

Lidocaína por Via Venosa Intraoperatória

Caio Marcio Barros de Oliveira, TSA¹, Adriana Machado Issy², Rioko Kimiko Sakata, TSA³

Resumo: Oliveira CMB, Issy AM, Sakata RK – Lidocaína por Via Venosa Intraoperatória.

Justificativa e objetivos: Grande parte dos pacientes submetidos à operação experimentam dor moderada a intensa, havendo necessidade de melhorar a técnica analgésica. A lidocaína tem sido usada amplamente por via venosa para tratamento de dor crônica. O objetivo foi fazer uma revisão sobre o uso de lidocaína por via venosa para analgesia pós-operatória.

Conteúdo: Foi realizada revisão dos aspectos farmacológicos da lidocaína, dos mecanismos de ação desse anestésico local e de estudos clínicos nos quais os autores empregaram lidocaína intraoperatória.

Conclusões: A lidocaína venosa pode promover efeito analgésico para procedimentos cirúrgicos, sendo mais uma alternativa para o tratamento da dor aguda. A realização de mais estudos controlados com diferentes intervenções operatórias poderá trazer mais informações sobre essa modalidade analgésica.

Unitermos: ANESTÉSICOS, Local: lidocaína; DOR, Pós-operatória.

[Rev Bras Anestesiol 2010;60(3): 325-333] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUÇÃO

A dor pós-operatória é uma forma única e comum de dor aguda. Muitos trabalhos têm evidenciado que protocolos apropriados de tratamento de dor reduzem a morbidade pós-operatória, favorecem o resultado do tratamento cirúrgico e diminuem os gastos hospitalares^{1,2}. Além disso, o alívio adequado da dor pós-operatória está associado a efeitos positivos a longo prazo para os pacientes, como: menor alteração cognitiva pós-operatória, melhor qualidade de vida e redução do risco de dor pós-operatória crônica ou persistente^{3,4}. Contudo, tem sido demonstrado recentemente que cerca de 50% a 70% dos pacientes submetidos à operação experimentam dor moderada a intensa, indicando que, apesar do desenvolvimento de novos fármacos e implementação de novas técnicas analgésicas, a dor pós-operatória ainda permanece mal avaliada e pobremente tratada^{5,6}. Uma importante razão para esse problema é a falta de conhecimento da fisiopatologia da dor pós-operatória⁷.

A lesão cirúrgica leva a alterações hemodinâmicas, metabólicas e imunológicas, mediadas por substâncias endógenas denominadas citocinas⁸. Estas são polipeptídeos ou

glicoproteínas produzidos por diversos tipos de células no local da lesão e pelo sistema imunológico, sendo responsáveis pela resposta inflamatória nos locais de infecção ou lesão e por promover a cicatrização tecidual¹⁰. Além disso, células gliais ativadas na ferida operatória favorecem a produção de citocinas no sistema nervoso central, o que pode induzir sensibilização periférica e central através da ação do óxido nítrico, radicais livres de oxigênio e aminoácidos excitatórios e, possivelmente, dor neuropática e crônica^{3,9}.

Após trauma ou infecção grave, ocorre produção exagerada e persistente de citocinas, que pode levar a lesões em órgãos-alvo, insuficiência de múltiplos órgãos e morte¹⁰.

A interleucina-6 (IL-6), uma molécula de aproximadamente 21.000 daltons, é uma citocina detectada precocemente e o aumento da sua concentração está correlacionado mais com o grau de lesão tecidual durante uma operação do que com a duração do procedimento cirúrgico^{8,11-13}. Tem sido considerada uma preditora de intensidade do trauma até 6 horas após admissão hospitalar¹². Induz a síntese hepática de proteínas de fase aguda do trauma, como a proteína C-reativa (PCR). O nível de PCR reflete o impacto do trauma e está associado à extensão de tecido lesado, porém demora cerca de 6 horas para ser detectado^{11,12}. Após lesão cirúrgica, a IL-6 é detectável em 60 minutos, com pico sanguíneo entre 4 e 6 horas, e pode persistir por 10 dias^{8,14}.

