



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

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



ARTIGO CIENTÍFICO

Lidocaína intravenosa no tratamento da dor pós-mastectomia: ensaio clínico aleatório encoberto placebo controlado



Tania Cursino de Menezes Couceiro^{a,*}, Luciana Cavalcanti Lima^{a,b},
Léa Menezes Couceiro Burle^a e Marcelo Moraes Valença^c

^a Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

^b Faculdade Pernambucana de Saúde (FBS), Recife, PE, Brasil

^c Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

Recebido em 28 de abril de 2014; aceito em 19 de maio de 2014

Disponível na Internet em 12 de dezembro de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Dor pós-operatória;
Tratamento;
Anestésico local;
Dor;
Lidocaína intravenosa

Resumo

Justificativa e objetivo: O tratamento da dor pós-operatória em mastectomia continua sendo um grande desafio apesar da abordagem multimodal. O objetivo deste estudo foi investigar o efeito analgésico da lidocaína intravenosa em pacientes submetidas a mastectomia, como também, o consumo de opioide pós-operatório.

Métodos: Após aprovação pelo comitê de ética e pesquisa em seres humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira em Recife - Pernambuco foi realizado ensaio clínico aleatório encoberto placebo controlado com lidocaína intravenosa na dose de 3 mg/kg infundida em uma hora, em 45 mulheres submetidas a mastectomia sob anestesia geral. Excluída uma paciente do grupo placebo.

Resultados: Os grupos foram semelhantes quanto à idade, índice de massa corpórea, tipo de intervenção cirúrgica e necessidade de opioide no pós-operatório. Solicitaram opioide 2/22 pacientes nos grupos da lidocaína e 3/22 placebo ($p=0,50$). Identificada a dor ao despertar em 4/22 no grupo lidocaína e 5/22 ($p=0,50$) no grupo placebo; na sala de recuperação pós-anestésica em 14/22 e 12/22 ($p=0,37$) nos grupos lidocaína e placebo respectivamente. Ao avaliar a dor 24 horas após o procedimento cirúrgico 3/22 e 2/22 ($p=0,50$) das pacientes relataram dor em ambos os grupos respectivamente.

* Autor para correspondência.

E-mails: taniacouceiro@yahoo.com.br, taniacursinomcouceiro@gmail.com (T.C.d.M. Couceiro).

KEYWORDS

Postoperative pain;
Treatment;
Local anesthetic;
Pain;
Intravenous lidocaine

Conclusão: A lidocaína intravenosa na dose de 3mg/kg administrada em um período de uma hora no transoperatório de mastectomia não promoveu analgesia adicional em relação ao grupo placebo nas primeiras 24 horas e não diminuiu o consumo de opioide. Contudo, um efeito benéfico da lidocaína intravenosa em pacientes selecionadas e/ou em outros regimes terapêuticos não pode ser descartado.

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

Intravenous lidocaine for post-mastectomy pain treatment: randomized, blind, placebo controlled clinical trial
Abstract

Background and objective: Postoperative pain treatment in mastectomy remains a major challenge despite the multimodal approach. The aim of this study was to investigate the analgesic effect of intravenous lidocaine in patients undergoing mastectomy, as well as the postoperative consumption of opioids.

Methods: After approval by the Human Research Ethics Committee of the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira in Recife, Pernambuco, a randomized, blind, controlled trial was conducted with intravenous lidocaine at a dose of 3 mg/kg infused over one hour in 45 women undergoing mastectomy under general anesthesia. One patient from placebo group was

Results: Groups were similar in age, body mass index, type of surgery, and postoperative need for opioids. Two of 22 patients in lidocaine group and three of 22 patients in placebo group requested opioid ($p=0.50$). Pain on awakening was identified in 4/22 of lidocaine group and 5/22 of placebo group ($p=0.50$); in the post-anesthetic recovery room in 14/22 and 12/22 ($p=0.37$) of lidocaine and placebo groups, respectively. Pain evaluation 24 hours after surgery showed that 2/22 and 3/22 patients ($p=0.50$) of lidocaine and placebo groups, respectively, complained of pain.

