



ARTÍCULO CIENTÍFICO

Lidocaína intravenosa en el tratamiento del dolor posmastectomía: ensayo clínico aleatorizado, encubierto, placebo controlado



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

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

^b Facultad Pernambucana de Salud (FBS), Recife, PE, Brasil

^c Departamento de Neurología y Neurocirugía de la Universidad Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

Recibido el 28 de abril de 2014; aceptado el 19 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 19 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Dolor postoperatorio;
Tratamiento;
Anestésico local;
Dolor;
Lidocaína intravenosa

Resumen

Justificación y objetivo: El tratamiento del dolor postoperatorio en la mastectomía continúa siendo un gran reto a pesar del abordaje multimodal. El objetivo de este estudio fue investigar el efecto analgésico de la lidocaína intravenosa en pacientes sometidas a mastectomía, así como el consumo postoperatorio de opiáceos.

Métodos: Después de la aprobación por el Comité de Ética e Investigación en seres humanos del Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, en Recife, Pernambuco, se realizó un ensayo clínico aleatorizado, encubierto, placebo controlado con lidocaína intravenosa en una dosis de 3 mg/kg infundida en una hora, en 45 mujeres sometidas a mastectomía bajo anestesia general. Una paciente del grupo placebo fue excluida.

Resultados: Los grupos fueron similares en cuanto a la edad, índice de masa corporal, tipo de intervención quirúrgica y necesidad de opiáceos en el postoperatorio. Solicitaron opiáceos 2/22 pacientes en los grupos de la lidocaína y 3/22 placebo ($p=0,50$). Fue identificado el dolor al despertar en 4/22 en el grupo lidocaína y 5/22 ($p=0,50$) en el grupo placebo; en la sala de recuperación postanestésica en 14/22 y 12/22 ($p=0,37$) en los grupos lidocaína y placebo, respectivamente. Al calcular el dolor 24h después del procedimiento quirúrgico 3/22 y 2/22 ($p=0,50$) de las pacientes relataron dolor en ambos grupos respectivamente.

Conclusión: La lidocaína intravenosa en una dosis de 3 mg/kg administrada en un período de una hora en el transoperatorio de mastectomía no generó analgesia adicional con relación al grupo placebo en las primeras 24 h y no disminuyó el consumo de opiáceos. Sin embargo, no puede ser

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: taniacouceiro@yahoo.com.br, taniacursinomcouceiro@gmail.com (T.C.d.M. Couceiro).

KEYWORDS

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

descartado un efecto beneficioso de la lidocaína intravenosa en pacientes seleccionadas y/o en otros regímenes terapéuticos.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

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

Abstract

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

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

Results: Groups were similar in age, body mass index, type of surgery, and postoperative need for opioids. Two of 22 patients in lidocaine group and 3 of 22 patients in placebo group requested opioid ($P = .50$). Pain on awakening was identified in 4/22 of lidocaine group and 5/22 of placebo group ($P = .50$); in the post-anesthetic recovery room in 14/22 and 12/22 ($P = .37$) of lidocaine and placebo groups, respectively. Pain evaluation 24 h after surgery showed that 2/22 and 3/22 patients ($P = .50$) of lidocaine and placebo groups, respectively, complained of pain.

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

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

Introducción

El dolor postoperatorio continúa siendo inadecuadamente tratado pese a su previsibilidad, a los avances de las diversas técnicas analgésicas y a los fármacos disponibles para su control¹. Algunos autores relatan que, independientemente de los tipos de procedimientos quirúrgicos, el dolor postoperatorio está presente y con una intensidad variable²⁻⁴. El dolor postoperatorio en las cirugías para el tratamiento del cáncer de mama tiene una frecuencia baja cuando se trata adecuadamente⁵, pero puede traer complicaciones cardiovasculares y respiratorias, y dolor postoperatorio persistente⁶. Por lo tanto, el adecuado control algíco es de suma importancia en la práctica clínica.

