

Intravenous lidocaine to treat postoperative pain*

Lidocaína intravenosa no tratamento da dor pós-operatória

Tânia Cursino de Menezes Couceiro¹, Luciana Cavalcanti Lima², Léa Menezes Couceiro³, Marcelo Moraes Valença⁴

*Recebido do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, PE, Brasil.

DOI 10.5935/1806-0013.20140013

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Postoperative pain is foreseeable however it is still undermanaged. Multimodal management decreases side-effects and provides adequate pain control. Lidocaine, local anesthetic used for more than five decades, is being intravenously administered aiming at managing pain in different types of surgeries with promising results. This study aimed at reviewing the use of intravenous lidocaine to manage postoperative pain and its action mechanism.

CONTENTS: This article addresses the use of intravenous lidocaine to manage postoperative pain, its action mechanism and its applicability for different types of surgeries. An active search was carried out in the following databases: Medline via Pubmed (1974-2013), Cochrane Library (1990-2010) and LILACS (1974-2013). Search was adjusted to identify articles addressing postoperative intravenous lidocaine action mechanism and postoperative analgesia. As to language, articles in Portuguese and English were selected.

CONCLUSION: Intravenous lidocaine, due to its low cost, opioid-sparing action and minimum side-effects is an adequate option to manage postoperative pain.

Keywords: Intravenous lidocaine, Multimodal management, Postoperative analgesia, Postoperative pain.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A dor pós-operatória é previsível, no entanto continua sendo inadequadamente tratada. O tratamento multimodal diminui os efeitos colaterais e propicia adequado alívio da dor. A lidocaína, anestésico local utilizado há mais de cinco

décadas, vem sendo empregada por via intravenosa com o objetivo de tratar a dor em diversos tipos de operação com resultados promissores. O objetivo deste estudo foi rever o uso da lidocaína intravenosa no tratamento da dor pós-operatória e seu mecanismo de ação.

CONTEÚDO: Este artigo aborda o emprego da lidocaína intravenosa no manuseio da dor pós-operatória, seu mecanismo de ação e a aplicabilidade em diversos tipos de procedimentos cirúrgicos. Realizada busca ativa através das seguintes bases de dados: Medline via Pubmed (1974-2013), Cochrane Library (1990-2010), LILACS (1974-2013). A busca foi ajustada visando identificar os artigos que pesquisaram o mecanismo de ação e a analgesia pós-operatória da lidocaína intravenosa. Quanto à limitação do idioma, foram selecionados artigos nas línguas Portuguesa e Inglesa.

CONCLUSÃO: A lidocaína intravenosa, pelo baixo custo, ação poupadora de opioides e mínimos efeitos colaterais, tem se mostrado adequada opção no tratamento da dor pós-operatória.

Descritores: Analgesia pós-operatória, Dor pós-operatória, Lidocaína intravenosa, Tratamento multimodal.

INTRODUÇÃO

Assegurar o tratamento adequado da dor deve fazer parte da abordagem perioperatória do paciente cirúrgico e o anestesiologista pode utilizar os diversos fármacos disponíveis para infusão intravenosa adequando as características farmacodinâmicas destes aos diversos tipos de procedimentos cirúrgicos e às particularidades de cada paciente.

Dentre os fármacos empregados para o tratamento da dor pós-operatória (DPO) a lidocaína intravenosa tem se destacado¹. Este anestésico local foi utilizado pela primeira vez por via intravenosa com a finalidade de promover analgesia pós-operatória na década de 1960 e em recentes estudos esse efeito analgésico foi comprovado principalmente em cirurgias abdominais¹.

No entanto, apesar da praticidade em administrar a lidocaína por via intravenosa como integrante do tratamento multimodal da dor², o seu mecanismo de ação ainda não está bem esclarecido, principalmente no que se refere à duração da analgesia.

Foi realizada busca ativa através das seguintes bases de dados: Medline via Pubmed (1974-2013), Cochrane Library (2000-2010) e LILACS (1974-2013). A busca foi ajustada visando identificar os artigos que pesquisaram o mecanismo de ação e a analgesia pós-operatória da lidocaína intravenosa. Quanto à limitação do idioma, foram selecionados artigos nas línguas Portuguesa e Inglesa.

O objetivo deste estudo foi rever o uso da lidocaína intravenosa no tratamento da DPO e discutir os possíveis mecanismos de ação do fármaco analgésico.

1. Universidade Federal de Pernambuco, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, PE, Brasil.

2. Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, PE, Brasil.

3. Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, PE, Brasil.

4. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

Apresentado em 17 de julho de 2013.

Aceito para publicação em 24 de janeiro de 2014.

Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Tânia Cursino de Menezes Couceiro
Rua Jornalista Guerra de Holanda, 158/1602 – Casa Forte
52061-010 Recife, PE, Brasil.
E-mail: taniacursinomcouceiro@gmail.com

DOR PÓS-OPERATÓRIA

A DPO é uma forma previsível e conhecida de dor aguda e o seu tratamento diminui a morbidade pós-operatória, propicia adequada cicatrização incisional e diminui os custos^{2,3}. Além disso, promove menor alteração cognitiva no pós-operatório e diminui o risco de DPO crônica ou persistente^{4,5}. Contudo, mais de 50% dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos experimentam dor de moderada a forte intensidade⁶ indicando que, apesar do desenvolvimento de novos fármacos e da utilização de novas técnicas analgésicas, a DPO ainda é inadequadamente tratada^{7,8}. As possíveis justificativas para a sua alta prevalência podem ser: sensibilidade individual e escolha inadequada dos fármacos e das doses⁹.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DA LIDOCAÍNA INTRAVENOSA

A lidocaína administrada por via intravenosa, no período perioperatório, promove importante analgesia pós-operatória resultando em redução da intensidade da dor e diminuição do consumo de opioides¹⁰⁻¹². Estudos recentes comprovam que a lidocaína intravenosa propicia retorno rápido do trânsito intestinal em pacientes submetidos a cirurgias colônicas¹² e diminuição da produção e liberação de citocinas¹³⁻¹⁶. O efeito analgésico da lidocaína no trauma cirúrgico decorre do bloqueio da transmissão neuronal no local da lesão, da sua propriedade anti-inflamatória sistêmica intrínseca e, dependendo da dose utilizada, pode reduzir a lesão celular induzida por citocinas, por meio de mecanismos envolvendo canais de potássio mitocondriais sensíveis a adenosina trifosfato (ATP)^{4,16,17}. É importante salientar que sua propriedade analgésica persiste mesmo após a diminuição dos níveis plasmáticos, favorecendo assim a teoria do bloqueio da condução nervosa¹⁴. Por outro lado, mesmo quando utilizada em baixas doses, suprime o potencial evocado das fibras C resultando em analgesia¹⁸⁻²¹. Dentre as vantagens desse fármaco podem ser enfatizados o baixo custo e a boa efetividade¹⁸ (Tabela 1). Importante salientar que a dose dos fármacos utilizados no tratamento da dor aguda ou crônica geralmente é baseada no peso do paciente, o que não é diferente com a lidocaína. No entanto, observa-se que há uma dissociação entre o efeito analgésico e a concentração plasmática da lidocaína e do seu metabólito ativo²².

Tabela 1. Vantagens do uso da lidocaína intravenosa na dor pós-operatória

Baixo custo
Eficaz em cirurgias abdominais
Diminui o consumo de opioides
Minimiza o íleo paralítico
Diminui o tempo de internação, náuseas e vômitos
Diminui a incidência de dor crônica pós-cirúrgica

No que se refere à metabolização da lidocaína, essa ocorre no fígado pelo sistema enzimático microsomal (citocromo P450), com taxa de depuração de 0,85L/kg/h. Ela é convertida por oxidação em monoetilglicinaxilidina, uma parte da qual é hidrolizada a glicinaxilidina. Esses metabólitos são ativos e têm sido implicados em casos de

intoxicação depois de doses repetidas e infusão venosa contínua. Sua excreção é realizada pelos rins, tendo uma fase de eliminação rápida de 8 a 17 minutos e uma fase lenta de 87 a 108 minutos²². Menos de 10% da lidocaína é encontrada de forma inalterada na urina²²⁻²⁶. Surge o questionamento a respeito dos metabólitos da lidocaína: seriam eles também responsáveis pela ação analgésica desse fármaco? Possivelmente não, porque a analgesia promovida pela lidocaína ultrapassa o tempo de meia vida desses metabólitos.

