



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Efeito da lidocaína venosa intraoperatória sobre dor e interleucina-6 plasmática em pacientes submetidas a histerectomia[☆]



Caio Marcio Barros de Oliveira^{a,b,c}, Rioko Kimiko Sakata^{d,*}, Alexandre Slullitel^e,
Reinaldo Salomão^f, Vera Lucia Lanchote^g e Adriana Machado Issy^d

^a Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

^b Serviço de Dor do Hospital São Domingos (HSD), São Luís, MA, Brasil

^c Sociedade de Anestesiologia do Estado do Maranhão (Saem), São Luís, MA, Brasil

^d Setor de Dor do Departamento de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

^e Departamento de Anestesiologia, Associação Paulista de Medicina, São Paulo, SP, Brasil

^f Departamento de Infectologia, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

^g Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Recebido em 27 de abril de 2013; aceito em 15 de julho de 2013

Disponível na Internet em 7 de novembro de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Lidocaína;
Via venosa;
Dor pós-operatória;
Histerectomia;
Interleucina-6

Resumo

Justificativa e objetivos: A interleucina-6 (IL-6) é preditora de intensidade no trauma. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da lidocaína por via venosa sobre a intensidade da dor e IL-6 após histerectomia.

Método: O estudo foi prospectivo, randomizado, comparativo e duplo-encoberto em 40 pacientes, entre 18 e 60 anos. Foi administrada lidocaína (2 mg.kg⁻¹.h⁻¹) no G1 ou solução salina a 0,9% no G2 durante a operação. A anestesia foi com O2/isoflurano. Foi avaliada a intensidade da dor (T0: despertar e seis, 12, 18 e 24 horas), a primeira solicitação de analgésico, a dose de morfina nas 24 horas. A IL-6 foi medida antes do início da operação (T0), após cinco horas do início (T5) e 24 horas após o término (T24).

Resultados: Não houve diferença na intensidade da dor entre os grupos. Ocorreu diminuição da intensidade da dor entre T0 e os outros momentos avaliados no G1. O tempo para primeira complementação foi maior no G2 (76,0 ± 104,4 min) do que no G1 (26,7 ± 23,3 min). Não houve diferença na dose de morfina complementar entre G1 (23,5 ± 12,6 mg) e G2 (18,7 ± 11,3 mg). Houve aumento das concentrações de IL-6 em ambos os grupos de T0 para T5 e T24. Não houve diferença na dosagem de IL-6 entre os grupos. A concentração de lidocaína foi 856,5 ± 364,1 ng.mL⁻¹ em T5 e 30,1 ± 14,2 ng.mL⁻¹ em T24.

[☆] Trabalho desenvolvido na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: riokoks.dcir@epm.br (R.K. Sakata).

Conclusão: A lidocaína (2 mg.kg⁻¹.h⁻¹) por via venosa não promoveu redução da intensidade da dor e dos níveis plasmáticos de IL-6 em pacientes submetidas a histerectomia abdominal.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Lidocaine;
Intravenously;
Postoperative pain;
Hysterectomy;
Interleukin-6

Effect of intraoperative intravenous lidocaine on pain and plasma interleukin-6 in patients undergoing hysterectomy

Abstract

Background and objectives: Interleukin-6 (IL-6) is a predictor of trauma severity. The purpose of this study was to evaluate the effect of intravenous lidocaine on pain severity and plasma IL-6 after hysterectomy.

Method: A prospective, randomized, comparative, double-blind study with 40 patients, aged 18-60 years. G1 received lidocaine (2 mg.kg⁻¹.h⁻¹) or G2 received 0.9% saline solution during the operation. Anesthesia was induced with O₂/isoflurane. Pain severity (T0: awake and 6, 12, 18 and 24 hours), first analgesic request, and dose of morphine in 24 hours were evaluated. IL-6 was measured before starting surgery (T0), five hours after the start (T5), and 24 hours after the end of surgery (T24).