Conclusion: Intravenous lidocaine at a dose of 3 mg/kg administered over a period of an hour during mastectomy did not promote additional analgesia compared to placebo in the first 24 hours, and has not decreased opioid consumption. However, a beneficial effect of intravenous lidocaine in selected and/or other therapeutic regimens patients can not be ruled out.

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

Introdução

A dor pós-operatória continua sendo inadequadamente tratada apesar de sua previsibilidade, dos avanços das diversas técnicas analgésicas e fármacos disponíveis para o seu controle.¹ Alguns autores relatam que, independentemente do tipo de procedimento cirúrgico, a dor pós-operatória está presente e com intensidade variável.²⁻⁴ A dor pós-operatória em cirurgias para tratamento de câncer de mama tem frequência baixa quando adequadamente tratada,⁵ no entanto, pode resultar em complicações cardiovasculares e respiratórias, bem como dor pós-operatória persistente.⁶ Assim sendo, o adequado controle algico é de suma importância na prática clínica.

Neste contexto, a abordagem multimodal da dor pós-operatória deve ser considerada, tendo em vista os resultados analgésicos obtidos com cada fármaco em particular e a menor ocorrência de efeitos adversos.^{6,7}

Com o objetivo de proporcionar analgesia pós-operatória, a lidocaína intravenosa tem sido utilizada no intra e no

pós-operatório como parte da abordagem multimodal,⁸ com efeito analgésico comprovado no pós-operatório de cirurgias abdominais⁹ e pélvicas, como colectomias¹⁰ e prostatectomias,¹¹ respectivamente.

Além da ação analgésica, os anestésicos locais apresentam ação anti-inflamatória,¹¹ justificando assim o emprego da lidocaína intravenosa para modular a resposta inflamatória decorrente da dor pós-operatória.¹² Outros benefícios são a diminuição: da necessidade de opioide no pós-operatório,^{8,10} das complicações como náuseas e vômitos, e da intensidade da dor nas primeiras 24 horas.¹⁰

Estudos de metanálise^{9,13} apresentam resultados conflitantes a respeito do efeito analgésico da lidocaína na dor pós-operatória, deixando clara a necessidade de elucidar o real valor da lidocaína intravenosa no alívio da dor pós-operatória em pacientes submetidas à mastectomia. O objetivo deste estudo foi investigar o efeito analgésico da lidocaína intravenosa nas primeiras 24 horas em mulheres submetidas à mastectomia, bem como, avaliar o consumo de opioide no pós-operatório.

Métodos

Após aprovação do comitê de ética e pesquisa em seres humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) sob o número 2026 CAAE 0202009917210 e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido foi realizado um ensaio clínico aleatório, encoberto, placebo controlado, no período de julho de 2011 a agosto de 2012, no IMIP, Recife, Pernambuco, Brasil.

Foram incluídas no estudo mulheres com idade entre 18 e 75 anos, submetidas à mastectomia, para tratamento de câncer mamário. Os critérios de exclusão foram: pacientes com contraindicação relativa ou absoluta ao uso da lidocaína (alérgicas aos anestésicos locais, alteração da condução atrioventricular, epilepsia não controlada, porfiria e portadores de hipertermia maligna), em uso de antidepressivos e/ou anticonvulsivantes, portadoras de arritmia cardíaca e de qualquer tipo de doença reumática, pacientes com metástases à distância ou na mama contralateral, as que não entendessem a escala numérica (EN) de avaliação da dor e/ou as que tenham feito uso de opióides nas últimas 24 horas.

Foram coletados dados em questionário padronizado para caracterização da amostra. Dentre eles: idade, IMC, tipo de operação, tratamento adjuvante e história pregressa de dor, como cefaleia e dor na mama a ser operada. As variáveis pesquisadas foram: presença e a intensidade da dor nas 24 horas do pós-operatório em três diferentes momentos (M1 = ao despertar da anestesia, M2 = uma hora após a admissão na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) e M3 = 24 horas após o término do procedimento cirúrgico) e a necessidade de opioide no pós-operatório. A dor foi avaliada em repouso utilizando-se a EN, que quantifica a dor em uma escala de 0 a 10, sendo que 0 (zero) correspondia a ausência de dor e 10 (dez) à intensidade máxima. Para a análise, a intensidade da dor foi categorizada em: sem dor (0), dor leve (1-3), dor moderada (4-7), dor forte (7-9) e dor muito forte (10).

