

Mecanismos Envolvidos na Analgesia da Lidocaína por Via Venosa*

Mechanisms of Analgesia of Intravenous Lidocaine

Gabriela Rocha Lauretti¹

RESUMO

Lauretti GR — Mecanismos Envolvidos na Analgesia da Lidocaína por Via Venosa.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A lidocaína é utilizada por via venosa desde a década de 1960 para diversas finalidades. Seu mecanismo de ação multimodal foi o objetivo principal dessa revisão.

CONTEÚDO: Foram revisados mecanismos de ação divergentes do clássico bloqueio do canal de Na⁺, a ação diferencial da lidocaína venosa na sensibilização central, sua ação analgésica e citoprotetora, assim como as diferentes doses da lidocaína utilizadas por via venosa.

CONCLUSÕES: A ação analgésica final da lidocaína por via venosa reflete seu aspecto multifatorial de ação. Em relação à sensibilização central, sugere-se uma ação anti-hiperalgésica periférica da lidocaína na dor somática e central na dor neuropática, com resultante bloqueio da hiperexcitabilidade central. A dose por via venosa não deve exceder a concentração plasmática tóxica de 5 µg.mL⁻¹, sendo consideradas seguras doses inferiores 5 mg.kg⁻¹, administradas lentamente (30 minutos), com monitoração.

Unitermos: ANALGESIA: lidocaína, mecanismos de ação, venosa.

SUMMARY

Lauretti GR — Mechanisms of Analgesia of Intravenous Lidocaine.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Intravenous lidocaine has been used for several indications since the decade of 1960. Its multimodal mechanism of action was the objective of this review.

*Recebido da (**Received from**) Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP), Ribeirão Preto, SP

1. Professora Livre-Docente da FMRP/USP; Chefe da Disciplina de Anestesia e Chefe da Clínica para o Tratamento da Dor do Hospital das Clínicas, FMRP/USP

Apresentado (**Submitted**) em 1º de março de 2007
Aceito (**Accepted**) para publicação em 19 de fevereiro de 2008

Endereço para correspondência (**Correspondence to**):
Dra. Gabriela Rocha Lauretti
Rua Maestro Joaquim Rangel, 644 — Alto da Boa Vista
14025-610 Ribeirão Preto, SP
E-mail: grlauret@fmrp.usp.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2008

CONTENTS: Mechanisms of action that diverge from the classical Na⁺ channel blockade, the differential action of intravenous lidocaine in central sensitization, and the analgesic and cytoprotective actions, as well as the different doses of intravenous lidocaine were reviewed.

CONCLUSIONS: The final analgesic action of intravenous lidocaine is a reflection of its multifactorial action. It has been suggested that its central sensitization is secondary to a peripheral anti-hyperalgesic action on somatic pain and central on neuropathic pain, which result on the blockade of central hyperexcitability. The intravenous dose should not exceed the toxic plasma concentration of 5 µg.mL⁻¹; doses smaller than 5 mg.kg⁻¹, administered slowly (30 minutes), under monitoring, are considered safe.

Key Words: ANALGESIA: lidocaine, mechanisms of action, intravenous.

INTRODUÇÃO

O anestésico local lidocaína é utilizado por via venosa desde a década de 1960 para diversas finalidades, como melhoria da função acústica¹, na anestesia regional, como antidisrímico, como analgésico na dor neuropática periférica e central² e como adjuvante na dor aguda pós-operatória, inclusive quando refratária a tratamento com opióides³. Recentemente seu mecanismo de ação tem sido pesquisado com mais detalhes, enfatizando o aspecto multimodal de ação, que foi o objetivo principal desta revisão.

Ação clássica da lidocaína em canais de Na⁺ periféricos e centrais

A transmissão do impulso periférico nociceptivo depende da presença de canais de Na⁺ dependentes de voltagem. Dois tipos de canais são expressos em neurônios periféricos sensitivos (NaV 1,8 e NaV 1,9), enquanto um terceiro tipo pode ser encontrado em neurônios sensitivos e em neurônios do sistema nervoso simpático (NaV 1,7). Um subtipo de canal de Na⁺ embrionário (NaV 1,3) foi descrito em neurônios periféricos com lesão e está associado a dor neuropática e aumento da excitabilidade⁴, uma vez que o estado de hiperexcitabilidade periférica é decorrente em parte do acúmulo de canais de Na⁺ no local de lesão do tecido⁵. O desenvolvimento de hiperalgesia central pós-operatória pode ser amenizado pelo bloqueio de canais de Na⁺ resistentes a tetrodotoxina, localizados nas terminações dos mecanonociceptores, na medula espinal e no gânglio da raiz dorsal⁶, particularmente sensíveis às baixas doses de lidocaína⁷.

