

Intraoperative Intravenous Lidocaine

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

Summary: Oliveira CMB, Issy AM, Sakata RK – Intraoperative Intravenous Lidocaine.

Background and objectives: Most patients undergoing surgery experience moderate to severe pain, indicating the need to improve the anesthetic technique. Intravenous lidocaine has been widely used in the treatment of chronic pain. The objective of this report was to review the use of intravenous lidocaine for postoperative analgesia.

Contents: The pharmacologic aspects and mechanism of action of lidocaine as well as clinical studies in which the authors used intraoperative lidocaine were reviewed.

Conclusions: Intravenous lidocaine can promote analgesia in surgical procedures, representing another alternative for the treatment of acute pain. Controlled studies with different surgical interventions could bring more information on this modality of analgesia.

Keywords: ANESTHETICS, Local: lidocaine; PAIN, Postoperative.

[Rev Bras Anestesiologia 2010;60(3): 325-333] ©Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

INTRODUCTION

Postoperative pain is a unique and common type of acute pain. Several studies have indicated that appropriate pain treatment protocols reduce postoperative morbidity, improve the results of the surgery, and decrease hospital costs^{1,2}. Besides, adequate relief of postoperative pain is associated with positive long-term effects for patients, such as: reduced postoperative cognitive changes, better quality of life, and reduced risk of chronic or persistent postoperative pain^{3,4}. However, it was recently demonstrated that approximately 50% to 70% of patients undergoing surgeries experience moderate to severe pain, indicating that, despite the development of new drugs and implementation of new analgesic techniques, postoperative pain still is poorly evaluated and treated^{5,6}. The lack of knowledge of the pathophysiology of postoperative pain is an important cause of this problem⁷.

Surgical injury leads to hemodynamic, metabolic, and immunologic changes, which are mediated by endogenous substances known as cytokines⁸, polypeptides or glycoproteins produced by several types of cells, at the site of injury, and the immune system, being responsible for the inflammatory response in sites of infection or injury and

promotion of tissue healing¹⁰. Besides, activated glial cells in the surgical wound stimulate the production of cytokines in the central nervous system, which can induce peripheral and central sensitization through nitrous oxide, free radicals, and excitatory amino acids, and possibly chronic and neuropathic pain^{3,9}.

An exaggerated and persistent production of cytokines that can cause damage of target organs, multiple organ failure, and death is seen after severe trauma or infection¹⁰.

Interleukin-6 (IL-6), a molecule of approximately 21,000 Daltons, is a cytokine detected early in the process whose increased levels are associated more with the degree of tissue injury during surgery than with the duration of the procedure^{8,11-13}. It has been considered a predictor of the severity of the trauma up to six hours after admission to the hospital¹². It induces the hepatic synthesis of acute phase proteins like C-reactive protein (CRP). The level of CRP reflects the impact of the trauma and is associated with the extension of damaged tissue, but it can only be detected after six hours^{11,12}. After surgical damage, IL-6 is detected after 60 minutes with peak blood concentration between 4 and 6 hours, and it can persist for up to 10 days^{8,14}.

Intravenous and epidural lidocaine promote significant relief of postoperative pain, with a reduction in severity, decreased consumption of inhalational anesthetics and opioids, early recovery of bowel function, and decreased production of interleukins^{3,13,14}. Lidocaine has significant anti-inflammatory properties¹⁵, reducing the *in vitro* and *in vivo* release of cytokines by reducing neutrophil activation¹⁶⁻¹⁹.

The analgesic effects of lidocaine in surgical trauma can be due to blockade of the neuronal transmission at the site of injury, attenuating the neurogenic response, and by the intrinsic systemic anti-inflammatory properties. Besides, depending on the dose, lidocaine can reduce cytokine-induced cellular damage through mechanisms that involve mitochondrial adenosine triphosphate (ATP)-gated potassium channels^{3,15,19}.

Received from the Discipline of Anesthesiology, Pain and Intensive Care of the Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP), SP

1. Anesthesiologist; Specialist in Pain at the EPM/UNIFESP; Master's degree in Medicine
2. Adjunct Professor of the Discipline of Anesthesiology, Pain and Intensive Care of the EPM/UNIFESP
3. Coordinator of the Sector of Pain and Intensive Care of the EPM/UNIFESP

Submitted on February 9, 2010
Approved on February 22, 2010

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

The analgesic properties of lidocaine can persist even after the reduction of its plasma levels, favoring the theory of the blockade of nervous conduction¹⁴.

There are very few studies on the intraoperative use of intravenous lidocaine in the literature, and that triggered our interest on the subject.

Lidocaine: Pharmacological Aspects

Lidocaine [2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamide] is the local anesthetic used more often, and it is considered the prototype of amino-amide local anesthetics^{20,21}. It is a weak base (ionization constant pKa 7.9), and poorly hydrosoluble.