Results: There was no difference in pain severity between groups. There was a decrease in pain severity between T0 and other measurement times in G1. Time to first supplementation was greater in G2 (76.0 ± 104.4 min) than in G1 (26.7 ± 23.3 min). There was no difference in supplemental dose of morphine between G1 (23.5 ± 12.6 mg) and G2 (18.7 ± 11.3 mg). There were increased concentrations of IL-6 in both groups from T0 to T5 and T24. There was no difference in IL-6 dosage between groups. Lidocaine concentration was 856.5 ± 364.1 ng.mL⁻¹ in T5 and 30.1 ± 14.2 ng.mL⁻¹ in T24.

Conclusion: Intravenous lidocaine (2 mg.kg⁻¹.h⁻¹) did not reduce pain severity and plasma levels of IL-6 in patients undergoing abdominal hysterectomy.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A dose e a duração da infusão venosa de lidocaína permanecem controversas. Além disso, ainda não foi determinada sua eficácia. O trauma cirúrgico causa liberação de citocinas, que são responsáveis por respostas inflamatórias locais e promovem a cicatrização tecidual.¹ A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina que é detectada precocemente em resposta ao trauma e seu aumento está correlacionado com o grau de lesão tecidual.^{1,2}

Alguns autores têm mostrado que a lidocaína venosa promove redução de citocinas,^{3,4} do consumo de anestésicos inalatórios⁵ e de opioides^{6,7} e redução da intensidade da dor pós-operatória.^{3,6,7} Além disso, doses baixas de lidocaína venosa (concentrações plasmáticas menores do que 5 µg.ml⁻¹) não interferem com a condução nervosa normal, e estão associadas com menor incidência de efeitos adversos dos opioides.^{3,6,8}

A lidocaína promove efeito analgésico,⁶ anti-hiperálgico^{6,9} e anti-inflamatório.^{4,10} A analgesia pode persistir, mesmo após redução das suas concentrações plasmáticas.^{10,11}

Os canais de sódio voltagem-dependentes são os alvos clássicos da lidocaína.¹² A ação analgésica e anti-inflamatória também ocorre através de canais de cálcio

e potássio e receptores acoplados à proteína G.^{13,14} Pela ação sobre os canais de sódio e potássio causa bloqueio da transmissão neuronal e reduz a resposta neurogênica.^{13,15} O metabólito da lidocaína, monoetilglicina-xilidida (MEGX), também pode exercer efeito analgésico.¹⁶ A lidocaína reduz a captação de glicina somente em concentrações tóxicas, ao contrário da MEGX. Entretanto, outros estudos não têm evidenciado efeito analgésico da lidocaína.^{17,18}

Assim, o objetivo primário deste estudo foi avaliar o efeito da lidocaína venosa intraoperatória sobre a intensidade da dor pós-operatória e os níveis plasmáticos de IL-6 após histerectomia abdominal.

Métodos

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo e consentimento informado assinado, foram estudadas 40 pacientes, ASA 1 ou 2, entre 18 e 60 anos, submetidas à histerectomia total eletiva, por via abdominal, por meio de incisão de Pfannenstiel.

Foram excluídas as pacientes que apresentaram arritmia cardíaca; miocardiopatia; alteração de condução cardíaca; distúrbio eletrolítico; distúrbio ácido-básico; hipersensibilidade à lidocaína; doença psiquiátrica, hepática, respiratória

ou oncológica; que receberam qualquer tipo de analgésico na semana anterior à operação e que receberam hemoderivados durante o período do estudo.

O estudo foi prospectivo, duplamente encoberto e com distribuição aleatória das pacientes para cada um dos dois grupos: G1 – infusão de lidocaína e G2 – infusão de solução salina a 0,9% (controle). As pacientes foram divididas em dois grupos de igual tamanho por sorteio. A distribuição aleatória foi feita por meio dos registros do G1 e do G2, colocados em envelopes lacrados, preparados antes do início do estudo e abertos, aproximadamente, 30 minutos antes da anestesia por um médico, que preparou a solução venosa e identificou-a com o número do paciente, de acordo com o envelope sorteado. A solução foi entregue a outro médico responsável pela anestesia, que não sabia do conteúdo das soluções preparadas. O volume da solução foi igual. O pesquisador responsável não teve conhecimento do grupo escolhido até o fim do estudo.

As pacientes do G1 ($n = 20$) receberam $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ de lidocaína e as do G2 ($n = 20$) solução salina a 0,9%, em igual volume, cuja infusão foi iniciada no momento da indução anestésica e mantida até o término da operação.