A lidocaína, tanto por via venosa quanto por via peridural, promove importante alívio da dor pós-operatória, com redução da sua intensidade, diminuição do consumo de anestésicos inalatórios e opioides, retorno rápido do trânsito intestinal e diminuição da produção de interleucinas^{3,13,14}. A lidocaína possui propriedades anti-inflamatórias significativas¹⁵ e reduz a liberação de citocinas tanto *in vitro* quanto *in vivo* por inibir a ativação de neutrófilos¹⁶⁻¹⁹.

Recebido da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP), SP

1. Anestesiologista; Especializado em Dor pela EPM/UNIFESP; Mestre em Medicina
2. Professora Adjunta da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da EPM/UNIFESP
3. Coordenadora da Setor de Dor e Terapia Intensiva da EPM/UNIFESP

Submetido em 9 de fevereiro de 2010
Aprovado para publicação em 22 de fevereiro de 2010

Endereço para correspondência:
Dra. Rioko Kimiko Sakata
Rua Três de Maio, 61
Vila Clementino
04044-020 – São Paulo, SP
Email: riokoks.dcir@epm.br

O efeito analgésico da lidocaína no trauma cirúrgico pode ser por bloqueio da transmissão neuronal no local da lesão, atenuando a resposta neurogênica, e pela propriedade anti-inflamatórias sistêmica intrínseca. Além disso, a lidocaína, dependendo da dose utilizada, pode reduzir a lesão celular induzida por citocinas através de mecanismos envolvendo canais de potássio mitocondriais sensíveis a adenosina trifosfato (ATP) ^{3,15,19}. A propriedade analgésica da lidocaína pode persistir mesmo após os níveis plasmáticos terem diminuído, favorecendo a teoria do bloqueio da condução nervosa ¹⁴.

Existem poucos estudos com uso de lidocaína por via venosa durante o período intraoperatório, o que despertou nosso interesse pelo assunto.

Lidocaína: aspectos farmacológicos

A lidocaína [2-(dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida] é o anestésico local mais largamente utilizado e considerado protótipo dos derivados aminoamidas ^{20,21}. É uma base fraca (constante de ionização, pKa 7,9) e pouco hidrossolúvel.

Os canais de sódio voltagem-dependentes (Nav) constituem os alvos clássicos da lidocaína. Esses são formados por um complexo de proteínas glicosiladas, onde encontramos a subunidade α (260.000 daltons) e subunidades β_1 a β_4 (33.000 a 38.000 daltons). A subunidade α contém quatro domínios homólogos (1 a 4) e cada um é constituído por seis segmentos transmembrana helicoidais (S1 a S6) e uma região não helicoidal entre S5 e S6 (segmento P), onde fica o canal de passagem do sódio ^{22,23}. Existem nove formas diferentes (isoformas) de subunidade α nos canais de sódio voltagem-dependentes de mamíferos (Nav 1.1 a 1.9), sendo que alguns estão relacionados à dor neuropática (Nav 1.3, 1.7, 1.8 e 1.9) e outros, à dor inflamatória (Nav 1.7, 1.8 e 1.9) ²⁵.

Após atravessar a membrana neural, o pH intracelular converte a lidocaína para sua forma ionizada e esta age de forma reversível na porção S6 do domínio 4 da subunidade α dentro dos canais de sódio voltagem-dependentes ^{23,24}. À medida que a ação do anestésico se desenvolve, o limite para a excitabilidade elétrica gradualmente aumenta, o pico do potencial de ação diminui, a condução do impulso neuronal lentifica e o fator de segurança para a condução diminui. Isso reduz a probabilidade de propagação do potencial de ação e a condução nervosa falha ²². A perda sensitiva ocorre progressivamente na ordem de dor, temperatura, toque, pressão profunda e função motora, de acordo com o calibre das fibras nervosas ²⁴.

A afinidade da lidocaína para 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) ^{21,24}.

A lidocaína também tem ação analgésica e anti-inflamatória quando age em canais de potássio, canais de cálcio e receptores acoplados à proteína G ^{21,24,25}.

