

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**EFEITO DA LIDOCAÍNA ENDOVENOSA  
PERIOPERATÓRIA SOBRE A ANALGESIA E A  
CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE CITOCINAS:  
estudo randomizado e duplo-cego**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Michele Purper Ortiz**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2014**

**EFEITO DA LIDOCAÍNA ENDOVENOSA PERIOPERATÓRIA  
SOBRE A ANALGESIA E A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE  
CITOCINAS: estudo randomizado e duplo-cego**

**Michele Purper Ortiz**

Dissertação apresentada no Curso de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, Área de Concentração em Promoção e Tecnologia em Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Mestre em Ciências da Saúde**

**Orientadora: Prof. Dra. Miriam S. Menezes**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2014**

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Purper Ortiz, Michele

Efeito da Lidocaína Perioperatória sobre a Analgesia e a Concentração Sérica de Citocinas: estudo randomizado / Michele Purper Ortiz.-2014.

72 p.; 30cm

Orientador: Miriam Seligman Menezes

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2014

1. Lidocaína endovenosa 2. Dor pós-operatória 3. Citocinas I. Seligman Menezes, Miriam II. Título.

---

© 2014

Todos os direitos autorais reservados a Michele Purper Ortiz. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

E-mail: mixortiz@hotmail.com

---

**Universidade Federal de Santa Maria  
Centro de Ciência da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
aprova a Dissertação de Mestrado

**EFEITO DA LIDOCAÍNA ENDOVENOSA PERIOPERATÓRIA SOBRE  
A ANALGESIA E A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE CITOCINAS:  
estudo randomizado e duplo-cego**

elaborada por  
**Michele Purper Ortiz**

como requisito parcial para a obtenção do grau de  
**Mestre em Ciências da Saúde**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

**Miriam Seligman Menezes, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. (UFSM)**  
(Presidente/Orientadora)

---

**Rioko Sakata, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. (UNIFESP)**

---

**Maria Celoni Godoy, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. (UFSM)**

Santa Maria, 16 de dezembro de 2014.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela saúde, inspiração e força frente aos obstáculos;

À Universidade Federal de Santa Maria, que, através do Hospital Universitário de Santa Maria e de seus docentes me possibilitou a graduação, a especialização e, agora, a pós-graduação;

À minha orientadora Miriam Seligman de Menezes, sempre incansável em tirar dúvidas, em dar sugestões, em incentivar;

Ao Dr. Wilson Spiandorello, pelos ensinamentos em estatística;

À professora Angela, pela ajuda e pelas orientações;

Aos acadêmicos João Pedro, Rafael e Rochelle, pela dedicação e disposição a ajudar;

Aos colegas e preceptores da Residência Médica, por entenderem minhas ausências;

A toda a equipe cirúrgica, especialmente ao médico residente Rafael Kwiatkowski e à enfermeira Naura Coutinho, pelo esforço para que este trabalho fosse levado adiante;

Aos funcionários do Bloco Cirúrgico do HUSM, pelo interesse em ajudar sempre que possível;

À minha família, pelo apoio e carinho nos momentos de cansaço;

Ao meu namorado Eduardo, pela paciência e amor incondicionais;

E a todos que, de alguma forma, contribuíram para que eu alcançasse este objetivo!

A Dor

Tem um elemento de Vazio -  
Não se consegue lembrar  
De quando começou - ou se houve  
Um tempo em que não existiu -

Não tem Futuro - para lá de si própria  
O seu Infinito contém  
O seu Passado - iluminado para aperceber  
Novas Épocas - de Dor.

Emily Dickinson, in "*Poemas e Cartas*"

## RESUMO

Dissertação de Mestrado  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
Universidade Federal de Santa Maria

### **EFEITO DA LIDOCAÍNA ENDOVENOSA PERIOPERATÓRIA SOBRE A ANALGESIA E A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE CITOCINAS: estudo randomizado e duplo-cego**

AUTORA: MICHELE P. ORTIZ  
ORIENTADORA: MIRIAM S. MENEZES

Local e Data da Defesa: Santa Maria, 16 de dezembro de 2014.

A dor pós-operatória ainda ocorre em mais de 50% dos procedimentos cirúrgicos. Sabe-se que o tratamento inadequado da mesma pode piorar o desfecho dos pacientes, seja através de uma resposta sistêmica exacerbada ao estresse cirúrgico, do aumento da incidência de eventos cardiológicos isquêmicos ou mesmo do desenvolvimento de dor crônica. Novas estratégias de analgesia multimodal têm sido utilizadas, baseadas no uso de diferentes fármacos, por diferentes vias de administração e em períodos distintos, tentando reduzir as doses de opioides, e, conseqüentemente, seus efeitos adversos. Neste contexto, a infusão contínua de lidocaína intravenosa no período perioperatório tem se mostrado promissora. O objetivo principal desse estudo foi comparar o grau de analgesia pós-operatória em pacientes submetidos a colecistectomias laparoscópicas, sob anestesia geral, que receberam lidocaína intravenosa em relação a um grupo controle. Comparou-se, também, o consumo de opioide, o tempo de íleo paralítico, o tempo de alta hospitalar e os níveis de interleucinas 1, 6, 10, fator de necrose tumoral e interferon gama. Foram selecionados 44 pacientes submetidos a colecistectomias videolaparoscópicas, que foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos. O primeiro recebeu lidocaína endovenosa, com bolus inicial de  $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ , seguido da infusão contínua de  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$  durante o período transoperatório até uma hora após o término do procedimento. O segundo grupo recebeu solução fisiológica, intravenosa, nas mesmas taxas de infusão, em, durante o mesmo período de tempo. A intervenção foi realizada de maneira duplo-cega. No pós-operatório, ambos os grupos receberam dipirona e utilizaram analgesia controlada pelo paciente (PCA) com morfina. A dor foi avaliada através da Escala Numérica Visual (ENV) em repouso e ao tossir na 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup>, 12<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> hora após o término da cirurgia. Amostras de sangue para dosagem de citocinas foram coletadas no final do procedimento e vinte e quatro horas após. A dose de morfina utilizada, o tempo para passagem de flatos e o tempo de alta hospitalar também foram registrados e comparados. Os grupos se distribuíram igualmente referente ao sexo ( $p = 0,2$ ), idade ( $p = 0,5$ ), peso ( $p = 0,08$ ) e tempo de cirurgia ( $p = 0,6$ ). Não foram observadas diferenças na intensidade da dor pós-operatória entre os grupos tanto em repouso ( $p = 0,76$ ) quanto ao tossir ( $p = 0,31$ ), na dose total de morfina ( $p = 0,9$ ) e nos tempos de íleo paralítico ( $p = 0,5$ ) e de alta hospitalar ( $p = 0,9$ ). Os marcadores inflamatórios avaliados, IL-1 ( $p = 0,02$ ), IL-6 ( $p < 0,01$ ), IFN  $\gamma$  ( $p < 0,01$ ) e FNT  $\alpha$  ( $p < 0,01$ ), apresentaram redução significativa de seus níveis séricos no grupo lidocaína, com exceção da IL-10 ( $p = 0,01$ ), que, por apresentar efeito anti-inflamatório, teve sua concentração aumentada. Assim, a lidocaína endovenosa perioperatória em colecistectomias laparoscópicas não foi capaz de reduzir a dor pós-operatória, o consumo de opioides, o tempo de íleo paralítico e o tempo de alta hospitalar. Entretanto, seus efeitos anti-inflamatórios foram evidenciados pelas alterações séricas significativas das citocinas estudadas.

**Palavras-chave:** Lidocaína endovenosa. Dor pós-operatória. Citocinas.

## ABSTRACT

Master Course Dissertation  
Post-Graduation Program in Health Sciences  
Universidade Federal de Santa Maria

### EFFECT OF ENDOVENOUS LIDOCAINE ON ANALGESIA AND SERUM CYTOKINES CONCENTRATION: randomized and double-blind trial

AUTHOR: MICHELE P. ORTIZ  
ADVISER: MIRIAM S. MENEZES

Defense Place and Date: Santa Maria, December 16, 2014.

Postoperative pain still occurs in more than 50% of surgical procedures. It's known that inappropriate treatment of postoperative pain can worsen patient's outcome, either for increasing systemic surgical stress response, increasing cardiologic events, or even by the development of chronic pain. New multimodal analgesia strategies have been employed, based on the use of different drugs, by different administration methods and at different times, trying to reduce the amount of opioids and, consequently, their side effects. In this setting, continuous intravenous lidocaine used during perioperative period has shown to be promising. This trial aimed to compare postoperative analgesia in patients who underwent laparoscopic cholecystectomies, under general anesthesia, and received endovenous lidocaine in comparison to a control group. Opioid consumption, time of ileus, time to discharge and levels of interleukin 1, 6, 10, tumoral necrosis factor and interferon gamma were also compared. Forty-four patients undergoing laparoscopic cholecystectomies were randomly allocated in two groups. The first one received endovenous lidocaine bolus of  $1.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  followed by continuous infusion of  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$  during intraoperative period until one hour after the end of the procedure. The second one received saline, intravenously, at the same infusion rate ( $\text{ml.h}^{-1}$ ), during the same period. It was a double-blind intervention. In the postoperative period, both groups received dipyrrone and morphine patient controlled analgesia (PCA). Pain was assessed by VNS (Visual Numeric Scale), both at rest and when coughing at the 1st, 2nd, 4th, 12th and 24th hour after the end of the surgery. Blood samples for cytokines measurement were taken at the end of procedure and 24 hours later. The total morphine PCA demand, the time for the first flatus and the length of hospital stay were also recorded and compared. Groups were similar relating to gender ( $p = 0,2$ ), age ( $p = 0,5$ ), weight ( $p = 0,08$ ) and length of surgery ( $p = 0,6$ ). No differences were observed regarding the intensity of postoperative pain between the groups, either at rest ( $p = 0,76$ ) or when coughing ( $p = 0,31$ ), in morphine consumption ( $p = 0,9$ ) and in the duration of ileus ( $p = 0,5$ ) or length of hospital stay ( $p = 0,9$ ). The inflammatory markers, IL-1 ( $p = 0,02$ ), IL-6 ( $p < 0,01$ ),  $\gamma$  IFN ( $p < 0,01$ ) and  $\alpha$  TNF ( $p < 0,01$ ), showed significant reduction in lidocaine group against placebo group, except IL-10 ( $p = 0,01$ ), that, because of its anti-inflammatory effects, increased its concentration. Thus, intravenous lidocaine in the perioperative period of laparoscopic cholecystectomies was not able to reduce postoperative pain, opioid consumption, and duration of ileus or length of hospital stay. However, its anti-inflammatory effect was evidenced by the significant changes in the studied cytokines.

**Keywords:** Endovenous lidocaine. Postoperative pain. Cytokines.



## LISTA DE SIGLAS

ASA:	American Society of Anesthesiology
ATP:	Trifosfato de Adenosina
BIS:	Índice Bispectral
CD11b:	Cluster of Differentiation Molecule 11b
CEP:	Comitê de Ética em Pesquisa
ELISA:	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
ENV:	Escala Numérica Visual
EVA:	Escala Visual Analógica
FNT $\alpha$ :	Fator de Necrose Tumoral Alfa
GABA:	Ácido Gama- aminobutírico
INF $\gamma$ :	Interferon Gama
IL-1:	Interleucina 1/ Interleukin 1
IL-1ra:	Antagonista do Receptor de IL-1
IL-2:	Interleucina 2
IL-6:	Interleucina 6/ Interleukin 6
IL-8:	Interleucina 8
IL-10:	Interleucina 10/ Interleukin 10
LPS:	Lipopolissacarídeo
Nav:	Canais de Sódio Voltagem-Dependente
PCA:	Patient-Controlled Analgesia/ Analgesia Controlada pelo Paciente
PDGF:	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
PGE 2:	Prostaglandina 2
RT:	Room Temperature/ Temperatura Ambiente
SNC:	Sistema Nervoso Central
SR:	Sala de Recuperação
TCLE:	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
$\alpha$ TNF:	Alfa Tumoral Necrosis Factor
UFSM:	Universidade Federal de Santa Maria
VNS:	Visual Numeric Scale

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Distribuição dos Grupos .....	42
TABELA 2 – Médias e Desvios Padrões dos Níveis de Dor em Repouso .....	43
TABELA 3 – Médias e Desvios Padrões dos Níveis de Dor ao Tossir .....	44
TABELA 4 – Diferenças das Medidas de Citocinas entre os Grupos (t24 - t0) .....	45

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Fluxograma do Estudo .....	41
<b>Figura 2</b> – Variação dos Níveis de Dor em Repouso .....	43
<b>Figura 3</b> – Variação dos Níveis de Dor ao Tossir .....	44
<b>Figura 4</b> – Gráfico de Sobrevida do Tempo para Alta Hospitalar .....	47

## **LISTA DE APÊNDICES**

<b>APÊNDICE A</b> - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	67
<b>APÊNDICE B</b> - Termo de Confidencialidade .....	70
<b>APÊNDICE C</b> - Instrumento de Coleta de Dados.....	71
<b>APÊNDICE D</b> - Modo de Preparo da Solução de Lidocaína 0,3% .....	73

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	04
<b>EPÍGRAFE</b> .....	05
<b>RESUMO</b> .....	06
<b>ABSTRACT</b> .....	07
<b>LISTA DE SIGLAS</b> .....	08
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	09
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	10
<b>LISTA DE APÊNDICES</b> .....	11
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	17
2.1 Objetivo geral .....	17
2.2 Objetivos específicos.....	17
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	18
3.1 Dor pós-operatória .....	18
3.2 Mecanismo de Ação da Lidocaína .....	19
3.3 Lidocaína endovenosa transoperatória.....	22
3.4 Dor aguda, citocinas e dor crônica.....	28
3.4.1 Fator de Necrose Tumoral Alfa (FNT $\alpha$ ).....	29
3.4.2 Interleucina 1 (IL-1) .....	30
3.4.3 Interleucina 6 (IL-6) .....	30
3.4.4 Interleucina 10 (IL-10) .....	31
3.4.5 Interferon gama (IFN $\gamma$ ) .....	31
3.5 Lidocaína: últimas evidências.....	32
<b>4 ARTIGO DE PESQUISA</b> .....	34
4.1 Resumo .....	34
4.2 Abstract.....	35
4.3 Introdução .....	36
4.4 Métodos.....	37
4.4.1 Delineamento e Considerações Éticas.....	37

4.4.2 Participantes.....	37
4.4.3 Tamanho da Amostra .....	37
4.4.4 Recrutamento.....	38
4.4.5 Randomização .....	38
4.4.6 Cegamento.....	38
4.4.7 Protocolo de anestesia.....	38
4.4.8 Procedimento cirúrgico.....	39
4.4.9 Intervenção e seguimento pós-operatório .....	39
4.4.10 Análise das interleucinas .....	40
4.4.11 Análise estatística .....	41
<b>4.5 Resultados .....</b>	<b>41</b>
4.5.1 Dor pós-operatória .....	42
4.5.2 Consumo de opioide .....	45
4.5.3 Marcadores inflamatórios .....	45
4.5.4 Tempo de íleo paralítico .....	45
4.5.5 Tempo para alta hospitalar .....	46
<b>4.6 Discussão .....</b>	<b>46</b>
<b>4.7 Conclusão .....</b>	<b>51</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>52</b>
<b>6 BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>53</b>
<b>APÊNDICE A.....</b>	<b>66</b>
<b>APÊNDICE B .....</b>	<b>69</b>
<b>APÊNDICE C .....</b>	<b>70</b>
<b>APÊNDICE D .....</b>	<b>72</b>

# 1 INTRODUÇÃO

O manejo adequado da dor pós-operatória ainda hoje é um desafio para clínicos, anesthesiologistas e cirurgiões. Demonstrou-se recentemente que 50 a 70% dos pacientes que passam por cirurgias experimentam dor moderada a intensa, indicando que, apesar do desenvolvimento de novos fármacos e da implementação de novas técnicas analgésicas, a dor pós-operatória ainda continua não sendo totalmente avaliada e tratada (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010; APFELBAUM et al, 2003; PAVLIN et al, 2002).

As consequências do tratamento inadequado da dor pós-operatória podem ser devastadoras. O aumento da incidência de eventos cardiológicos, respiratórios e o desenvolvimento de dor crônica são algumas delas. Além disso, o tratamento adequado da dor pós-operatória está relacionado a desfechos positivos a longo prazo, como redução da ocorrência de alterações cognitivas e melhor qualidade de vida (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010; GOTTSCHALK & RAJA, 2004; BEILIN et al, 2003).

Inúmeras técnicas e fármacos têm sido utilizados para esse fim. Analgésicos não opioides e opioides por via sistêmica; bloqueios regionais com anestésicos locais e adjuvantes; analgesia no neuroeixo com anestésico local, opioides e adjuvantes, vem sendo empregados, em administração multimodal, com resultados muito eficazes (BENZON, 2011).