As pacientes foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos: grupo lidocaína ou grupo placebo, na razão de 1:1, por meio de sorteio em blocos de quatro pacientes, pois, na hipótese de ocorrer suspensão ou descontinuação do estudo, o número de pacientes permaneceria semelhante nos dois grupos. Para assegurar que o estudo fosse encoberto, os frascos ampola da lidocaína e placebo foram confeccionados em frascos semelhantes e numerados sequencialmente. Todas as pacientes foram submetidas à anestesia geral com fentanil 5 µg/Kg; propofol 1,0 mg/Kg; rocurônio 0,3 mg/Kg e manutenção com sevoflurano a 1,5% em uma fração inspirada de oxigênio de 50%. Não foi administrada dose em *bolus* da lidocaína e, após a incisão cirúrgica foi iniciada a infusão de 100 mL de solução fisiológica contendo a dose total de lidocaína (3 mg/Kg) ou do placebo, com duração de uma hora.

Todas as pacientes receberam para profilaxia da dor pós-operatória: dipirona 2g e cetoprofeno 100mg por via intravenosa no transoperatório. A parede torácica foi infiltrada com uma solução contendo bupivacaína 0,025% e adrenalina 1:400.000, obedecendo a conduta do Serviço de Mastologia. Para a analgesia pós-operatória foi prescrita dipirona 1g a cada 6 horas. Em caso de dor, a codeína 30mg associada a paracetamol 200mg estavam prescritos e

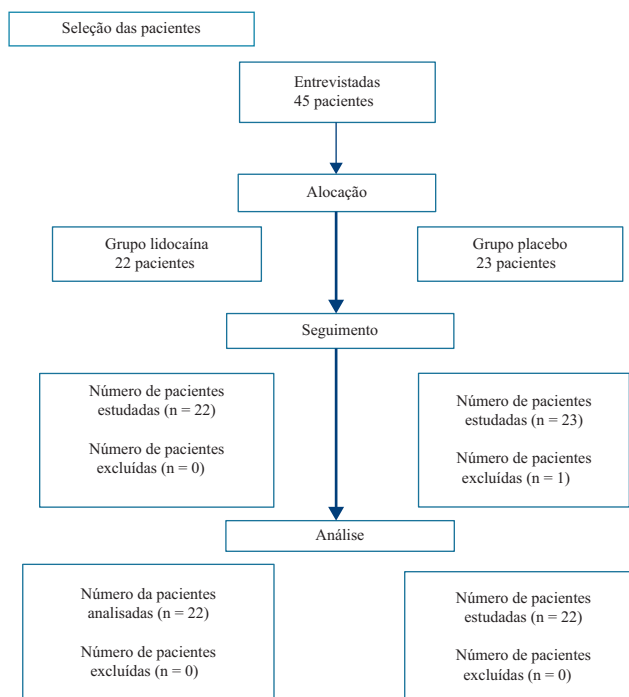


Figura 1 Fluxograma CONSORT. n, número de pacientes.

seriam administrados de acordo com a solicitação das pacientes.

O cálculo da amostra foi baseado no pressuposto de um erro alfa de 5%, um erro beta de 10% e poder de 90% e considerando que o grupo da lidocaína teria uma redução de 70% no uso de opioide, enquanto o grupo placebo sofreria uma redução de 30%.¹³ Foi prevista uma perda de 10% resultando em 44 sujeitos subdivididos em dois grupos de 22 pacientes em cada grupo.

Para análise dos dados foi utilizado o programa EPI-INFO™ versão 3.5.1 para Windows™. Os dados foram descritos na forma de distribuição de frequência absoluta e relativa e apresentados em tabelas. As variáveis numéricas foram representadas pelas medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio padrão e amplitude de variação). O teste qui-quadrado, com aplicação de correção de Yates e o teste exato de Fisher foram utilizados para verificar a existência de associação entre as variáveis categóricas. Foi considerado significativo um valor de $p < 0,05$.

Resultados

Na figura 1 se encontra o fluxograma da pesquisa.