Na prática clínica, a lidocaína pode ser utilizada em diferentes formas (por exemplo, solução, colírio, creme) e por diversas vias de administração (por exemplo, peridural, subaracnóidea, intrapleural, venosa, intramuscular, intra-articular, tópica) ²¹, porém daremos ênfase à via venosa.

A lidocaína é metabolizada no fígado pelo sistema enzimático microsomal (citocromo P450), com taxa de depuração de 0,85 L.kg⁻¹.h⁻¹. Ela é convertida por oxidação à monoetilglicinaxilidida, uma parte da qual é hidrolizada à glicinaxilidida. 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 minutos. Menos de 10% da lidocaína é encontrada de forma inalterada na urina ^{20,24,26}.

É bem estabelecido que a absorção sistêmica de qualquer anestésico local depende do grau de vascularização do sítio de injeção, sendo maior, respectivamente, com as vias venosa, traqueal, intercostal, paracervical, peridural, plexo braquial, ciática e subcutânea ^{21,22,24}.

A intensidade do efeito adverso depende da dose administrada, da velocidade e do local de administração, assim como do estado físico do paciente com relação a idade, condições clínicas e gravidez ²⁴.

Conforme a concentração de lidocaína na circulação sistêmica aumenta, surgem vários sinais e sintomas dos sistemas: nervoso central e cardiovascular. Em níveis séricos abaixo de 5 µg.mL⁻¹, é relatada analgesia e os motoneurônios corticais são inibidos, o que explica sua atividade anticonvulsivante ²⁶. Em níveis mais altos, o paciente relata parestesia perioral, gosto metálico, tontura, fala desconexa, diplopia, zumbido, confusão, agitação, contrações musculares e convulsão ²⁴. Às vezes, convulsão é a primeira indicação de intoxicação grave ²⁷, a qual ocorre por inibição dos neurônios inibitórios através de receptores GABA (ácido gama-aminobutírico) na amígdala encefálica ^{24,26}. Geralmente, a convulsão acontece em concentrações plasmáticas acima de 8 µg.mL⁻¹, porém pode surgir em níveis séricos menores na presença de hiper carbida ²⁰. Na toxicidade cardiovascular, ocorre bradicardia, com aumento do intervalo PR e alargamento do complexo QRS ²⁴. A alergia a derivados aminoamida é considerada um evento extremamente raro, sendo estimada em menos que 1% das reações registradas ²⁴.

O tratamento da intoxicação deve envolver medidas de suporte, com oxigenação, hidratação e uso de vasopressores, inotrópicos, anticonvulsivantes e antiarrítmicos, conforme necessário ²⁴.

Lidocaína por via venosa

A lidocaína é empregada amplamente por via venosa ²⁸. Ao ser administrada por via venosa, é inicialmente distribuída aos órgãos ricamente perfundidos, tais como encéfalo, rins e

coração, e depois segue para os tecidos menos perfundidos, como pele, músculo esquelético e gordura. Seu volume de distribuição é grande (91 L.kg^{-1}), e seu coeficiente de partição óleo/água é de 366, tendo potência intermediária. Cerca de 60% das suas moléculas ligam-se às proteínas plasmáticas, principalmente à α -1-glicoproteína ácida²⁴.

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. Consequentemente, esse fator diminui as chances de intoxicação após injeção intravascular acidental^{24,27}. Cerca de 90% da lidocaína administrada por via venosa é metabolizada no fígado, e a meia-vida é de 1,5-2 horas.

A ação da lidocaína por via venosa é periférica e central, e os mecanismos são: bloqueio de canais de sódio, ação glicinérgica e bloqueio de receptores NMDA, redução de substância P²⁹. Em baixas concentrações, a lidocaína inibe a atividade anormal em fibras aferentes primárias, principalmente fibras C, causa bloqueio simpático, vasodilatação e quebra de círculo vicioso que mantém a dor.

O bloqueio de canais de sódio causa inibição da atividade neuronal espontânea e evocada³⁰, bem como reduz a hiperatividade neuronal, com alívio da dor^{30,31}. Em concentrações terapêuticas, a lidocaína diminui a hiperexcitabilidade sem afetar a condução do nervo.