Nenhuma técnica isolada é eficaz, ou livre de potenciais efeitos adversos e complicações. As técnicas tradicionais de analgesia comumente esbarram na impossibilidade de escalonamento da dose de determinados fármacos, seja pelo efeito teto ou pelos seus efeitos adversos. Os opioides, por exemplo, continuam sendo a base da analgesia pós-operatória. Entretanto, seu uso pode estar associado a uma incidência aumentada de complicações, como depressão respiratória, sedação, náusea e vômito, íleo e retenção urinária (WHITE, 2002). Dados recentes sugerem que o uso indiscriminado de opioides pode resultar em hiperalgesia e alodinia (JOLY et al, 2005). Por esses motivos, há uma busca constante por tratamentos adjuvantes que possam reduzir as doses de opioide e, assim, seus efeitos adversos.

Atualmente, tem-se dado atenção para a utilização de fármacos no período

perioperatório, como lidocaína, cetamina, sulfato de magnésio, entre outros, visando reduzir a necessidade de analgésicos no período pós-operatório imediato e seus efeitos adversos. Em uma metanálise recente, o sulfato de magnésio transoperatório, por exemplo, mostrou diminuir os níveis de dor e o consumo de opioides no período pós-operatório (DE OLIVEIRA et al, 2013)

Neste contexto, a lidocaína, em especial quando utilizada em infusão venosa contínua, tem se mostrando benéfica, e os primeiros estudos realizados já demonstravam sua efetividade na dor oncológica (GILBRET et al, 1951) e na dor crônica (BOAS; COVINO; SHANARIAN, 1982). A lidocaína é um anestésico local do tipo amida que possui, além das propriedades analgésicas, propriedades anti-hiperalgésicas (KOPPERT et al, 2004) e anti-inflamatórias. Estas propriedades da lidocaína são mediadas por uma variedade de mecanismos, incluindo o bloqueio de canais de sódio, inibição de receptores acoplados à proteína G (HOLLMANN & DURIEUX, 2000) e receptores NMDA (SUGIMOTO; UCHIDA; MASHIMO, 2003; NAGY & WOLF, 1996).

Inúmeros estudos publicados (KOPPERT et al 2004; KABA et al, 2007; HERROEDER et al, 2007; WU & LIU, 2009) objetivaram avaliar também o efeito analgésico da infusão perioperatória de lidocaína em relação ao consumo de analgésicos no pós-operatório imediato, ao tempo de íleo-paralítico e de alta hospitalar. Entretanto, até o momento, os resultados quanto à dor têm sido conflitantes e nenhuma recomendação pode ser feita a favor de um tratamento ou estratégia multimodal que atenda a todas essas vantagens. A demanda crescente por alta hospitalar precoce com convalescência pós-operatória mínima estimula os profissionais que manejam a dor aguda a considerarem as inúmeras opções terapêuticas disponíveis para esse fim (BRIAN, 2008).

Muito interesse tem despertado, também, o papel anti-inflamatório da lidocaína. Seus efeitos em mediadores polimorfonucleares e na liberação de radicais livres parecem ser os mais importantes (HOLLMANN & DURIEUX, 2000). Surge, então, a necessidade de medir o impacto da infusão de lidocaína nos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios, as citocinas. Estas desempenham um papel fundamental na resposta inflamatória aguda iniciada por trauma ou infecção.

As interleucinas IL-1 e 6, e o FNT  $\alpha$  têm efeitos locais e sistêmicos que limitam a injúria e a disseminação da infecção e, além disso, promovem um meio favorável à



cicatrização tecidual. Os efeitos locais incluem aumento da permeabilidade endotelial, dos fatores de adesão e das citocinas quimiotáticas, o que culmina com a migração de neutrófilos, linfócitos e monócitos para as áreas inflamadas. Febre, aumento da liberação de hormônio adrenocorticotrófico, diminuição de ferro e zinco circulantes, e produção de proteínas de fase aguda pelo fígado são alguns dos efeitos sistêmicos que podem ocorrer. Todos estes componentes fazem parte da resposta homeostática do organismo à injúria, seja ela por trauma, infecção ou cirurgia (SHEERAN & HALL, 1997).

Diante do exposto e de acordo com as últimas tendências em tratamento de dor pós-operatória, dentro das propostas multimodais, o presente trabalho visa avaliar o efeito da infusão perioperatória de lidocaína em relação à qualidade do período pós-operatório imediato em colecistectomias videolaparoscópicas.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar o efeito da lidocaína endovenosa em infusão contínua durante colecistectomias por videolaparoscopia em relação à dor pós-operatória.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar os escores de dor pela ENV nas primeiras 24h de pós-operatório.
- Avaliar o consumo de morfina.
- Medir os níveis de IL-1, IL-6, IL-10, FNT alfa e IFN gama no pós-operatório imediato dos pacientes que receberam lidocaína em relação ao grupo controle.
- Avaliar o tempo de íleo-paralítico após os procedimentos.
- Avaliar o tempo de alta hospitalar.

## 3 REVISÃO DA LITERATURA

### 3.1 Dor pós-operatória

O entendimento dos diversos efeitos agudos e crônicos da dor pós-operatória, incluindo a neurobiologia da nocicepção, é necessário para a compreensão de como o seu tratamento pode afetar o resultado dos pacientes.

O trauma cirúrgico está relacionado com uma variedade de respostas fisiopatológicas que podem ser potencializadas pelas aferências nociceptivas. A resposta neuroendócrina ao stress, mediada por citocinas inflamatórias locais e sistêmicas, resulta, em parte, da transmissão nociceptiva ao sistema nervoso central (SNC). A resposta metabólica, na realidade, é um estado hipermetabólico com consumo aumentado de oxigênio, resultando em retenção de sódio e água e elevação de ácidos graxos livres, corpos cetônicos, lactato e glicemia sérica (WU & HURLEY, 2006).

Outros órgãos e sistemas podem ser afetados pela resposta neuroendócrina ao stress. Pode haver incremento da coagulação, incluindo inibição da fibrinólise, reatividade plaquetária aumentada e maior viscosidade plasmática (ROSENFELD, 1996), imunossupressão pós-operatória (DESBOROUGH, 2000) e dificuldade de cicatrização (POMPOSELI et al, 1998).

A dor pós-operatória não controlada, primariamente via ativação do sistema nervoso simpático, pode contribuir com a morbimortalidade. A ativação simpática pode piorar isquemia e infarto do miocárdio por aumentar o consumo e diminuir a oferta de oxigênio através da vasoconstrição coronariana (WARLTIER; PAGEL; KERSTEN, 2000). Da mesma forma, uma atividade simpática aumentada pode reduzir a atividade gastrointestinal e atrasar o retorno de suas funções. Além disso, a dor pós-operatória pode ativar vários arcos-reflexos espinhais e levar a uma diminuição na função respiratória, especialmente após cirurgias torácicas e de abdome superior (FRATACCI et al, 1993).

O inadequado controle da dor pós-operatória pode resultar no desenvolvimento de dor crônica (MACRAE, 2001; PERKINS & KEHLET, 2000). Embora a causalidade dessa relação seja incerta, evidências sugerem que a mudança de dor aguda para dor crônica ocorra muito antes do que se pensava

previamente (CARR & GOUDAS, 1999).

A dor crônica é relativamente comum após certos procedimentos, incluindo amputação de membros (mais de 83%), toracotomia (mais de 67%), esternotomia (27%), cirurgias de mama (57%), e colecistectomias (56%) (KALSO et al, 2011; PERKINS & KEHLET, 2000). A intensidade da dor no período pós-operatório imediato pode ser um importante preditor do desenvolvimento de dor crônica após cirurgia torácica (KATZ et al, 1996; KALSO; PERTTUNEN; KAASINEN, 1992), herniorrafia (CALLESEN; BECH; KEHLET, 1999), cirurgias da mama (TASMUTH et al, 1997), amputação (FISHER & MELLER, 1991) e colecistectomias (PERKINS & KEHLET, 2000; BORLY et al, 1999). Além disso, o controle da dor pós-operatória pode melhorar o desfecho dos pacientes a longo prazo (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010; CARLI et al, 2002; CAPDEVILA et al, 1999; GOTTSCHALK et al, 1998).

Embora haja uma ampla variedade de analgésicos para tratamento da dor pós-operatória, existem abordagens recentes de tratamento que parecem melhorar o resultado perioperatório dos pacientes. Utilização de fármacos em infusão contínua, como lidocaína e cetamina, nos períodos intra-operatório e pós-operatório imediato, parecem reduzir a dor pós-operatória imediata, melhorar o período pós-operatório e ainda prevenir a possibilidade de dor crônica pós-operatória (BENZON, 2011).

### **3.2 Mecanismo de Ação da Lidocaína**

A lidocaína [2-(dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida] é o anestésico local mais conhecido e amplamente utilizado, exemplo clássico de aminoamida (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010; BECKER & REED, 2006; HEAVNER, 2007). É uma base fraca, com pKa 7,9, e pouco hidrossolúvel (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010).

Os canais de sódio voltagem-dependentes (Nav) constituem os principais alvos da lidocaína. Esses consistem em um complexo de proteínas glicosiladas, formados pela subunidade  $\alpha$  e subunidades  $\beta 1$  a  $\beta 4$ . A subunidade  $\alpha$  contém quatro domínios homólogos (1 a 4), sendo cada um constituído por seis segmentos transmembrana helicoidais (S1 a S6) e uma região não helicoidal entre S5 e S6 (segmento P), onde se encontra o canal de passagem do sódio (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010; CATTERALL & MACKIE, 2006; SHEETS & HANCK, 2003). Existem nove isoformas de subunidade  $\alpha$  nos canais de sódio voltagem-dependentes de

mamíferos (Nav 1.1 a 1.9). Alguns destes 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) (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010; KINDLER & YOST, 2005).

Após atravessar a membrana neural, o pH intracelular converte a lidocaína para sua forma ionizada. A partir daí, sua ação se dá na porção S6 do domínio 4 da subunidade  $\alpha$  dentro dos canais de sódio voltagem-dependentes, de forma reversível (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010).

Com o desenvolvimento da ação do anestésico local, o limite para a excitabilidade elétrica gradualmente aumenta, diminuindo o pico do potencial de ação e tornando a condução do impulso neuronal mais lenta. Isso reduz a probabilidade de propagação do potencial de ação e, conseqüentemente, da condução nervosa (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010; CATTERALL & MACKIE, 2006).

A metabolização da lidocaína ocorre no fígado através sistema enzimático microsomal (citocromo P450), com taxa de depuração de  $0,85 \text{ L.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ . Através de um processo de oxidação, ela é convertida à monoetilglicinaxilidida, uma parte da qual é hidrolisada à glicinaxilidida. Esses são metabólitos ativos e têm sido relacionados a casos de intoxicação após doses repetidas e infusão venosa contínua. Sua excreção é renal e realizada em duas fases: eliminação rápida, em 8 a 17 minutos e uma fase lenta, de 87 a 108 minutos. Menos de 10% da lidocaína é eliminada na urina de forma inalterada (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010; BECKER & REED, 2006; McLURE & RUBIN, 2005; DE TOLEDO, 2000).

Conforme a concentração de lidocaína na circulação sistêmica aumenta, surgem os sinais e sintomas de origem central e cardiovascular. A toxicidade da lidocaína tem mais probabilidade de manifestar-se quando a concentração plasmática atinge  $5 \mu\text{g.ml}^{-1}$  (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010; SUCENA et al, 2004). Doses consideradas pequenas variam de 1 a  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$ , administradas em bolus, seguidas ou não de infusão contínua de  $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , correspondente à concentração plasmática de  $2 \mu\text{g.ml}^{-1}$  (ABELSON & HOUGLUNDA, 2002).

McCarthy et al (2010), em uma revisão sistemática, analisou os estudos que mediram e relataram as concentrações plasmáticas de lidocaína durante infusão venosa contínua (MARTIN et al, 2008 KABA et al, 2007; HERROEDER et al, 2007; KOPPERT et al, 2004; INSLER et al, 1995; STRIEBEL & KLETTKE, 1992;

CASSUTO et al, 1985). Estas foram medidas após bolus e em diferentes intervalos de tempo durante e após a infusão. As doses usadas variaram entre bolus de 1,5 mg.kg<sup>-1</sup> seguidas de infusões contínuas de 1,5 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> (MARTIN et al, 2008; KOPPERT et al, 2004), 1,8 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> (INSLER, 1995) até 2 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> (KABA et al, 2007; STRIEBEL & KLETTKE, 1992;). Os tempos de infusão foram de uma hora (MARTIN et al, 2008; KOPPERT et al, 2004), 4 horas (HERROEDER et al, 2007), 24 horas (KABA et al, 2007; STRIEBEL & KLETTKE, 1992; CASSUTO et al, 1985) e 48 horas de pós-operatório (INSLER et al, 1995). Concentrações tóxicas (>5 µg.ml<sup>-1</sup>) não foram alcançadas em nenhum estudo, com a exceção de um paciente assintomático que apresentou um pico de 5,8 µg.ml<sup>-1</sup> 5 minutos após a dose bolus em um dos estudos (HERROEDER et al, 2007). As concentrações plasmáticas médias foram de 0,58 a 5 µg.ml<sup>-1</sup> (MARTIN et al, 2008; HERROEDER et al, 2007; KABA et al, 2007; KOPPERT et al, 2004; INSLER et al, 1995; STRIEBEL & KLETTKE, 1992). A maior concentração plasmática em 24 horas foi de 4,6 µg.ml<sup>-1</sup> após a infusão de 1,33 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> por 24 horas (KABA et al, 2007).

Em níveis séricos abaixo de 5 µg.ml<sup>-1</sup>, raramente são descritos efeitos adversos. É relatada analgesia e os motoneurônios corticais são inibidos, o que explica a atividade anticonvulsivante da lidocaína (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010, DE TOLEDO, 2000). Níveis mais altos podem causar parestesia perioral, gosto metálico, tontura, fala desconexa, diplopia, zumbido, confusão, agitação, contrações musculares e convulsão (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010, McLURE & RUBIN, 2005).

As convulsões são, muitas vezes, o primeiro sinal de intoxicação grave, e geralmente ocorrem com concentrações plasmáticas acima de 8 µg.ml<sup>-1</sup> (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010; BECKER & REED, 2006; MATHER; COPELAND; LADD, 2005). O mecanismo é a inibição dos neurônios inibitórios através de receptores GABA na amígdala encefálica (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010; McLURE & RUBIN, 2005; DE TOLEDO, 2000)

A toxicidade cardiovascular manifesta-se com bradicardia, aumento do intervalo PR e alargamento do complexo QRS. A alergia a derivados aminoamida é um evento extremamente raro, sendo estimada em menos que 1% das reações registradas (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010; McLURE & RUBIN, 2005).

Convém atentar para o fato de que as concentrações plasmáticas da lidocaína e de seu metabólito ativo, a monoetilglicinexilidida, apresentam perfis

farmacocinéticos diferentes quando administrados no animal anestesiado com isoflurano ou no animal acordado. O animal anestesiado apresenta volume do compartimento central e clearance menores quando comparado ao animal acordado, resultando em maior concentração plasmática de lidocaína no animal anestesiado (THOMASY et al, 2005). A administração por via venosa de alta dose de lidocaína em um paciente que esteja recebendo sevoflurano, monitorado com índice bispectral (BIS), demonstrou uma redução do BIS para zero por 15 minutos, indicando uma interação entre os dois anestésicos (GAUCHEN & DURIEUX, 2006).

Cuidados devem ser adotados para o ajuste da dose da lidocaína por via venosa em pacientes com insuficiência renal, não submetidos à hemodiálise (MARTTIN et al, 2006) e em cardiopatas (SHIMIZU et al, 2000). A dose tóxica parece estar alterada em paciente com doença em estágio terminal (TEI et al, 2005).

Em altas concentrações a lidocaína pode causar ruptura da membrana celular secundária ao “efeito detergente” dos anestésicos locais, semelhante ao surfactante, causando lesão neural irreversível (KITAHAWA; ODA; TOTOKI, 2004). Um fato de interesse é o efeito antimicrobiano da lidocaína dependente da concentração para os patógenos *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* (AYDIN; EYGOR; AIDYN, 2001) e *Streptococcus pneumoniae* (CHANDAN; FAOGALI; WAINWRIGHT, 2005), talvez secundário ao efeito surfactante ou a supressão dos antígenos leucocitários humanos do tipo DR da superfície dos monócitos CD14 (KAWASAKI et al, 2004).

Recentemente, Chang et al (2014) investigou o efeito da lidocaína em células tumorais humanas do câncer de mama, e observou efeito apoptótico nas mesmas através da indução das caspases 7, 8 e 9 e da clivagem da poliADP-ribose polimerase.

### **3.3 Lidocaína endovenosa transoperatória**

A lidocaína administrada por via venosa age em terminações nervosas periféricas e centrais, através do bloqueio de canais de sódio, da ação glicinérgica, do bloqueio de receptores NMDA e da redução da substância P. Em baixas concentrações, a lidocaína inibe a atividade anormal em fibras aferentes primárias, principalmente fibras C, além de causar bloqueio simpático, vasodilatação e, assim,

quebra do círculo vicioso que mantém a dor (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010; FINNERUP et al, 2005)

O alívio da dor consequente ao bloqueio de canais de sódio ocorre de duas maneiras: através da inibição da atividade neuronal espontânea e evocada e da redução da hiperatividade neuronal (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010; NESS, 2000; KOPPERT et al, 2000). A lidocaína diminui a hiperexcitabilidade sem afetar a condução do nervo, quando em concentrações terapêuticas (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010). A lidocaína por via venosa promove diminuição da sensibilização medular (ABRAM & YAKSH, 1994) e reduz a atividade de neurônios medulares através da redução da atividade do glutamato no corno dorsal, além de diminuir a despolarização pós-sináptica mediada por receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e neurocinina (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010; FINNERUP et al, 2005; NAGY & WOOLF, 1996).