Mecanismo alostérico de ação comum nos canais de Na⁺

A lidocaína administrada por via venosa (e conseqüentemente seu metabólito ativo, a monoetilglicinexilidida) interage com canais de Na⁺ periféricos e centrais, dependentes de voltagem, no lado intracelular da membrana. Ela tem maior afinidade pelo canal iônico aberto, estado gerado durante a despolarização. A posição preferencial do anestésico local quando penetra a camada bifosfolipídica da membrana celular é determinada pelas propriedades hidrofóbicas e estéricas dos anestésicos locais. A colocação de lidocaína (não-polar) na membrana celular diminuiu o tempo de repouso da membrana e as mudanças químicas temporárias indicando uma orientação específica do anel aromático, e menor liberdade de rotação da molécula na membrana. Já a bupivacaína resultou em aumento do tempo de repouso da membrana e das mudanças químicas temporárias devido a sua entrada em orientação perpendicular a descrita anteriormente⁸. A ação da lidocaína no canal de Na⁺ resulta do seu acoplamento alostérico no terceiro e no quarto segmento do terceiro domínio do canal de Na⁺ (são quatro domínios presentes no canal de Na⁺ do coração), inibindo por completo o movimento do canal⁹.

Em altas concentrações a lidocaína pode causar ruptura da membrana celular secundária ao "efeito detergente" dos anestésicos locais, semelhantes ao surfactante, causando lesão neural irreversível¹⁰. Um fato de interesse é o efeito antimicrobiano da lidocaína dependente da concentração para os patógenos *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*¹¹ e *Streptococcus pneumoniae*¹², talvez secundário ao efeito surfactante ou a supressão dos antígenos leucocitários humanos do tipo DR da superfície dos monócitos mCD14¹³.

Ação diferencial da lidocaína por via venosa na sensibilização central, dependente do tecido afetado

A lidocaína administrada por via venosa age em terminações nervosas periféricas e centrais. 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 (periférico ou central), dependendo do tecido lesado. Por exemplo, a incisão da pele em ratos (pele é exemplo de 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 estímulo¹⁴, sugerindo uma ação anti-hiperalgésica periférica da lidocaína nesse modelo de dor¹⁴. 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 Na⁺ e bloqueio da hiperexcitabilidade central¹⁵. A neurotoxicidade central da lidocaína, em altas doses, parece ocorrer nas células do gânglio dorsal da medula espinal, sendo mediada pela ativação específica da proteinocinase

mitógeno-ativada p38, porém não pela sinalização extracelular de proteinocinases da cinase terminal resultante do sistema c-jun¹⁶.

Ação analgésica da lidocaína por via venosa. Participação de mecanismos de ação divergentes do clássico bloqueio do canal de Na⁺

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 analgesia¹⁷, provavelmente pela ligação no subtipo receptor muscarínico M3¹⁸, por meio da inibição de receptores para a glicina¹⁹ e liberação de opióides endógenos^{20,21}, corroborando para o efeito analgésico final.

Além dos mecanismos de ação descritos, quando atinge a medula espinal a lidocaína reduz direta ou indiretamente a despolarização pós-sináptica mediada por receptores N-metil-D-aspartato e receptores para neurocinina²². A aplicação tópica de lidocaína previamente à rizotomia bilateral dorsal em L₄ e L₅ diminuiu a liberação espinal de aminoácidos excitatórios, com diminuição da alodinia 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 (laminectomias, hérnias de disco, descompressões)²³.

Entretanto, a administração de lidocaína por via venosa, anteriormente ao estímulo nociceptivo, não reduziu a expressão do gene Fos espinal, envolvido no desenvolvimento da hiperalgesia central, diferentemente da bupivacaína²⁴. A administração prévia de 8 mg do antagonista serotoninérgico 5HT₃, ondansetron, por via venosa foi descrita como capaz de bloquear o efeito sensorial (porém não o motor) da lidocaína espinal, sendo o mecanismo de ação especulativo²⁵. Por via venosa, a lidocaína diminuiu a resposta inflamatória à isquemia do tecido e atenua a lesão tecidual induzida por citocinas endoteliais e vasculares, por meio de mecanismos envolvendo a liberação de adenosina trifosfato e canal de K⁺²⁶. 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 glicose²⁷. Em doses tóxicas pode resultar em convulsões tonico-clônicas, que são prevenidas pela administração prévia da cetamina por via venosa²⁸, um fármaco antagonista do complexo receptor N-metil-D-aspartato. 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 celular²⁹.