A lidocaína por via venosa tem sido empregada em diferentes tipos de procedimentos cirúrgicos^{1,12,27}. Ao ser administrada por essa via, é inicialmente distribuída aos órgãos ricamente perfundidos, tais como encéfalo, rins e coração, e em seguida pelos tecidos menos perfundidos, como pele, musculoesquelético e gordura. Seu volume de distribuição é grande (91L/kg), seu coeficiente de partição óleo/água é de 366 e sua potência é intermediária. Cerca de 60% das suas moléculas ligam-se às proteínas plasmáticas, principalmente à alfa-1-glicoproteína ácida²². Aproximadamente 40% da lidocaína por via venosa é extraída temporariamente durante a primeira passagem pelos pulmões, onde o pH é menor com relação ao plasma. A ligação proteica da lidocaína associada à extração pulmonar diminuem as chances de intoxicação sistêmica.

Mecanismo de ação da lidocaína

Os canais de sódio voltagem-dependentes (Nav) constituem os alvos clássicos de ação da lidocaína. Já foram identificadas nove formas diferentes (isoformas) de subunidades nos canais de sódio voltagem-dependentes de mamíferos (Nav 1.1 a 1.9), sendo que algumas delas estão relacionadas à dor neuropática (Nav 1.3, 1.7, 1.8 e 1.9) e outras à dor inflamatória (Nav 1.7, 1.8 e 1.9)²⁸. Após atravessar a membrana neural, sob a ação do pH intracelular há a conversão da lidocaína para sua forma ionizada e esta age de forma reversível na porção S6 do domínio 4 da subunidade alfa dentro dos canais de sódio voltagem-dependentes^{25,28}.

À medida que a ação do anestésico se desenvolve, o limite para a excitabilidade elétrica gradualmente aumenta e o pico do potencial de ação diminui a condução do impulso neuronal. A afinidade da lidocaína pelos os canais de sódio varia com a conformação do canal, sendo maior quando o canal está aberto (ativado ou inativo) e menor quando o canal está fechado (desativado ou em repouso). Assim, quanto maior a frequência de estimulação neuronal, mais moléculas de lidocaína ionizadas têm acesso aos locais de ação e maior o grau de bloqueio (bloqueio uso-dependente ou frequência dependente)¹⁸. Além de atuar sobre os canais de sódio voltagem-dependentes (Nav), presentes nos nociceptores dos tecidos inflamados²⁹, a lidocaína age também sobre os receptores acoplados à proteína G (RAPG), os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e os canais de potássio e de cálcio, interferindo com a condução do impulso excitatório sobre as fibras A-delta e C³⁰⁻³³. Também esse anestésico local parece bloquear indiretamente os receptores NMDA³⁴⁻³⁶ através da inibição da proteinocinase C (PKC)³⁵, influenciando, de modo importante, a hiperalgesia pós-operatória e a tolerância aos opioides^{10,35}. Além disso, esse fármaco, por meio de sua ação nos RAPG³⁷ interfere na sensibilização, na degranulação lisossômica de neutrófilos, na produção de radicais livres de oxigênio e na secreção de citocinas pelos macrófagos e células gliais conferindo ação anti-inflamatória^{14,37,38}. A lidocaína também age em canais de potássio e de cálcio voltagem-

-dependentes, porém com menor afinidade quando comparado ao bloqueio produzido nos canais de sódio. Essa inibição dos canais de cálcio nos terminais nervosos pré-sinápticos tem importante implicação na liberação dos neurotransmissores e, conseqüentemente, interfere na propagação do impulso doloroso³⁴. Com relação aos canais de potássio, supõe-se que agindo nesses canais a lidocaína reduz a lesão celular secundária à isquemia tecidual¹⁸, diminua a resposta inflamatória e promova diminuição da intensidade da dor.

Efeitos adversos e contraindicações da lidocaína intravenosa

As manifestações tóxicas desencadeadas pela lidocaína parecem ocorrer quando concentrações plasmáticas de 5µg/mL são alcançadas. No entanto, na prática clínica, a dose empregada varia de 2 a 5mg/kg, o que resulta em concentração plasmática de 2µg/mL, ou seja, aquém das doses tóxicas, promovendo uma janela de segurança para a sua administração. Essa segurança permite que esse fármaco possa ser empregado em diferentes formas no tratamento da dor (solução, colírio e creme) e por diversas vias de administração (peridural, subaracnoidea, intrapleural, intramuscular, intra-articular, tópica e intravenosa)^{22,25}, cada uma com sua indicação estabelecida. A intensidade do efeito adverso depende da dose administrada, da velocidade e do local de administração, assim como do estado geral do paciente com relação a idade, condições clínicas e gravidez²⁵. À medida que a concentração de lidocaína aumenta na circulação sistêmica surgem vários sinais e sintomas especialmente nos sistemas nervoso central (SNC) e cardiovascular. Quando os níveis séricos se encontram abaixo de 5µg/mL, ocorre analgesia e os motoneurônios corticais são inibidos, o que explica sua atividade anticonvulsivante²⁴. Quando os níveis séricos ultrapassam 5µg/mL a sintomatologia é variável e a gravidade está na dependência da concentração sanguínea de lidocaína alcançada²⁵ (Tabela 2).