Nervos lesionados estão mais sujeitos a bloqueio exagerado pela lidocaína, que age suprimindo a descarga ectópica. Isto pode ser explicado pela alteração na expressão dos canais de sódio (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010; FINNERUP et al, 2005).

A aplicação tópica de lidocaína previamente à rizotomia bilateral dorsal em L4 e L5 diminuiu a liberação espinal de aminoácidos excitatórios, com diminuição da alodínia no modelo animal estudado. Os autores sugeriram a administração rotineira de lidocaína nos nervos espinais ou na superfície da medula espinal durante procedimentos cirúrgicos que envolvam manipulação de tecido nervoso, como laminectomias, hérnias de disco e descompressões (ROONEY et al, 2007).

A lidocaína reduz a alodínia, a disestesia e a hiperalgesia (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010; ATTAL et al, 2004; ABRAM & YAKSH, 1994). Nestes casos, o bloqueio preferencial por canais de sódio inativados assegura que ocorra somente bloqueio de canais de neurônios hiperexcitados,, que estão sempre despolarizados (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010; KALSO, 2005).

Dados da literatura levam a crer que a sensibilização central resultante de lesão do tecido seria minimizada pela lidocaína por via venosa em diferentes níveis do sistema nervoso dependendo do tecido lesado. Por exemplo, a incisão da pele em ratos (tecido somático) resultou em diminuição do campo de recepção de estímulos periféricos nociceptivos e não diminuiu a resposta dos neurônios espinais



wide-dynamic-range em resposta a esse estímulo, sugerindo uma ação anti-hiperalgésica periférica da lidocaína nesse modelo de dor (KAWAMATA et al, 2006).

Já a dor neuropática aguda secundária ao trauma da medula espinal foi bloqueada pela administração de lidocaína por via venosa pela ação em canais de  $\text{Na}^+$  e bloqueio da hiperexcitabilidade central (FINNERUP et al, 2005). SUZUKI et al (2011) demonstrou que a infusão contínua de lidocaína inibe a ativação microglial no corno dorsal em ratos. Isto sugere que a administração precoce da mesma no curso da neuropatia diabética pode ser uma terapia efetiva para reduzir a alodínia.

Quando a lidocaína é administrada por via venosa, ocorre aumento da concentração líquórica do neurotransmissor acetilcolina, que atuaria exacerbando as vias descendentes inibitórias da dor, resultando em analgesia (ABELSON & HOUGLUNDA, 2002), provavelmente pela ligação no subtipo receptor muscarínico M3 (HOLMANN, 2001), por meio da inibição de receptores para a glicina (BIELLA & SOTGIU, 1993) e liberação de opioides endógenos (COHEN & MAO, 2003; CODA et al, 1997) corroborando para o efeito analgésico final.

Por via venosa, a lidocaína diminui a resposta inflamatória à isquemia do tecido e atenua a lesão tecidual induzida por citocinas endoteliais e vasculares, por meio de mecanismos envolvendo canais de potássio mitocondriais sensíveis a adenosina trifosfato (ATP) (KLAVER; BUCKINGHAMM; RICH, 2003). A administração, dez minutos após a instalação da isquemia neuronal em cultura de células do hipocampo, reduziu o índice de morte celular causado pela privação de oxigênio e glicose (CAO et al, 2005). Especula-se que a administração de lidocaína reduziria a formação de tromboxano A2, um mediador de isquemia miocárdica, vasoconstrição e trombose, por meio de interação direta com o funcionamento da membrana celular (HONEMANN et al, 2004).

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-inflamatória sistêmica intrínseca. A propriedade analgésica da lidocaína pode persistir mesmo após os níveis plasmáticos terem diminuído, favorecendo a teoria do bloqueio da condução nervosa (KUO et al, 2006). Seus efeitos são mais pronunciados quando sua infusão ocorre no período intraoperatório (KOPPERT et al, 2004) e podem continuar por dias ou semanas, isto é, além do tempo de infusão e da sua meia-vida plasmática (McCLEANE, 2007; AMIR et al, 2006) 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 (KABA et al, 2007).

Araujo et al (2003) demonstrou, experimentalmente, que a lidocaína venosa produz três fases distintas de alívio da dor: 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 (OLIVEIRA ISSY, SAKATA, 2010).

Recentemente, uma metanálise reuniu estudos duplo-cegos e randomizados que utilizaram anestésicos locais, seja via endovenosa ou perineural. A análise demonstrou correlação fortemente positiva entre o uso dos mesmos, independentemente da via de administração, e a diminuição dos escores de dor pós-operatória e do consumo de opioides (BARREVELD et al, 2013).

Muitos estudos têm demonstrado os benefícios da lidocaína intravenosa em cirurgias abdominais. Em um estudo aleatório, duplo-cego e controlado, Cassuto et al (1985) mostrou a eficácia analgésica da infusão de uma pequena dose de lidocaína em pacientes submetidos a colecistectomias. Após um bolus de 100 mg, eles infundiram  $2 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1}$  do fármaco, iniciando 30 minutos antes do procedimento e continuando por 24 horas após a cirurgia. Comparado ao grupo que recebeu solução salina, estes pacientes apresentaram escores de dor significativamente mais baixos durante o primeiro dia de cirurgia e necessitaram de menos analgésicos nos dois primeiros dias. Os níveis totais de lidocaína mantiveram-se entre  $1 \text{ e } 2 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ .

Outros estudos aleatórios e controlados mostraram que a técnica resulta em escores de dor pós-operatória mais baixos, menor consumo de opioides, retorno mais rápido da função gastrointestinal e diminuição do tempo de internação (KABA et al, 2007; KOPPERT et al, 2004; GROUDINE et al, 1998). Groudine et al (1998) comparou lidocaína versus solução salina em pacientes submetidos a prostatectomia radical. No grupo da lidocaína, os pacientes receberam um bolus de  $1,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  antes da indução, e uma infusão intraoperatória de  $3 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1}$  ou  $2 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1}$  (para pacientes  $< 70 \text{ kg}$ ) que foi continuada até uma hora após o término do procedimento. Embora o consumo analgésico nos dois grupos tenha sido o mesmo, os pacientes que receberam lidocaína tiveram menores escores de dor (EVA), um retorno mais curto da função intestinal ( $62 \pm 13 \text{ h}$  vs.  $74 \pm 16 \text{ h}$ ), e uma menor estadia hospitalar (4 vs. 5 dias). O mesmo benefício foi notado após grandes

cirurgias abdominais. Koppert et al (2004) administrou bolus de  $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  em 10 minutos, seguido por  $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  iniciados 30 minutos antes da incisão cirúrgica e continuado por uma hora após o término do procedimento. O grupo que recebeu lidocaína teve menores escores de dor através da Escala Visual Analógica (EVA), menor uso de morfina (130 vs. 159 mg) em 72 horas, e teve movimentos intestinais mais precocemente. É interessante notar que o efeito poupador de opioide provocado pela lidocaína foi mais bem observado no terceiro dia pós-operatório. Outro estudo realizado em pacientes submetidos a colecistectomia videolaparoscópica mostrou os mesmos benefícios (KABA et al, 2007). Neste estudo, os pacientes receberam um bolus de  $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  na indução seguido por infusão contínua de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  no intraoperatório e  $1,33 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  por 24h no pós-operatório. O tempo para o primeiro flato (17 vs. 28 h), primeira evacuação (28 vs. 51h), e alta hospitalar (2 vs. 3 dias) foram significativamente menores no grupo que recebeu lidocaína. A infusão de lidocaína também reduziu significativamente o consumo de opioides.

Dois estudos em pacientes submetidos a cirurgias abdominais não apenas analisaram o alívio da dor, mas, também, o efeito da infusão de lidocaína nos marcadores inflamatórios e na resposta imunológica. Um estudo aleatório demonstrou dor pós-operatória menos intensa nas primeiras 8 horas após a cirurgia, em repouso e ao tossir, no grupo que recebeu lidocaína em bolus de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  seguido da infusão de  $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  até o término da cirurgia (YARDENI et al, 2009). Não houve diferença nos escores de dor entre 12 a 72h após a cirurgia entre os grupos. Neste estudo, os autores observaram menor produção de IL-1ra e IL-6 e melhor manutenção da produção de linfócitos em resposta à fitohemoaglutinina-M no grupo que recebeu lidocaína. Em outro estudo não foi observada melhora nos escores de dor, mas houve outros resultados benéficos quando a lidocaína endovenosa foi empregada em pacientes submetidos a cirurgias colorretais. Herroeder et al (2007) administrou bolus de lidocaína ( $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) seguido por infusão contínua de  $2 \text{ mg.min}^{-1}$  até as primeiras 4 horas de pós-operatório. Embora os escores de dor tenham sido os mesmos comparados ao grupo da solução salina, o retorno da função intestinal foi acelerado e a permanência no hospital diminuiu em um dia no grupo que recebeu lidocaína. Os autores também perceberam significativa diminuição dos níveis plasmáticos de IL-6, IL-8, complemento C3a, e IL-1ra, bem como a expressão de CD11b, P-selectina, e agregados de plaquetas e leucócitos.

Os achados mostraram a habilidade da lidocaína endovenosa em modificar a atividade anti-inflamatória, que modula a resposta induzida pela cirurgia.

Mc Kay et al (2009) randomizou sessenta pacientes submetidos a cirurgias ambulatoriais diversas e observou redução significativa no consumo de opioides no grupo que recebeu infusão de lidocaína transoperatória. As doses foram bolus de 1,5 mg.kg<sup>-1</sup> seguidas de 2 mg.kg<sup>-1</sup> em infusão contínua até uma hora após a cirurgia, semelhantemente a outros trabalhos, enquanto o outro grupo recebeu solução salina. Este estudo, no entanto, falhou em demonstrar redução no tempo para alta hospitalar e demonstrou diminuição por apenas algumas horas nos escores de dor na sala de recuperação pós-anestésica.

Recentemente, a lidocaína endovenosa na dose de 1,5 mg.kg<sup>-1</sup> em bolus seguida de 2 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> demonstrou melhorar a qualidade do pós operatório de cirurgias videolaparoscópicas ginecológicas (DE OLIVEIRA et al, 2012).

Farag et al (2013), utilizando lidocaína endovenosa 2 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> no transoperatório de cirurgias complexas de coluna, demonstrou diminuição dos escores de dor pós-operatória. Porém, não houve diminuição significativa de náusea e vômito e do tempo de internação hospitalar em comparação ao grupo placebo.

A lidocaína endovenosa não parece ser tão efetiva quanto a analgesia peridural. Comparada à analgesia peridural torácica, a lidocaína foi inferior em termos de alívio da dor e atenuação da liberação de citocinas em pacientes submetidos a cirurgias colônicas. Em um estudo duplamente encoberto, aleatório, Kuo et al (2006) mostrou que a analgesia peridural torácica resultou em melhor alívio da dor, menor consumo de opioides, retorno precoce da função intestinal, e menor produção de citocinas que a lidocaína intravenosa num período de 72 horas de observação. Os pacientes que receberam lidocaína tiveram melhor alívio da dor e menor liberação de citocinas que o grupo que recebeu solução salina.

Em um estudo não tão bem delineado foi comparada a infusão de lidocaína com a analgesia peridural em pacientes submetidos à ressecção colônica aberta (SWENSON et al, 2010). O grupo da lidocaína endovenosa recebeu infusões de 1 a 2 mg.min<sup>-1</sup> (1 mg.min<sup>-1</sup> em pacientes <70 kg e 2 mg.min<sup>-1</sup> em pacientes >70 kg), enquanto o grupo da analgesia epidural recebeu bupivacaína 0,125% a 10 ml.h<sup>-1</sup> e hidromorfona a 6 µ.ml<sup>-1</sup>. As infusões eram iniciadas uma hora após o final da cirurgia e continuadas até o retorno da função intestinal ou quinto dia. Não houve diferença estatística nos escores de dor (EVA 2,2 no grupo da analgesia peridural vs.

3,1 no grupo da lidocaína endovenosa), e houve uma tendência ao maior consumo de opioides no grupo da lidocaína endovenosa. O retorno da função intestinal ou a duração da internação hospitalar não tiveram diferença estatística nos dois grupos. O estudo, embora aleatório, não era encoberto. Também deve ser observado que dois pacientes com dor crônica foram excluídos do grupo da lidocaína endovenosa e um cateter epidural teve que ser colocado em um dos pacientes para subsequente tratamento da dor (SWENSON et al, 2010).

Uma meta-análise de oito *trials* evidenciou melhor reabilitação e menor tempo de internação hospitalar com o uso de infusão de lidocaína (MARRET et al, 2008). A melhor reabilitação foi baseada na diminuição da dor pós-operatória em 24h, menor incidência de náusea e vômito, e menor duração do íleo. A habilidade da lidocaína em diminuir a duração do íleo paralítico foi mostrada não apenas clinicamente, com a passagem de gases e fezes, mas também através de marcadores radiopacos e radiografias abdominais seriadas (RIMBACK, CASSUTO, TOLLESON, 1990).

Os efeitos benéficos da infusão de lidocaína perioperatória em cirurgias abdominais podem estar relacionados à sua habilidade em suprimir processos inflamatórios secundários à cirurgia (YARDENI et al, 2009; WU & LIU, 2009; HERROEDER et al, 2007; KUO et al, 2006). A lidocaína endovenosa tem mostrado atenuar os níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (YARDENI et al, 2009; HERROEDER et al, 2007; KUO et al, 2006) que induzem sensibilização central e periférica, levando à hiperalgesia (WATKINS; MAIER; GOEHLER, 1995). A ausência de efeito benéfico da lidocaína endovenosa pode não ser evidente quando o trauma cirúrgico é mínimo (WU & LIU, 2009) ou em cirurgias onde há um moderado componente de dor neuropática, como em prótese total de quadril ou em cirurgias torácicas (INSTER et al, 1995).

### **3.4 Dor aguda, citocinas e dor crônica**

As citocinas são um grupo heterogêneo de proteínas, variavelmente denominadas linfocinas, monocinas, interleucinas e interferons, que agem através de receptores na superfície celular na regulação do crescimento, maturação e reparação celular. Além de seus efeitos a longo prazo no crescimento e diferenciação celulares, na defesa celular do hospedeiro e na participação em

doenças crônicas, como artrite reumatoide, as citocinas também medeiam efeitos agudos, como a resposta inflamatória (SHEERAN & HALL, 1997).

As citocinas são produzidas através de nociceptores ativados (KYRANOU & PUNTILLO, 2012), de leucócitos ativados, em particular monócitos, de fibroblastos ativados e de células endoteliais (GEBHARD et al, 2000). A ativação dessas células é uma das primeiras respostas à injúria e é associada à liberação de uma variedade de mediadores inflamatórios, incluindo, além das citocinas, metabólitos do ácido aracídico, produtos do complemento, enzimas lisossomais e radicais livres de oxigênio (SHEERAN & HALL, 1997). As citocinas derivadas de fagócitos mononucleares medeiam respostas imunes não-específicas e parte da resposta metabólica ao trauma (KATO et al, 1997). Elas têm efeitos locais e sistêmicos, ambos através da ativação de receptores específicos.

#### 3.4.1 Fator de Necrose Tumoral Alfa (FNT $\alpha$ )

O fator de necrose tumoral (FNT) é secretado como um pró-hormônio e sua clivagem resulta em um polipeptídeo de 157 aminoácidos. O FNT $\alpha$ , também conhecido como caquetina, é uma citocina pró-inflamatória produzida principalmente por monócitos, macrófagos e linfócitos-T, que são abundantes no peritônio e no tecido esplâncnico. Também está presente nos neurônios e nas células da glia, desempenhando funções importantes tanto na hiperalgesia inflamatória quanto na neuropática (OLIVEIRA et al, 2011; SOMMER & WHITE, 2010; ZHANG & AN, 2007; LIN et al, 2000). Sua potência é tamanha que a ocupação de apenas 5% dos seus receptores já produz resposta bioquímica. O FNT desempenha um papel central, juntamente com a IL-1, ao iniciar a cascata de mediadores inflamatórios, citocinas, complemento, e ativação de linfócitos, leucócitos e macrófagos que constituem a resposta imune (SHEERAN & HALL, 1997). Após procedimento cirúrgico, trauma ou durante as infecções, o FNT $\alpha$  é um dos mediadores mais precoces e potentes da resposta inflamatória. Embora sua meia-vida plasmática seja de apenas 20 minutos, é suficiente para provocar mudanças metabólicas e hemodinâmicas importantes e ativar distalmente outras citocinas. O FNT $\alpha$  é um potente indutor de metabolismo muscular e caquexia, por estimular a lipólise e inibir a lipoproteína lipase. Outras ações do FNT $\alpha$  consistem em: ativar a coagulação, estimular a expressão ou

liberação de moléculas de adesão, PGE<sub>2</sub>, fator ativador de plaquetas, glicocorticóides e eicosanóides, e influenciar a apoptose celular (OLIVEIRA et al, 2011; RAEBURN et al, 2002; CURFS; MEIS; HOOGKAMP-KORSTANJE, 1997).