A lidocaína por via venosa promove diminuição da sensibilização medular³², reduz a atividade de neurônios medulares e diminui a despolarização pós-sináptica mediada por receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e neurocinina²⁹. Pode reduzir a atividade do glutamato no corno dorsal da medula espinal, e seu efeito é maior para um subgrupo de neurônios da medula espinhal³⁰. A maior susceptibilidade de neurônios hiperexcitáveis à lidocaína pode ser explicada pela alteração da expressão de canais de sódio na lesão do nervo, que os torna sujeitos a bloqueio exagerado pela lidocaína²⁹. A ação é relacionada com supressão de descarga ectópica, causada por alteração de canais de sódio²⁹.

A lidocaína promove alívio significativo da dor com redução da alodinia e da hiperalgesia^{32,33}. Ocorre diminuição da dor espontânea, da disestesia, da hiperalgesia mecânica e da alodínia mecânica^{29,34}.

O bloqueio preferencial por canais de sódio inativados assegura que ocorra somente bloqueio de canais de neurônios hiperexcitados, tais como os com atividade ectópica após lesão de nervo, que estão sempre despolarizados³⁵.

A lidocaína parece não ser tão eficaz em dor nociceptiva³³. O efeito parece ser dependente da dose, e àquela a 5 mg.kg^{-1} , 30 minutos foi considerada a de resposta mais consistente³⁵. Em outro estudo não houve correlação entre concentração plasmática máxima e alívio máximo da dor²⁹.

A lidocaína venosa não deve ser usada em pacientes com disritmia, insuficiência cardíaca, coronariopatia, Adams-Stokes ou bloqueio cardíaco²⁹, devendo 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 com o SNC²⁹. Os pacientes podem apresentar:

sonolência, tontura, gosto metálico, cefaleia, visão borrada, parestesia, disartria, euforia e náusea^{29,33}. Doses maiores administradas de maneira rápida podem causar zumbido, moleza, tremor e agitação. As alterações cardiovasculares geralmente são mínimas com doses usuais.

Lidocaína por via venosa e dor pós-operatória

Os autores têm demonstrado que doses baixas de lidocaína por via venosa (concentração plasmática menor que $5 \mu\text{g.mL}^{-1}$) atenuam a dor após procedimentos sem interferir na condução nervosa normal e com menor incidência de efeitos colaterais^{14,36-43}. A melhor dose de lidocaína para se obter maior eficácia para tratamento da dor pós-operatória ainda não foi definida⁴⁴, provavelmente porque os padrões de sensibilização central e periférica são diferentes entre os vários tipos e locais de cirurgia⁴⁰.

A lidocaína por via venosa tem propriedades analgésicas³⁹, anti-hiperalgésicas^{31,38,39} e anti-inflamatórias¹⁵, sendo capaz de reduzir os requerimentos analgésicos intra e pós-operatórios e o tempo de internação dos pacientes^{14,39,41,42}. Seus efeitos são mais pronunciados quando sua infusão ocorre no período intraoperatório³⁹ e podem continuar por dias ou semanas, isto é, além do tempo de infusão e da sua meia-vida plasmática^{43,45}, o que indica sua ação sobre outros alvos, não só os canais de sódio voltagem-dependentes e sugere uma prevenção da hipersensibilidade do sistema nervoso central ou periférico ou ambos⁴¹.

Em um estudo, foi demonstrado, experimentalmente, que a lidocaína venosa produz três fases distintas de alívio: a primeira surge durante a infusão e diminui em 30 a 60 minutos após seu término; a segunda é uma fase transitória que ocorre cerca de 6 horas após a infusão; a terceira fase aparece em 24 a 48 após a infusão e continua pelos próximos 21 dias⁴⁶.