Tabela 2. Efeitos adversos segundo os níveis séricos^{2,22,26}

Efeitos adversos	Níveis séricos	Sintomas
Leve	3-8µg/mL	Dormência e formigamento em quirodáticos e pododáticos, dormência perioral, distúrbios visuais, zumbido, tonturas e confusão
Moderada	8-12µg/mL	Náuseas e vômitos, tremores, diminuição da audição, alteração da pressão arterial e frequência cardíaca e confusão mental
Grave	>12µg/mL	Confusão, perda da consciência, tremores musculares, convulsão, arritmia e parada cardíaca

No que se refere ao SNC, a convulsão pode ser a primeira indicação de intoxicação grave²⁶ e pode decorrer da inibição dos neurônios inibitórios através de receptores GABA (ácido gama-aminobutírico) na amígdala^{25,27}. Geralmente, a convulsão acontece em concentrações plasmáticas acima de 8µg/mL, podendo surgir em níveis séricos menores na presença de hipercarbica²³. Quanto à toxicidade cardiovascular, observa-se bradicardia, aumento do intervalo PR e alargamento do complexo QRS²⁵. Por fim, a alergia a derivados aminoamida deve ser lembrada, porém é um evento extremamente raro, sendo estimada em menos que 1% das reações registradas²⁵.

A lidocaína venosa não deve ser usada em pacientes com disritmia, insuficiência cardíaca, coronariopatia, Adams-Stokes ou bloqueio cardíaco, podendo ser usada com cautela em pacientes com insuficiência hepática, bradicardia sinusal e bloqueio incompleto de ramo²⁹. Os efeitos colaterais mais comuns geralmente são leves e relacionados ao SNC²². Os pacientes podem apresentar sonolência, tontura, gosto metálico, cefaleia, visão borrada, parestesia, disartria, euforia e náusea^{22,29}. Doses maiores administradas de maneira rápida podem causar zumbido, tremor e agitação. As alterações cardiovasculares geralmente são mínimas com doses usuais (Tabela 1).

Ao ocorrer intoxicação pela lidocaína, o tratamento deve envolver medidas de suporte, com oxigenação, hidratação, uso de vasopressores, inotrópicos, anticonvulsivantes e antiarrítmicos e em casos não responsivos ao tratamento anterior, a infusão intravenosa de lipídios deve ser considerada numa dose inicial de 1,5mL/kg de uma solução a 20% podendo ser repetida a cada 3-5 minutos obedecendo a dose máxima de 8mL/kg^{29,30}.

Ação analgésica da lidocaína por via venosa

A ação analgésica da lidocaína quando administrada por via venosa ocorre periférica e centralmente pelos seguintes mecanismos: bloqueio de canal de sódio e do canal de potássio, ação glicinérgica, bloqueio de receptores NMDA e redução de substância P¹⁸. Em baixas concentrações, a lidocaína inibe a atividade anormal em fibras aferentes primárias, principalmente fibras C, causa bloqueio simpático, vasodilatação e diminui o estímulo doloroso¹⁸. Por outro lado, o bloqueio de canais de sódio resulta em inibição da atividade neuronal espontânea e evocada^{9,25}, bem como reduz a hiperatividade neuronal, resultando em alívio da dor³¹. Em concentrações terapêuticas, a lidocaína diminui a hiperexcitabilidade sem afetar a condução do nervo. Por via venosa promove diminuição da sensibilização medular³¹, reduzindo a atividade de neurônios medulares e também diminuindo a despolarização pós-sináptica mediada por receptores NMDA³².