Diferentes doses da lidocaína por via venosa

Apesar do peso corporal ser rotineiramente utilizado para a determinação da dose de anestésico local a ser administrada, não existe correlação entre o mesmo e a máxima con-

centração plasmática³⁰, tornando a dose calculada em mg.kg^{-1} arbitrária. Entretanto, como a dose estipulada pelos fabricantes de anestésicos locais está aquém das doses tóxicas, trabalha-se em um patamar aparentemente seguro. Porém, convém ficar atento para o fato de que as concentrações plasmáticas da lidocaína e de seu metabólito ativo, a monoetilglicinoxilidida, apresentam perfis farmacocinéticos diferentes quando administrados no animal anestesiado com isoflurano ou no animal acordado. O animal anestesiado apresenta volume do compartimento central, *clearance* e meia-vida de eliminação da lidocaína menores quando comparado com o animal acordado, resultando em maior concentração plasmática de lidocaína no animal anestesiado³¹. A administração por via venosa de alta dose de lidocaína em um paciente que esteja recebendo sevoflurano, monitorado com índice biespectral (BIS), demonstrou uma redução do BIS para zero por 15 minutos, indicando uma interação entre os dois anestésicos³². Cuidados devem ser adotados para o ajuste da dose da lidocaína por via venosa em pacientes com insuficiência renal, não-submetidos à hemodiálise³³ e em cardiopatas³⁴.

A toxicidade da lidocaína tem mais probabilidade de manifestar-se quando a concentração plasmática atinge $5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ³⁵. Doses consideradas pequenas variam de 1 a 2mg.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 $2 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ¹⁷. A dose tóxica parece estar alterada em paciente com doença em estágio terminal³⁶. Em casos de cefaléias refratárias ao tratamento convencional por via oral, a lidocaína em baixas doses por via venosa foi eficaz³⁷. Mesmo a administração por via peritoneal ($12,5 \text{mg.h}^{-1}$) resultou em menor consumo de opióides no pós-operatório em pacientes submetidas a histerectomia abdominal³⁸, e foi usada em *bolus* antes da anestesia na prevenção da dor isquêmica do garrote durante a anestesia intravenosa regional³⁹. Pacientes submetidos à colectomia, por via endoscópica, receberam lidocaína por via venosa (injeção em *bolus* de $1,5 \text{mg.kg}^{-1}$ durante a indução anestésica seguida de infusão contínua de $2 \text{mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ durante o período intra-operatório e $1,33 \text{mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ durante as primeiras 24 horas do período pós-operatório), em contraste com o grupo-controle, que recebeu solução fisiológica por via venosa. Esse modelo demonstrou os benefícios da lidocaína: redução do consumo de opióides perioperatório, diminuição da fadiga, melhora da função intestinal, resultando em alta hospitalar em 48 horas comparada com a alta em 72 horas do grupo-controle⁴⁰. Em outro estudo, a lidocaína por via venosa (2mg.kg^{-1} administrados em cinco minutos, seguidos de $3 \text{mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ por dez minutos) reduziu em 26% os valores de resistência da via aérea em pacientes portadores de asma submetidos à intubação traqueal, quando comparada com o grupo que recebeu solução fisiológica a 0,9%, no qual houve aumento de 38% da resistência das vias aéreas comparadas com os valores iniciais⁴¹, sugerindo uma ação analgésica local.

Em dor secundária à lesão do sistema nervoso central, a lidocaína por via venosa (doses até 5mg.kg^{-1}) resultou em ação analgésica antialodínica e anti-hiperalgésica⁴², sugerindo atuação no sistema nervoso central. A administração de lidocaína por via venosa raramente produz analgesia que persiste além do tempo de infusão⁴³ e deve ser restrita a pacientes portadores de dor neuropática crônica e incapazes de ingestão medicamentosa por via oral, com a finalidade de diagnóstico de dor neuropática e de teste de resposta aos bloqueadores de canal de sódio por via oral^{43,44}. Dos 22 pacientes portadores de neuropatia periférica que receberam lidocaína por via venosa (5mg.kg^{-1} durante 30 minutos), os portadores de alodinia mecânica apresentaram analgesia⁴⁵. Em paciente com dor neuropática, a infusão de lidocaína por via venosa demandou cerca de cinco minutos para atingir analgesia máxima uma vez iniciada (diferença de tempo entre DE50 e DE90 = 5,3 min)⁴⁶. O efeito analgésico aumentou abruptamente a partir de certa concentração plasmática ($0,62 \mu\text{g.mL}^{-1}$), demonstrando que o efeito analgésico da lidocaína por via venosa não segue curva dose-efeito, parecendo bloquear repentinamente o impulso doloroso⁴⁶. O bloqueador de canal de Na^+ mexiletina pode ser administrado por via oral em pacientes responsivos à lidocaína⁵, porém deve-se ficar atento aos efeitos adversos e aumentar gradativamente da dose.