Além de atuar sobre os canais de sódio voltagem-dependentes (Nav), especialmente sobre as isoformas Nav 1.7, 1.8 e 1.9 presentes nos nociceptores dos tecidos inflamados⁴⁵, a lidocaína age também sobre os receptores acoplados à proteína G (RAPG), os receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) e os canais de potássio e de cálcio, interferindo com a condução do impulso excitatório sobre as fibras A-delta e C, a dor visceral, a sensibilização central e a resposta imunológica^{15,19,36,38,42,44,47,48}. A lidocaína parece bloquear indiretamente os receptores NMDA através da inibição da proteína cinase C (PKC)⁴⁷, influenciando, de modo importante, a hiperalgesia pós-operatória e a tolerância dos opioides^{31,38,49}.

A lidocaína, através de RAPG, interfere em alguns processos inflamatórios, como sensibilização e degranulação lisossômica de neutrófilos, produção de radicais livres de oxigênio e secreção de citocinas pelos macrófagos e células gliais^{15,46,50,51}.

A lidocaína também age em canais de potássio e de cálcio volta-gem-dependentes, porém com menos afinidade que nos canais de sódio. Geralmente, o bloqueio acontece no canal iônico aberto, semelhante ao estado susceptível

do canal de sódio. A inibição dos canais de cálcio nos terminais nervosos pré-sinápticos tem implicação significativa na liberação dos neurotransmissores e, conseqüentemente, há interferência na propagação do impulso doloroso⁴⁸. Supõe-se que a lidocaína reduz a lesão celular induzida por citocinas, utilizando canais de potássio mitocondriais sensíveis à adenosina trifosfato (ATP)¹⁹.

Estudos clínicos

Em colecistectomia videolaparoscópica, também houve efeito aditivo sobre o alívio da dor pós-operatória e efeito sinérgico sobre a recuperação do trânsito intestinal quando a lidocaína venosa (3 mg.kg⁻¹.h⁻¹) e o dextrometorfano intramuscular (40 mg) foram administrados 30 minutos antes da operação⁴⁰.

Foi obtida redução da intensidade de dor e do consumo de morfina pós-operatórios, com aparente prevenção da hiperalgesia central, em pacientes submetidos a cirurgias abdominais quando a lidocaína venosa (*bolus* de 1,5 mg.kg⁻¹, seguido de infusão de 1,5 mg.kg⁻¹.h⁻¹) foi administrada cerca de 50 minutos antes da incisão operatória e continuada até 60 minutos após a sutura cutânea, sendo esse benefício mais evidente 36 horas após a cirurgia³⁹.

A lidocaína por via venosa em *bolus* de 2 mg.kg⁻¹ pré-incisional e infusão de 3 mg.kg⁻¹.h⁻¹ mantida até o fim da operação promoveu importante alívio da dor e retorno mais rápido da função intestinal, reduziu o consumo de anestésico volátil e de opioide e atenuou a produção de interleucinas 1AR (antagonista de receptor), 6 e 8 (IL-1AR, IL-6 e IL-8) durante 72 horas após colectomia convencional¹⁴. Da mesma forma, ficou claro seu perfil analgésico em pacientes submetidos à colectomia videolaparoscópica⁴¹.

Por outro lado, a lidocaína venosa, *bolus* de 1,5 mg.kg⁻¹ e mantido 1,5 mg.kg⁻¹.h⁻¹ até 60 minutos depois da sutura cutânea não produziu qualquer aumento na analgesia ou recuperação funcional e também não alterou os limiares de dor táctil e de pressão após artroplastia total de quadril⁵².

CONCLUSÃO

Os trabalhos mostram que a lidocaína venosa pode promover efeito analgésico para procedimentos cirúrgicos, sendo mais uma alternativa para tratamento da dor aguda, principalmente em pacientes que não podem submeter-se à anestesia por via espinal ou que se recusam a recebê-la. A realização de mais estudos controlados com diferentes intervenções operatórias poderá trazer mais informações sobre essa modalidade analgésica.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