En este contexto, el abordaje multimodal del dolor postoperatorio debe ser considerado, teniendo en cuenta los resultados analgésicos obtenidos con cada fármaco en particular y la menor aparición de efectos adversos^{6,7}.

Con el objetivo de proporcionar analgesia postoperatoria, la lidocaína intravenosa ha sido utilizada en el intra y postoperatorio como parte del abordaje multimodal⁸, con efecto analgésico comprobado en el postoperatorio de cirugías abdominales⁹ y pélvicas, como colectomías¹⁰ y prostatectomías¹¹, respectivamente.

Además de la acción analgésica, los anestésicos locales tienen una acción antiinflamatoria¹¹, justificando así el uso de la lidocaína intravenosa para modular la respuesta inflamatoria proveniente del dolor postoperatorio¹². Otros beneficios son la disminución de la necesidad de opiáceos en el postoperatorio^{8,10}, de las complicaciones como náuseas y vómitos, y de la intensidad del dolor en las primeras 24 h¹⁰.

Estudios de metaanálisis^{9,13} presentan resultados conflictivos respecto a los efectos analgésicos de la lidocaína en el dolor postoperatorio, dejando clara la necesidad de elucidar el valor real de la lidocaína intravenosa en el alivio del dolor postoperatorio en pacientes sometidas a mastectomía. El objetivo de este estudio fue investigar el efecto analgésico de la lidocaína intravenosa en las primeras 24 h en mujeres sometidas a mastectomía, y evaluar el consumo de opiáceos en el postoperatorio.

Métodos

Después de la aprobación del Comité de Ética e Investigación en seres humanos del Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira con el número 2026 CAAE 0202009917210 y de la firma del consentimiento informado, fue realizado un ensayo clínico aleatorizado, encubierto, placebo contro-

lado, en el período de julio de 2011 a agosto de 2012, en el Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife, Pernambuco, Brasil.

Fueron incluidas en el estudio mujeres con edades entre los 18 y los 75 años, sometidas a mastectomía para tratamiento de cáncer de mama. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con contraindicación relativa o absoluta para el uso de la lidocaína (alérgicas a los anestésicos locales, alteración de la conducción auriculoventricular, epilepsia no controlada, porfiria y portadoras de hipertermia maligna), en tratamiento con antidepresivos y/o anticonvulsivos, portadoras de arritmia cardíaca y de cualquier tipo de enfermedad reumática, pacientes con metástasis a distancia o en la mama contralateral, las que no entendiesen la escala numérica (EN) de evaluación del dolor y/o las que hayan usado opiáceos en las últimas 24 h.

Fueron recolectados datos en un cuestionario estándar para la caracterización de la muestra. Entre ellos: edad, índice de masa corporal, tipo de operación, tratamiento adyuvante e historial anterior de dolor, como cefalea y dolor en la mama que será operada. Las variables investigadas fueron: presencia e intensidad del dolor en las 24 horas del postoperatorio en 3 diferentes momentos (M1 = al despertar de la anestesia, M2 = una hora después de la llegada a la sala de recuperación postanestésica y M3 = 24 h después del término del procedimiento quirúrgico) y la necesidad de opiáceos en el postoperatorio. El dolor se evaluó en reposo utilizando la EN, que cuantifica el dolor en una escala de 0 a 10, correspondiendo 0 a la falta de dolor y 10 a la intensidad máxima. Para el análisis, la intensidad del dolor fue categorizada en: sin dolor (0), dolor leve (1-3), dolor moderado (4-7), dolor fuerte (7-9) y dolor muy fuerte (10).

Las pacientes fueron distribuidas aleatoriamente en 2 grupos: grupo lidocaína o grupo placebo, razón de 1:1, por medio de un sorteo en bloques de 4 pacientes, porque en la hipótesis de que ocurriese una suspensión del estudio, el número de pacientes permanecería similar en los 2 grupos. Para garantizar que el estudio fuese encubierto, los frascos ampolla de la lidocaína y del placebo fueron confeccionados en frascos parecidos y enumerados consecutivamente. Todas las pacientes fueron sometidas a anestesia general con fentanilo 5 µg/kg; propofol 1,0 mg/kg; rocuronio 0,3 mg/kg y mantenimiento con sevoflurano al 1,5% en una fracción inspirada de oxígeno de un 50%. No se administró dosis en bolo de la lidocaína y después de la incisión quirúrgica se inició la infusión de 100 mL de solución fisiológica que contenía la dosis total de lidocaína (3 mg/kg) o del placebo, con una duración de 1 h.

