si, ocorrendo redução no escore VAS para dor contínua após a infusão de doses altas (5 mg/kg) e baixas (1 mg/kg) de

Tabela 1 – Dados dos artigos revisados

Autor(es)/ano	Tamanho da amostra (casos/controles)	Tipo de ensaio (cruzado/paralelo/aberto)	Nº de infusões de lidocaína	Dose utilizada em cada infusão	Tempo de infusão	Alívio significativo em relação ao placebo
Wallace et al., 1996 ²⁹	11 (11/11)	Cruzado	1	***	***	Sim
Baranowski et al., 1999 ³⁹	24 (24/24)	Cruzado	2	1 e 5 mg/kg	2h	Não
Attal et al., 2000 ³³	16(16/16)	Cruzado	1	5 mg/kg	30min	Sim
Finnerup et al., 2005 ⁴³	24 (13/11)	Cruzado	1	5 mg/kg	30min	Sim
Lemming et al., 2005 ¹⁸	33 (dado não encontrado)	Cruzado	1	5 mg/kg	30min	Sim
Tremont-Lukats et al., 2006 ²⁸	32 (7/9/8/8)	Paralelo	1	1, 3 e 5 mg/kg	6h	Sim (maior dose)
Attal et al., 2004 ²¹	22 (22/22)	Cruzado	1	5 mg/kg	30min	Sim
Wallace et al., 2000 ³²	16 (16/16)	Cruzado	1	***	***	Sim
Gottrup et al., 2006 ²⁵	20 (10/10)	Cruzado	1	5 mg/kg	30min	Não
Vlainich et al., 2010 ¹⁷	30 (15/15)	Paralelo	4	3 mg/kg	60min	Não
Schafrański et al., 2009 ^{15,*}	23	Aberto	5	2 a 5 mg/kg	2h	Sim
Kastrup et al., 1987 ²³	15 (8/7)	Cruzado	1	5 mg/kg	30min	Sim
Kvarnström et al., 2003/2004 ^{6,27}	10 (10/10)	Cruzado	1	2,5 mg/kg	40min	Não
Ferrante et al., 1996 ^{40,*}	13	Aberto	1	500 mg	60min	Sim
Gormsen et al., 2009 ²⁶	15 (15/13)	Cruzado	1	5 mg/kg	4h	Não
Viola et al., 2006 ²⁴	15 (15/15/15)	Cruzado	2	5 e 7,5 mg/kg	4h	Sim
Wu et al., 2002 ²²	32 (11/11/12)	Cruzado	1	5 mg/kg	42min	Não

Autor(es)/ano	Redução da dor (%)	Nº de pacientes que relataram alívio em cada grupo (casos/controles)	Duração do efeito	Concentração plasmática em que houve alívio	Efeitos adversos	Escore de Jada
Wallace et al., 1996 ²⁹	>50	***	***	1,5-2,5 µg/mL	Delírio, náuseas	2
Baranowski et al., 1999 ³⁹	~50 (1 mg/kg) e >30 (5 mg/kg)	***	***	1,7 µg/ml	Parestesia perioral (dose maior)	2
Attal et al., 2000 ³³	~50	10/6	45min	***	***	4
Finnerup et al., 2005 ⁴³	>30	19/4	***	1,5-4,1 µg/mL	Delírio, tontura, sonolência, disartria, visão turva, tremores, boca seca, cefaleia.	5
Lemming et al., 2005 ¹⁸	***	11/2	***	***	***	5
Tremont-Lukats et al., 2006 ²⁸	>30	***	6h	***	Delírio, náuseas/vômitos, dipopia, cefaleia, zumbido, parestesia perioral, gosto metálico, aperto na garganta.	5
Attal et al., 2004 ²¹	>60	11/***	6h	***	Delírio, sonolência, dormência perioral, fala truncada, tontura, disartria.	5
Wallace et al., 2000 ³²	≥ 25	***	***	3 µg/mL	Delírio	2
Gottrup et al., 2006 ²⁵	~10	4/0	***	***	Delírio, náusea, parestesia, visão turva, tontura, disartria, cefaleia, boca seca.	4
Vlainich et al., 2010 ¹⁷	>45	***	***	***	***	4
Schafrański et al., 2009 ^{15,*}	>15 e >10 (após 30 dias)	***	30 dias	***	Não houve	Não se aplica
Kastrup et al., 1987 ²³	>40 (1 – 3 dias) e >15	9/4	3-21 dias	***	***	2
Kvarnström et al., 2003/2004 ^{6,27}	~10 (>50 em 1 paciente)	1/0	***	***	Sonolência, parestesia perioral.	4
Ferrante et al., 1996 ^{40,*}	100 (100 pacientes), 62, 55 e 40 (os demais)	13	***	0,62 µg/mL	***	Não se aplica
Gormsen et al., 2009 ²⁶	~36	11/8	***	***	Sonolência, parestesia perioral, cefaléia, tontura, fadiga, desconforto, boca seca, náuseas, espasmos musculares.	5
Viola et al., 2006 ²⁴	***	***	28 dias	***	Delírio (maior dose)	3
Wu et al., 2002 ²²	~30	***	***	***	***	4

* Estudos não controlados.