01. Kehlet H, Holte K – Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth*, 2001;87:62-72.

02. Kehlet H, Wilmore DW – Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002;183:630-641.
03. Beilin B, Shavit Y, Trabek E et al. – The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg*, 2003;97:822-827.
04. Gottschalk A, Raja SN – Severing the link between acute and chronic pain: the anesthesiologist's role in preventive medicine. *Anesthesiology*, 2004;101:1063-1065.
05. Pavlin DJ, Chen C, Penaloza DA et al. – Pain as a factor complicating recovery and discharge after ambulatory surgery. *Anesth Analg*, 2002;95:627-634.
06. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS et al. – Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg*, 2003;97:534-540.
07. Woolf CJ, Decosterd I – Implications of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients. *Pain*, 1999;(Suppl 6):S141-147.
08. Lin E, Calvano SE, Lowry SF – Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*, 2000;127:117-126.
09. Beilin B, Bessler H, Mayburd E et al. – Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. *Anesthesiology*, 2003;98:151-155.
10. Guirao X, Lowry SF – Biologic control of injury and inflammation: much more than too little or too late. *World J Surg*, 1996;20:437-446.
11. Kato M, Suzuki H, Murakami M et al. – Elevated plasma levels of interleukin-6, interleukin-8 and granulocyte colony-stimulating factor during and after major abdominal surgery. *J Clin Anesth*, 1997;9:293-298.
12. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G et al. – Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg*, 2000;135:291-295.
13. Hong JY, Lim KT – Effect of preemptive epidural analgesia on cytokine response and postoperative pain in laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *Reg Anesth Pain Med*, 2008;33:44-51.
14. Kuo CP, Jao SW, Chen KM 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;97:640-646.
15. Hollmann MW, Durieux ME – Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology*, 2000;93:858-875.
16. Okada S, Hagan JB, Kato M et al. – Lidocaine and its analogues inhibit IL-5-mediated survival and activation of human eosinophils. *J Immunol*, 1998;160:4010-4017.
17. Taniguchi T, Shibata K, Yamamoto K et al. – Effects of lidocaine administration on hemodynamics and cytokine responses to endotoxemia in rabbits. *Crit Care Med*, 2000;28:755-759.
18. Lahav M, Levite M, Bassani L et al. – Lidocaine inhibits secretion of IL-8 and IL-1 β and stimulates secretion of IL-1 receptor antagonist by epithelial cells. *Clin Exp Immunol*, 2002;127:226-233.
19. de Klaver MJM, Buckingham MG, Rich GF – Lidocaine attenuates cytokine-induced cell injury in endothelial and vascular smooth muscle cells. *Anesth Analg*, 2003;97:465-470.
20. Becker DE, Reed KL – Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog*, 2006;53:98-109.
21. Heavner JE – Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2007;20:336-342.
22. Catterall WA, Mackie K – Local Anesthetics, em: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL – Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed. New York: 2006;369-385.
23. Sheets MF, Hanck DA – Molecular action of lidocaine on the voltage sensors of sodium channels. *J Gen Physiol*, 2003;121:163-175.
24. McLure HA, Rubin AP – Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiol*, 2005;71:59-74.
25. Kindler CH, Yost CS – Two-pore domain potassium channels: new sites of local anesthetic action and toxicity. *Reg Anesth Pain Med*, 2005;30:260-274.
26. DeToledo JC – Lidocaine and seizures. *Therap Drug Monit*, 2000;22:320-322.