Foi administrado midazolam, na dose de 15 mg por via oral, uma hora antes da anestesia. As pacientes foram monitoradas com eletrocardiografia e oximetria de pulso contínuas e medidas intermitentes de pressão arterial por método não invasivo a cada cinco minutos. A indução da anestesia foi feita com $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de fentanila e $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de propofol; o bloqueio neuromuscular foi obtido com atracúrio ($0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). A anestesia foi mantida com O_2 /isoflurano, na dose suficiente para manter a pressão arterial sistólica no limite de 20% do valor basal. O bloqueio neuromuscular foi mantido com $0,2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de atracúrio, administrado a cada 30 minutos. Durante o procedimento cirúrgico, não foram usadas doses adicionais de opioides nem outros analgésicos. Não foi feita profilaxia para náusea e vômito pós-operatórios.

Após a operação, as pacientes foram monitoradas na sala de recuperação anestésica e, posteriormente, levadas para a enfermaria. Foram administrados 5 mg de morfina por via subcutânea por escalpe 23G, conforme necessário.

Amostras de sangue foram coletadas, em tubos de EDTA (*ethylene diamino tetra acetate*), logo após punção venosa em membro superior contralateral antes do início da operação (T0), cinco horas após o início da operação (T5) e 24 horas após o término da operação (T24). As amostras de sangue foram centrifugadas e o plasma foi separado e armazenado a -70°C até a análise. As dosagens de IL-6 foram analisadas pelo teste imunoenzimático Elisa (enzyme linked immuno sorbent assay). A lidocaína e seu metabólito MEGX foram analisados por HPLC (cromatografia líquida de alta performance), cinco horas após o início da operação e 24 horas após a operação.

A intensidade da dor foi avaliada em repouso por meio da escala numérica verbal (EN), de 0 a 10 (0 corresponde à ausência de dor e 10, à dor mais intensa possível). Também foi aplicada a escala descritiva verbal (EV): 0 = dor ausente, 1 = dor leve, 2 = dor moderada e 3 = dor intensa. Os escores foram registrados nos seguintes momentos: T0 = imediatamente ao despertar; T6 = seis horas após o despertar; T12 = 12 horas após o despertar; T18 = 18 horas após o despertar; T24 = 24 horas após o despertar.

Para analgesia pós-operatória, morfina (5 mg) foi administrada por via subcutânea, conforme a necessidade, por uma enfermeira. Foram anotados o momento da primeira solicitação de analgésico, a dose de morfina suplementar necessária nas primeiras 24 horas e a dose de isoflurano usada no período intraoperatório. Também foi registrado qualquer efeito colateral.

Análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra foi feito com o programa GraphPadInstat® (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA). Para isso, foi considerada a redução da intensidade da dor causada pela lidocaína. Baseado em um estudo piloto conduzido pelo mesmo grupo de pesquisadores, o desvio-padrão (DP) foi estimado em 2,2. Uma diferença de pelo menos 3 na escala numérica (0-10) foi considerada clinicamente relevante. Como a dor é subjetiva e individual, três níveis de diferença foram considerados um padrão significativo de mudança ou um fator de melhoria ou piora importante. O limite de confiança adotado foi de 95%. Assim, foi calculada uma amostra com um mínimo de 20 pacientes em cada grupo. Os seguintes testes foram usados: de Mann-Whitney para comparar idade e índice de massa corporal (IMC); *t* de Student para comparar peso, altura, duração da anestesia, duração da operação, tempo para primeira suplementação analgésica, quantidade total de morfina usada em 24 horas, intensidade da dor, quantidade de isoflurano consumido e níveis de IL-6 plasmática. Os dados foram expressos em média \pm DP.

Resultados

A sequência do estudo está no fluxograma (fig. 1).¹⁹ Os grupos foram semelhantes em relação aos dados demográficos e à duração da operação e da anestesia (tabela 1).

Não houve diferença na intensidade da dor entre os dois grupos nos momentos avaliados (tabela 2). Não houve diferença estatisticamente significativa na concentração de IL-6 entre os grupos (tabela 3).