A administração de 35mg.kg^{-1} de lidocaína por via subcutânea (equivalentes a 116mL.min^{-1}) para lipoaspiração abdominal foi avaliada em intervalos regulares durante 20 horas de pós-operatório. A concentração plasmática variou entre 2,3 e $3,3 \text{mg.mL}^{-1}$ entre 5 e 17 horas da avaliação³⁸ ficando dentro dos limites plasmáticos seguros.

CONCLUSÕES

A ação analgésica final da lidocaína administrada por via venosa reflete seu aspecto multifatorial de ação, resultante da interação com canais de Na^+ e interação, direta ou indireta, com diferentes receptores e vias de transmissão nociceptivas:

1. Agonista muscarínico
2. Inibidor de glicina
3. Redução da produção de aminoácidos excitatórios
4. Redução da produção de tromboxano A2
5. Liberação de opióides endógenos
6. Redução de neurocininas
7. Liberação de adenosina trifosfato

Em relação à sensibilização central, sugere-se uma ação anti-hiperalgésica periférica da lidocaína na dor somática e central na dor neuropática, com resultante bloqueio da hiperexcitabilidade central. A dose de lidocaína por via venosa não deve exceder a concentração plasmática tóxica de $5 \mu\text{g.mL}^{-1}$, sendo consideradas seguras doses inferiores a 5mg.kg^{-1} , administradas lentamente (30 minutos), com monitoração.

Mechanisms of Analgesia of Intravenous Lidocaine

Gabriela Rocha Lauretti, M.D.

INTRODUCTION

Lidocaine, a local anesthetic, has been used intravenously, since the decade of 1960, for several indications such as improvement of the acoustic function¹, regional blocks, antiarrhythmic, analgesic on neuropathic and central pain², and as adjuvant on postoperative pain, including postoperative pain refractory to opioids³. Recently, its mechanism of action has been studied in more details, emphasizing its multimodal aspect, which was the main objective of this review.

Classical action of lidocaine on peripheral and central Na⁺ channels

Transmission of the peripheral nociceptive stimulus depends on the presence of voltage-gated Na⁺ channels. Two types of channels are expressed on peripheral sensitive neurons (NaV 1.8 and NaV 1.9), while the third type can be found in sensitive neurons of the sympathetic nervous system (NaV 1.7). A subtype of embryonic Na⁺ channel (NaV 1.3) has been described in damaged peripheral neurons, and it is associated with neuropathic pain and increase in excitability⁴, since peripheral hyperexcitability is partly caused by an accumulation of Na⁺ channels on the site of damage⁵. The development of postoperative central hyperalgesia can be reduced by blocking Na⁺ channels resistant to tetrodotoxin on nerve endings of mechanonociceptors, particularly sensitive to low doses of lidocaine, in the spinal cord and dorsal root ganglion⁶.

Common allosteric mechanism of action on Na⁺ channels

Intravenous lidocaine (and consequently its active metabolite, monoethylglycinexylidide) interacts with peripheral and central voltage-gated Na⁺ channels, in the intracellular side of the cell membrane. It has more affinity for the opened ionic channel, which occurs during depolarization. The preferential location of the local anesthetic when it penetrates the phospholipid bilayer is determined by its hydrophobic and esteric properties. The location of lidocaine (non-polar) in the cell membrane reduced the resting period of the membrane and temporary chemical changes, indicating a specific orientation of the aromatic ring and less rotational freedom of the molecule in the membrane. On the other hand, bupivacaine increased the resting period of the membrane and temporary chemical changes due to its entrance in a perpendicular orientation to the one described previously⁸. The action of lidocaine in the Na⁺ channel results from its allosteric coupling in the third and fourth segments of the third

domain of the Na⁺ channel (Na⁺ channels in the heart have four domains), inhibiting completely the movement of the channel⁹.

High concentrations of lidocaine can cause disruption of the cellular membrane secondary to the detergent properties of local anesthetics, analogous to surfactants, causing irreversible neural lesion¹⁰. It is interesting that lidocaine has a concentration-dependent antimicrobial activity against *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*¹¹, and *Streptococcus pneumoniae*¹², which might be secondary to the surfactant effect of lidocaine or suppression of the human leukocyte antigen type DR on monocyte surface mCD14¹³.