#### 3.4.2 Interleucina 1 (IL-1)

A interleucina 1 (IL-1) é primariamente produzida por macrófagos e monócitos, assim como por células não imunológicas, tais como fibroblastos e células endoteliais ativadas durante lesão celular, infecção, invasão e inflamação (OLIVEIRA et al, 2011; ZHANG & AN, 2007; RAEBURN et al, 2002; LIN et al, 2000). A IL-1 tem mais potencial inflamatório e de facilitação imunológica que o FNT. Ela estimula diretamente a mielopoiese, e também indiretamente via fatores de crescimento, incluindo o fator estimulador de colônia granulócito/macrófago (GM-CSF). É um pirógeno endógeno, aumentando a produção de prostagladina 2 (PGE<sub>2</sub>) no hipotálamo anterior, e está envolvida no desenvolvimento da anorexia (OLIVEIRA et al, 2011; MOLLOY; MANNICK; RODRICK, 1993). Assim como o FNT, o principal estímulo para a liberação de IL-1 é o lipopolissacarídeo (LPS) (SHEERAN & HALL, 1997).

Embora tenha meia-vida plasmática de apenas 6 minutos, recentemente tem-se sugerido que a IL-1 tem importante função no desenvolvimento e na manutenção da dor pós-operatória (OLIVEIRA et al, 2011; WOLF et al, 2008; LIN et al, 2000).

#### 3.4.3 Interleucina 6 (IL-6)

A interleucina 6 (IL-6) é secretada por muitos tipos de células, como macrófagos, monócitos, eosinófilos, hepatócitos e da glia, sendo FNT $\alpha$  e IL-1 potentes indutores (SOMMER & WHITE, 2010; CURFS; MEIS; HOOGKAMP-KORSTANJE, 1997). Juntamente com estes, é um dos mediadores da resposta de fase aguda. Além de atuar na resposta inflamatória, ela desempenha um importante papel na defesa do hospedeiro, resposta imune e hematopoiese. A ativação crônica ou super-expressão da IL-6 está implicada em doenças como o lúpus eritematoso sistêmico e a artrite reumatoide. IL-6 é expressada por muitas células normais e por tipos celulares transformados e sua produção é aumentada por numerosos sinais, incluindo estímulo mitogênico e antigênico, LPS, IL-1, IL-2, FNT, IFN, fator de

crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e vírus (SHEERAN & HALL, 1997).

Essa interleucina é um dos mais precoces e importantes mediadores de indução e controle da síntese e liberação de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos durante estímulos dolorosos, como trauma, infecção, operação e queimadura. Após lesão, concentrações plasmáticas de IL-6 são detectáveis em 60 minutos, com pico entre 4 e 6 horas, podendo persistir por 10 dias. É considerado o marcador mais relevante do grau de lesão tecidual durante um procedimento cirúrgico, em que o aumento excessivo e prolongado está associado a uma morbidade pós-operatória maior (OLIVEIRA et al, 2011; HONG & LIM, 2008; GEBHARD et al, 2000; KATO et al, 1997).

#### 3.4.4 Interleucina 10 (IL-10)

A interleucina 10 (IL-10) é um polipeptídeo não glicosilado com cerca de 18 kDa, sintetizado em células imunológicas e tecidos neuroendócrino e neural (OLIVEIRA et al, 2011; SOMMER & WHITE, 2010; RAEBURN et al, 2002; LIN et al, 2000). Inibe as citocinas pró-inflamatórias, principalmente FNT, IL-1 e IL-6, produzidas por macrófagos e monócitos ativados, estimulando a produção endógena de citocinas anti-inflamatórias. Além disso, aumenta a proliferação de mastócitos e impede a produção de IFN $\gamma$  pelas células *natural killers* (OLIVEIRA et al, 2011; ZHANG & AN, 2007; CURFS et al, 1997).

#### 3.4.5 Interferon gama (IFN $\gamma$ )

O interferon gama (IFN  $\gamma$ ) é produzido pelos linfócitos T CD4 e CD8 e pelas células *natural killers* e tem potente ação imuno-regulatória. Por aumentar a eficiência da destruição intracelular de parasitas, mediada por macrófagos, age como inibidor da replicação viral (SHEERAN & HALL, 1997).

A liberação dessas citocinas, incluindo IL-1, IL-6 e FNT  $\alpha$  (RITNER; MACHELSKA; STEIN, 2009), ativa o sistema imune que, por sua vez, pode afetar a função neuronal e aumentar a resposta à dor. Como evidência disso, a administração de um antagonista de citocina inflamatória imediatamente após a injúria nervosa ou inflamação reduz a resposta à dor (TWINING et al, 2004; SCHAFERS et al, 2001; LINDENLAUB et al, 2000; SOMMER et al, 1999).



Além disso, as raízes do gânglio dorsal contêm uma variedade de células imunes e não-imunes (endoteliais, dendríticas e derivados da glia) em extrema proximidade com seus corpos neuronais (WATKINS & MAIER, 2002). Em resposta a injúria neuronal periférica, estas células são diretamente enviadas da circulação, liberando citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento (HU & McLACHLAN, 2002). Esta resposta contribui para o *upregulation* de receptores nos neurônios do gânglio dorsal (OHTORI et al, 2004), o que leva à liberação de substância P (MORIOKA et al, 2002) e de peptídeo relacionado à calcitonina (HOU; LI; WANG, 2003), ambas substâncias algogênicas. Gradualmente, isso leva a uma despolarização das membranas neuronais, e os nociceptores passam a disparar sinais com uma frequência aumentada. (LATREMOLIERE & WOOLF, 2009)

As células da glia são numerosas no sistema nervoso central e também têm mostrado exercer influência na modulação da dor. Citocinas pró-inflamatórias liberadas na periferia transmitem sinais através da barreira hemato-encefálica para estruturas centrais onde elas ativam neurônios nociceptivos (QUAN & HERKENHAM, 2002). Consequentemente, a ativação das células da glia libera citocinas dentro do sistema nervoso central, que se ligam a receptores do corno dorsal da medula, aumentando sua excitabilidade (CONSTANDIL et al, 2009; WATKINS & MAIER, 2005; REEVE et al, 2000). Em suma, há um mecanismo de *feedback* positivo que intensifica e perpetua a dor. As células da glia tornam-se ativadas durante a inflamação aguda (CHACUR et al, 2004; WATKINS et al, 1997) e durante a injúria periférica, o que pode levar ao desenvolvimento de dor neuropática (LEDEBOER et al, 2005).

### **3.5 Lidocaína: últimas evidências**

Nos últimos anos, importantes revisões sistemáticas a respeito do uso endovenoso de lidocaína têm sido feitas. McCarthy et al (2010) revisou 16 ensaios clínicos randomizados com o uso de lidocaína, em diferentes procedimentos cirúrgicos. Este trabalho concluiu que a lidocaína tem efeito analgésico em pacientes submetidos a cirurgias abdominais. Sua administração facilitou a recuperação destes pacientes, resultou em retorno precoce da função intestinal e diminuiu o tempo de internação hospitalar. Entretanto, estes benefícios não foram vistos em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas, cardíacas ou a amigdalectomias.

Vigneault et al (2011) realizou uma meta-análise mais extensa, reunindo 29 estudos, e concluiu que a lidocaína endovenosa durante anestesia geral tem o potencial de melhorar a analgesia pós-operatória, principalmente no contexto das cirurgias abdominais. Entretanto, sua segurança não pode ser confirmada, considerando sua associação com efeitos adversos potencialmente graves e a falta de estudos que tenham avaliado sistematicamente a incidência destes efeitos e os níveis plasmáticos tóxicos de lidocaína.

Joshi et al (2012), em revisão sistemática, confirmou os estudos anteriores (VIGNEAULT et al, 2011; McCARTHY et al, 2010), e ainda acrescentou que não foi relatada toxicidade importante por anestésico local nas revisões publicadas e, portanto, a infusão intravenosa de lidocaína pode ser recomendada em pacientes nos quais outras terapias não são adequadas ou apropriadas. Entretanto, grandes ensaios clínicos randomizados são necessários antes de recomendar a lidocaína endovenosa para uso de rotina, pois a dose e a duração de infusão ideais ainda permanecem desconhecidas.

## 4 ARTIGO DE PESQUISA

### EFEITO DA LIDOCAÍNA ENDOVENOSA PERIOPERATÓRIA SOBRE A ANALGESIA E A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE CITOCINAS: estudo randomizado e duplo-cego

#### 4.1 Resumo

**Justificativa e Objetivos:** O tratamento inadequado da dor pós-operatória pode causar injúria orgânica e resultar em dor crônica. No entanto, os opioides, principais fármacos disponíveis para este fim até o momento, possuem efeitos adversos que, às vezes, limitam o seu uso. Novas técnicas de analgesia pós-operatória têm sido desenvolvidas, no contexto multimodal, priorizando a redução de opioides e seus efeitos adversos, bem como a prevenção de dor crônica pós-operatória. Neste cenário, a infusão contínua de lidocaína intravenosa no período perioperatório tem se mostrado promissora. O objetivo desse estudo foi comparar o grau de analgesia pós-operatória, o consumo de opioide, o tempo de íleo paralítico, o tempo de alta hospitalar e os níveis de interleucinas 1, 6, 10, fator de necrose tumoral e interferon gama em pacientes submetidos a colecistectomias laparoscópicas, sob anestesia geral, que receberam lidocaína intravenosa em relação a um grupo controle.

**Método:** Foram selecionados 44 pacientes submetidos a colecistectomias laparoscópicas eletivas, sob anestesia geral, que foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos. Um grupo recebeu infusão endovenosa de lidocaína durante o período transoperatório até uma hora após o término do procedimento, enquanto o outro recebeu solução fisiológica, intravenosa, no mesmo período de tempo. A intervenção foi realizada de maneira duplo-cega. No pós-operatório, ambos os grupos receberam dipirona e utilizaram PCA de morfina. A dor foi avaliada através da Escala Numérica Visual (ENV) em repouso e ao tossir na 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup>, 12<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> hora após o término da cirurgia. Amostras de sangue para dosagem de citocinas foram coletadas no final do procedimento e vinte e quatro horas após. A dose de morfina utilizada, o tempo para passagem de flatos e o tempo de alta hospitalar também foram registrados e comparados.

**Resultados:** Os grupos se distribuíram igualmente referente ao sexo ( $p = 0,2$ ), idade ( $p = 0,5$ ), peso ( $p = 0,08$ ) e tempo de cirurgia ( $p = 0,6$ ). Não foram observadas diferenças na intensidade da dor pós-operatória entre os grupos tanto em repouso ( $p = 0,76$ ) quanto ao tossir ( $p = 0,31$ ), na dose total de morfina ( $p = 0,9$ ) e nos tempos de íleo paralítico ( $p = 0,5$ ) e de alta hospitalar ( $p = 0,9$ ). Os marcadores inflamatórios avaliados, IL-1 ( $p = 0,02$ ), IL-6 ( $p < 0,01$ ), IFN  $\gamma$  ( $p < 0,01$ ) e FNT  $\alpha$  ( $p < 0,01$ ), apresentaram redução significativa de seus níveis séricos no grupo lidocaína, com exceção da IL-10 ( $p = 0,01$ ), que, por ter efeito anti-inflamatório, teve sua concentração aumentada.

**Conclusão:** A lidocaína intravenosa no período perioperatório de colecistectomias laparoscópicas não foi capaz de reduzir a dor pós-operatória, o consumo de opioide, o tempo de íleo paralítico e o tempo de internação. No entanto, seus efeitos anti-inflamatórios foram evidenciados pelas alterações séricas significativas das citocinas estudadas.

## 4.2 Abstract

**Background and Objectives:** Ineffective treatment of postoperative pain may cause organic damage and chronic pain. Nevertheless, opioids, the leading drugs used for this purpose, present side effects that sometimes restrict their usability. In a multimodal context, new postoperative analgesia techniques have been developed focusing in the reduction of opioid use and their adverse effects, as well as postoperative chronic pain prevention. In this background, continuous intravenous infusion of lidocaine during perioperative period has shown to be promising. This trial aimed to compare postoperative analgesia, opioid consumption, duration of ileus and length of hospital stay and IL-1, IL-6, IL-10,  $\alpha$  TNF and  $\gamma$  IFN levels in patients undergoing laparoscopic cholecystectomies who received intravenous lidocaine in comparison to a control group. **Methods:** Forty-four patients undergoing laparoscopic cholecystectomy, under general anesthesia, were randomly allocated in two groups. The first group received intravenous lidocaine infusion during the procedure until one hour postoperatively; meanwhile the second group received intravenous saline for the same period of time. The intervention was double-blind. In the postoperative period, both groups received dipyrone and morphine PCA. Pain was assessed by Visual Numeric Scale (VNS) at rest and when coughing at 1st, 2nd, 4th, 12th e 24th hour after the end of the surgery. Blood samples for cytokines measurement were taken at the end of procedure and 24 hours later. The total morphine PCA demand, the time for the first flatus and the length of hospital stay were also recorded and compared. **Results:** Groups were similar relating to gender ( $p = 0,2$ ), age ( $p = 0,5$ ), weight ( $p = 0,08$ ) and length of surgery ( $p = 0,6$ ). No differences were observed regarding the intensity of postoperative pain between the groups, either at rest ( $p = 0,76$ ) or when coughing ( $p = 0,31$ ), in morphine consumption ( $p = 0,9$ ) and in the duration of ileus ( $p = 0,5$ ) or length of hospital stay ( $p = 0,9$ ). The inflammatory markers, IL-1 ( $p = 0,02$ ), IL-6 ( $p < 0,01$ ),  $\gamma$  IFN ( $p < 0,01$ ) and  $\alpha$  TNF ( $p < 0,01$ ), showed significant reduction in lidocaine group against placebo group, except IL-10 ( $p = 0,01$ ), that, because of its anti-inflammatory effects, increased its concentration. **Conclusion:** Intravenous lidocaine in the perioperative period of laparoscopic cholecystectomies was not able to reduce postoperative pain, opioid consumption, and duration of ileus or length of hospital stay. However, its anti-inflammatory effect was evidenced by the significant changes in the studied cytokines.

### 4.3 Introdução

Atualmente, a dor pós-operatória ainda ocorre em 50 a 70% das cirurgias, de intensidade moderada a intensa (APFELBAUM et al, 2003; PAVLIN et al, 2002). Os efeitos adversos indesejáveis dos opioides, que até então são os principais fármacos disponíveis para este fim, e a demanda crescente por alta hospitalar precoce, estimulam a busca por novas técnicas de analgesia (BRIAN, 2008). A utilização de lidocaína em infusão contínua nos períodos intra-operatório e pós-operatório imediato parece reduzir a dor pós-operatória imediata, melhorar o período pós-operatório e ainda prevenir a possibilidade de dor crônica pós-operatória (BENZON, 2011).

Alguns estudos já demonstraram diminuição dos escores pós-operatórios de dor em cirurgias abdominais de grande porte. Koopert et al (2004) concluiu que, além de diminuir a dor, a lidocaína endovenosa no transoperatório reduz o consumo de opioides e diminui o tempo de íleo paralítico. No entanto, em cirurgias ambulatoriais seus benefícios ainda não foram totalmente esclarecidos e os resultados são controversos.

Os efeitos benéficos da infusão de lidocaína perioperatória em cirurgias abdominais podem estar relacionados à sua habilidade em suprimir processos inflamatórios secundários à cirurgia (YARDENI et al, 2009; WU & LIU, 2009; KUO et al, 2009; HERROEDER et al, 2007) e estudos prévios tem mostrado níveis muito mais altos de mediadores inflamatórios em cirurgias abdominais de grande porte em relação a procedimentos menos extensos (NAITO et al, 1992).

Assim, mais pesquisas são necessárias a fim de esclarecer o papel da lidocaína em cirurgias ambulatoriais, cirurgias estas de pequeno a médio porte e possivelmente com menor estímulo inflamatório em relação àquelas em que a lidocaína endovenosa mostrou-se eficaz.

Diante do exposto, o presente estudo avaliou o efeito da lidocaína endovenosa transoperatória na dor e na qualidade do período pós-operatório de colecistectomias laparoscópicas, e relacionou os níveis de citocinas inflamatórias com a utilização deste fármaco.

## 4.4 Métodos

### 4.4.1 Delineamento e Considerações Éticas

Trata-se de um estudo monocêntrico, duplo-cego, randomizado e placebo-controlado desenvolvido na cidade de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil (Registro Clinical Trials: NCT 02363699). A aprovação ética (CAAE 17024213.4.0000.5346) foi fornecida pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil (Presidente Claudemir de Quadros) em 16 de junho 2013. Foram selecionados pacientes que seriam submetidos a colecistectomias laparoscópicas eletivas no Hospital Universitário de Santa Maria e no Hospital de Caridade Alcides Brum, durante o período de julho de 2013 a fevereiro de 2014.

### 4.4.2 Participantes

Foram utilizados como critérios de elegibilidade idade maior que 18 anos e estado físico de acordo com a American Society of Anesthesiologists (ASA) I e II. Não foram incluídos no trabalho pacientes maiores de 75 anos, cardiopatas, pacientes com história de insuficiência renal, insuficiência hepática, desordem psiquiátrica, usuários crônicos de opioides ou de medicações que causassem indução das enzimas hepáticas (anticonvulsivantes). Também foram utilizados como critérios de exclusão a apresentação de efeitos adversos durante a intervenção ou complicações pós-operatórias, bem como a conversão da cirurgia para aberta.