O tempo para requerer a primeira dose de morfina para analgesia pós-operatória foi maior no G2 ($76 \pm 104,4$) que no G1 ($26,7 \pm 23,3$) (tabela 4). Não houve diferença entre os grupos na dose de morfina complementar e de volume de isoflurano (tabela 4). As concentrações de lidocaína e de seu metabólito, MEGX, estão expostas na tabela 5. Ocorreu náusea em sete pacientes de cada grupo.

Discussão

Não foi obtido efeito analgésico com infusão venosa de lidocaína e também não houve redução da concentração plasmática de IL-6.

Neste estudo foi escolhida histerectomia aberta porque está associada com dor intensa durante o período pós-operatório, com grande chance de haver mudanças no processamento neuronal do corno dorsal da medula e, desse modo, permitir comparar os grupos.²⁰

Estudos anteriores usaram doses maiores de lidocaína para infusão venosa, além de bólus inicial usado por alguns,

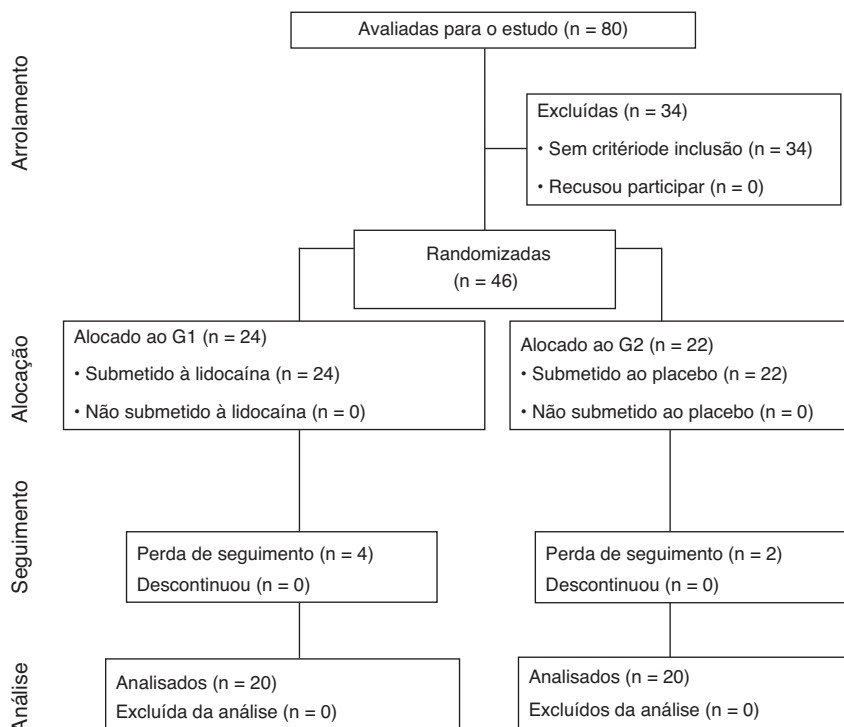


Figura 1 Fluxograma baseado no Consort.¹⁹

Tabela 1 Dados demográficos, duração da anestesia e da operação

	G1	G2	P
Idade (anos)	44,1 ± 6,6	42,9 ± 5,7	0,646 ^a
Peso (Kg)	72,2 ± 13,7	74,2 ± 12,6	0,379 ^b
Altura (cm)	159,12 ± 6,5	158,0 ± 6,6	0,343 ^b
IMC (Kg.m ⁻²)	28,5 ± 5,4	29,7 ± 5,3	0,133 ^a
Duração da operação (min)	102,6 ± 49,4	93,0 ± 48,2	0,122 ^b
Duração da anestesia (min)	145,1 ± 51,8	124,0 ± 43,8	0,172 ^b

G1, lidocaína; G2, solução fisiológica; IMC, índice de massa corporal.

^a Teste de Mann-Whitney.

^b Teste *t* de Student.

o que pode explicar a ausência de efeito analgésico neste estudo.^{3,5-7}

Em um estudo,³ foram administrados 2 mg.kg⁻¹ de lidocaína em bólus e mantida infusão de 3 mg.kg⁻¹.h⁻¹. Em outro estudo, o efeito analgésico e poupador de morfina foi mais

evidente no terceiro dia pós-operatório,⁶ porém este estudo foi limitado a 24 horas.