Foram avaliadas 44 pacientes submetidas à mastectomia sendo 22 pacientes do grupo da lidocaína e 22 do grupo placebo. Foi excluída uma paciente do grupo placebo que apesar de demonstrar ter entendido a maneira de avaliar a dor com utilização da escala preconizada (EN) e, portanto ter sido incluída no estudo, na avaliação da dor pós-operatória a referida paciente não conseguiu quantificar a dor por meio da EN. Os grupos foram similares quanto à idade, índice da massa corpórea, tratamento adjuvante com quimioterapia antes da mastectomia e história prévia de dor (tabela 1). No que se refere ao tipo de operação, em

Tabela 1 Caracterização da amostra de acordo com os grupos

Característica	Lidocaína	Placebo	p
Idade (anos) ^a	52,4 ± 12,4	47,0 ± 11,0	0,10 ^b
IMC ^a	28,1 ± 8,1	28,2 ± 3,9	0,89 ^b
QT prévia	11/22 (50%)	10/22 (45,4%)	0,38 ^c
Dor de cabeça	6/22 (30%)	9/22 (40,9%)	0,34 ^c
Dor na mama	10/22 (45,5%)	8/22 (36,3%)	0,37 ^c
Mastectomia à Maden	17/22 (77,2%)	17/22 (77,2%)	-

QT, quimioterapia; IMC, índice de massa corpórea.

^a média ± desvio padrão.

^b Teste qui-quadrado.

^c Aplicação de correção de Yates e o teste exato de Fisher.

ambos os grupos dois terços das pacientes foram submetidas à mastectomia à Maden e as demais a mastectomia com retirada de linfonodo sentinela (tabela 1).

Quando se analisou a dor pós-operatória em repouso, não houve diferença entre os grupos em nenhum dos momentos estudados: ao despertar da anestesia (M1), uma hora após a admissão na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) (M2) e 24 horas após o término do procedimento cirúrgico (M3) (tabela 2).

Ao se avaliar o consumo de opioide nas primeiras 24 horas pós-operatórias, observou-se que este foi semelhante no grupo da lidocaína e no placebo (tabela 2).

Discussão

Esse estudo demonstrou que a administração de lidocaína intravenosa no intraoperatório na dose de 3 mg/kg/1h não foi superior ao placebo na analgesia pós-operatória em pacientes submetidas a mastectomia.

Outros autores demonstram¹⁰ benefício com o uso da lidocaína intravenosa no alívio da dor pós-operatória. Em pacientes submetidos à colectomia laparoscópica ao utilizar uma dose inicial de 1,5 mg/kg seguida de infusão contínua de 2,0 mg/kg, que se prolongou por 24 horas de pós-operatório os autores encontraram melhora da analgesia.

Enquanto que, De Oliveira et al.¹⁴ avaliando a dor em mulheres submetidas a cirurgias laparoscópicas em regime ambulatorial que receberam a lidocaína na dose de 1,5 mg/kg, 20 minutos antes da incisão cirúrgica, seguida de uma infusão de 2 mg/kg/h até o final do procedimento cirúrgico, observam alívio da dor no grupo da lidocaína.

O benefício da lidocaína evidenciado por esses autores pode estar relacionado aos regimes distintos de infusão que foram utilizados. A infusão da lidocaína por 24 horas no pós-operatório pode ter resultado em supressão da sensibilização central¹⁵ e, desta forma contribuído para a obtenção do efeito analgésico positivo quando comparado com o nosso estudo. A utilização de *bolus* antes do início da cirurgia pode nos levar a pensar que a administração da lidocaína antes da incisão cirúrgica pode promover melhores

resultados no que concerne à dor pós-operatória, por diminuir a liberação de substâncias inflamatórias.

Em relação à dose, em recente estudo¹⁶ utilizando a lidocaína intravenosa em pacientes submetidas à mastectomia, os autores avaliaram 36 pacientes subdivididas em dois grupos, sendo 19 mulheres no grupo placebo e 17 no grupo lidocaína. A lidocaína foi administrada na dose de 1,5 mg/kg, antes da incisão cirúrgica, seguida da mesma dose a cada hora e que perdurou até 60 minutos após o fechamento da incisão cirúrgica. A conduta no perioperatório para profilaxia da dor pós-operatória foi o cetorolaco 30 mg em dose única. Os autores observaram que a lidocaína foi capaz de oferecer analgesia superior ao placebo apenas na quarta hora de pós-operatório. Esses autores¹⁶ encontram uma diminuição na hiperalgesia central e diminuição na incidência e gravidade da dor pós-operatória persistente no grupo da lidocaína.