### 4.4.3 Tamanho da Amostra

A amostra foi calculada com base em estudo semelhante, que fez uso de fentanil para controle da dor pós-operatória (LAUWICK et al, 2008). Sendo a diferença de dose entre os grupos de 55 µg de fentanil e o desvio padrão do grupo tratado de 54,4, considerando-se  $p = 0,05$  e poder de 90%, obteve-se N de 22 por grupo.

#### 4.4.4 Recrutamento

Os pacientes foram encaminhados de ambulatórios do Sistema Único de Saúde para agendamento de suas cirurgias em dois hospitais públicos, o Hospital Universitário de Santa Maria e o Hospital de Caridade Alcides Brum. No momento da consulta pré-anestésica, se elegíveis, os mesmos eram entrevistados pela autora. Após explicação sobre a natureza do estudo, sobre o cegamento, sobre riscos e possíveis benefícios, os pacientes recebiam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para lerem e assinarem, caso aceitassem participar.

#### 4.4.5 Randomização

A randomização foi feita através de um programa de computador (random.org) que gerou uma sequência numérica aleatória, de 1 a 44, dividida em duas colunas. Uma funcionária da Central de Anestesia do Centro Cirúrgico, previamente treinada, nomeou cada coluna com um grupo (lidocaína e placebo) e armazenou o resultado em 44 envelopes. Esta mesma colaboradora ficou encarregada de preparar as soluções conforme protocolo de diluição. Estas eram mantidas em recipientes de mesma cor e de mesmo volume para os dois grupos, e fornecidas momentos antes da indução anestésica pela funcionária responsável.

#### 4.4.6 Cegamento

O estudo foi duplamente encoberto. Em nenhum momento os pacientes tomaram conhecimento da solução que estavam recebendo. Da mesma forma, tanto a equipe de pesquisa quanto os anestesistas auxiliares desconheciam a que grupo pertencia cada paciente.

#### 4.4.7 Protocolo de anestesia

Os participantes foram submetidos a anestesia geral balanceada, com bolus de sufentanil  $0,5 \mu\text{.kg}^{-1}$ , propofol 2 a 3  $\text{mg.kg}^{-1}$  e cisatracúrio  $0,15 \text{mg.kg}^{-1}$  na indução. A manutenção foi feita com isoflurano e com repiques de cisatracúrio 2 mg, quando necessário. Os anestesistas que realizaram os procedimentos foram

previamente orientados e obedeceram a um protocolo, com a supervisão da autora ou de estagiários treinados.

Durante a anestesia, os pacientes tiveram cardioscopia, pressão arterial, saturação arterial de oxigênio, frequência cardíaca, capnometria e BIS (índice bispectral) avaliados continuamente, e a fração expirada de isoflurano ajustada de acordo com este último, objetivando mantê-lo na faixa de 40 – 60 (plano anestésico adequado).

Aumentos de 15% na pressão arterial média ou valores de frequência cardíaca maiores que 100 batimentos/minuto, estando o BIS entre 40 e 60, autorizavam a administração de dose complementar de 5 µg de sufentanil.

No transoperatório, todos os pacientes receberam ondansetron 4 mg para profilaxia de náusea e vômito e dipirona 30 mg.kg<sup>-1</sup>, 30 minutos antes do término do procedimento. No pós-operatório, os pacientes receberam dipirona 1 g EV a cada 6 horas e ondansetron 8 mg EV a cada 8 horas.

#### 4.4.8 Procedimento cirúrgico

Colaboraram com o estudo dois cirurgiões no Hospital Universitário de Santa Maria e três no Hospital de Caridade Alcides Brum. Não foi implantado protocolo cirúrgico.

#### 4.4.9 Intervenção e seguimento pós-operatório

A lidocaína foi administrada em bolus de 1,5 mg.kg<sup>-1</sup> no início do procedimento e mantida a uma dose de 3 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> até uma hora após o final do procedimento. Utilizou-se solução de lidocaína 0,3%, de modo que a taxa de infusão por hora foi igual ao peso do paciente. A solução fisiológica foi administrada no grupo controle com as mesmas taxas de infusão.

Logo após acordarem, os pacientes eram interrogados através da ENV, de 0 a 10. Para os pacientes que relataram dor em repouso igual ou maior que 4, iniciou-se titulação de morfina com incrementos de 1 mg a cada 5 minutos, até que a dor fosse reportada como inferior a 4. Neste momento, os pacientes eram encorajados a administrar sua própria medicação. As bombas de PCA foram programadas para bolus de 4 ml (solução de morfina 0,5 mg.ml<sup>-1</sup>) seguidos de 8 minutos de trava de



segurança entre as doses. A dose máxima em 4 horas era de 30 mg. Não se utilizou dose contínua manutenção no período pós-operatório.

Todos os pacientes foram previamente instruídos em como usar a bomba de PCA e a ENV, graduando de 0 (“ausência de dor”) a 10 (“pior dor imaginável”). Além disso, cada paciente foi estimulado a memorizar o horário do primeiro flato.

O desfecho primário foi o efeito da lidocaína na dor pós-operatória nas primeiras 24 horas. Três participantes do estudo aplicaram ENV para medir a intensidade da dor em repouso e ao tossir forçadamente 1, 2, 4, 12 e 24 horas após a cirurgia. Foram registrados a dose total de morfina requerida (informação automaticamente fornecida pelas bombas de PCA), o tempo para primeira passagem de flatos e o tempo de alta hospitalar através de instrumento de coleta de dados executado por acadêmicos de medicina previamente treinados para isso. Estes últimos foram considerados desfechos secundários.

Realizou-se coleta de sangue, pela autora ou pelo anestesista do procedimento, para dosagem de IL-1, IL-6, IL-10, FNT  $\alpha$  e IFN  $\gamma$  imediatamente após o término do procedimento cirúrgico e 24 horas após. Acessar a diferença destes marcadores entre os dois grupos também caracterizou desfecho secundário. As amostras foram centrifugadas e o soro armazenado em Eppendorfs e congelado a – 70 graus Celsius, para análise simultânea em kits apropriados. O bioquímico responsável por esta análise também não teve contato com o grupo a que os participantes pertenciam.

#### 4.4.10 Análise das interleucinas

As citocinas inflamatórias foram quantificadas através de kits comerciais de ELISA para IFN  $\gamma$ , FNT  $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-10 humanos (eBIOSCIENCE®, San Diego, USA), de acordo com as instruções do fabricante. Rapidamente, microplacas com 96 poços foram sensibilizadas com o anticorpo primário em temperatura ambiente (RT) por 30 minutos, e então a amostra foi adicionada e incubada (37°C por 30 minutos). Após lavar, o anticorpo secundário conjugado à peroxidase foi adicionado e incubado. A presença e concentração de citocinas foram determinadas pela intensidade da cor medida por espectrometria em um leitor de micro ELISA.

#### 4.4.11 Análise estatística

Postulou-se que a diferença de dor entre os grupos, medida pela ENV, seria de 3 pontos. Os testes realizados foram bicaudais e o erro alfa foi estabelecido em 5%. As medições foram realizadas em repouso e ao tossir. As análises comparativas dos graus de dor nos grupos lidocaína e placebo foram feitas com o teste ANOVA com medidas repetidas.

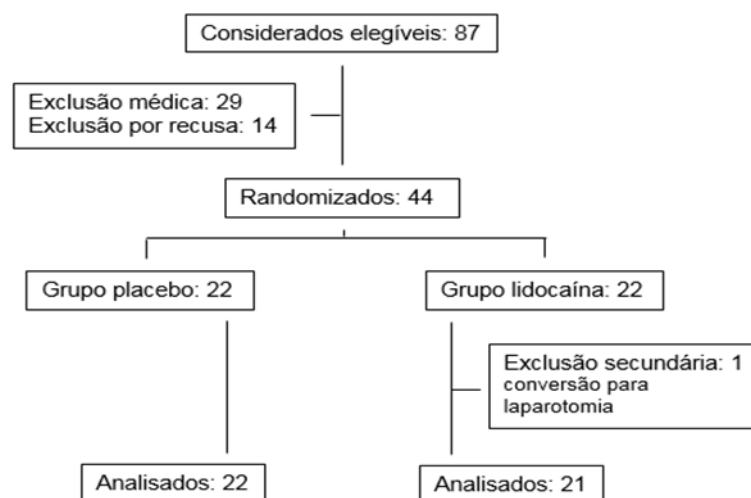
A distribuição comparativa da aleatoriedade entre os grupos foi feita por meio do sexo, idade, peso e tempo de duração da cirurgia através dos testes qui-quadrado, t de Student e U de Mann-Whitney.

Foram analisadas as diferenças de medidas na primeira e na vigésima quarta hora de IL-1, IL-6, IL-10, FNT  $\alpha$  e IFN  $\gamma$  e realizadas comparações entre os grupos placebo e lidocaína. Foram também avaliados a dose total de morfina consumida e o tempo para o surgimento do primeiro flato. Os testes aplicados foram t de Student ou U de Mann-Whitney de acordo com os pressupostos para aplicação dos testes.

O tempo para a alta hospitalar na comparação entre os dois grupos foi analisado com a técnica de sobrevivência por meio do teste LogRank devido a existência de dados censurados.

Os testes e os gráficos durante o desenvolvimento das análises foram realizados com o programa R.

## 4.5 Resultados



**Figura 1** – Fluxograma do Estudo

Após análise dos 87 participantes considerados elegíveis, realizou-se eliminação primária de 29 pacientes com base nos critérios de exclusão adotados. Quatorze pacientes recusaram-se a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido e, portanto, não participaram. Quarenta e quatro foram randomizados, sendo 22 em cada grupo. O grupo lidocaína teve a perda de um paciente que teve sua cirurgia convertida para aberta devido a problemas durante o procedimento. Todos os pacientes que iniciaram recebendo lidocaína tiveram a infusão continuada segundo o protocolo. Não se observaram arritmias ou efeitos adversos. O grupo controle não teve perdas. Assim, foram analisados 21 pacientes no grupo lidocaína e 22 pacientes no grupo controle. O recrutamento e seguimento se deram entre julho de 2013 a fevereiro de 2014.

A randomização e a consequente semelhança entre dois grupos foi assegurada pela avaliação das variáveis idade, peso, gênero e tempo cirúrgico por meio de testes estatísticos bivariados conforme mostra a Tabela 1. Dos 44 pacientes 30 (68,2%) eram do sexo feminino e 14 (31,8%) masculino. Dos 30 femininos, 17 (56,57%) estavam no grupo da lidocaína e 13 (43,33%) no grupo placebo. Entre os 14 do sexo masculino, 5 (35,70%) pertenciam ao grupo lidocaína e 9 (64,30%) ao grupo placebo. Quanto ao peso, no grupo placebo a mediana foi 86,50 kg (P25-75: 72,25 e 105,50) e no grupo lidocaína foi de 73,5 kg (P25-75: 66,75 e 81,75). Esses achados estatísticos suportaram a hipótese que os grupos estavam suficientemente semelhantes para serem comparados entre si.

**Tabela 1.** Distribuição dos Grupos

Variável	Grupo Controle	Grupo Lidocaína	P/ teste
Idade (anos)	46,09 ±11,50	43,77±12,55	0,53/ t Student
Peso (kg)	86,86 ±19,76	76,91± 16,41	0,08/ U Mann-Whitney
Gênero (M/F)	9/13	5/17	0,19/ Qui Quad Pearson
Tempo cirúrgico (min)	112,50 ± 47,58	105,23 ± 38,25	0,58/ t Student

Os dados são médias e ± desvios padrões ou valores absolutos

#### 4.5.1 Dor pós-operatória

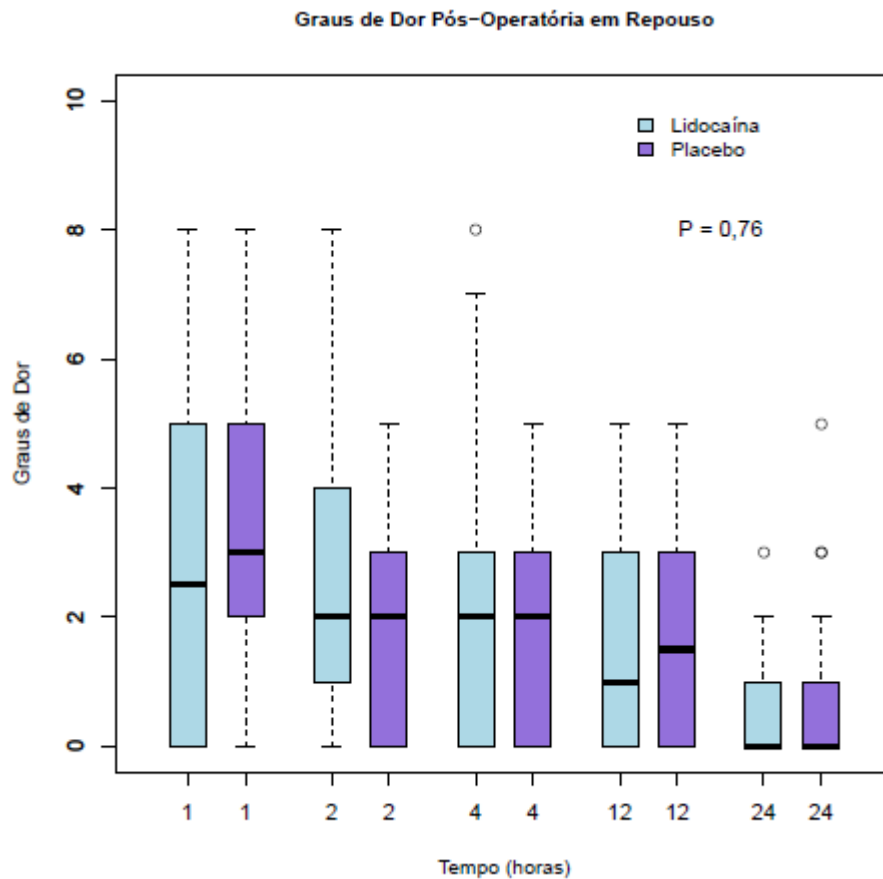
O efeito da lidocaína sobre a dor pós-operatória foi avaliado através da ENV, com os pacientes em repouso e ao tossir, por meio de medidas repetidas na

primeira, segunda, quarta, décima segunda e vigésima quarta hora após o término da cirurgia.

Em repouso, não houve diferença estatística na intensidade da dor pós-operatória entre os grupos. A média das medidas repetidas de dor no grupo que recebeu lidocaína foi 1,89 (IC 95% 1,31 a 2,46), e a média do grupo placebo foi 2,04 (IC 95% 1,48 a 2,60). A diferença foi -0,15 (IC 95% -0,65 a 0,95),  $p = 0,76$ . As médias dos níveis de dor nos diferentes tempos são mostradas na Tabela 2. A Figura 2 mostra as variações dos níveis de dor em repouso, e os círculos representam pacientes com escores de dor discrepantes, os *outliers*.

**Tabela 2.** Médias e Desvios Padrões dos Níveis de Dor em Repouso

Dor	Lidocaína	Placebo	P
	Média (DP)	Média (DP)	
Primeira hora	2,67 ± 2,50	3,55 ± 2,46	0,25
Segunda hora	2,57 ± 2,31	2,14 ± 1,73	0,50
Quarta hora	2,24 ± 2,43	2,00 ± 1,72	0,66
Décima segunda hora	1,38 ± 1,60	1,64 ± 1,50	0,59
Vigéssima quarta hora	0,57 ± 0,98	0,86 ± 1,36	0,44

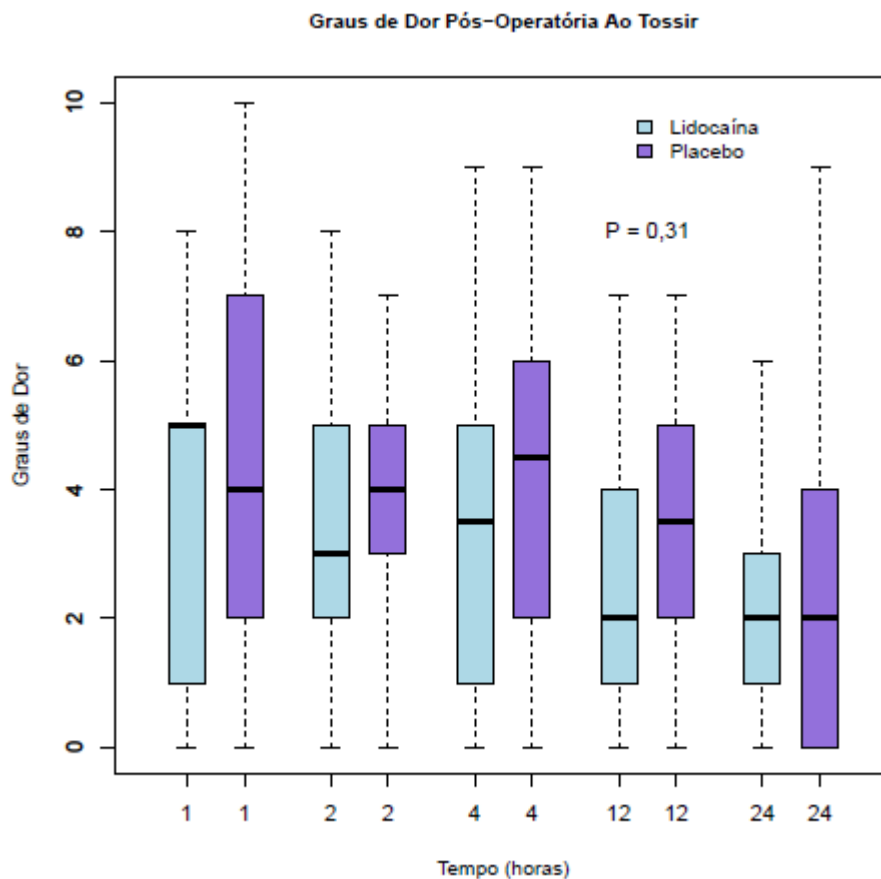


**Figura 2 -** Variação dos Níveis de Dor em Repouso

Comparando-se os pacientes ao tossir, a média das medidas repetidas de dor no grupo lidocaína foi 2,97 (IC 95% 2,17 a 3,77), e a média do grupo placebo foi 3,54 (IC 95% 2,75 a 4,32). A diferença foi -0,56 (IC 95% -1,67 a 0,56),  $p = 0,31$ . As médias dos graus de dor nas medidas repetidas são mostradas na Tabela 3 e as suas variações são vistas na Figura 3.