Deve ser lembrado que a dose e a duração da infusão venosa de lidocaína, com o objetivo de obter analgesia pós-operatória, ainda não foram bem definidas.²¹ Entretanto,

Tabela 2 Intensidade da dor pela escala numérica

Momentos (h)	G1 (n = 20)		G2 (n = 20)		P ^a
	Escores	IC 95%	Escores	IC 95%	
T0	3,2 ± 3,9	1,3-5	2,5 ± 3,7	0,7-4,2	0,602
T6	1,4 ± 1,8	0,5-2,3	1,8 ± 1,6	1-2,5	0,307
T12	0,8 ± 1,5	0-1,4	1,3 ± 1,8	0,4-2,1	0,307
T18	0,9 ± 1,5	0,1-1,5	1 ± 1	0,5-1,5	0,476
T24	1 ± 1,6	0,3-1,8	1,3 ± 1,6	0,5-2	0,602

G1, lidocaína; G2, solução fisiológica; IC 95%, intervalo de confiança 95%; T0: despertar; T6, T12, T18 e T24: 6, 12, 18 e 24 horas após despertar.

^a Teste de Mann-Whitney.

Tabela 3 Concentração de IL-6 plasmática (pg.ml⁻¹)

Tempos (h)	G1 (n = 20)	G2 (n = 20)	P ^a
T0	0,95 ± 4,25	2,56 ± 7,55	0,602
T5	20,34 ± 17,83	19,44 ± 17,88	0,841
T24	24,95 ± 14,82	34,73 ± 15,62	0,056

G1, lidocaína; G2, solução fisiológica; T0, antes da incisão cirúrgica; T5, cinco horas após a incisão; T24, 24 horas após a sutura da pele.

^a Teste de Mann-Whitney.

Tabela 4 Volume de isoflurano usado, tempo para o primeiro requerimento analgésico e dose suplementar de morfina em 24 horas (média ± DP)

	G1 (n = 20)	G2 (n = 20)	P ^a
Tempo para a primeira complementação (min)	26,7 ± 23,3	76,0 ± 104,4	0,046
Dose de morfina complementar em 24h (mg)	23,5 ± 12,6	18,7 ± 11,3	0,217
Volume de isoflurano usado (ml)	25,2 ± 8,9	26,5 ± 10,6	0,679

G1, lidocaína; G2, solução fisiológica.

^a Teste t de Student.

alguns estudos têm demonstrado bons resultados com doses baixas de lidocaína (concentração plasmática menor do que 5 µg.ml⁻¹).⁶

Como as dosagens de lidocaína plasmática não faziam parte do objetivo deste estudo e serviam apenas como informação adicional, sua análise foi feita nos mesmos tempos de dosagem da IL-6: antes do início da cirurgia (T0), após cinco horas do início da cirurgia (T5) e 24 horas após o término da anestesia (T24). Como o maior tempo de cirurgia no G1 durou até 210 minutos, não foi coletada amostra de sangue durante a infusão de lidocaína intraoperatória. Por isso, não foi possível medir a lidocaína no auge de sua concentração. Nos tempos T5 e T24, a medida de lidocaína alcançou a média de 0,86 µg.ml⁻¹ e 0,55 µg.ml⁻¹, respectivamente. Esses resultados estão bem abaixo das concentrações consideradas eficazes, os quais variam de 2 a 10 µg.ml⁻¹.²² Neste estudo, a lidocaína por via venosa não reduziu a intensidade da dor pós-operatória, semelhantemente a alguns estudos,^{16,18} provavelmente por causa do curto tempo de infusão e da ausência de dose bólus inicial.