Todas las pacientes recibieron para la profilaxis del dolor postoperatorio: dipirona 2 g y cetoprofeno 100 mg por vía intravenosa en el transoperatorio. La pared torácica se infiltró con una solución que contenía bupivacaína al 0,025% y adrenalina 1:400.000, siguiendo las normas de conducta del Servicio de Mastología. Para la analgesia postoperatoria se prescribió dipirona 1 g/6 h. En caso de dolor, estaba prescrita la codeína 30 mg asociada con el paracetamol 200 mg y serían administrados según lo solicitaran las pacientes.

El cálculo de la muestra se basó en el presupuesto de un error alfa de un 5%, un error beta de un 10% y el poder de un 90%, considerando que el grupo de la lidocaína tendría una reducción de un 70% en el uso del opiáceos, mientras que el grupo placebo sufriría una reducción del 30%¹³. Se

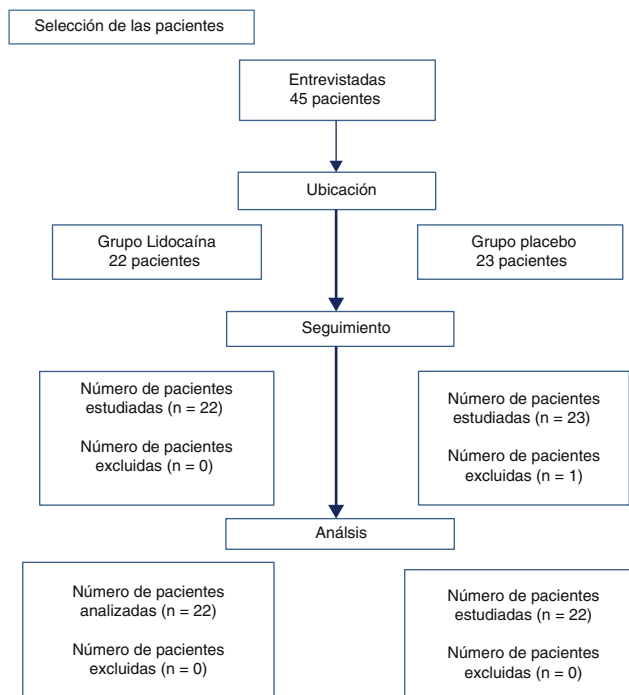


Figura 1 Diagrama de flujo CONSORT. n, número de pacientes.

previó una pérdida de un 10%, trayendo como resultado 44 sujetos subdivididos en 2 grupos de 22 pacientes cada uno.

Para el análisis de los datos usamos el programa EPI-INFO® versión 3.5.1 para Windows®. Los datos fueron descritos bajo la forma de distribución de frecuencia absoluta y relativa y presentados en tablas. Las variables numéricas fueron representadas por las medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar y amplitud de variación). El test de la Chi-cuadrado, con aplicación de corrección de Yates y el test exacto de Fisher fueron utilizados para verificar la existencia de una asociación entre las variables categóricas. Fue considerado como significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

En la [figura 1](#) se expone el diagrama de flujo de la investigación.

Fueron estudiadas 44 pacientes sometidas a mastectomía, siendo 22 pacientes del grupo de la lidocaína y 22 del grupo placebo. Quedó excluida una paciente del grupo placebo que, a pesar de demostrar que había entendido la manera de evaluar el dolor con la utilización de la escala preconizada (EN) y por tanto haber sido incluida en el estudio, en la evaluación del dolor postoperatorio la referida paciente no logró cuantificar el dolor por medio de la EN. Los grupos fueron similares en cuanto a la edad, índice de masa corporal, tratamiento adyuvante con quimioterapia antes de la mastectomía e historial anterior de dolor ([tabla 1](#)). En lo concerniente al tipo de operación, en ambos grupos 2 tercios de las pacientes fueron sometidas a mastectomía de Maden y las demás a mastectomía con retirada de nódulo centinela ([tabla 1](#)).