Voltage-gated sodium channels (Nav) represent the classical targets of lidocaine. They are formed by a complex of glycosylated proteins with one α (260,000 Daltons), and β_1 to β_4 (33,000 to 38,000 Daltons) subunits. The α subunit has four homologous domains (1 to 4), each one composed of six transmembrane helicoidal segments (S1 to S6) and a non-helicoidal region between S5 and S6 (P segment), where the sodium channel is located^{22,23}. In mammals, voltage-gated sodium channels have nine different types (isotypes) of α subunits (Nav 1.1 to 1.9), and some of them are related with neuropathic pain (Nav 1.3, 1.7, 1.8, and 1.9) and others with inflammatory pain (Nav 1.7, 1.8, and 1.9)²⁵.

After crossing the neuronal membrane, the intracellular pH converts lidocaine into its ionized form, which has an irreversible effect on the S6 portion of domain 4 of the α subunit inside voltage-gated sodium channels^{23,24}. As the action of the anesthetic drug develops the threshold for electrical excitability increases gradually, the peak of the action potential decreases, conduction of neuronal impulse slows down, and the safety factor for conduction decreases. This reduces the probability of propagation of the action potential and nerve conduction fails²². Sensorial loss is progressive and in the following order: pain, temperature, touch, deep pressure, and motor function, according to the diameter of the nerve fibers²⁴.

The affinity of lidocaine for sodium channels varies according to the conformation of the channel, being greater when the channel is opened (active or inactive) and lower when it is closed (deactivated or at rest). Thus, the amount of molecules of ionized lidocaine that have access to the site of action increases with higher frequencies of neuronal stimulation, increasing the degree of the blockade (use-dependent or frequency-dependent blockade)^{21,24}.

Lidocaine is also analgesic and anti-inflammatory when acting in potassium channels, calcium channels, and protein G-coupled receptors^{21,24,25}.

In clinical practice, lidocaine can be used in different forms (i.e., solution, eye drops, cream) and different administration routes (i.e., epidural, subarachnoid, intrapleural, intravenous, intramuscular, intra-articular, topical)²¹, but here we will focus on the intravenous administration.

Lidocaine is metabolized in the liver, by the microsomal enzymatic system (cytochrome P450), with clearance rate of

0.85 L.kg⁻¹.h⁻¹. It is oxidized to monoethylglycine xylidide and a portion of this substrate is hydrolyzed to glycine xylidide. Those metabolites are active and they have been implicated in cases of intoxication after repeated doses or continuous infusion. It is eliminated by the kidneys, with a fast elimination phase, of 8 to 17 minutes, and a slow phase, of 87 to 108 minutes. Less than 10% of lidocaine is eliminated unchanged in the urine^{20,24,26}.

It has been established that systemic absorption of any local anesthetic depends on the degree of vascularization at the injection site, being higher in intravenous, tracheal, intercostal, paracervical, epidural, brachial plexus, sciatic, and cutaneous administration, respectively^{21,22,24}.

The severity of adverse effects depends on the dose, rate, and site of administration, as well as the physical status of the patient in relation to his/her age, clinical conditions, and pregnancy²⁴.

As the concentration of lidocaine in the systemic circulation increases, several signs and symptoms related to the central nervous system and cardiovascular system develop. Analgesia and inhibition of cortical motor neurons have been reported with serum levels lower than 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, explaining its anticonvulsant action²⁶. Perioral paresthesia, metallic taste, dizziness, slurred speech, diplopia, tinnitus, confusion, agitation, muscular spasms, and seizures have been reported with higher levels²⁴. Occasionally, seizures represent the first indication of severe intoxication²⁷, which is secondary to inhibition of inhibitory neurons by GABA (gamma-aminobutyric acid) receptors in the cerebral amygdala^{24,26}. Usually, seizures are seen with plasma levels higher than 8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, but they can also be seen with lower plasma levels in the presence of hypercapnia²⁰. Bradycardia with an increase in PR interval and widening QRS complex is seen in cardiovascular toxicity²⁴. Allergy to amino amides is considered extremely rare, with an estimated rate of 1% of recorded reactions²⁴.

Treatment of the intoxication includes supportive measures with oxygenation, hydration, and the use of vasopressors, inotropic drugs, anticonvulsant, and antiarrhythmics as needed²⁴.

Intravenous Lidocaine

Intravenous lidocaine is widely used²⁸. After intravenous administration, it is initially distributed to highly vascularized organs, such as brain, kidneys, and heart, and then to less vascularized organs such as skin, skeletal muscles, and adipose tissue. It has a high volume of distribution (91 L.kg⁻¹), and an oil/water partition coefficient of 366, with intermediate potency. Around 60% of its molecules are bound to plasma proteins, especially α 1-acid glycoprotein²⁴.