Embora tenha sido citado que haveria maior efeito analgésico que aumentaria o tempo de infusão, em vez da dose de lidocaína, o estudo de Koppert et al.,⁶ que usou infusão de dose baixa de lidocaína por até uma hora após cirurgia, apresentou resultados positivos prolongados por até 72 horas. Em nosso estudo, a infusão de lidocaína foi interrompida no fim da operação, como em outros estudos.^{3,5,8,23-26} A dose de lidocaína foi baseada no estudo de Lauwick et al.⁵ De fato, bólus de lidocaína não foi usado

antes da infusão, porque em alguns estudos houve redução da dor pós-operatória somente com infusão.^{23,27}

Neste estudo, as pacientes que receberam lidocaína requisitaram a primeira suplementação analgésica mais precocemente do que o grupo controle. Uma possível explicação para esse resultado podem ser a grande variabilidade individual dos limiares de dor e as respostas das pacientes aos analgésicos. Como houve considerável discrepância nos tempos de solicitação da primeira dose suplementar de analgésico entre as pacientes do G2, o desvio padrão foi maior do que a média do grupo.

A interleucina6 (IL-6) é um marcador precoce de lesão tecidual e seu aumento excessivo e prolongado está relacionado a maior morbidade pós-operatória.² Em nosso trabalho, a IL-6 foi dosada antes do início da cirurgia (T0), após cinco horas do início da cirurgia (T5) e 24 horas após o término da anestesia (T24), de acordo com o pico plasmático descrito no trabalho de Hong et al.,²⁸ no qual a IL-6 é detectável em 60 minutos, com pico sanguíneo entre quatro e seis horas e pode persistir por 10 dias.

Houve aumento progressivo estatisticamente significante na dosagem de IL-6 em cada grupo. O maior valor foi no último tempo de coleta (24 horas após a sutura cirúrgica). Esse fato contrasta com os trabalhos de Lin et al.¹ e Herroeder et al.,⁴ com pico de IL-6 entre quatro e seis horas no período pós-operatório, e Kuo et al.,³ com pico 10 e 12 horas após a cirurgia. Houve tendência de aumento na última dosagem de IL-6 no G2 em relação ao G1, o que demonstra possível efeito anti-inflamatório da lidocaína ou de seu metabólito ativo MEGX, mesmo após o término da infusão venosa e além da meia-vida de eliminação. Provavelmente seria demonstrada diferença estatística significante entre os grupos se aumentássemos o tamanho da amostra.

Estudos experimentais têm evidenciado que MEGX, mas não a lidocaína, aumentou a atividade glicinérgica (neurotransmissão inibitória) por meio do bloqueio de GlyT1 (transportador de glicina 1) no sistema nervoso central em concentrações clinicamente relevantes.^{16,29,30} Em nosso estudo, a concentração média de MEGX alcançada foi de 0,55 µg.ml⁻¹ cinco horas após o início da operação,

Tabela 5 Níveis plasmáticos de lidocaína e monoetilglicina-xilidida (MEGX) (ng.ml⁻¹) no G1

Momentos (h)	Lidocaína	MEGX
T5	856,5 ± 364,1	545,6 ± 212,9
T24	30,1 ± 14,2	ND

G1, lidocaína; T5, cinco horas após a incisão; T24, 24 horas após a sutura da pele; ND, não detectável.

semelhante ao nível que leva à inibição *in vitro* do transporte de glicina e que foi observado durante a infusão contínua de lidocaína.²⁹

Ao contrário de alguns estudos anteriores,^{6,7} a lidocaína não apresentou efeito poupador de morfina e isoflurano em nosso estudo. Além disso, não houve diferença na dose total de morfina consumida entre os grupos. Da mesma forma, certos estudos não demonstraram efeito analgésico com o uso de lidocaína.^{17,18} É possível que esses achados estejam relacionados aos padrões únicos de sensibilização periférica e central que variam com os diversos tipos e locais de cirurgia.²³

Os efeitos analgésicos da lidocaína são mais pronunciados quando sua infusão ocorre no período intraoperatório⁶ e podem continuar por dias ou semanas, isto é, além do tempo de infusão e da sua meia-vida plasmática,^{11,31} 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 ambos.⁷ Em cirurgias abdominais, a lidocaína tem diminuído a duração do íleo paralítico, a intensidade da dor pós-operatório e o consumo de opioides.³²⁻³⁴

Redução clinicamente relevante na intensidade da dor foi observada no tempo de despertar da anestesia em relação aos outros tempos de avaliação com lidocaína, mas não no G2, o que pode refletir efeito benéfico da lidocaína ou efeito analgésico da morfina.