Tabla 1 Caracterización de la muestra de acuerdo con los grupos

Característica	Lidocaína	Placebo	p
Edad (años) ^a	52,4 ± 12,4	47,0 ± 11	0,10 ^b
IMC ^a	28,1 ± 8,1	28,2 ± 3,9	0,89 ^b
QT previa	11/22 (50%)	10/22 (45,4%)	0,38 ^c
Dolor de cabeza	6/22 (30%)	9/22 (40,9%)	0,34 ^c
Dolor en la mama	10/22 (45,5%)	8/22 (36,3%)	0,37 ^c
Mastectomía de Maden	17/22 (77,2%)	17/22 (77,2%)	-

IMC, índice de masa corporal; QT, quimioterapia.

^a Media ± desviación estándar.

^b Test Chi-cuadrado.

^c Aplicación de la corrección de Yates y del test exacto de Fisher.

Cuando se analizó el dolor postoperatorio en reposo, no hubo diferencia entre los grupos en ninguno de los momentos estudiados: al despertar de la anestesia (M1), una hora después de la llegada a la sala de recuperación postanestésica (M2) y 24 horas después del término del procedimiento quirúrgico (M3) (tabla 2).

Al evaluar el consumo de opiáceos en las primeras 24 h postoperatorias, se observó que este fue similar en el grupo de la lidocaína y en el placebo (tabla 2).

Discusión

Este estudio demostró que la administración de lidocaína intravenosa en el intraoperatorio en dosis de 3 mg/kg/1 h no fue superior al placebo en la analgesia postoperatoria en pacientes sometidas a mastectomía.

Otros autores muestran¹⁰ un beneficio con el uso de la lidocaína intravenosa en el alivio del dolor postoperatorio. En pacientes sometidos a colectomía laparoscópica, al utilizar una dosis inicial de 1,5 mg/kg seguida de infusión continua de 2 mg/kg, que se prolongó durante 24 h del postoperatorio, los autores encontraron una mejoría de la analgesia.

Mientras, de Oliveira et al.¹⁴ al evaluar el dolor en mujeres sometidas a cirugías laparoscópicas en régimen ambulatorio que recibieron la lidocaína en dosis de

1,5 mg/kg, 20 min antes de la incisión quirúrgica, seguida de una infusión de 2 mg/kg/h hasta el final del procedimiento quirúrgico, observan un alivio del dolor en el grupo de la lidocaína.

El beneficio de la lidocaína evidenciado por esos autores puede estar relacionado con los regímenes distintos de infusión que fueron utilizados. La infusión de la lidocaína durante 24 h en el postoperatorio puede haber dado como resultado la supresión de la sensibilización central¹⁵ y, así, haber contribuido a la obtención del efecto analgésico positivo cuando se la comparó con nuestro estudio. La utilización de bolo antes del inicio de la cirugía nos puede hacer pensar que la administración de la lidocaína antes de la incisión quirúrgica puede promover mejores resultados en lo que se refiere al dolor postoperatorio, por disminuir la liberación de sustancias inflamatorias.

Con relación a la dosis, en un reciente estudio¹⁶ utilizando la lidocaína intravenosa en pacientes sometidas a mastectomía, los autores evaluaron a 36 pacientes subdivididas en 2 grupos, 19 mujeres en el grupo placebo y 17 en el grupo lidocaína. La lidocaína fue administrada en dosis de 1,5 mg/kg, antes de la incisión quirúrgica, seguida de la misma dosis cada hora y se continuó así hasta 60 min después del cierre de la incisión quirúrgica. La pauta en el perioperatorio para la profilaxis del dolor postoperatorio fue el ketorolaco 30 mg en dosis única. Los autores observaron que la lidocaína fue capaz de ofrecer analgesia superior al placebo solamente en la cuarta hora del postoperatorio. Esos autores¹⁶ encuentran una disminución en la hiperalgesia central y en la incidencia y en la gravedad del dolor postoperatorio persistente en el grupo de la lidocaína.