Approximately 40% of intravenous lidocaine is temporarily extracted during first pass through the lungs, where the pH is lower than that of the plasma. Consequently, this reduces the chances of intoxication in cases of accidental intravenous administration^{24,27}. About 90% of intravenous lidocaine undergo hepatic metabolism, and it has a half-life of 1.5-2 hours.

Intravenous lidocaine has peripheral and central actions, and the mechanisms include: blockade of sodium channels, glycinergic action, blockade of NMDA receptors, and reduction in substance P²⁹. Low concentrations of lidocaine inhibit abnormal activity in primary afferent fibers especially C- fibers, cause sympathetic blockade and vasodilation, and break the vicious cycle responsible for pain maintenance.

Sodium channel blockade causes inhibition of spontaneous and evoked neuronal activity³⁰. It reduces neuronal hyperactivity, leading to pain relief^{30,31}. In therapeutic concentrations, lidocaine reduces hyperexcitability without affecting nerve conduction.

Intravenous lidocaine promotes a reduction in spinal cord sensitivity³². It reduces the activity of spinal cord neurons, and it decreases post-synaptic depolarization mediated by N-methyl-D-aspartate (NMDA) and neurokinin receptors²⁹. It can reduce glutamate activity in the dorsal horn of the spinal cord, and its effect is greater in a subgroup of spinal cord neurons³⁰. The higher susceptibility of hyperexcitable neurons to lidocaine can be explained by changes in the expression of sodium channels in the damaged nerve, subjecting them to exaggerated lidocaine-induced blockade²⁹. This action is related with the suppression of ectopic discharges caused by changes in sodium channels²⁹.

Lidocaine promotes significant pain relief with reduction in allodynia and hyperalgesia^{32,33}. A reduction in spontaneous pain, dysesthesia, mechanical hyperalgesia, and mechanical allodynia is seen^{29,34}.

Preferential blockade of inactive sodium channels guarantees that only hyperexcitable sodium channels, such as those with ectopic activity after nerve damage that are permanently depolarized, are blocked³⁵.

Lidocaine does not seem to be as effective in nociceptive pain³³. This effect seems to be dose-dependent, and 5 mg.kg⁻¹.30 minutes was considered the dose with the most consistent response³⁵. In another study, a correlation between maximal plasma concentration and maximal pain relief was not observed²⁹.

Intravenous lidocaine should not be used in patients with arrhythmias, heart failure, coronary artery disease, Adams-Stokes, or heart blocks²⁹. Caution should be taken when using lidocaine in patients with hepatic failure, sinus bradycardia, and incomplete branch block²⁹.

The most common side effects are usually related to the CNS²⁹. Patients might develop: somnolence, dizziness, metallic taste, headache, blurred vision, paresthesia, dysarthria, euphoria, and nausea^{29,33}. Fast administration of higher doses can cause tinnitus, weakness, tremor, and agitation. Cardiovascular changes are usually minimal with usual doses.

Intravenous Lidocaine and postoperative pain

Several authors have demonstrated that low doses of intravenous lidocaine (plasma concentration below 5 µg.mL⁻¹)

attenuate pain after procedures, without interfering with normal nerve conduction, with a lower incidence of side effects^{14,36-43}. The best dose of lidocaine to obtain greater efficacy of postoperative pain treatment has not been defined⁴⁴, probably because central and peripheral sensitization patterns differ according to the type and site of the surgery⁴⁰.

Intravenous lidocaine has analgesic³⁹, anti-hyperalgesic^{31,38,39}, and anti-inflammatory¹⁵ properties, and it is capable of reducing intra- and postoperative analgesic requirements and the length of hospitalization^{14,39,41,42}. Its effects are more pronounced when the infusion is administered during the intraoperative period³⁹ and they can continue for days or weeks, i.e., beyond the infusion time and plasma half-life^{43,45}, indicating that it affects other targets, and not only voltage-gated sodium channels, and it suggests a prevention of the hypersensitivity of the central or peripheral nervous system or both⁴¹.

An experimental study demonstrated that intravenous lidocaine produces three distinct phases of relief: the first develops during the infusion and it decreases 30 to 60 minutes after administration; the second is a phase of transition and it is seen approximately 6 hours after the infusion; and the third phase is seen 24 to 48 hours after the infusion and continues for 21 days⁴⁶.

Besides affecting voltage-gated sodium channels (Nav), especially isotypes Nav 1.7, 1.8, and 1.9, present in nociceptors in inflamed tissues⁴⁵, lidocaine affects G protein-coupled receptors (GPCR), NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptors, and potassium and calcium channels, interfering with the conduction of excitatory impulses on A-delta and C fibers, visceral pain, central sensitization, and immune response^{15,19,36,38,42,44,47,48}. It seems that lidocaine causes direct blockade of NMDA receptors by inhibiting protein kinase C (PKC)⁴⁷, exerting significant influence on postoperative hyperalgesia and tolerance to opioids^{31,38,49}.