*** Dados ausentes.

lidocaína, por períodos de duas horas ou mais, embora não tenha havido diferença em relação ao placebo.³⁹ O fato de a lidocaína ter atingido analgesia máxima cinco minutos após o início da infusão, com aumento abrupto do efeito analgésico a partir de certa concentração plasmática (0,62 µg/mL), indica que seu efeito analgésico por via venosa não segue uma curva dose-efeito, bloqueando repentinamente o impulso doloroso.⁴⁰

Apesar de a meia-vida do fármaco ser de apenas 120 minutos, a analgesia proporcionada pela lidocaína sistêmica é prolongada, podendo estender-se por dias, ou até semanas.²¹ Isso pode ser decorrente da ação da lidocaína por via venosa no sistema nervoso periférico e central. Sabe-se que os neuromas formados em locais de lesão de nervos periféricos possuem um acúmulo anormal de canais de sódio, o que deve ser um grande contribuinte da dor intensa produzida por tais lesões.^{14,41} A hiperalgisia central, por outro lado, está relacionada a canais de sódio localizados nas terminações dos mecanorreceptores, na medula espinhal e no gânglio da raiz dorsal.¹² O bloqueio desses canais de sódio causa inibição da atividade neuronal espontânea e evocada, bem como reduz a hiperatividade neuronal, com alívio da dor por tempo maior que a relacionada com os padrões farmacocinéticos dessa droga. A lidocaína também promove a redução da alodinia e da hiperalgisia. Ocorre diminuição da dor espontânea, da disestesia, da hiperalgisia mecânica e da alodinia mecânica.⁹

Além das ações anestésicas e antiarrítmicas, estas bem estabelecidas, a lidocaína por via venosa também possui propriedades anti-inflamatórias significativas, por inibir a liberação de citocinas e interferir na ação de células inflamatórias, como macrófagos, monócitos e polimorfonucleares.^{9,12,42} Esta última forma de atuação vem sendo testada em vários estudos atualmente e parece bastante promissora.

Em indivíduos com neuropatia diabética dolorosa, a lidocaína pode reduzir a atividade espontânea em pequenas fibras mielinizadas danificadas ao estabilizar membranas nervosas, o que tem sido proposto como a causa da dor neuropática.²³ Além disso, o efeito da lidocaína sistêmica sobre a dor neuropática pode ser diferente, dependendo da fonte de geração da dor. Desse modo, sua eficácia pode ser maior em pacientes com lesão nervosa periférica do que naqueles com dor decorrente de danos no SNC ou de etiologias desconhecidas.²⁹

No estudo de Viola et al. (2006), houve tendência para uma maior resposta à lidocaína na dose de 7,5 mg/kg em comparação com a de 5 mg/kg, porém sem significância estatística.²⁴ Tal resultado pode indicar que as doses examinadas estavam perto da parte superior da curva de dose-resposta para a referida terapia. Embora diversos estudos confirmem a eficácia da lidocaína na dor espontânea contínua causada por lesão nervosa periférica, outros experimentos não tiveram sucesso em reafirmar o efeito benéfico da droga nesse sentido.

A literatura sugere que, de fato, a lidocaína por via intravenosa é eficaz no manejo da dor crônica. Dez dos 14 estudos realizados em pacientes com neuropatias periféricas obtiveram resultados favoráveis à utilização sistêmica do fármaco no tratamento de doenças que cursam com dor neuropática, incluindo neuralgia pós-herpética e neuropatia diabética dolorosa. Os quatro restantes falharam em demonstrar o efeito analgésico da lidocaína, provavelmente por questões metodológicas como, por exemplo, número

insuficiente de pacientes,²⁶ ou ainda, produção de dor evocada pouco após o início da infusão, mascarando possíveis resultados positivos.²⁵

Em pacientes com lesão do SNC, a lidocaína aliviou a dor neuropática tanto abaixo como ao nível da lesão espinal, sugerindo um efeito sobre os mecanismos geradores da dor central, embora não seja possível determinar se o efeito ocorre a nível espinal ou cerebral.⁴³

A dose de lidocaína empregada por vários investigadores varia, na maioria das vezes, de 1 a 5 mg/kg administrada ao longo de um período de 30 a 60 minutos. Em vários ensaios clínicos randomizados, pesquisadores mediram os níveis plasmáticos da droga numa tentativa de encontrar uma relação entre concentração e resposta.^{32,40} Embora alguns autores afirmem que a mínima concentração plasmática capaz de produzir analgesia significativa é de 1,5 mL/L (conseguida com doses de 2-5 mg/kg infundidas durante 30-60 minutos),²² nenhuma informação sobre a concentração terapêutica específica está disponível.