Differential action of intravenous lidocaine on central sensitization, depends on the affected tissue

Intravenous lidocaine affects peripheral and central nerve endings. Data in the literature indicate that central sensitization, resulting from tissue damage, would be minimized by intravenous lidocaine in different levels of the nervous system (peripheral and central), depending on the tissue damaged. For example, incision of rat skin (skin is an example of somatic tissue) resulted in a decrease of the receptive field of peripheral nociceptive stimuli and did not reduce the response of spinal wide-dynamic-range neurons to this stimulus¹⁴, suggesting a peripheral anti-hyperalgesic action of lidocaine in this model of pain¹⁴. As for acute neuropathic pain secondary to spinal cord trauma, it was blocked by the intravenous administration of lidocaine, through the action of this drug on Na⁺ channels and blockade of the central hyperexcitability¹⁵. The central neurotoxicity of high doses of lidocaine seems to affect cells of the dorsal ganglion of the spinal cord, and it is mediated by the specific activation of the p38 mitogen-activated protein kinase, but not by the extracellular signals of terminal protein kinases resulting from the c-jun system¹⁶.

Analgesic action of intravenous lidocaine. Participation of mechanisms of action divergent from the classic Na⁺ channel blockade

When lidocaine is administered intravenously, the concentration of the neurotransmitter acetylcholine increases in the cerebrospinal fluid (CSF), which would exacerbate the inhibitory descending pain pathways resulting in analgesia¹⁷ probably by binding to muscarinic receptors M3¹⁸, inhibition of glycine receptors¹⁹, and release of endogenous opioids^{20,21} leading to the final analgesic effect.

Besides the mechanisms of action described, when lidocaine reaches the spinal cord, it reduces directly or indirectly the post-synaptic depolarization mediated by *N*-methyl-D-aspartate and neurokinin receptors²². Topical application of lidocaine before bilateral dorsal rhizotomy in L₄ and L₅ decreased the spinal release of excitatory amino acids with reduction of allodynia in the animal model. The authors suggested the routine administration of lidocaine in the spinal nerves or on the surface of the spinal cord during surgeries

involving manipulation of nerve tissue (laminectomy, herniated disks, decompression)²³.

However, contrary to bupivacaine, the intravenous administration of lidocaine prior to the nociceptive stimulus did not reduce the expression of the spinal Fos gene involved in the development of central hyperalgesia²⁴. It was described that the intravenous administration of 8 mg of ondansetron, a serotonergic 5HT3 antagonist, blocked the sensorial effect (but not motor) of spinal lidocaine, but the mechanism of action is unknown²⁵.

Intravenous lidocaine reduces the inflammatory response to tissue ischemia and attenuates the tissue damage induced by endothelial and vascular cytokines through a mechanism involving the release of adenosine triphosphate and K⁺ channels²⁶. The administration to culture of cells from the hippocampus 10 minutes after neuronal ischemia reduced the rate of cell death caused by oxygen deprivation and glucose²⁷. Toxic doses can result in tonic-clonic²⁸ seizures that are prevented by the prior administration of intravenous ketamine²⁸, an antagonist of the N-methyl-D-aspartate receptor complex. It is speculated that administration of lidocaine would reduce the synthesis of thromboxane A2 (a mediator of myocardial ischemia, vasoconstriction, and thrombosis) by the direct interaction with the function of the cell membrane²⁹.

Different doses of intravenous lidocaine

Although body weight is routinely used to determine the dose of the local anesthetic to be administered, a correlation between bodyweight and maximal plasma concentration does not exist³⁰, making the dose calculated in mg.kg⁻¹ arbitrary. However, since the dose recommended by manufacturers of local anesthetics is lower than the toxic doses, one apparently works on a safe level. Nevertheless, one should be aware that plasma concentrations of lidocaine and its active metabolite, monoethylglycinexylidide, have different pharmacokinetic profiles when administered in the animal anesthetized with isoflurane and in the awakened animal. In the anesthetized animal, the volume of the central compartment, clearance and elimination half-life of lidocaine are smaller than in the awakened animal, resulting in higher plasma concentrations of lidocaine in the anesthetized animal³¹. The administration of high doses of intravenous lidocaine to a patient being anesthetized with sevoflurane and under bispectral index (BIS) monitoring caused a fall of BIS to zero for 15 minutes, indicating an interaction between both anesthetics³². One should also be careful on adjusting the dose of lidocaine for intravenous administration in patients with renal failure who are not undergoing hemodialysis³³, and in those with cardiopathies³⁴.