Na presente pesquisa, a ausência de efeito analgésico adicional no pós-operatório imediato (nas primeiras 4 horas do pós-operatório) no grupo da lidocaína pode ter sido mascarada pela eficiência da profilaxia da dor pós-operatória preconizada. Pois, foi sistematizado a administração de cetoprofeno 100 mg e dipirona 2 g seguidas de dipirona 1 g a cada 6 horas por 24 horas. Associada a esses fármacos foi realizada, em todas as pacientes, infiltração da parede torácica ipsilateral a mastectomia com anestésico local e vasoconstritor.

Não há consenso atualmente sobre qual o melhor método de administração da lidocaína. Vários regimes de infusão têm sido empregados: durante a cirurgia exclusivamente,⁸ no intraoperatório a continuar por mais uma hora¹⁶ ou 24 horas¹⁰ e até mesmo como analgesia controlada pelo paciente.¹⁷ No entanto, na nossa pesquisa, a escolha em administrar a lidocaína por um período de uma hora sem a utilização de uma dose inicial (*bolus*), baseou-se no relato de outro estudo da autoria desta pesquisadora,¹⁸ que mostrou benefício ao utilizar a lidocaína intravenosa em um período curto e também porque o procedimento cirúrgico na instituição tem duração média habitual de uma hora.

A opção da dose de 3 mg/kg baseou-se nos resultados analgésicos obtidos por doses terapêuticas empregadas na prática clínica (2-5 mg/mL), doses essas que alcançam níveis séricos de 2 µg/mL. Como os efeitos adversos leves se iniciam com níveis séricos superiores a 3 µg/mL, esta dose resulta em uma janela de segurança farmacológica para o uso da lidocaína intravenosa.^{19,20}

Portanto, torna-se necessária a realização de estudos que preconizem o início da infusão de LI em relação ao momento da incisão cirúrgica, a duração da infusão no pós-operatório e a dose total da lidocaína intravenosa a ser administrada, para que se defina o seu real papel na analgesia pós-operatória em mulheres que se submetem a mastectomia.

Contudo, a não observação de vantagens analgésicas nas pacientes submetidas a mastectomia pode estar mais relacionada ao tipo de dor resultante deste procedimento cirúrgico do que propriamente ao regime de infusão utilizado, uma vez que a dor decorrente das colecistectomias laparoscópicas tem origem visceral, enquanto que a dor pós-mastectomia tem origem somática. Por outro lado, também, deve ser considerado que a intensidade da dor-pós-operatória nesse procedimento cirúrgico varia entre leve

Tabela 2 Ocorrência e intensidade da dor em três momentos distintos e necessidade de opioide em 24 horas de pós-operatório

Dor pós-operatória	Lidocaína		Placebo		p
	n	%	n	%	
Ao despertar	4/22	18,1	5/22	22,7	0,50
1ª hora do PO (SRPA)	14/22	63,6	12/22	63,4	0,37
24ª hora do PO	11/22	50,0	12/22	54,5	0,50
	Dor no período de 24 horas				
Leve a moderada	20/22	90,9	19/22	86,3	0,50
Forte a muito forte 24 horas	2/22	9,09	3/22	13,6	
	Uso de opioide no pós-operatório				
Opioide 24 horas	3/22	13,6	2/22	9,0	0,50

n, amostra; Opioide 24h, necessidade de opioide nas primeiras 24 horas de pós-operatório; SRPA, sala de recuperação pós-anestésica; PO, pós-operatório.

e moderada e a utilização de analgésicos simples como a dipirona associada a anti-inflamatórios resulta em analgesia adequada.

No presente estudo, a necessidade de opioides foi igual em ambos os grupos. Esses dados são semelhantes aos relatados por outros autores que avaliaram o consumo de opioide em mulheres submetidas à mastectomia.¹⁶ Esse resultado difere de estudos realizados em pacientes submetidos a cirurgias laparoscópicas em regime ambulatorial,¹⁴ colectomias laparoscópicas,¹⁰ e colecistectomias,²¹ onde os autores encontraram uma diminuição em torno de 50% do consumo de opioide nas primeiras 24 horas.