Conclusão

A infusão intravenosa da lidocaína como alternativa para o tratamento da dor crônica de etiologias diversas parece bastante promissora, embora estudos adicionais necessitem ser realizados.

No que concerne à dor neuropática ou musculoesquelética, não é possível uniformemente especificar a dose mais eficaz e segura de lidocaína administrada por via intravenosa a ser utilizada em seu tratamento.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Sá K, Baptista AF, Matos MA, Lessa I. Prevalência de dor crônica e fatores associados na população de Salvador, Bahia. *Rev Saúde Pública*. 2009;43:622-30.
2. Gureje O, Von Korff, Simon G, Galer R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization study in primary care. *JAMA*. 1998;280:147-51.
3. Dellaroza MSG, Pimenta CAM, Matsuo T. Prevalência e caracterização da dor crônica em idosos não institucionalizados. *Cad Saúde Pública* [serial na internet]. 2007;23:1151-60, citado 30 junho 2011.
4. Kreling MCGD, Cruz DALM, Pimenta CAM. Prevalencia de dolor crônico en adultos. *Rev Bras Enferm*. 2006;59:509-13.
5. Picavet HS, Schouten JS. Musculoskeletal pain in the Netherlands: prevalences, consequences and risk groups, the DMC3-study. *Pain*. 2003;102:167-78.
6. Kvarnström A, Karlsten R, Quiding H, Gordh T. The analgesic effect of intravenous ketamine and lidocaine on pain after spinal cord injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:498-506.
7. Teixeira MJ, Shibata MK, Pimenta CAM, Corrêa CF. Dor no Brasil: estado atual e perspectivas. In: Teixeira MJ, Corrêa CF, Pimenta CAM (orgs.). *Dor: conceitos gerais*. São Paulo: Limay, 1995.

8. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Morganstein D, Lipton R. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA*. 2003;290:2443.
9. Oliveira CMB, Issy AM, Sakata RK. Lidocaína por via venosa intraoperatória. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010;60:325-32.
10. Dias RR, Dalva M, Santos B, Kwasnicka KL, Sarraff AP, Dias AR. Influência da lidocaína na proteção miocárdica com solução cardioplégica sanguínea. *Rev Bras Cir Cardiovasc, São José do Rio Preto*. 2002;17(3).
11. Heavner JE. Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007;20:336-42.
12. Lauretti GR. Mecanismos envolvidos na analgesia da lidocaína por via venosa. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008;58:280-6.
13. Cahana A, Carota A, Montadon ML, Annoni JM. The long-term effect of repeated intravenous lidocaine on central pain and possible correlation in positron emission tomography measurements. *Anesth Analg*. 2004;98:1581-4.
14. Nikolajsen L, Black JA, Kroner K, Jensen TS, Waxman SG. Neuroma removal for neuropathic pain: efficacy and predictive value of lidocaine infusion. *Clin J Pain*. 2010;26:788-93.
15. Schafranski MD, Malucelli T, Machado F, Takeshi H, Kaiber F, Schmidt C, et al. Intravenous lidocaine for fibromyalgia syndrome: an open trial. *Clin Rheumatol*. 2009;28:853-5.
16. Posner IA. Treatment of fibromyalgia syndrome with intravenous lidocaine: a prospective, randomized pilot study. 1994.
17. Vlainich R, Issy AM, Gerola LR, Sakata RK. Effect of intravenous lidocaine on manifestations of fibromyalgia. *Pain Pract*. 2010;10:301-5.
18. Lemming D, Sörensen J, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Gerdle B. The responses to pharmacological challenges and experimental pain in patients with chronic whiplash-associated pain. *Clin J Pain*. 2005;21:412-21.
19. Backonja M. Neuromodulating drugs for the symptomatic treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8:212-6.
20. Curatolo M, Bogduk N. Pharmacologic pain treatment of musculoskeletal disorders: current perspectives and future prospects. *Clin J Pain*. 2001;17:25-32.
21. Attal N, Rouaud J, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology*. 2004;62:218-25.
22. Wu CL, Tella P, Staats PS, Vaslav R, Kazim DA, Wesselmann U, et al. Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain: a randomized doubleblind, active placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology*. 2002;96:841-8.
23. Kastrup J, Petersen P, Dejgård A, Angelo HR, Hilsted J. Intravenous lidocaine infusion: a new treatment of chronic painful diabetic neuropathy? 1987.
24. Viola V, Newnham HH, Simpson RW. Treatment of intractable painful diabetic neuropathy with intravenous lignocaine. 2006.
25. Gotttrup H, Bach FW, Juhl G, Jensen TS. Differential effect of ketamine and lidocaine on spontaneous and mechanical evoked pain in patients with nerve injury pain. *Anesthesiology*. 2006;104:527-36.
26. Gormsen L, Finnerup NB, Almqvist PM, Jensen TS. The efficacy of the AMPA receptor antagonist NS1209 and lidocaine in nerve injury pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, three-way crossover study. *Anesth Analg*. 2009;108:1311-9.
27. Kvarnström A, Karlsten R, Quiding H, Emanuelsson BM, Gordh T. The effectiveness of intravenous ketamine and lidocaine on peripheral neuropathic pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:868-77.
28. Tremont-Lukats IW, Hutson PR, Backonja MM. A randomized, double-masked, placebo-controlled pilot trial of extended IV lidocaine infusion for relief of ongoing neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2006;22:266-71.
29. Wallace MS, Dyck JB, Rossi SS, Yaksh TL. Computer-controlled lidocaine infusion for the evaluation of neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Pain*. 1996;66:69-77.
30. Schwartzman RJ, Patel M, Grothusen JR, Alexander GM. Efficacy of 5-day continuous lidocaine infusion for the treatment of refractory complex regional pain syndrome. *Pain Med*. 2009;10:401-12.
31. Suresh S, Wheeler M, Patel A. Case series: IV regional anesthesia with ketorolac and lidocaine: is it effective for the management of complex regional pain syndrome 1 in children and adolescents? *Anesth Analg*. 2003;96:694-5.
32. Wallace MS, Ridgeway BM, Leung AY, Gerayli A, Yaksh TL. Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II. *Anesthesiology*. 2000;92:75-83.
33. Attal N, Gaudé V, Brasseur L, Dupuy M, Guirimand F, Parker F, et al. Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurology*. 2000;54:564-74.
34. Fine PG. The use of opioids in pain management. Cita P, Marx S, Penles L. Health-related quality of life (HRQoL) among patients experiencing acute and chronic moderate-to-moderately-severe pain: results from a survey of 606 pain patients in the United States. Paper presented at: American Pain Society Annual Meeting; May 8-10, 2008; Tampa, Florida. Available from: <http://www.accessgme.org/PDFs/PN808.pdf>
35. Boas RA, Covino BG, Shahnarian A. Analgesic responses to I.V. lidocaine. *Br J Anesth*. 1982;54:501-5.
36. Bach FW, Jensen TS, Kastrup J, Stigsby B, Dejgård A. The effect of intravenous lidocaine on nociceptive processing in diabetic neuropathy. *Pain*. 1990;40:29-34.
37. Lee E, Donovan K. Reactivation of phantom limb pain after combined interscalene brachial plexus block and general anesthesia: successful treatment with intravenous lidocaine. *Anesthesiology*. 1995;82:295-8.
38. Tanelian DL, Brose WG. Neuropathic pain can be relieved by drugs that are use-dependent sodium channel blockers: lidocaine, carbamazepine, and mexiletine. *Anesthesiology*. 1991;74:949-51.
39. Baranowski AP, De Courcy J, Bonello E. A trial of intravenous lidocaine on the pain and allodynia of postherpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manage*. 1999;17:429-33.
40. Ferrante FM, Paggioli J, Cherukuri S, Arthur GR. The analgesic response to intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Anesth Analg*. 1996;82:91-7.
41. Amir R, Argoff CE, Bennett GJ, Cummins TR, Durieux ME, Gerner P, et al. The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *J Pain*. 2006;7:S1-29.
42. Kraychete DC, Guimarães AC, Carvalho MG, Carvalho EM. Papel da lidocaína por via venosa no tratamento da dor na esclerodermia: relato de caso. *Rev Bras Anesthesiol*. 2003.
43. Finnerup NB, Biering-Sørensen F, Johannesen IL, Terkelsen AJ, Juhl GI, Kristensen AD, et al. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2005;102:1023-30.