Lidocaine toxicity is more likely to manifest when its plasma concentration reaches 5 µg.mL⁻¹³⁵. Doses between 1 and 2 mg.kg⁻¹, administered as *bolus* followed or not by continuous infusion of 1.5 mg.kg⁻¹.h⁻¹, which correspond to plasma concentrations of 2 µg.mL⁻¹¹⁷, are considered small. The toxic

dose seems to change in patients with terminal diseases³⁶. The intravenous administration of low doses of lidocaine was effective in the management of headaches refractory to conventional oral treatment³⁷. Even the intraperitoneal administration of lidocaine (12.5 mg.h⁻¹) reduced postoperative opioid consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy³⁸, and it was also used, as a *bolus*, before anesthesia to prevent the ischemic tourniquet pain during intravenous regional anesthesia³⁹.

Patients undergoing laparoscopic colectomy received intravenous lidocaine (*bolus* injection of 1.5 mg.kg⁻¹ during induction, followed by continuous infusion of 2 mg.kg⁻¹.h⁻¹ intraoperatively, and 1.33 mg.kg⁻¹.h⁻¹ in the first postoperative hours) while the control group received intravenous NS. This model demonstrated the benefits of lidocaine: reduction in the perioperative consumption of opioids, reduction in fatigue, improved intestinal function, and hospital discharge in 48 hours, while the control group was discharged in 72 hours⁴⁰. In another study, intravenous lidocaine (2 mg.kg⁻¹ administered in 5 minutes, followed by 3 mg.kg⁻¹.min⁻¹ for 10 minutes) reduced airways resistance by 26% in patients with asthma who were intubated when compared with the control group, whose patients received NS, that showed a 38% increase in airways resistance above initial values⁴¹, suggesting a local anesthetic action.

In cases of pain secondary to a lesion in the central nervous system, intravenous lidocaine (up to 5 mg.kg⁻¹) resulted in anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects⁴², suggesting an action on the central nervous system. Analgesia produced by the intravenous administration of lidocaine seldom persists when the infusion is discontinued⁴³, and it should be restricted to patients with chronic neuropathic pain that are unable to ingest oral medications, in order to diagnose neuropathic pain and as a response test to oral sodium channel blockers^{43,44}. Among 22 patients with peripheral neuropathies who received intravenous lidocaine (5 mg.kg⁻¹ in 30 minutes), those with mechanical allodynia demonstrated analgesia⁴⁵. In a patient with neuropathic pain, the intravenous infusion of lidocaine required approximately 5 minutes to achieve maximal analgesia (time difference between ED50 and ED90 = 5.3 min)⁴⁶. The analgesic effect increased abruptly once a specific plasma concentration was reached (0.62 µg.mL⁻¹), demonstrating that the analgesic effect of lidocaine does not follow a dose-effect curve, but it seems to suddenly block the painful stimulus⁴⁶. The sodium channel blocker, mexiletine, can be administered orally to patients responsive to lidocaine⁵, but one should pay attention to the adverse effects and the dose should be increased gradually.

The subcutaneous administration of 35 mg.kg⁻¹ of lidocaine (equivalent to 116 mL.min⁻¹) for abdominal liposuction was evaluated at regular intervals for 20 hours during the postoperative period. Plasma concentrations varied from 2.3 to 3.3 mg.mL⁻¹ between the 5th and 17th hours³⁸, remaining within safe limits.

CONCLUSIONS

The final analgesic action of intravenous lidocaine reflects the multifactorial aspect of its action, resulting from the interaction with Na⁺ channels, and direct or indirect interaction with different receptors and nociceptive transmission pathways:

1. Muscarinic antagonist
2. Glycine inhibitor
3. Reduction in the production of excitatory amino acids
4. Reduction in the production of thromboxane A₂
5. Release of endogenous opioids
6. Reduction in neurokinins
7. Release of adenosine triphosphate

As for central sensitization, it has been suggested a peripheral anti-hyperalgesic effect of lidocaine on somatic pain, and central effect on neuropathic pain, with the consequent blockade of central hyperexcitability. The intravenous dose of lidocaine should not exceed the toxic plasma concentration of 5 µg.mL⁻¹, and doses below 5 mg.kg⁻¹, administered slowly (30 minutes), under monitoring, are considered safe.