A maior suscetibilidade dos neurônios hiperexcitáveis à lidocaína pode ser explicada pela alteração da expressão de canais de sódio quando há lesão do nervo. Essa modificação torna esses canais sujeitos ao bloqueio pela lidocaína e resulta em supressão de descargas ectópicas³³, com conseqüente redução da hiperalgesia, da alodínia mecânica^{4,33}, da dor paroxística e disestésica^{34,35}, fato esse que explica a ação analgésica da lidocaína venosa nas dores neuropáticas. Também é importante destacar que o bloqueio preferencial por canais de sódio inativados promovido pela lidocaína, assegura que ocorra somente bloqueio de canais de neurônios hiperexcitados, tais como os com atividade ectópica pós-lesão nervosa³⁵. No entanto, nas dores nociceptivas os resultados são discordantes no que se refere a esse bloqueio preferencial^{36,37,39}.

Ainda quanto ao efeito analgésico, esse parece ser dependente da dose, e a dose de 5mg/kg por um período de 30 minutos promoveu resposta analgésica mais consistente³⁶. No que se refere à concentração plasmática máxima e ao alívio máximo da dor foi relatado haver correlação entre ambos³³. Esse fato pode explicar a variabilidade da analgesia obtida com doses diferentes. Tem sido demonstrado que doses baixas de lidocaína intravenosa (concentração plasmática menor que 5µg/mL) atenuam a dor decorrente de diversos tipos de lesões sem interferir na condução nervosa normal e com baixa incidência de efeitos adversos^{16,37,38}.

A dose de lidocaína efetiva no tratamento da DPO ainda não foi definida³⁸, e possivelmente isso se deva à diferença dos padrões de sensibilização central e periférica existente nos diversos tipos e locais de cirurgias³⁸. Seus efeitos analgésicos são mais pronunciados quando a infusão é iniciada no período pré-operatório³⁹ e continuada por dias ou semanas^{29,38}. Essa particularidade sugere que a lidocaína intravenosa exerce sua ação sobre outros alvos além dos canais de sódio voltagem-dependentes.

Em relação à analgesia é relatado que a lidocaína intravenosa produz três fases distintas de alívio da dor: a primeira surge durante o momento da infusão e 30 a 60 minutos após seu término; a segunda é uma fase transitória que ocorre cerca de 6h após a infusão; e a terceira fase aparece em 24 a 48h após a infusão e continua pelos próximos 21 a 47 dias²⁹.

O efeito analgésico da lidocaína intravenosa pode ser avaliado em cirurgias realizadas por várias vias¹. Em colecistectomia videolaparoscópica verificou-se efeito aditivo sobre o alívio da DPO e o efeito sinérgico sobre a recuperação do trânsito intestinal quando a dose de 3mg/kg/h foi comparada ao dextrometorfano (40mg) por via muscular³⁹.

Em cirurgias abdominais observou-se redução da intensidade da dor e do consumo de morfina pós-operatórios, com aparente prevenção da hiperalgesia central, quando a lidocaína venosa (bolus de 1,5mg/kg, seguida de infusão de 1,5mg/kg/h) foi administrada antes da incisão cirúrgica e continuada até 60 minutos após o término da sutura cutânea, notadamente na 36^ah após a cirurgia¹⁰.

Em colectomias convencionais a lidocaína por via venosa em *bolus* de 2mg/kg pré-incisional e infusão de 3mg/kg/h mantida até o fim da operação promoveu importante alívio da dor e o retorno mais rápido da função intestinal, reduziu o consumo de anestésico volátil e de opioides e atenuou a produção de interleucinas-1 AR (antagonista de receptor), 6 e 8 (IL-1AR, IL-6 e IL-8) durante um período de 72h¹². Da mesma forma, foi também demonstrado o seu efeito analgésico em pacientes submetidos a colectomia videolaparoscópica⁴¹. Por outro lado, a lidocaína intravenosa, em *bolus* de 1,5mg/kg e infusão intraoperatória de 1,5mg/kg/h até 60 minutos depois da sutura da ferida operatória não produziu melhora na analgesia e também não alterou os limiares de dor secundários ao tato e à pressão após artroplastias total de quadril⁴¹.

Em cirurgias para tratamento do câncer mamário os autores observaram que esse esquema de infusão da lidocaína no perioperatório promoveu diminuição da área de hiperalgesia quando comparado ao placebo, mas a analgesia pós-operatória em repouso foi superior apenas na 4^ah pós-operatória⁴². Outro autor ao empregar a mesma dose da lidocaína, no entanto limitando o término da infusão ao fechamento da pele em pacientes do gênero masculino submetidos à gastrectomia subtotal, observou não haver diferença quanto à analgesia nos três primeiros dias de pós-operatório quando comparada ao placebo⁴³.