Estudo realizado em seres humanos²² demonstra haver uma ação excitatória do anestésico local na musculatura lisa do intestino e, conseqüentemente, diminuição da distensão colônica e do desconforto pós-operatório. Essa ação justifica a capacidade da lidocaína em aliviar a dor visceral como foi demonstrado em modelos animais,^{23,24} e comprovada a partir dos resultados relatados em cirurgias abdominais.

Essa resposta analgésica positiva em cirurgias abdominais provavelmente pode ser explicada pela ação inibitória da lidocaína intravenosa nos reflexos visceromotores secundários a distensão do cólon e reto, o que contribui para alívio da dor visceral.^{9,10,13} É importante ressaltar que nas dores decorrentes de artroplastia de quadril²⁵ e de mastectomia¹⁶ a lidocaína intravenosa não promoveu analgesia, provavelmente por se tratar de procedimentos cirúrgicos que resultam em dor somática, que sofre menor inibição pela lidocaína.²⁶

Esse achado contribui para enfatizar a hipótese de que a lidocaína intravenosa tem efeito analgésico preferencial nas dores viscerais^{9,10,13} e neuropáticas.^{26,27} No entanto, estudos recentes têm demonstrado que a lidocaína intravenosa tem ações analgésicas¹³ e anti-hiperálgicas^{28,29} que resultam do bloqueio periférico dos impulsos ectópicos envolvidos na nocicepção e também de sua ação nos canais de potássio, canais de cálcio e nos receptores acoplados a proteína G. Também apresenta ação anti-inflamatória,^{30,31} efeito esse, decorrente da diminuição do acúmulo de neutrófilos no local da lesão e da reduzida liberação de mediadores inflamatórios,^{29,30} essas ações justificam seu emprego na abordagem multimodal da analgesia pós-operatória.

Algumas limitações deste estudo devem ser consideradas. A dor foi pesquisada apenas no repouso. Sabe-se que a dor pode surgir ou se intensificar com o movimento

do membro do lado operado e a avaliação da dor neste momento poderia trazer informações adicionais. A dor ao movimento não foi pesquisada, porque a conduta do Serviço de Mastologia é a não movimentação do membro do lado operado nas primeiras 24 horas após o procedimento cirúrgico. Também, a avaliação do sintoma álgico foi realizada por um curto período do pós-operatório (24 horas). No entanto, Grigora et al.¹⁶ ao estudar pacientes submetidas a mastectomia não detectou diferença entre os escores de dor quando avaliou essas pacientes até o sétimo dia pós-operatório.

Em relação à dor pós-operatória persistente que ocorre após mastectomia o benefício da lidocaína já foi observado.¹⁶ No entanto, este tipo de dor não foi avaliada no estudo atual.

Portanto, tornam-se necessárias novas pesquisas para identificar a menor dose capaz de promover analgesia, «Qual o regime de infusão mais adequado?»; e por fim, conferir o valor da lidocaína no tratamento multimodal da dor pós-operatória aguda e crônica.

Desta forma, neste estudo, a lidocaína intravenosa na dose de 3 mg/kg administrada em um período de uma hora no transoperatório de mastectomia não promoveu analgesia adicional em relação ao grupo placebo nas primeiras 24 horas e não diminuiu o consumo de opioide. Contudo, um efeito benéfico da lidocaína intravenosa em pacientes selecionadas e/ou em outros regimes terapêuticos não pode ser descartado.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

À Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA, pela elaboração cuidadosa e ética dos fármacos para a pesquisa (lidocaína e placebo).