Nenhuma outra diferença foi observada entre os grupos em qualquer tempo de avaliação. Neste estudo, infusão de lidocaína venosa intraoperatória (2 mg.kg⁻¹.h⁻¹), sem bólus inicial, não melhorou a analgesia pós-operatória nem reduziu os níveis plasmáticos de IL-6 em pacientes submetidas a histerectomia abdominal aberta.

Mais estudos são necessários para confirmar esses resultados e avaliar os efeitos benéficos da lidocaína em pacientes submetidas a outros tipos de cirurgia. Além disso, falta determinar dose adequada, momento de início e duração de infusão de lidocaína requerida para reduzir a dor pós-operatória.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*. 2000;127:117-26.
- 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;135:291-5.
- 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;97:640-6.
- Herroeder S, Pecher S, Schonherr 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.
- Lauwick S, Kim J, Michelagnoli G, et al. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth*. 2008;55:754-60.
- 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;98:1050-5.
- Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*. 2007;106:11-8.
- 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;100:448-53.
- Koppert W, Ostermeier N, Sittl R, et al. Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. *Pain*. 2000;85:217-24.
- 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.
- Amir R, Argoff CE, Bennett GJ, et al. The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *J Pain*. 2006;7:S1-29.
- Canavero S, Bonicalzi V. Drug therapy of trigeminal neuralgia. *Expert Rev Neurother*. 2006;6:429-40.
- McLure HA, Rubin AP. Review of local anaesthetic agents. *Min Anesth*. 2005;71:59-74.
- Heavner JE. Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007;20:336-42.
- Kindler CH, Yost CS. Two-pore domain potassium channels: new sites of local anesthetic action and toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2005;30:260-74.
- Werdehausen R, Kremer D, Brandenburger T, et al. Lidocaine metabolites inhibit glycine transporter 1: a novel mechanism for the analgesic action of systemic lidocaine? *Anesthesiology*. 2012;116:147-58.
- 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;109:118-23.
- Bryson GL, Charapov I, Krolczyk G, et al. Intravenous lidocaine does not reduce length of hospital stay following abdominal hysterectomy. *Can J Anaesth*. 2010;57:759-66.
- Moher D, Schulz KF, Altman DG. The Consort statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*. 2001;357:1191-4.
- Katz J. Pre-emptive analgesia: importance of timing. *Can J Anaesth*. 2001;48:105-14.
- Omote K. Intravenous lidocaine to treat postoperative pain management. *Anesthesiology*. 2007;106:5-6.
- Tanelian DL, Maclver MB. Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A-delta and C fiber discharges produced by acute injury. *Anesthesiology*. 1991;74:934-6.
- Cui W, Li Y, Li S, et al. Systemic administration of lidocaine reduces morphine requirements and postoperative pain of patients undergoing thoracic surgery after propofol-remifentanyl-based anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:41-6.
- Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, et al. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg*. 2009;109:1464-9.
- Kang H, Kim BG. Intravenous lidocaine for effective pain relief after inguinal herniorrhaphy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Int Med Res*. 2011;39:435-45.
- Kim TH, Kang H, Hong JH, et al. Intraperitoneal and intravenous lidocaine for effective pain relief after laparoscopic appendectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Surg Endosc*. 2011;25:3183-90.

27. Swenson BR, Gottschalk A, Wells LT, et al. Intravenous lidocaine is as effective as epidural bupivacaine in reducing ileus duration, hospital stay, and pain after open colon resection: a randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35:370–6.
28. 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.
29. Muth-Selbach U, Hermanns H, Stegmann JU, et al. Antinociceptive effects of systemic lidocaine: involvement of the spinal glycinergic system. *Eur J Pharmacol.* 2009;613:68–73.
30. Dickey EJ, McKenzie HC 3rd, Brown KA, et al. Serum concentrations of lidocaine and its metabolites after prolonged infusion in healthy horses. *Equine Vet J.* 2008;40:348–52.
31. McCleane G. Intravenous lidocaine: an outdated or underutilized treatment for pain? *J Palliat Med.* 2007;10:798–805.
32. Marret E, Rolin M, Beaussier M, et al. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg.* 2008;95:1331–8.
33. 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;70:1149–63.
34. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2011;58:22–37.