Baseados no exposto surgem alguns questionamentos: qual a dose ideal para obter analgesia pós-operatória? O regime de infusão contínua é superior à injeção em *bolus*? Qual o melhor momento para se iniciar a infusão da lidocaína, antes da incisão? Por quanto tempo se deve manter a infusão da lidocaína? A menor necessidade de opioides no intra e no pós-operatório diminuirá a ocorrência de DPO persistente nos pacientes que fizerem uso de lidocaína? A

analgesia promovida pela lidocaína seria mais proeminente na dor visceral do que na dor somática? É imperativa a dosagem plasmática da lidocaína?

Alguns estudos tentam responder a essas perguntas^{10,11,23,36,39,40}. Com relação à dose da lidocaína intravenosa como parte do tratamento multimodal da DPO pode-se citar a sugerida por Pasero⁴⁴ que compreende uma solução de 4mg/mL (0,4% solução) sem preservativo preparada na farmácia hospitalar com 2g em 500mL de solução diluente. Um *bolus* de 1,5mg/kg é administrado inicialmente seguido de infusão contínua de 2mg/kg/h na sala de cirurgia e manutenção da infusão contínua de 1,33mg/kg/h na sala de recuperação pós-anestésica e por mais 24h. Vale ressaltar que outras normas de infusão que utilizam doses discretamente maiores (1,5mg/kg/h e infusão perioperatória e 1,5mg/kg/h até 60 minutos depois da sutura da ferida operatória) não são capazes de produzir analgesia pós-operatória diferente do placebo⁴¹. A diferença entre os dois protocolos é que Pasero⁴⁴ mantém a infusão da lidocaína por um período de 24h e a sua manutenção no primeiro dia de pós-operatório parece ser o diferencial, pois assim o bloqueio dos canais de cálcio e potássio voltagem-dependentes é mantido e a liberação dos neurotransmissores e as respostas inflamatórias são inibidas.

Metanálise⁴⁵ sobre o uso de lidocaína por via venosa em cirurgias abdominais relata que em relação à dose a ser utilizada, ao início e a duração da infusão ainda não há um consenso. Ao estudar o consumo de opioides no pós-operatório, recentes estudos avaliam a prevalência de síndrome dolorosa pós-mastectomia (SDPM) em pacientes submetidas a cirurgias mamárias e encontram uma associação entre o maior consumo de opioides no perioperatório e a ocorrência dessa síndrome^{46,47}. Um estudo sobre dor crônica pós-cirúrgica (DCPC) identificou⁴⁸ uma relação entre a intensidade da DPO e a ocorrência de DCPC em diversos tipos de operação. Dessa forma, estratégias farmacológicas (como a lidocaína por via venosa) que diminuam a intensidade da dor e o consumo de opioides no perioperatório podem proporcionar diminuição na ocorrência de dor crônica.

Para responder ao questionamento sobre a ação da lidocaína nas dores viscerais e somáticas, por serem ambas de origem nociceptiva, seria de se esperar que a ação analgésica do fármaco fosse semelhante. No entanto, os estudos sobre DPO mostram que em cirurgias que cursam com dor visceral (colectomias colecistectomias)¹², os resultados analgésicos são promissores, o que não ocorre com as cirurgias que resultam em dor somática (artroplastias e mastectomias). Em estudo realizado em cuidados paliativos³² é relatado que a lidocaína é capaz de promover analgesia independente da etiologia da dor.

Portanto, se faz necessária a realização de estudos clínicos que utilizem as mesmas doses e o mesmo regime de infusão para avaliar a ação analgésica pós-operatória da lidocaína nos diferentes tipos de dor (Tabela 3).

No que tange à dosagem plasmática sistemática da lidocaína, em recente estudo avaliando 15 pacientes submetidos a uma dose inicial de 1,5mg/kg seguida de infusão contínua de 2mg/kg/h, o autor encontrou concentrações inferiores a 4,6µg/mL após 24h de infusão desse fármaco⁴¹. Essa concentração no plasma esta relacionada à ocorrência de sintomas leves e toleráveis (Tabela 1)^{16,30,37,38}.

A dosagem plasmática da lidocaína, apesar de não ser imprescindível, proporciona mais segurança nos casos em que a infusão se estender para o período pós-operatório⁴⁰.