**Tabela 3.** Médias e Desvios Padrões dos Níveis de Dor ao Tossir

Dor	Lidocaína	Placebo	P
	Média (DP)	Média (DP)	
Primeira hora	3,57 ± 2,60	4,50 ± 2,91	0,30
Segunda hora	3,29 ± 2,26	3,55 ± 2,02	0,78
Quarta hora	3,19 ± 2,66	4,05 ± 2,63	0,37
Décima segunda hora	2,71 ± 2,19	3,41 ± 2,24	0,31
Vigéssima quarta hora	2,10 ± 1,73	2,18 ± 2,44	0,86



**Figura 3 -** Variação dos Níveis de Dor ao Tossir

#### 4.5.2 Consumo de opioide

O total da dose de morfina consumida em miligramas no grupo placebo obteve mediana 8 (P25-75 de 0 a 16), enquanto no grupo lidocaína a mediana foi 5 (P25-75 de 0 a 17,5). Não houve diferença estatística entre os grupos ( $p = 0,9$ ).

#### 4.5.3 Marcadores inflamatórios

Os marcadores inflamatórios foram analisados comparativamente entre os grupos. A análise comparou o resultado da diferença dos valores das citocinas no término da cirurgia ( $t_0$ ) e 24 horas após ( $t_{24}$ ) e demonstrou diminuição estatisticamente significativa deste valor ( $t_{24} - t_0$ ) em todas as citocinas inflamatórias medidas, e aumento no caso da interleucina 10, de efeito anti-inflamatório. Os resultados são apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4.** Diferenças das Medidas de Citocinas entre os Grupos ( $t_{24} - t_0$ )

Variável	Grupo controle n=22	Grupo Lidocaina n=21	P/teste
IL 1	50,4 ± 39,3	18,1 ± 14,5	0,02/t Student
IL 6	79,71 ± 65,95	23,43 ± 35,82	0,005/U Mann-Whitney
IL 10	-29,71 ± 24,44	-14,19 ± 15,61	0,01/U Mann-Whitney
IFN $\gamma$	113,76 ± 71,97	33,42 ± 48,92	0,001/U Mann-Whitney
FNT $\alpha$	75,90 ± 61,13	29,19 ± 28,54	0,009/U Mann-Whitney

Dados expressos como média e desvio padrão ( $\pm$  DP).

P teste de hipótese de igualdade entre os valores encontrados.

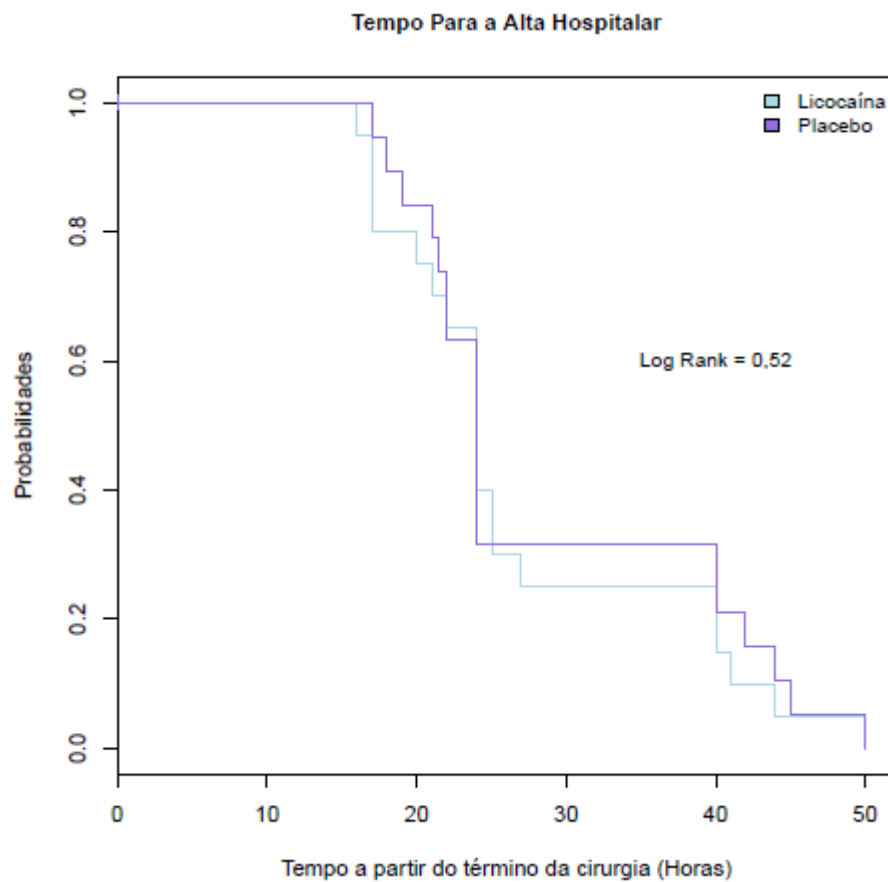
$t_0$ : término da cirurgia;  $t_{24}$ : 24 horas após o término.

#### 4.5.4 Tempo de íleo paralítico

Não houve diferença estatística no tempo de íleo paralítico, aferido através do tempo para o primeiro flato, entre os dois grupos analisados. A mediana do tempo, em horas, para o primeiro flato no grupo placebo foi 16,75 enquanto no grupo da lidocaína foi 17,50. O teste de Mann-Whitney resultou em  $p = 0,75$ .

#### 4.5.5 Tempo para alta hospitalar

Na comparação entre os grupos, não foi encontrada diferença significativa no tempo para alta hospitalar entre os pacientes que receberam infusão endovenosa de lidocaína no transoperatório e os que receberam placebo. Enquanto no grupo placebo a mediana do tempo para a alta foi de 16 horas (EP  $\pm$  2,94 horas), no grupo lidocaína a mediana foi 17 horas (EP  $\pm$  2,29). O teste log rank resultou em  $p = 0,50$ . A Figura 4 ilustra a sobreposição das curvas no gráfico de sobrevida e corrobora o resultado do teste estatístico.



**Figura 4** - Gráfico de Sobrevida do Tempo para Alta Hospitalar

#### 4.6 Discussão

O presente estudo não foi capaz de detectar reduções dos níveis de dor pós-operatória, do consumo de opioides, do tempo de íleo paralítico e do tempo de alta

hospitalar nas primeiras 24 horas em pacientes submetidos a colecistectomias videolaparoscópicas, que receberam bolus de  $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  de lidocaína seguido de infusão endovenosa de  $3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  até a primeira hora após o fechamento da pele. No entanto, foi constatada importante redução nos níveis séricos de marcadores inflamatórios no grupo que recebeu lidocaína venosa.

Resultados semelhantes em relação à analgesia já foram descritos em outros estudos (GRADY et al, 2012; BRYSON et al, 2010; HERROEDER et al, 2007) com doses e tipos de procedimentos distintos, porém desfechos positivos têm sido relatados, especialmente em cirurgias abdominais de grande porte.

Marret et al (2008) reuniu 8 ensaios clínicos randomizados em uma meta-análise, que incluiu 320 pacientes, e concluiu que a infusão contínua trans e pós-operatória de lidocaína após cirurgias abdominais diminui o tempo de íleo, a intensidade da dor e a duração da permanência hospitalar, sendo uma solução clínica simples a ser administrada em conjunto ou em substituição aos regimes pós-operatórios vigentes.

McCarthy et al (2010) realizou uma revisão sistemática incluindo 764 pacientes em 16 ensaios clínicos randomizados e evidenciou que a lidocaína tem efeito analgésico em pacientes submetidos a cirurgias abdominais. Sua administração facilitou a recuperação destes pacientes, resultou em retorno precoce da função intestinal e diminuiu o tempo de internação hospitalar. Entretanto, estes benefícios não foram vistos em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas, cardíacas ou a amigdalectomias.

Vigneault et al (2011) realizou uma meta-análise mais extensa, reunindo 29 estudos e um total de 1754 pacientes e concluiu que a lidocaína endovenosa durante anestesia geral tem o potencial de melhorar a analgesia pós-operatória, principalmente no contexto das cirurgias abdominais. Entretanto, sua segurança não pode ser confirmada, considerando sua associação com efeitos adversos potencialmente graves e a falta de estudos que tenham avaliado sistematicamente a incidência destes efeitos e os níveis plasmáticos tóxicos de lidocaína. Os autores recomendaram mais pesquisas, principalmente no que diz respeito à dose ideal e à segurança desta intervenção.

Apesar do resultado destas meta-análises (VIGNEAULT et al, 2011; MCCARTHY et al, 2010; MARRET et al, 2008) em relação às cirurgias abdominais, alguns trabalhos vêm demonstrando resultados negativos com doses e tempos de



infusão muito semelhantes ao presente estudo. Herroeder et al (2007) administrou lidocaína durante o período transoperatório de cirurgias colorretais, com bolus de 1,5 mg. kg<sup>-1</sup> seguido da infusão de 2 mg.min<sup>-1</sup> por quatro horas após o fechamento da pele e não encontrou diferença nos escores de dor em comparação ao grupo que recebeu solução salina. Bryson et al (2010) utilizou bolus de 1,5 mg.kg<sup>-1</sup> de lidocaína e, após, infusão contínua de 3 mg.kg<sup>-1</sup> até o fechamento da pele em histerectomias abdominais. Este autor não encontrou diminuição nos escores de dor e no consumo de opioides no grupo testado. Grady et al (2012) comparou os mesmos desfechos em pacientes submetidas ao mesmo procedimento cirúrgico, utilizando placebo versus bolus de lidocaína de 1,5 mg.kg<sup>-1</sup>, infusão de 2 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> por duas horas e 1,2 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> por 24 horas no pós-operatório, não observando diferença entre os dois grupos.

O prolongamento do tempo de uso de lidocaína no pós-operatório pode estar diretamente relacionado aos resultados. Kaba et al (2007) utilizando bolus de 1,5 mg.kg<sup>-1</sup> seguido de infusão contínua de 2 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> durante cirurgias laparoscópicas abdominais, encontrou redução no tempo de íleo paralítico e no tempo de alta hospitalar. No pós-operatório, estes pacientes continuaram recebendo 1,33 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> de lidocaína por 24 horas.

Herroeder et al (2007) manteve a infusão de dose semelhante por 4 horas no período pós-operatório e também encontrou resultados positivos nestes desfechos, mas não conseguiu demonstrar redução nos níveis de dor pós-operatória. Por outro lado, Bryson et al (2010), que utilizou infusão endovenosa de lidocaína somente até o fechamento da pele, afirma que, embora a administração prolongada de lidocaína seja associada a benefícios em outros tipos de cirurgias abdominais, seu uso restrito ao período intraoperatório em cirurgias abdominais baixas não pode ser recomendado.

Houve importante redução nos níveis séricos de marcadores inflamatórios com a utilização de lidocaína endovenosa. A lidocaína tem propriedades anti-inflamatórias que refletem na diminuição de citocinas tanto in vitro como in vivo. (HOLMANN & DURIEUX, 2000; TANIGUCHI et al, 2000), além de estimular a secreção da citocina anti-inflamatória antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) (LAHAV et al, 2002).

A lesão cirúrgica leva a alterações hemodinâmicas, metabólicas e imunológicas, mediadas por substâncias endógenas denominadas citocinas (LIN et

al, 2000). 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 injúria e por promover a cicatrização tecidual (GUIRAO & LOWRY, 1996). Além disso, células gliais ativadas na ferida operatória favorecem a produção de citocinas no sistema nervoso central, incluindo IL-1 e IL-6, o que induz sensibilização periférica e central, levando à hiperalgesia (WATKINS et al, 1995). 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 morte (GUIRAO & LOWRY, 1996).

Recentemente, um estudo comparou os níveis séricos de IL-6 e IL-10 entre colecistectomias laparoscópicas e abertas em diferentes tempos, sem realizar intervenção. Os níveis séricos médios de IL-6 no pré-operatório das cirurgias laparoscópicas foram de  $6,23 \pm 3,23 \text{ pg.ml}^{-1}$  e após quatro, doze e 24 horas foram de  $89,22 \pm 70,64 \text{ pg.ml}^{-1}$ ;  $67,71 \pm 31,92 \text{ pg.ml}^{-1}$  e  $165,36 \pm 124,1 \text{ pg.ml}^{-1}$ , respectivamente. Ocorreram diferenças estatísticas comparando-se os níveis pré-operatórios de IL-6 versus todos os demais tempos pós-operatórios de IL-6 ( $p < 0,05$ ), bem como, entre os tempos de 12 e 24 horas de pós-operatório ( $p = 0,007$ ). Para a IL-10 24 horas antes do procedimento, o nível sérico foi  $4,17 \pm 4,07 \text{ pg.ml}^{-1}$ ; quatro horas após  $10,15 \pm 8,53 \text{ p.ml}^{-1}$ ; 12 horas foi de  $8,24 \pm 3,52 \text{ pg.ml}^{-1}$ ; e 24 horas após o procedimento cirúrgico, de  $10,17 \pm 3,03 \text{ pg.ml}^{-1}$ . Em comparação com os tempos, houve diferenças estatísticas entre os níveis médios de IL 10 pré-operatório e todos os demais tempos ( $p < 0,05$ ), assim como, entre os níveis 12 e 24 horas após os procedimentos ( $p = 0,01$ ) (SILVEIRA et al, 2012).

Yardeni et al (2009), ao analisar 65 mulheres submetidas a histerectomia abdominal, encontrou aumento da produção de IL-6 durante o pós-operatório no grupo que recebeu solução salina ( $n = 28$ ,  $p = 0,025$ ), enquanto no grupo lidocaína a secreção não mudou significativamente ( $n = 29$ ,  $p = 0,749$ ). Após 24 ( $p = 0,001$ ), 48 ( $p = 0,0009$ ) e 72 horas ( $p = 0,012$ ), a produção continuou sendo maior no primeiro grupo.

Herroeder et al (2007) demonstrou atenuação significativa do aumento na IL-6 esperado em cirurgias colorretais, nos pacientes que receberam infusão de lidocaína endovenosa. Entretanto, este mesmo estudo não mostrou resultados sobre a citocina anti-inflamatória IL-10. Diferentemente do esperado, Herroeder não encontrou aumento pós-operatório nos níveis de IL-1 e FNT $\alpha$ , muito menos

influência da lidocaína sobre eles. Isso já havia sido relatado anteriormente em outros estudos (WU et al, 2004; SLOTWINSKI et al, 2002; PRUITT et al, 1996; KEEL et al, 1996).

A diferença fundamental dos estudos anteriores e este talvez seja o porte cirúrgico. Encontraram-se resultados positivos e satisfatórios com o uso da lidocaína endovenosa em doses e populações muito semelhantes ao presente estudo, porém em cirurgias de grande porte. Herroeder et al (2007) demonstrou diminuição de um dia na duração da internação hospitalar e redução do tempo de íleo paralítico em 8 horas no grupo que recebeu lidocaína, com bolus de  $1,5 \text{ mg.kh}^{-1}$  e infusão de  $2 \text{ mg.min}^{-1}$  por até 4 horas após fechamento da pele. Neste trabalho, avaliaram-se pacientes submetidos a cirurgias colorretais, procedimentos de grande porte e com tempo de permanência hospitalar maior.

Naito et al (1992) corrobora esta hipótese ao relatar que existem níveis muito mais altos de mediadores inflamatórios em cirurgias abdominais de grande porte em relação a procedimentos menos extensos e sabe-se que grande parte dos efeitos benéficos da infusão de lidocaína perioperatória, como diminuição da dor e do tempo de íleo paralítico, estão relacionados à sua habilidade em suprimir os processos inflamatórios secundários à cirurgia (YARDENI et al, 2009; WU & LIU, 2009; KUO et al, 2009; HERROEDER et al, 2007). Assim, infere-se que a lidocaína tenha efeitos menos proeminentes em cirurgias com menor estímulo inflamatório.