En la presente investigación, la ausencia de efecto analgésico adicional en el postoperatorio inmediato (en las primeras 4 h del postoperatorio) en el grupo de la lidocaína, puede haber estado oculta por la eficiencia de la profilaxis del dolor postoperatorio preconizada. Ya ha sido sistemáticamente la administración de cetoprofeno 100 mg y dipirona 2 g seguidas de dipirona 1 g/6 h durante 24 horas. Asociada con esos fármacos se hizo, en todas las pacientes, una infiltración de la pared torácica ipsilateral a la mastectomía con anestésico local y vasoconstrictor.

Hoy por hoy no existe un consenso sobre cuál es el mejor método de administración de la lidocaína. Han sido usados varios regímenes de infusión: durante la cirugía exclusivamente⁸, en el intraoperatorio que continúa por una

Tabla 2 Aparición e intensidad del dolor en 3 momentos distintos y necesidad de opiáceos en 24 h del postoperatorio

Dolor postoperatorio	Lidocaína		Placebo		p
	n	%	n	%	
Al despertar	4/22	18,1	5/22	22,7	0,50
1. ^a hora del PO (SRPA)	14/22	63,6	12/22	63,4	0,37
24. ^a hora del PO	11/22	50,0	12/22	54,5	0,50
	Dolor en el período de 24 h				
Leve a moderado	20/22	90,9	19/22	86,3	0,50
Fuerte a muy fuerte 24 h	2/22	9,09	3/22	13,6	
	Uso de opiáceo en el postoperatorio				
Opiáceos 24 h	3/22	13,6	2/22	9,0	0,50

n, muestra; Opiáceos 24 h, necesidad de opiáceos en las primeras 24 h del postoperatorio; PO, postoperatorio; SRPA, sala de recuperación postanestésica.

hora más¹⁶ o 24h¹⁰, e incluso como analgesia controlada por el paciente¹⁷. Sin embargo, en nuestra investigación, la elección de administrar la lidocaína durante un período de 1h sin la utilización de una dosis inicial (bolo), se basó en otro estudio de esta investigadora¹⁸, que mostró un beneficio al utilizar la lidocaína intravenosa en un período corto y también porque el procedimiento quirúrgico en la institución tiene una duración habitual media de 1h.

La opción de la dosis de 3 mg/kg se basó en los resultados analgésicos obtenidos por dosis terapéuticas usadas en la práctica clínica (2-5 mg/mL), dosis que llegan a niveles séricos de 2 µg/mL. Como los efectos adversos leves se inician con niveles séricos superiores a 3 µg/mL, esta dosis nos trae una ventana de seguridad farmacológica para el uso de la lidocaína intravenosa^{19,20}.

Por tanto, es necesaria la realización de estudios que pre-conicen el inicio de la infusión de lidocaína con relación al momento de la incisión quirúrgica, la duración de la infusión en el postoperatorio y la dosis total de la lidocaína intravenosa que será administrada, para que se defina su papel real en la analgesia postoperatoria en mujeres que se someten a mastectomía.

Sin embargo, la no observación de las ventajas analgésicas en las pacientes sometidas a mastectomía puede estar más relacionada con el tipo de dolor resultante de este procedimiento quirúrgico que con el régimen de infusión utilizado propiamente, ya que el dolor proveniente de las colecistectomías laparoscópicas es visceral, mientras que el dolor posmastectomía tiene un origen somático. Por otra parte, también debe tenerse en cuenta que la intensidad del dolor postoperatorio en ese procedimiento quirúrgico varía entre leve y moderado y que la utilización de analgésicos simples como la dipirona asociada con los antiinflamatorios es una analgesia adecuada.