27. Mather LE, Copeland SE, Ladd LA – Acute toxicity of local anesthetics: underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. *Reg Anesth Pain Med*, 2005;30:553-566.
28. Rowbotham MC – Treatment of Neuropathic Pain: Perspective on Current Options, em: International Association for the Study of Pain – Pain 2005 – An Updated Review: Refresher Course Syllabus. Seattle, IASP, 2005;107-119.
29. Finnerup NB, Biering-Sorensen F, Johannesen IL et al. – Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 2005;102:1023-1030.
30. Ness TJ – Intravenous lidocaine inhibits visceral nociceptive reflexes and spinal neurons in the rat. *Anesthesiology*, 2000;92:1685-1691.
31. Koppert W, Ostermeier N, Sittl R et al. – Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. *Pain*, 2000;85:217-224.
32. Abram SE, Yaksh TL – Systemic lidocaine blocks nerve injury-induced hyperalgesia and nociceptor-driven spinal sensitization in the rat. *Anesthesiology*, 1994;80:383-391.
33. Attal N, Rouaud J, Brasseur L et al. – Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology*, 2004;62:218-225.
34. Attal N, Gaude V, Brasseur L et al. – Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurology*, 2000;54:564-574.
35. Kalso E – Pharmacological Management of Pain: Anticonvulsants, Antidepressants, and Adjuvants Analgesics, em: International Association for the Study of Pain – Pain 2005 – An Updated Review: Refresher Course Syllabus. Seattle, IASP, 2005;19-29.
36. Dirks J, Fabricius P, Petersen KL et al. – The effect of systemic lidocaine on pain and secondary hyperalgesia associated with the heat/capsaicin sensitization model in healthy volunteers. *Anesth Analg*, 2000;91:967-972.
37. Mattsson U, Cassuto J, Tarnow P et al. – Intravenous lidocaine infusion in the treatment of experimental human skin burns – digital color image analysis of erythema development. *Burns* 2000;26:710-715.
38. Kawamata M, Takahashi T, Kozuka Y et al. – Experimental incision-induced pain in human skin: effects of systemic lidocaine on flare formation and hyperalgesia. *Pain*, 2002;100:77-89.
39. Koppert W, Weigand M, Neumann F et al. – Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg*, 2004;98:1050-1055.
40. Wu CT, Borel CO, Lee MS et al. – The interaction effect of perioperative cotreatment with dextromethorphan and intravenous lidocaine on pain relief and recovery of bowel function after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*, 2005;100:448-453.
41. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ et al. – Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*, 2007;106:11-18.
42. Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME et al. – Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2007;246:192-200.
43. McCleane G – Intravenous lidocaine: an outdated or underutilized treatment for pain? *J Palliat Med*, 2007;10:798-805.
44. Omote K – Intravenous lidocaine to treat postoperative pain management: novel strategy with a long-established drug. *Anesthesiology*, 2007;106:5-6.
45. Amir R, Argoff CE, Bennett GJ et al. – The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *J Pain*, 2006;7(5Suppl3):S1-S29.
46. Araujo MC, Sinnott CJ, Strichartz GR – Multiple phases of relief from experimental mechanical allodynia by systemic lidocaine: responses to early and late infusions. *Pain*, 2003;103:21-29.
47. Hahnenkamp K, Durieux ME, Hahnenkamp A 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;96:77-87.
48. Yanagidate E, Strichartz GR – Local anesthetics. *Handb Exp Pharmacol*, 2007;(177):95-127.
49. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H et al. – The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg*, 2003;97:1108-1116.
50. Hollmann MW, Difazio CA, Durieux ME – Ca-signaling G-protein-coupled receptors: a new site of local anesthetic action? *Reg Anesth Pain Med*, 2001;26:565-571.
51. Watkins LR, Maier SF – Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev*, 2002;82:981-1011.
52. Martin F, Cherif K, Gentili ME et al. – Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiology*, 2008;109:118-123.

Resumen: Oliveira CMB, Issy AM, Sakata RK – Lidocaína por Vía Venosa Intraoperatoria.

Justificativa y objetivos: Gran parte de los pacientes sometidos a la operación, experimentan dolor moderado a intenso, lo que hace necesario mejorar la técnica analgésica. La lidocaína ha sido usada ampliamente por vía venosa para el tratamiento de dolor crónico. El objetivo de este estudio fue hacer una revisión sobre el uso de la lidocaína por vía venosa para la analgesia postoperatoria.

Contenido: Fue realizada una revisión de los aspectos farmacológicos de la lidocaína, de los mecanismos de acción de ese anestésico local, y de los estudios clínicos en los cuales los autores usaron lidocaína intraoperatoria.

Conclusiones: La lidocaína venosa puede promover un efecto analgésico para procedimientos quirúrgicos, siendo una alternativa más para el tratamiento del dolor agudo. La realización de más estudios controlados con diferentes intervenciones operatorias podrá traer más informaciones sobre esa modalidad analgésica.