Nossos resultados também vão ao encontro do proposto por Wu e Liu (2009), em que a extensão da cirurgia determina o sucesso ou fracasso da lidocaína. Dessa forma, a lidocaína é mais efetiva para prostatectomia aberta (GROUNDINE et al, 1998) em relação à via laparoscópica (LAUWICK et al, 2009), presumivelmente porque, na primeira, a maior dissecação tecidual provoque uma maior resposta inflamatória (GRECO et al, 2010). Uma explicação adicional é que a lidocaína seja especialmente efetiva para dor visceral (NESS, 2000) e função intestinal (MARRET et al, 2008), o que pode explicar o benefício comparável em cirurgias de cólon aberta (HERROEDER et al, 2007) ou laparoscópica (KABA et al, 2007).

O curto período de acompanhamento pós-operatório de somente 24 horas limitou as conclusões a respeito da dor pós-operatória, uma vez que Koppert et al (2004) demonstrou que o efeito maior da lidocaína acontece após 72 horas. Da mesma forma, também houve perda de seguimento dos pacientes quanto ao tempo

para o primeiro flato, já que muitos tiveram sua alta hospitalar antes deste evento ocorrer.

Por se tratarem de pacientes ambulatoriais em hospital de alta rotatividade, a alta hospitalar em menos de 24 horas é não apenas uma prática, mas muitas vezes uma meta. Esta característica pode ter criado um viés ao estudo, uma vez que os tempos de alta foram muito semelhantes entre os grupos. Também por rotina do serviço, os horários de visita médica aos pacientes se assemelharam, bem como os horários de sua liberação para o domicílio. Mc Kay (2009) também não conseguiu demonstrar diminuição no tempo de alta hospitalar com a utilização de lidocaína endovenosa em 60 pacientes submetidos a cirurgias ambulatoriais.

Assim, os presentes resultados permitem corroborar o efeito anti-inflamatório da lidocaína endovenosa, mas não confirmam seu efeito analgésico no procedimento cirúrgico avaliado.

#### **4.7 Conclusão**

Os resultados permitem concluir que a utilização endovenosa de lidocaína no transoperatório de colecistectomias videolaparoscópicas não altera os desfechos avaliados. Não foram encontradas diferenças com significância estatística no que diz respeito à intensidade de dor pós-operatória, à dose de morfina consumida, ao tempo de íleo paralítico e ao tempo de alta hospitalar, em relação ao grupo controle. No entanto, a análise das citocinas demonstrou influência do efeito da lidocaína endovenosa sobre a cascata inflamatória relacionada ao trauma cirúrgico, com importante atenuação da mesma. Assim, a correlação entre a ação anti-inflamatória da lidocaína e seus possíveis efeitos analgésicos deve ser mais bem compreendida.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da dor pós-operatória constitui um desafio para clínicos, anesthesiologistas e cirurgiões. O aumento do número de cirurgias ambulatoriais e a alta rotatividade dos leitos hospitalares muitas vezes trazem à tona a necessidade de técnicas analgésicas eficazes e com poucos efeitos adversos, que possibilitem que o paciente seja liberado precocemente, e sem dor.

Neste contexto, a utilização de lidocaína endovenosa transoperatória mostra-se uma alternativa de baixo custo e de resultados promissores. Além de seu efeito analgésico, este conhecido anestésico local desempenha papel anti-inflamatório, exercendo influência na modulação do estímulo algico a nível periférico e central.

O presente estudo analisou o efeito da lidocaína endovenosa perioperatória em colecistectomias videolaparoscópicas através da comparação com um grupo controle. O desfecho primário foi o grau de dor nas primeiras 24 horas de pós-operatório. Desfechos secundários foram o consumo de morfina, os níveis séricos de citocinas, o tempo de íleo paralítico e o tempo de alta hospitalar.

Os resultados não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto à dor, ao consumo de opioide, ao tempo de íleo e ao tempo de alta hospitalar. Isso pode, provavelmente, ser explicado pelo tamanho da amostra, pelo tipo de cirurgia, pelo curto período de seguimento e pelo tempo de infusão de lidocaína reduzido.

Entretanto, ocorreram alterações significativas nos níveis das citocinas avaliadas, o que evidencia o papel anti-inflamatório da lidocaína e seu possível efeito preventivo sobre a sensibilização central e dor crônica pós-operatória.

## 6 BIBLIOGRAFIA

ABELSON, K. S.; HOUGLUND, A. U. Intravenously administered lidocaine. In: Therapeutic doses increases the intraspinal release of acetylcholine in rats. **Neurosci Lett**, v. 317, p. 93-96, 2002.

ABRAM, S. E. YAKSH, T. L. Systemic lidocaine blocks nerve injury-induced hyperalgesia and nociceptor-driven spinal sensitization in the rat. **Anesthesiology**, p. 80:383-391, 1994.

AMIR, R. et al. The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *J Pain*, 2006; 7(5Suppl3):S1-S29. **Anesth Analg**, v. 118, p. 116-124, 2013.

APFELBAUM, J. L.; CHEN, C.; MEHTA, S. S. et al. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. **Anesth Analg**, 2003; 97:534-540.

ARAUJO, M. C.; SINNOTT, C. J.; STRICHARTZ, G. R. Multiple phases of relief from experimental mechanical allodynia by systemic lidocaine: responses to early and late infusions. **Pain**, p. 103:21-29, 2003.

ATTAL, N. et al. Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. **Neurology**, p. 54:564-574, 2000.

\_\_\_\_\_. Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. **Neurology**, p. 62:218-225, 2004.

AYDIN, O. N.; EYIGOR, M.; AYDIN, N. Antimicrobial activity of ropivacaine and other local anaesthetics. **Eur J Anaesthesiol**, v. 18, p. 687-694, 2001.

BARREVELD, A. et al. Preventive analgesia by local anesthetics: the reduction of postoperative pain by peripheral nerve blocks and intravenous drugs. **Anesth Analg**, v. 116, n. 5, p. 1141-1161, 2013.

BECKER, D. E.; REED, K. L. Essentials of local anesthetic pharmacology. **Anesth Prog**, p. 53:98-109, 2006.

BEILIN, B. et al. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. **Anesth Analg**, p. 97:822-827, 2003.

BENZON, H. T. Essentials of Pain Medicine. In: \_\_\_\_\_. Perioperative Nonopioid infusions for Postoperative Pain Management. 3. ed. **Philadelphia: Saunders**, p. 207-211, 2011.

\_\_\_\_\_. Raj's practical management of pain In: BRIAN et al. Postoperative Pain and Other Acute Pain Syndromes. 4. ed. **Missouri: Mosby Elsevier**, (Chapter 14), 2008.

BIELLA, G.; SOTGIU, M. L. Central effects of systemic lidocaine mediated by glycine spinal receptors: an iontophoretic study in the rat spinal cord. **Brain Res**, v. 603, p. 201-206, 1993.

BOAS, R. A.; COVINO, B. G.; SHANARIAN, A. Analgesic responses to i. v. lignocaine. **Br J Anaesth**, v. 54. n. 5, p. 501-505, mai. 1982.

BORLY, L. et al. Preoperative prediction model of outcome after cholecystectomy for symptomatic gallstones. **Scand J Gastroenterol**, v. 34, p. 1144-1152, 1999.

BRYSON, G. et al. Intravenous lidocaine does not reduce length of hospital stay following abdominal hysterectomy **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 57(8), p.759-766, 2010.

CALLESEN, T.; BECH, K.; KEHLET H.: Prospective study of chronic pain after groin hernia repair. **Br J Surg**, v. 86, p. 1528-1531, 1999.

CAO, H. et al. Pre-or postinsult administration of lidocaine or thiopental attenuates cell death in rat hippocampal slice cultures caused by oxygen-glucose deprivation. **Anesth Analg**, v. 101, p. 1163-1169, 2005.

CAPDEVILA, X. et al: Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. **Anesthesiology**, v. 91, p. 8-15, 1999.

CARLI, F. et al: Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery: Results of a randomized trial. **Anesthesiology**, v. 97, p. 540-549, 2002.

CARR, D. B.; GOUDAS, L. C. Acute pain. **Lancet**, v. 353, p. 2051-2058, 1999.

CASSUTO, J. et al. Inhibition of postoperative pain by continuous low-dose intravenous infusion of lidocaine. **Anesth Analg**, v. 64, p. 971-974, 1985.

CATTERALL, W. A.; MACKIE, K. Local Anesthetics. In: BRUNTON L. L, Lazo JS, Parker KL. **Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics**, 11. ed. New York, p. 369-385, 2006.

CHACUR, M. et al. Snake venom components enhance pain upon subcutaneous injection: an initial examination of spinal cord mediators. **Pain**, p. 111:65–76, 2004.

CHANDAN, S. S.; FAOAGALI, J.; WAINWRIGHT, C. E. Sensitivity of respiratory bacteria to lignocaine. **Pathology**, v. 37, p. 305-307, 2005.

CHANG, Y. et al. Local anesthetics induce apoptosis in human breast tumor cells. **Anesth Analg**, 2014, Vol.118(1), pp.116-24

CODA, B. et al. The hypothesis that antagonism of fentanyl analgesia by 2-chloroprocaine is mediated by direct action on opioid receptors. **Reg Anesth**, v. 22, p. 43-52, 1997.

COHEN, S. P.; MAO, J. Is the analgesic effect of systemic lidocaine mediated through opioid receptors? **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 47, p. 910-911, 2003.

CONSTANDIL, L. et al. Effect of interleukin-1beta on spinal cord nociceptive transmission of normal and monoarthritic rats after disruption of glial function. **Arthritis Res Ther**, 11: R105, 2009.

CURFS, J. H.; MEIS, J. F.; HOOGKAMP-KORSTANJE, J. A. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. **Clin Microbiol Rev**, 10:742-780, 1997.

DE OLIVEIRA, G. S. et al. Systemic lidocaine to improve postoperative quality of recovery after ambulatory laparoscopic surgery. **Anesth Analg**, v. 115, p. 262-267, 2012.

\_\_\_\_\_. Perioperative Systemic Magnesium to Minimize Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Anesthesiology**, v. 119, n. 1 p.178-190, 2013.

DESBOROUGH, J. P. The stress response to trauma and surgery. **Br J Anaesth**, v. 85, p. 109-117, 2000.



DE TOLEDO, J. C. Lidocaine and seizures. **Therap Drug Monit**, 22:320-322, 2000.

FARAG et al. Effect of Perioperative Intravenous Lidocaine Administration on Pain, Opioid Consumption, and Quality of Life after Complex Spine Surgery. **Anesthesiology**, v. 119, n. 4, p. 932- 940, 2013.

FINNERUP, N. B. et al. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. **Anesthesiology**, v. 102, p. 1023-1030, 2005.

FISHER, A.; MELLER, Y. Continuous postoperative regional analgesia by nerve sheath block for amputation - a pilot study. **Anesth Analg**, v. 72, p. 300-303, 1991.

FRATACCI, M. D. et al. Diaphragmatic shortening after thoracic surgery in humans: Effects of mechanical ventilation and thoracic epidural anesthesia. **Anesthesiology**, v. 79, p. 654-665, 1993.

GAUGHEN, C. M.; DURIEUX, M. The effect of too much intravenous lidocaine on bispectral index. **Anesth Analg**, v. 103, p. 1464-1465, 2006.

GEBHARD, F. et al. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? **ARCH SURG**, 135:291-295, 2000.

GILBERT, C. R. et al. Intravenous use of xylocaine. **Curr Res Anesth Analg**, v. 30, n. 6, p. 301-313, nov-dez. 1951.

GOTTSCHALK, A.; RAJA, S. N. Severing the link between acute and chronic pain: the anesthesiologist's role in preventive medicine. **Anesthesiology**, 101:1063-1065, 2004.

GOTTSCHALK, et al. Preemptive epidural analgesia and recovery from radical prostatectomy: A randomized controlled trial. **JAMA**, v. 279, p. 1076-1082, 1998.

GRADY, M. V. et al. The Effect of Perioperative Intravenous Lidocaine and Ketamine on Recovery After Abdominal Hysterectomy. **Anesth Analg**, 115:1078-84, 2012.

GRECO, F. et al. Adipocytokine: a new family of inflammatory and immunologic markers of invasiveness in major urologic surgery. **Eur Urol**, 58:781-7, 2010.

GROUDINE, S. B. et al. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. **Anesth Analg**, v. 86, p. 235-239, 1998.

GUIRAO, X.; LOWRY, S. F. Biologic control of injury and inflammation: much more than too little or too late. **World J Surg**, 20:437-446, 1996.

HEAVNER, J. E. Local anesthetics. **Curr Opin Anaesthesiol**, 20:336-342, 2007.

HERROEDER, S. et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery. **Ann Surg**, v. 246, p. 192-200, 2007.

HOLLMANN, M. W.; DURIEUX, M. E. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? **Anesthesiology**, v. 93, n. 3, p. 858-875, set. 2000.

HONEMANN, C. W. et al. Local anesthetics inhibit thromboxane A2 signaling in *Xenopus* oocytes and human k562 cells. **Anesth Analg**, v. 99, p. 930-937, 2004.

HONG, J. Y.; LIM, K. T. Effect of preemptive epidural analgesia on cytokine response and postoperative pain in laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. **Reg Anesth Pain Med**, 33:44-51, 2008.

HOU, L.; LI, W.; WANG, X. Mechanism of interleukin-1 beta-induced calcitonin gene-related peptide production from dorsal root ganglion neurons of neonatal rats. **J Neurosci Res**, 73:188-197, 2003.

HU, P.; MCLACHLAN, E. M. Macrophage and lymphocyte invasion of dorsal root ganglia after peripheral nerve lesions in the rat. **Neuroscience**, 112:23-38, 2002.

INSTER, S. R. et al. Lidocaine and the inhibition of postoperative pain in coronary artery bypass patients. **J Cardiothorac Vasc Anaesth**, v. 9, p. 541-546, 1995.

JOLY, V. et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. **Anesthesiology**, v. 103, n. 1, p. 147-155, jul. 2005.

JOSHI, G. P.; BONNET, F.; KEHLET, H. Evidence-based postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery. **Colorectal Disease**, 15, 146-

155. 2012.

KABAA, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. **Anesthesiology**, v. 106, p. 11-18, 2007.

KALSO, E. Pharmacological Management of Pain: Anticonvulsants, Antidepressants, and Adjuvants Analgesics. In: International Association for the Study of Pain – Pain – An Updated Review: Refresher Course Syllabus. Seattle, **IASP**, 19-29, 2005.

KALSO, E. et al. Chronic post-sternotomy pain. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 45, p. 935-939, 2011.

KALSO, E.; PERTTUNEN, K.; KAASINEN, S. Pain after thoracic surgery. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 36, p. 96-100, 1992.

KATO, 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**, 9:293- 298, 1997.

KATZ, J. et al. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. **Clin J Pain**, v. 12, p. 50-55, 1996.

KAWAMATA, M. et al. Effects of systemic administration of lidocaine and QX-314 on hyperexcitability of spinal dorsal horn neurons after incision in the rat. **Pain**, v. 122, p. 68-80, 2006.

KAWASAKI, T. et al. The effect of local anesthetics on monocyte mCD14 and human leukocyte antigenDR expression. **Anesth Analg**, v. 98, p. 1024-1029, 2004.

KEEL, M. et al. Different pattern of local and systemic release of proinflammatory and anti-inflammatory mediators in severely injured patients with chest trauma. **J Trauma**, 40:907– 912, 1996.

KINDLER, C. H.; YOST, C. S. Two-pore domain potassium channels: new sites of local anesthetic action and toxicity. **Reg Anesth Pain Med**, 30:260-274, 2005.

KITAHAWA, N.; ODA, M.; TOTOKI, T. Possible mechanism of irreversible nerve injury caused by local anesthetics: detergent properties of local anesthetics and membrane disruption. **Anesthesiology**, v. 100, p. 962-967, 2004.

KLAVER, M. J.; BUCKINGHAM, M. G.; RICH, G. F. Lidocaine attenuates cytokine-induced cell injury in endothelial and vascular smooth muscle cells. **Anesth Analg**, v. 97, p. 465-470, 2003.

KOPPERT, W. et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. **Anesth Analg**, v. 98, p. 1050-1055, 2004.

KUO, C. P. 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**, 97:640-646, 2006.

KYRANOU, M.; PUNTILLO, K. The transition from acute to chronic pain: might intensive care unit patients be at risk? **Annals of Intensive Care**, 2:36, 2012.

LAHAV, M. et al. Lidocaine inhibits secretion of IL-8 and IL-1 beta and stimulates secretion of IL-1 receptor Antagonis by epithelial cells. **Clin Exp Immunol**, 127:226–33, 2002.

LATREMOLIERE, A.; WOOLF, C. J. Central sensitization: A generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. **J Pain**, 10:895–926, 2009.

LAUWICK, S. et al. Functional walking capacity as an outcome measure of laparoscopic prostatectomy: the effect of lidocaine infusion. **Br J Anaesth**, 103:213–9, 2009.

\_\_\_\_\_. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. **Can J Anesth** 55:11, 754 – 760, 2008.