REFERÊNCIAS – REFERENCES

01. Rawm WE Jr, Strother WF, Crump et al. — The effects of anesthetics upon the ear. IV. Lidocaine hydrochloride. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1962;71:116-123.
02. Nicholson BD — Evaluation and treatment of central pain syndromes. *Neurology*, 2004;62:30-66.
03. Thomas J, Kronenberg R, Cox MC et al. — Intravenous lidocaine relieves severe pain: results of an inpatient hospice chart review. *J Palliat Med*, 2004;7:660-667.
04. Wood JN, Boorman JP, Okuse K et al. — Voltage-gated sodium channels and pain pathways. *J Neurobiol*, 2004;61:55-71.
05. Kalso E — Sodium channel blockers in neuropathic pain. *Curr Pharm Des*, 2005;11:3005-3011.
06. Osawa Y, Oda A, Iida H et al. — The effects of class Ic antiarrhythmics on tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents in rat sensory neurons. *Anesth Analg*, 2004;99:464-471.
07. Koppert W, Weigand M, Neumann F et al. — Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg*, 2004;98:1050-1055.
08. Fernandes Fraceto L, Spisni A, Schreier S et al. — Differential effects of uncharged aminoamide local anesthetics on phospholipid bilayers, as monitored by ¹H-NMR measurements. *Biophys Chem*, 2005;115:11-18.
09. Sheets MF, Hanck DA — Molecular action of lidocaine on the voltage sensors of sodium channels. *J Gen Physiol*, 2003;121:163-175.
10. Kitagawa N, Oda M, Totoki T — Possible mechanism of irreversible nerve injury caused by local anesthetics: detergent properties of local anesthetics and membrane disruption. *Anesthesiology*, 2004;100:962-967.
11. Aydin ON, Eyigor M, Aydin N — Antimicrobial activity of ropivacaine and other local anaesthetics. *Eur J Anaesthesiol*, 2001;18:687-694.
12. Chandan SS, Faoagali J, Wainwright CE — Sensitivity of respiratory bacteria to lignocaine. *Pathology*, 2005;37:305-307.
13. Kawasaki T, Kawasaki C, Ogata M et al. — The effect of local anesthetics on monocyte mCD14 and human leukocyte antigen-DR expression. *Anesth Analg*, 2004;98:1024-1029.
14. Kawamata M, Sugino S, Narimatsu E et al. — Effects of systemic administration of lidocaine and QX-314 on hyperexcitability of spinal dorsal horn neurons after incision in the rat. *Pain*, 2006;122:68-80.
15. Finnerup NB, Biering-Sorensen F, Johannesen IL et al. — Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 2005;102:1023-1030.
16. Haller I, Hausott B, Tomaselli B et al. — Neurotoxicity of lidocaine involves specific activation of the p38 mitogen-activated protein kinase, but not extracellular signal-regulated or c-jun N-terminal kinases, and is mediated by arachidonic acid metabolites. *Anesthesiology*, 2006;105:1024-1033.
17. Abelson KS, Hognlund AU — Intravenously administered lidocaine in therapeutic doses increases the intraspinal release of acetylcholine in rats. *Neurosci Lett*, 2002;317:93-96.
18. Hollmann MW, Ritter CH, Henle P et al. — Inhibition of m3 muscarinic acetylcholine receptors by local anaesthetics. *Br J Pharmacol*, 2001;133:207-216.
19. Biella G, Sotgiu ML — Central effects of systemic lidocaine mediated by glycine spinal receptors: an iontophoretic study in the rat spinal cord. *Brain Res*, 1993;603:201-206.
20. Coda B, Bausch S, Haas M et al. — The hypothesis that antagonism of fentanyl analgesia by 2-chloroprocaine is mediated by direct action on opioid receptors. *Reg Anesth*, 1997;22:43-52.
21. Cohen SP, Mao J — Is the analgesic effect of systemic lidocaine mediated through opioid receptors? *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003;47:910-911.
22. Nagy I, Woolf CJ — Lignocaine selectivity reduces C fibre-evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-methyl-D-aspartate and neurokinin receptor-mediated postsynaptic depolarizations; implications for the development of novel centrally acting analgesics. *Pain*, 1996;64:59-70.
23. Rooney BA, Crown ED, Hulsebosch CE et al. — Preemptive analgesia with lidocaine prevents Failed Back Surgery Syndrome. *Exp Neurol*, 2007, in press.
24. Locher-Claus MT, Erickson TE, Law AS et al. — Effects of preemptive morphine, ibuprofen or local anesthetic on fos expression in the spinal trigeminal nucleus following tooth pulp exposure in the rat. *J Endod*, 2005;31:578-583.
25. Fassoulaki A, Melemini A, Zotou M et al. — Systemic ondansetron antagonizes the sensory block produced by intrathecal lidocaine. *Anesth Analg* 2005;100:1817-1821.
26. de Klaver MJ, Buckingham MG, Rich GF — Lidocaine attenuates cytokine-induced cell injury in endothelial and vascular smooth muscle cells. *Anesth Analg*, 2003;97:465-470.
27. Cao H, Kass IS, Cottrell JE et al. — Pre- or postsult administration of lidocaine or thiopental attenuates cell death in rat hippocampal slice cultures caused by oxygen-glucose deprivation. *Anesth Analg*, 2005;101:1163-1169.
28. Guler G, Erdogan F, Golgeli A et al. — Ketamine reduces lidocaine-induced seizures in mice. *Int J Neurosci*, 2005;115:1239-1244.
29. Honemann CW, Hahnenkamp K, Podranski T et al. — Local anesthetics inhibit thromboxane A₂ signaling in *Xenopus* oocytes and human k562 cells. *Anesth Analg*, 2004;99:930-937.
30. Nordstrom H, Stange K — Plasma lidocaine levels and risks after liposuction with tumescent anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005;49:1487-1490.
31. Thomasy SM, Pypendop BH, Ilkiw JE 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*, 2005;66:1162-1166.
32. Gaughen CM, Durieux M — The effect of too much intravenous lidocaine on bispectral index. *Anesth Analg*, 2006;103:1464-1465.