Referências

1. White PF. Pain management after ambulatory surgery: Where is disconnect? *Can J Anaesth.* 2008;55:201-7.

2. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent Advances in Postoperative Pain Management. *Yale J Biol Med.* 2010;83:11–25.
3. Maier C, Nestler N, Richter H. The quality of pain management in German hospitals. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107:607–14.
4. Couceiro TCM, Valença MM, Lima LC, et al. Prevalência e influência do sexo, idade e tipo de operação na dor pós-operatória. *Rev Bras Anesthesiol.* 2009;59:314–20.
5. Couceiro TCM, Valença MM, Raposo MCF, et al. Prevalence of postmastectomy pain syndrom and associated risk factors: A cross-sectional cohort study. *Pain Manag Nur.* 2014;15:731–7.
6. Elvir-Lorenzo OL, White PF. Postoperative pain management after ambulatory surgery: role of multimodal analgesia. *Anesthesiol Clin.* 2010;28:217–24.
7. White P, Kehlet H. Improving Postoperative Pain Management What Are the Unresolved Issues? *Anesthesiol.* 2010;112:220–5.
8. Lauwick S, Kim DJ, Michelagnoli G, et al. Functional walking capacity as an outcome measure of laparoscopic prostatectomy—the effect of lidocaine infusion. *BJA.* 2009;103:213–9.
9. Sun Y, Li T, Wang N, et al. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:1183–94.
10. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiol.* 2007;106:11–8.
11. Beloel H, Mazoit JX. Effect of local anesthetics on the postoperative inflammatory response. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28:231–7.
12. Clarke C, McConachie I, Banner R. Lidocaine infusion as a rescue analgesic in the perioperative setting. *Pain Res Manag.* 2008;13:421–3.
13. Marret E, Rolin M, Beaussier M, et al. Meta-análise of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg.* 2008;95:1331–8.
14. De Oliveira GS, Fitzgerald P, Streicher LF. Systemic lidocaine to improve postoperative quality of recovery after ambulatory laparoscopic surgery. *Anesth Analg.* 2012;115:262–7.
15. Olschewsk A, Schnobel-Ehehalt R, Li Y, et al. Mexiletine and Lidocaine Suppress the Excitability of Dorsal Horn Neurons. *Anesth Analg.* 2009;109:258–64.
16. Grigoras A, Lee P, Sattar F, et al. Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *Pain.* 2012;28:567–72.
17. Cepeda MS, Delgado M, Ponce M, et al. Equivalent outcomes during postoperative patients-controlled intravenous analgesia with lidocaine plus morphine versus morphine alone. *Anesth Analg.* 1996;83:102–6.
18. Couceiro TCM, Valença MM. Lidocaína endovenosa no tratamento da síndrome SUNCT secundária a tumor de hipófise. Seguimento de uma paciente por um período de quatro anos. *Relato de caso Rev Dor.* 2013;14:320–2.
19. Lauretti GR. Mecanismos envolvidos na analgesia da lidocaína venosa. *Rev Bras Anesthesiol.* 2008;58:280–6.
20. Oliveira CMB, Issy AM, Sakata RK. Lidocaína por via venosa intra-operatória. *Rev Bras Anesthesiol.* 2010;60:325–33.
21. Saadawy IM, Kaki AM, Ab El Latif AA, et al. Lidocaine vs. Magnesium: effect on analgesia after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54:549–56.
22. McKay A, Gottschalk A, Ploppa A, et al. Systemic lidocaine decreased the perioperative opioid analgesic requirements but failed to reduce discharge time after ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 2009;109:1805–8.
23. Maggi CA, Manzini S, Meli A. contribution of neurogenic and myogenic factors in the response of rat proximal colon to distention. *Am J Physiol.* 1987;252. G447-57.
24. Ness TJ. Intravenous lidocaine inhibits visceral nociceptive reflexes and spinal neurons in the rat. *Anesthesiol.* 2000;92:1685–91.
25. 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. *Anesthesiol.* 2008;109:118–23.
26. Kastrup J, Bach FW, Petersen P, et al. Lidocaine treatment of painful diabetic neuropathy and endogenous opioid peptides in plasma. *Clin J Pain.* 1989;5:239–44.
27. Tremont-Lukats IW, Hutson PR, Backonja MM. A randomized, double-masked, placebo-controlled pilot trial of extended IV lidocaine infusion for relief of ongoing neuropathic pain. *Clin J Pain.* 2006;22:266–71.
28. Nasser R, Yadla S, Maltenfort MG, et al. Complications in spine surgery. *J Neurosurg Spine.* 2010;13:144–57.
29. Mitchell SJ, Pellett O, Gorman DF. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:1117–24.
30. Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, et al. Randomized, double-blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery. *Stroke.* 2009;40:880–7.
31. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: A new therapeutic indication? *Anesthesiol.* 2000;93:858–75.