LEDEBOER, A. et al. Minocycline attenuates mechanical allodynia and proinflammatory cytokine expression in rat models of pain facilitation. **Pain**, 115:71–83, 2005.

LIN, E.; CALVANO, S. E.; LOWRY, S. F. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. **Surgery**, 127:117-126, 2000.

LINDENLAUB, T. Effects of neutralizing antibodies to TNF-alpha on pain-related behavior and nerve regeneration in mice with chronic constriction injury. **Brain Res**, 866:15–22.

MACRAE, W. A. Chronic pain after surgery. **Br J Anaesth**, v. 87, p. 88-98, 2001.

MARRET, E. et al. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. **Br J Surg**, v. 95, p. 1331-1338, 2008.

MARTIN, F. et al. Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. **Anesthesiology**, v. 109, p. 118-123, 2008.

MARTTIN, S. et al. Differential effect of chronic renal failure on the pharmacokinetics of lidocaine in patients receiving and not receiving hemodialysis. **Clin Pharmacol Ther**, v. 80, p. 597-606, 2006.

MATHER, L. E.; COPELAND, S. E.; LADD, L. A. Acute toxicity of local anesthetics: underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. **Reg Anesth Pain Med**, 30:553-566, 2005.

MCCARTHY, G.; MEGALLA, S.; HABIB, A. Impact of Intravenous Lidocaine Infusion on Postoperative Analgesia and Recovery from Surgery: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **Drugs**, 70 (9): 1149-1163, 2010.

MCCLEANE, G. Intravenous lidocaine: an outdated or underutilized treatment for pain? **J Palliat Med**, 10:798-805, 2007.

MCKAY et al. Systemic lidocaine decreased the perioperative opioid analgesic requirements but failed to reduce discharge time after ambulatory surgery. **Anesth Analg**. 109(6):1805-8, 2009.

MCLURE, H. A.; RUBIN, A. P. Review of local anaesthetic agents. **Minerva Anesthesiol**, 71:59-74, 2005.

MOLLOY, R. G.; MANNICK, J. A.; RODRICK, M. L. Cytokines, sepsis and immunomodulation. **British Journal of Surgery**, 80:289-297, 1993.

MORIOKA, N. et al. Nitric oxide synergistically potentiates interleukin-1 beta-induced increase of cyclooxygenase-2 mRNA levels, resulting in the facilitation of substance P release from primary afferent neurons: involvement of cGMP-independent mechanisms. **Neuropharmacology**, 43:868-876, 2002.

NAGY, I.; WOOLF, C.J. Lignocaine selectively reduces C fibre evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-methyl-D-aspartate and neurokininreceptormediated post-synaptic depolarizations; implications for the development of novel centrally acting analgesics. **Pain**, v. 64, n. 1, p. 59-70, jan. 1996.

NAITO, Y. Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. **Anesthesiology**, 77:426–31, 1992.

NESS, T. J. Intravenous lidocaine inhibits visceral nociceptive reflexes and spinal neurons in the rat. **Anesthesiology**, 92:1685-1691, 2000.

OHTORI, S. et al. TNF-alpha and TNF-alpha receptor type 1 upregulation in glia and neurons after peripheral nerve injury: studies in murine DRG and spinal cord. **Spine**, 29:1082–1088, 2004.

OLIVEIRA, C. M. B.; ISSY, A. M.; SAKATA, R. K. Lidocaína por Via Venosa Intraoperatória. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 60, n. 3, p. 325-333, 2010.

OLIVEIRA, C. M. B. Cytokines and Pain. **Rev Bras Anesthesiol**, 61: 2: 255-265, 2011.

PAVLIN, D. J. et al. Pain as a factor complicating recovery and discharge after ambulatory surgery. **Anesth Analg**, 95:627-634, 2002.

PERKINS, F. M.; KEHLET, H. Chronic pain as an outcome of surgery: A review of predictive factors. **Anesthesiology**, v. 93, p. 1123-1233, 2000.

POMPOSELI, J. J. et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 22, p. 77-81, 1998.

PRUITT, J. H. et al. Increased soluble interleukin- 1 type II receptor concentrations in postoperative patients and in patients with sepsis syndrome. **Blood**, 87:3282–3288, 1996.

QUAN, N.; HERKENHAM, M. Connecting cytokines and brain: a review of current issues. **Histol Histopathol**, 17:273–288, 2002.

RAEBURN, C. D. et al. Cytokines for surgeons. **Am J Surg**, 183:268-273, 2002.

REEVE, A. J. et al. Intrathecally administered endotoxin or cytokines produce allodynia, hyperalgesia and changes in spinal cord neuronal responses to nociceptive stimuli in the rat. **Eur J Pain**, London, 4:247–257, 2000.

RIMBACK, G.; CASSUTO, J.; TOLLESON, P. O. Treatment of paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. **Anesth Analg**, v. 70, p. 414-419, 1990.

RITNER, H. L.; MACHELSKA, H.; STEIN, C. Immune system pain and analgesia. In: **Science of Pain**. Edited by Bausbaum AI, Bushnell M. Oxford, England: Academic Press, 407–427, 2009.

ROONEY, B. A. et al. Preemptive analgesia with lidocaine prevents Failed Back Surgery Syndrome. **Exp Neurol**, v. 204, n. 2, p. 589-596, 2007.

ROSENFELD, B. A. Benefits of regional anesthesia on thromboembolic complications following surgery. **Reg Anesth**, v. 21(Suppl), p. 9-12, 1996.

SCHAFERS, M. Combined epineurial therapy with neutralizing antibodies to tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 receptor has an additive effect in reducing neuropathic pain in mice. **Neurosci Lett**, 310:113–116, 2001.

SHEERAN, P.; HALL, G. M. Cytokines in anaesthesia. **Br J Anaesth**, 78: 201-219, 1997.

SHEETS, M. F.; HANCK, D. A. Molecular action of lidocaine on the voltage sensors of sodium channels. **J Gen Physiol**, 2003;121:163-175.

SHIMIZU, W. et al. Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 11, p. 1320-1329, 2000.

SILVEIRA, F. P. et al. Avaliação dos níveis séricos de interleucina-6 e interleucina-10 nos pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica versus convencional. **Rev. Col. Bras. Cir.**, 39(1): 033-040, 2012.

SLOTWINSKI, R. et al. The soluble tumor necrosis factor receptor I is an early predictor of local infective complications after colorectal surgery. **J Clin Immunol**, 22:289 –296, 2002.

SOMMER, C. et al. Neutralizing antibodies to interleukin 1-receptor reduce pain associated behavior in mice with experimental neuropathy. **Neurosci Lett**, 270:25–28, 1999.

SOMMER, C.; WHITE, F. Cytokines, Chemokines, and Pain. In: BEAULIEU, P.; LUSSIER, D.; PORRECA, F. et al. Pharmacology of Pain. Seattle, **IASP Press**, 279-302, 2010.

STRIEBEL, H.; KLETTKE, U. Is intravenous lidocaine infusion suitable for postoperative pain management? **Schmerz**, 6 (4): 245-50, dec. 1992.

SUCENA, M. et al. Plasma concentration of lidocaine during bronchoscopy. **Rev Port Pneumol**, v. 10, p. 287-296, 2004.

SUGIMOTO, M.; UCHIDA, I.; MASHIMO, T. Local anaesthetics have different mechanisms and sites of action at the recombinant N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. **Br J Pharmacol**, v. 138, n. 5, p. 876-882, mar. 2003.

SUZUKI et al. Lidocaine attenuates the development of diabetic-induced tactile allodynia by inhibiting microglial activation. **Anesth Analg**, v. 133, p. 941-946, 2011.

SWENSON, B. R. et al. Intravenous lidocaine is as effective as epidural bupivacaine in reducing ileus duration, hospital stay, and pain after colon resection. A randomized clinical trial. **Reg Anesth Pain Med**, v. 35, p. 370-376, 2010.

TANIGUCHI, T. Effects of lidocaine administration on hemodynamics and cytokine responses to endotoxemia in rabbits. **Crit Care Med**, 28:755-9, 2000.

TASMUTH, T. et al. Treatment-related factors predisposing to chronic pain in patients with breast cancer - a multivariate approach. **Acta Oncol**, v. 36, p. 625-630, 1997.

TEI, Y. et al. Lidocaine intoxication at very small doses in terminally ill cancer patients. **J Pain Symptom Manage**, v. 30, p. 6-7, 2005.

THOMASY, S. M. et al. Pharmacokinetics of lidocaine and its active metabolite, monoethylglycinexylidide, after intravenous administration of lidocaine to awake and isoflurane-anesthetized cats. **Am J Vet Res**, v. 66, p. 1162-1166, 2005.

TWINING, C. M. Peri-sciatic proinflammatory cytokines, reactive oxygen species, and complement induce mirror-image neuropathic pain in rats. **Pain**, 110:299-309, 2004.



VIGNEAULT, L. et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. **J Can Anesth**, 58:22–37, 2011.

WANG, S. et al. Comparison of surgical stress response to laparoscopic and open radical cystectomy World. **J Urol**, 28:451–455, 2010.

WARLTIER, D. C.; PAGEL, P. S.; KERSTEN, J. R. Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. **Anesthesiology**, v. 92, p. 253-259, 2000.

WATKINS, L. R.; MAIER, S. F.; GOEHLER, L. E. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. **Pain**, 63:289–302, 1995.

WATKINS, L. R.; MAIER, S. F. Beyond neurons: Evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. **Physiol Rev**, 82:981–1011, 2002.

\_\_\_\_\_. Immune regulation of central nervous system functions: From sickness responses to pathological pain. **J Intern Med**, 257:139–155, 2005.

WATKINS, L. R. Evidence for the involvement of spinal cord glia in subcutaneous formalin induced hyperalgesia in the rat. **Pain**, 71:225–235, 1997.

WHITE, P. F. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. **Anesth Analg**, v. 94, n. 3, p. 577-585, mar. 2002.

WOLF, G. et al. Interleukin-1 signaling is required for induction and maintenance of postoperative incisional pain: genetic and pharmacological studies in mice. **Brain Behav Immun**, 22:1072-1077, 2008.

WU, C. L.; HURLEY, R. W. Postoperative Pain Management and Patient Outcome. In: SHORTEN. **Postoperative pain management**. Philadelphia: Saunders, Elsevier, p. 71-83, 2006.

WU, C. L.; LIU, S. S. Intravenous lidocaine for ambulatory anesthesia. Good to go or not so fast. **Anesth Analg**, v. 109, p. 1718-1719, 2009.

WU, C. T. et al. The effect of epidural clonidine on perioperative cytokine response, postoperative pain, and bowel function in patients undergoing colorectal surgery. **Anesth Analg**, 99:502– 509, 2004.

YARDENI, I. Z. et al. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. **Anesth Analg**, v. 109, p. 1464-1469, 2009.

ZHANG, J. M.; AN, J. Cytokines, inflammation, and pain. **Int Anesthesiol Clin**, 45:27-37, 2007.

## APÊNDICE A

### EFEITO DA LIDOCAÍNA ENDOVENOSA PERIOPERATÓRIA SOBRE A ANALGESIA E A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE CITOCINAS: estudo randomizado e duplo-cego

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Pesquisadoras Responsáveis:** Michele P. Ortiz e Miriam S. Menezes

**Instituição:** Hospital Universitário de Santa Maria

**Local para coleta de dados:** Serviço de Anestesiologia

**Telefones para contato:** 9055 9681 8779 e 3220 8557

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário, de uma pesquisa. Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo qualquer dúvida que você tiver. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma.

O Projeto de Pesquisa realizado no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) e no Hospital de Caridade Alcides Brum tem como objetivo o uso de conhecido anestésico e analgésico local e sistêmico para alívio de sua dor pós-operatória.

Procedimento: Durante o procedimento de anestesia geral pelo qual você será submetido para realizar sua cirurgia de retirada da vesícula por vídeo, administraremos um medicamento com o objetivo de saber se o mesmo será capaz de diminuir sua dor pós-operatória. Para isso, você terá que responder sobre sua quantidade de dor na primeira, segunda, quarta, décima segunda e vigésima quarta hora após a cirurgia em um questionário e/ou para os participantes da pesquisa. Você também será perguntado sobre a necessidade de remédios para a dor e sobre a presença de gases intestinais, o que poderá lhe causar certo constrangimento. Além disso, será coletada pequena amostra de sangue no fim da cirurgia e 24h

após, para a dosagem de interleucina 1, interleucina 6, interleucina 10, fator de necrose tumoral alfa e interferon gama, que são substâncias sanguíneas relacionados à inflamação e à dor.

Riscos: Você poderá sentir dor no local da picada da agulha e também poderá se formar um pequeno hematoma ou “roxo” no local. Ao responder o questionário, você poderá sentir-se envergonhado. Há uma chance muito pequena de arritmia cardíaca e que você sinta gosto metálico na boca. Os demais riscos são os mesmos de qualquer anestesia geral.

Para fins de comparação, algumas pessoas não receberão a medicação acima mencionada. Você pode fazer parte deste grupo, mas tanto você como seu anestesista e as pessoas que o entrevistarão não saberão sobre esta informação.

É importante que você saiba que a boa qualidade da sua anestesia e a ausência de dor serão garantidas, pois sua anestesia será feita como de costume (medicação para dor e para dormir) e a presença da medicação que vamos testar será apenas um recurso a mais. As anestésias em geral são feitas sem ela.

Você não terá nenhum gasto participando do projeto e sua participação será por sua própria vontade.

Benefícios: Pensamos que esta pesquisa possa ampliar nosso conhecimento sobre o assunto, além de poder beneficiar você e outros pacientes futuramente, no controle da dor pós-operatória.

Sigilo: Sua identidade e suas respostas serão mantidas em segredo (caráter anônimo dos prontuários) e somente os pesquisadores envolvidos terão acesso às informações. Entretanto, os dados coletados nesta pesquisa poderão ser publicados em revistas médicas e provavelmente apresentados em congresso. As informações contidas nas fichas serão guardadas e poderão ser usadas em outros estudos, sendo sempre seu nome mantido em sigilo.

Você tem o direito de fazer qualquer pergunta sobre o projeto aos pesquisadores. Sua participação no estudo começará na hora da cirurgia e terminará quando você tiver alta hospitalar. Você pode sair do estudo se não estiver satisfeito com o tratamento proposto a qualquer momento.

Eu, \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar do estudo \_\_\_\_\_, como sujeito. Fui suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “EFEITO DA LIDOCAÍNA ENDOVENOSA

PERIOPERATÓRIA SOBRE A ANALGESIA E A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE CITOCINAS: estudo randomizado e duplo-cego”. Eu discuti com a Dra. Michele Purper Ortiz sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu acompanhamento/ assistência/tratamento neste Serviço.

---

Nome do Participante

---

Assinatura

. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste sujeito de pesquisa ou representante legal para a participação neste estudo.

Santa Maria \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_

---

Michele P. Ortiz

Pesquisador Responsável

Endereço para contato: Secretaria do Centro Cirúrgico - Hospital Universitário de Santa Maria, HUSM. Faixa de Camobi, Km 9 – Campus Universitário. CEP: 97105-900 Santa Maria/RS – Brasil.

## APÊNDICE B

### Termo de Confidencialidade

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em entrevistas realizadas pessoalmente ou através de questionário. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas em local apropriado no (a) Sala de Aula do Centro de Ensino e Treinamento Prof. Manoel Alvarez, Centro Cirúrgico - HUSM por um período de 5 anos sob a responsabilidade do Prof.(a) Pesquisador (a) Miriam S. Menezes. Após este período, os dados serão destruídos. Este projeto de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM em ...../...../....., com o número do CAAE .....

Santa Maria, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

---

Miriam Seligman de Menezes  
Assinatura do Pesquisador Responsável

## APÊNDICE C

### Instrumento de Coleta de Dados

Paciente:

Idade:

Peso:

Data da Cirurgia: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Número:

Início da Cirurgia: \_\_\_\_h \_\_\_\_min

Término da Cirurgia: \_\_\_\_h \_\_\_\_min

1. Dor:

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

0 = nenhuma dor

10 = maior dor possível

Tempo transcorrido do término da cirurgia	Em repouso	Ao tossir
1h		
2h		
4h		
12h		
24h		

2. Dose total de morfina (24h): \_\_\_\_ mg

3. Tempo para eliminação do primeiro flato: \_\_\_\_ h \_\_\_\_ min

## 4. Dosagens:

Marcador	Tempo do término do procedimento	
	0h	24h
IL-1		
IL-6		
IL-10		
IFN gama		
FNT alfa		

4. Tempo para alta hospitalar: \_\_\_\_h

5. Observações e/ou complicações:



## **APÊNDICE D**

### **Modo de Preparo da Solução de Lidocaína 0,3%**

1. Retirar 90 ml de um frasco de SF contendo 500ml;
2. Adicionar 3 frascos de 20 ml de lidocaína 2% sem vasoconstritor;
3. Adicionar 1 frasco e meio (30 ml) de lidocaína 1% sem vasoconstritor.

A solução resultante conterá 1500 mg de lidocaína em 500 ml de soluto, ou  $3\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ .

### **Modo de Preparo da Solução Placebo**

1. Frasco de 500 ml de Solução Fisiológica

Observações: Disponibilizar para o anestesista soluções devidamente identificadas com a letra A ou B e com o número da randomização e manter registro destes dados caso seja necessário outro frasco.