33. Marttin S, Orlando R, Bertoli M et al. — Differential effect of chronic renal failure on the pharmacokinetics of lidocaine in patients receiving and not receiving hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther*, 2006;80:597-606.
34. Shimizu W, Antzelevitch C, Suyama K et al. — Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000;11:1320-1329.
35. Sucena M, Cachapuz I, Lombardia E et al. — Plasma concentration of lidocaine during bronchoscopy. *Rev Port Pneumol*, 2004;10:287-296.
36. Tei Y, Morita T, Shishido H et al. — Lidocaine intoxication at very small doses in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage*, 2005;30:6-7.
37. Matharu MS, Cohen AS, Boes CJ et al. — Short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing syndrome: a review. *Curr Pain Headache Rep*, 2003;7:308-318.
38. Gupta A, Perniola A, Axelsson K et al. — Postoperative pain after abdominal hysterectomy: a double-blind comparison between placebo and local anesthetic infused intraperitoneally. *Anesth Analg*, 2004;99:1173-1179.
39. Estebe JP, Gentili ME, Langlois G et al. — Lidocaine priming reduces tourniquet pain during intravenous regional anesthesia: A preliminary study. *Reg Anesth Pain Med*, 2003;28:120-123.
40. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ et al. — Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*, 2007;106:11-18.
41. Adamzik M, Groeben H, Farahani R et al. — Intravenous lidocaine after tracheal intubation mitigates bronchoconstriction in patients with asthma. *Anesth Analg*, 2007;104:168-172.
42. Attal N, Gaude V, Brasseur L et al. — Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurology*, 2000; 54:564-574.
43. Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED et al. — Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005;CD003345.
44. Carroll I — Intravenous lidocaine for neuropathic pain: diagnostic utility and therapeutic efficacy. *Curr Pain Headache Rep*, 2007; 11:20-24.
45. Attal N, Rouaud J, Brasseur L et al. — Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology*, 2004;62:218-225.
46. Ferrante FM, Paggioli J, Cherukuri S et al. — The analgesic response to intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Anesth Analg*, 1996;82:91-97.

RESUMEN

Lauretti GR — Mecanismos Involucrados en la Analgesia de la Lidocaína por Vía Venosa.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: La lidocaína se utiliza por vía venosa desde la década de 60 para diversas finalidades. Su mecanismo de acción multimodal fue el objetivo principal de esta revisión.

CONTENIDO: Se revisaron mecanismos de acción divergentes del clásico bloqueo del canal de Na⁺, la acción diferencial de la lidocaína venosa en la sensibilización central, su acción analgésica y citoprotectora, como también las diferentes dosis de la lidocaína utilizadas por vía venosa.

CONCLUSIONES: La acción analgésica final de la lidocaína por vía venosa refleja su aspecto multifactorial de acción. Con relación a la sensibilización central, se sugiere una acción antihiperalgésica periférica de la lidocaína en el dolor somático y central en el dolor neuropático, con el resultante bloqueo de la hiperexcitabilidad central. La dosis de por vía venosa no debe exceder la concentración plasmática tóxica de 5 µg.mL⁻¹, siendo consideradas seguras dosis inferiores 5 mg.kg⁻¹, administradas lentamente (30 minutos), con monitorización.