Tabela 3. Dose e tempo de infusão da lidocaína, sua relação com o consumo de opioide e intensidade da dor no pós-operatório

Autores	Tipos de estudos	Doses de lidocaína	Tempo de infusão	Consumo de opioide	Intensidade da dor pós-operatória
Lauwick et al. ¹¹	ECR	<i>Bolus</i> 1,5mg/kg Infusão 2mg/kg/h	Até o final da operação	Diminuiu no grupo da lidocaína	Semelhante em repouso nos dois grupos
Kaba et al. ⁴⁰	ERC	<i>Bolus</i> 1,5mg/kg Infusão 2mg/kg/h	24h pós-operatórias	Diminui no grupo da lidocaína	Diminuiu ao movimento no grupo da lidocaína
Kang et al. ⁴³	ERC	<i>Bolus</i> 1,5mg/kg Infusão 1,5mg/kg/h	Até o final do fechamento da pele	Igual nos dois grupos	Em repouso semelhante nos dois grupos
Grigoras et al. ⁴²	ERC	<i>Bolus</i> 1,5mg/kg Infusão 1,5mg/kg/h	Até uma hora após o fechamento da pele	Igual nos dois grupos	Diminuiu em repouso na 4ªh

ECR: ensaio clínico randomizado.

CONCLUSÃO

O uso da lidocaína intravenosa com fins analgésicos no período perioperatório tem se mostrado promissor. Entretanto, se fazem necessários estudos placebo controlados objetivando avaliar a segurança quanto ao seu uso, sua capacidade em promover alívio da DPO nas dores somáticas e viscerais como também a sua capacidade em prevenir a dor crônica.