En el presente estudio, la necesidad de opiáceos fue igual en ambos grupos. Esos datos son similares con los relatados por otros autores que evaluaron el consumo de opiáceos en mujeres sometidas a mastectomía¹⁶. Ese resultado difiere de los estudios realizados en pacientes sometidos a cirugías laparoscópicas en régimen ambulatorio¹⁴, colectomías laparoscópicas¹⁰ y colecistectomías²¹, donde los autores encontraron una disminución de cerca del 50% del consumo de opiáceos en las primeras 24h.

Un estudio realizado en seres humanos²² muestra que existe una acción excitatoria del anestésico local en la musculatura lisa del intestino, y por ende, una disminución de la distensión colónica y de la incomodidad postoperatoria. Esa acción justifica la capacidad de la lidocaína de aliviar el dolor visceral como quedó demostrado en modelos animales^{23,24}, y comprobada a partir de los resultados relatados en las cirugías abdominales.

Esa respuesta analgésica positiva en cirugías abdominales tal vez puede ser explicada por la acción inhibitoria de la lidocaína intravenosa en los reflejos visceromotores secundarios a la distensión del colon y del recto, lo que contribuye al alivio del dolor visceral^{9,10,13}. Es importante resaltar que en los dolores provenientes de la artroplastia de cadera²⁵ y de la mastectomía¹⁶, la lidocaína intravenosa no promovió analgesia, tal vez porque se trata de procedimientos quirúrgicos que traen dolor somático, con menor inhibición por la lidocaína²⁶.

Ese hallazgo contribuye a enfatizar la hipótesis de que la lidocaína intravenosa tiene un efecto analgésico preferencial en el dolor visceral^{9,10,13} y neuropático^{26,27}. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la lidocaína intravenosa tiene acciones analgésicas¹³ y antihiperálgicas^{28,29} en razón del bloqueo periférico de los impulsos ectópicos involucrados en la nocicepción y también de su acción en los canales de potasio, canales de calcio y en los receptores acoplados a la proteína G. También presenta una acción antiinflamatoria^{30,31}, efecto proveniente de la disminución de la acumulación de neutrófilos en la región de la lesión y de la reducida liberación de mediadores inflamatorios^{29,30}. Esas acciones justifican su uso en el abordaje multimodal de la analgesia postoperatoria.

Deben ser consideradas algunas limitaciones de este estudio. El dolor se investigó solamente en reposo. Se sabe que el dolor puede surgir o intensificarse con el movimiento de los miembros del lado operado y la evaluación del dolor en este momento podría traer informaciones adicionales. El dolor al movimiento no se investigó, porque la conducta del Servicio de Mastología es el no movimiento del miembro del lado operado en las primeras 24h después de la operación. También, la evaluación del síntoma álgico fue realizada durante un corto período del postoperatorio (24h). Pero Grigoras et al.¹⁶ al estudiar a pacientes sometidas a mastectomía no detectaron diferencias entre las puntuaciones de dolor cuando evaluaron a esas pacientes hasta el séptimo día del postoperatorio.

Con relación al dolor postoperatorio persistente que ocurre después de la mastectomía, el beneficio de la lidocaína ya fue observado¹⁶. Sin embargo, este tipo de dolor no fue evaluado en el estudio actual.

Por tanto, son necesarias nuevas investigaciones para identificar la menor dosis que sea capaz de promover analgesia, «¿Cuál es el régimen de infusión más adecuado?»; y por fin, conferir el valor de la lidocaína en el tratamiento multimodal del dolor postoperatorio agudo y crónico.

De esta forma, en este estudio, la lidocaína intravenosa en una dosis de 3 mg/kg administrada en un período de 1h en el transoperatorio de mastectomía, no promovió analgesia adicional con relación al grupo placebo en las primeras 24h, y no disminuyó el consumo de opiáceos. Sin embargo, no puede descartarse un efecto beneficioso de la lidocaína intravenosa en pacientes seleccionadas y/o en otros regímenes terapéuticos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA, por la elaboración cuidadosa y ética de los fármacos para la investigación (lidocaína y placebo).

Bibliografía

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

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