Lidocaine interferes, via GPCR with some inflammatory processes, such as neutrophil sensitization and lysosomal degranulation, production of free radicals, and secretion of cytokines by macrophages and glial cells^{15,46,50,51}.

Although lidocaine has less affinity for voltage-gated potassium and calcium channels, it also affects them. Usually, it blocks opened ion channels, similar to the susceptible state of sodium channels. Inhibition of calcium channels in pre-synaptic nerve endings affects, significantly, the propagation of pain impulses⁴⁸. It has been hypothesized that lidocaine reduces cytokine-induced cellular damage using mitochondrial adenosine triphosphate (ATP)-gated potassium channels¹⁹.

Clinical Studies

The synergic action of intravenous lidocaine (3 mg.kg⁻¹.h⁻¹) and intramuscular dextromethorphan (40 mg) on postoperative pain relief and recovery of intestinal peristalsis was seen in videolaparoscopic cholecystectomy when those drugs were administered 30 minutes before surgery⁴⁰.

A reduction in postoperative pain severity and morphine consumption, with apparent prevention of central hyperalgesia, was observed in patients undergoing abdominal surgeries when intravenous lidocaine (bolus of $1.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, followed by infusion of $1.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) was administered 50 minutes before the surgical incision, and maintained for up to 60 minutes after skin closure, and this benefit was more evident 36 hours after surgery ³⁹.

The intravenous administration of lidocaine, pre-incision bolus of $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ and infusion of $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ until the end of the surgery, promoted significant pain relief and faster return of intestinal function, reduced consumption of the volatile anesthetic and opioid, and attenuated the production of interleukins 1RA (receptor antagonist), 6, and 8 (IL-1RA, IL-6, and IL-8) for 72 hours after conventional colectomy¹⁴. Similarly, the analgesic profile of lidocaine was clear in patients undergoing videolaparoscopic colectomy ⁴¹.

On the other hand, intravenous bolus of lidocaine, $1.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, and infusion of $1.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ for up to 60 minutes after skin closure did not produced any increase in analgesia or functional recovery and it did not increase the threshold of tactile pain and pressure after total hip arthroplasty ⁵².

CONCLUSION

Studies have demonstrated that intravenous lidocaine can promote analgesia in surgical procedures, representing another alternative for the treatment of acute pain, especially in patients who cannot undergo spinal anesthesia or those who refuse it. Further controlled studies with different surgical procedures could bring more information on this analgesic modality.

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 Anesthesiol 2010;60(3): 325-333] ©Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

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 do 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 hipercarbia 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 ácida ²⁴.

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 glicínica e bloqueio de receptores NMDA, redução de substância P ²⁹. 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 evocada ³⁰, 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 medular ³², reduz a atividade de neurônios medulares e diminui a despolarização pós-sináptica mediada por receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e neurocinina ²⁹. Pode reduzir a atividade do glutamato no corno dorsal da medula espinal, e seu efeito é maior para um subgrupo de neurônios da medula espinhal ³⁰. 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 lidocaína ²⁹. A ação é relacionada com supressão de descarga ectópica, causada por alteração de canais de sódio ²⁹.

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 alodinia 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 despolarizados ³⁵.

A lidocaína parece não ser tão eficaz em dor nociceptiva ³³. O efeito parece ser dependente da dose, e àquela a 5 mg.kg^{-1} , 30 minutos foi considerada a de resposta mais consistente ³⁵. Em outro estudo não houve correlação entre concentração plasmática máxima e alívio máximo da dor ²⁹.

A lidocaína venosa não deve ser usada em pacientes com disritmia, insuficiência cardíaca, coronariopatia, Adams-Stokes ou bloqueio cardíaco ²⁹, devendo ser usada com cautela em pacientes com insuficiência hepática, bradicardia sinusal e bloqueio incompleto de ramo ²⁹.

Os efeitos colaterais mais comuns geralmente são leves e relacionados com o SNC ²⁹. 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 definida ⁴⁴, provavelmente porque os padrões de sensibilização central e periférica são diferentes entre os vários tipos e locais de cirurgia ⁴⁰.

A lidocaína por via venosa tem propriedades analgésicas ³⁹, anti-hiperalgésicas ^{31,38,39} e anti-inflamatórias ¹⁵, 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 intraoperatório ³⁹ 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 ambos ⁴¹.

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 dias ⁴⁶.

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 inflamados ⁴⁵, 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 voltagem-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 tátil 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, Penalosa 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-1β 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 Anestesiol*, 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. McClean 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 hyperalgesia, 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.