REFERÊNCIAS

- Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2011;58(1):22-37.
- Joshi GP, Bonnet F, Kehlet H; PROSPECT collaboration. Evidence-based postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2013;15(2):146-55.
- Oderda GM, Gan TJ, Johnson BH, Robinson SB. Effect of opioid-related adverse events on outcomes in selected surgical patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2013;27(1):62-70.
- Lamacraf G. The link between acute postoperative pain and chronic pain syndromes. *South Afr J Anaesth Analg.* 2012;18(1):45-50.
- Gottschalk A, Raja SN. Severing the link between acute and chronic pain: the anesthesiologist's role in preventive medicine. *Anesthesiology.* 2004;101(5):1063-5.
- Couceiro TC, Valença MM, Lima LC, de Menezes TC, Raposo MC. [Prevalence and influence of gender, age, and type of surgery on postoperative pain]. *Rev Bras Anestesiol.* 2009;59(3):314-20 (English, Portuguese).
- Pavlin DJ, Chen C, Penaloza DA, Polissar NL, Buckley FP. Pain as a factor complicating recovery and discharge after ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 2002;95(3):627-34.
- Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003;97(2):534-40.
- White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology.* 2010;112(1):220-5.
- De Oliveira GS Jr, Fitzgerald P, Streicher LF, Marcus RJ, McCarthy RJ. Systemic lidocaine to improve postoperative quality of recovery after ambulatory laparoscopic surgery. *Anesth Analg.* 2012;115(2):262-7.
- Lauwick S, Kim do J, Muchelagnoli G, Mistracchi G, Feldman L, Fried G, et al. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth.* 2008;55(11):754-60.
- Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg.* 2008;95(11):1331-8.
- Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, et al. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth.* 2006;97(5):640-6.
- Okada S, Hagan JB, Kato M, Bankers-Fulbright JL, Hunt LW, Gleich GJ, et al. Lidocaine and its analogues inhibit IL-5-mediated survival and activation of human eosinophils. *J Immunol.* 1998;160(8):4010-7.
- Lahav M, Levite M, Bassani L, Lang A, Fidler H, Tal R, et al. Lidocaine inhibits secretion of IL-8 and IL-1beta and stimulates secretion of IL-1 receptor antagonist by epithelial cells. *Clin Exp Immunol.* 2002;127(2):226-33.
- Wasiak J, Cleland H. Lidocaine for pain relief in burn injured patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18(3):CD005622.
- de Klaver MJ, Buckingham MG, Rich GF. Lidocaine attenuates cytokine-induced cell injury in endothelial and vascular smooth muscle cells. *Anesth Analg.* 2003;97(2):465-70.
- Lauretti GR. [Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine]. *Rev Bras Anestesiol.* 2008;58(3):280-6. (English, Portuguese).
- Light AR, Trevino DL, Perl ER. Morphological features of functionally defined neurons in the marginal zone and substantia gelatinosa of the spinal dorsal horn. *J Comp Neurol.* 1979;186(2):151-71.
- Olshewski A, Schnoebel-Ehehalt R, Li Y, Tang B, Bräu ME, Wolff M. Mexiletine and lidocaine suppress the excitability of dorsal horn neurons. *Anesth Analg.* 2009;109(1):258-64.
- Abelson KS, Höglund AU. Intravenously administered lidocaine in therapeutic doses increases the intraspinal release of acetylcholine in rats. *Neurosci Lett.* 2002;317(2):93-6.
- Catterall WA, Mackie K. Local anesthetics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, (editors). *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics.* 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. 369-85p.
- Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog.* 2006;53(3):98-109.
- Lui KC, Chow YF. Safe use of local anaesthetics: prevention and management of systemic toxicity. *Hong Kong Med J.* 2010;16(6):470-5.
- DeToledo JC. Lidocaine and seizures. *Ther Drug Monit.* 2000;22(3):320-2.
- Kindler CH, Yost CS. Two-pore domain potassium channels: new sites of local anesthetic action and toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2005;30(3):260-74.
- Clarke C, McConachie I, Banner R. Lidocaine infusion as a rescue analgesic in the perioperative setting. *Pain Res Manag.* 2008;13(5):421-3.
- Sheets MF, Hanck DA. Molecular action of lidocaine on the voltage sensors of sodium channels. *J Gen Physiol.* 2003;121(2):163-75.
- Moldovan M, Alvarez S, Romer Rosberg M, Krarup C. Axonal voltage-gated ion channels as pharmacological targets for pain. *Eur J Pharmacol.* 2013;708(1-3):105-12. [Erratum in: *Eur J Pharmacol.* 2013;716(1-3):77]
- Bourne E, Wright C, Roysse C. A review of local anesthetic cardiotoxicity and treatment with lipid emulsion. *Local Reg Anesth.* 2010;3(1):11-9.
- 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(5 Suppl 3):S1-29.
- McCleane G. Intravenous lidocaine: an outdated or underutilized treatment for pain? *J Palliat Med.* 2007;10(3):798-805.
- Strichartz GR. Novel ideas of local anesthetic actions on various ion channels to ameliorate postoperative pain. *Br J Anaesth.* 2008;101(1):45-7.
- Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg.* 2003;97(4):1108-16.
- Abram SE, Yaksh TL. Systemic lidocaine blocks nerve injury-induced hyperalgesia and nociceptor-driven spinal sensitization in the rat. *Anesthesiology.* 1994;80(2):383-91.
- Hahnenkamp K, Durieux ME, Hahnenkamp A, Schauer SK, Hoenemann CW, Vegh V, et al. Local anaesthetics inhibit signaling of human NMDA receptors recombinantly expressed in *Xenopus laevis* oocytes: role of protein kinase C. *Br J Anaesth.* 2006;96(1):77-87.
- Minami K, Uezono Y. The recent progress in research on effects of anesthetics and analgesics on G protein-coupled receptors. *J Anesth.* 2013;27(2):284-92.
- Keiichi O. Intravenous lidocaine to treat postoperative pain management: novel strategy with a long-established drug. *Anesthesiology.* 2007;106(1):5-6.
- Váther R, Trivedi S, Bissett I. Defining postoperative ileus: results of a systematic review and global survey. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(5):962-72.
- Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology.* 2007;106(1):11-8.
- Martin F, Cherif K, Gentili ME, Enel D, Abe E, Alvarez JC, et al. Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiology.* 2008;109(1):118-23.

42. Grigoras A, Lee P, Sattar F, Shorten G. Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *Clin J Pain*. 2012;28(7):567-72.
43. Kang JG, Kim MH, Kim EH, Lee SH. Intraoperative intravenous lidocaine reduces hospital length of stay following open gastrectomy for stomach cancer in men. *J Clin Anesth*. 2012;24(6):465-70.
44. Pasero C. Intravenous lidocaine for acute pain treatment. *J Perianesth Nurs*. 2011;26(3):166-9.
45. 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.
46. Hickey OT, Nugent NE, Burke SM, Hafeez P, Mudrakouski AL, Shorten GD. Persistent pain after mastectomy with reconstruction. *J Clin Anesth*. 2011;23(6):482-8.
47. Iohom G, Abdalla H, O'Brien J, Szarvas S, Larney V, Buckley E, et al. The associations between severity of early postoperative pain, chronic postsurgical pain and plasma concentration of stable nitric oxide products after breast surgery. *Anesth Analg*. 2006;103(4):995-1000.
48. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;37(9522):1618-25.