

Infusões Múltiplas de Lidocaína no Alívio da Dor Neuropática: Revisão Sistemática e Meta-Análise

Antonio Silvinato

Idevaldo Floriano

Wanderley Marques Bernardo

Introdução

A dor crônica pode ser amplamente classificada em três categorias de causalidade: devido a doença ou dano tecidual (dor nociceptiva); devido a doença ou dano somatossensorial (dor neuropática) ou uma combinação de dor nociceptiva e neuropática (dor mista). A dor neuropática resultante de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial ⁽¹⁾ continua sendo um problema clínico desafiador, porque a dor é frequentemente intensa e incapacitante ⁽²⁾. Estudos populacionais indicam que a sua prevalência está na faixa de 7 a 10%, com base em ferramentas de triagem validadas ⁽³⁾.

A eficácia de certos antidepressivos, anticonvulsivantes, analgésicos opióides e agentes diversos foi estabelecida em revisões sistemáticas ⁽⁴⁾ e várias diretrizes baseadas em evidências para o manejo da dor neuropática ⁽⁵⁾. No entanto, esses estudos mostram, consistentemente, que menos de 50% dos pacientes alcançam o controle adequado da dor a curto prazo, e um estudo prospectivo recente, de resultado observacional, mostrou que apenas cerca de um quarto alcançou melhora clinicamente significativa na dor e na função a longo prazo, até 12 meses de acompanhamento ⁽⁶⁾.

A lidocaína tem a capacidade de bloquear os canais de sódio. Portanto, pode-se esperar que atue apenas nesse subconjunto de sintomas neuropáticos mediados pela ativação anormal dos canais de sódio ⁽⁷⁾.

Infusões intravenosas de lidocaína na dose de 5 mg kg⁻¹ proporcionam alívio significativo da dor em comparação com o placebo, por até seis horas após a infusão, com um pico de 1 a 2 horas após a infusão ⁽⁸⁾.

Dado o efeito de curta ação da lidocaína sistêmica bem como a via intravenosa, isso não seria prático para o gerenciamento da dor a longo prazo. Visto isto, justifica-se avaliar, a longo prazo, o papel da infusão intravenosa da lidocaína no tratamento da dor neuropática crônica.

OBJETIVO

O objetivo desta avaliação é identificar a eficácia e segurança de múltiplas infusões de lidocaína no alívio da dor de pacientes com dor neuropática, na comparação com placebo.

MÉTODO

A dúvida clínica é: Qual o impacto, nos desfechos alívio da dor por até quatro semanas e eventos adversos, da terapia com múltiplas infusões de lidocaína no tratamento de pacientes com dor neuropática, comparado com placebo?

Os elementos de elegibilidade dos estudos são:

1. Paciente adulto com dor neuropática por qualquer causa;
2. Tratamento com múltiplas aplicações de lidocaína intravenosa comparado com terapia placebo;
3. Desfechos - alívio da dor por até quatro semanas e eventos adversos;
4. Excluídos os desfechos – alívio da dor avaliada no período imediatamente após a infusão, ou seja, logo após a infusão e até 1-3 dias após a infusão;
5. Ensaio clínico randomizado;
6. Sem limite de período ou idioma;
7. Texto completo disponível para acesso.

A busca por evidência foi realizada na base de informação científica virtual Medline / Pubmed utilizando a estratégia de busca - (Intravenous OR infusions OR infusion OR parenteral OR systemic) AND (lidocaine OR lignocaine) AND (Pain OR fibromyalgia OR Neuralgia OR Peripheral Nervous System Diseases OR Neuromuscular Diseases OR Nervous System Diseases OR Neuropathic Pain OR Neuralgia, Postherpetic OR Diabetic Neuropathies OR Peripheral Nerve Injuries) AND Random*; e na CENTRAL / Cochrane com a estratégia de busca - (Intravenous OR infusions OR infusion OR parenteral OR systemic) AND (lidocaine OR lignocaine) AND (neuropathic pain). A busca nestas bases de

dados foi realizada até o mês de março de 2020, sendo realizada revisão sistemática seguindo a recomendação PRISMA⁽⁹⁾.

Dos estudos serão extraídos os seguintes dados: nome do autor e ano de publicação, população estudada, métodos de intervenção e de comparação, valores dos escores da dor como média (SD), número absoluto dos eventos adversos, tempo de seguimento.

Os ensaios clínicos randomizados terão seu risco de vieses analisados segundo os seguintes critérios: randomização, alocação vendada, duplo cegamento, perdas, características prognósticas, presença do desfecho que importa, tempo para o desfecho, método de medida do desfecho, cálculo amostral, interrupção precoce, presença de outros vieses.

Os resultados serão expressos através da diferença da média (SD) dos escores para dor, ou do risco de eventos adversos, entre a terapia com múltiplas infusões com lidocaína e tratamento placebo. Nenhuma distinção será feita sobre a gravidade de cada evento adverso. O nível de confiança utilizado será de 95%.

Os resultados dos estudos incluídos serão meta-analisados por meio do software RevMan 5.3⁽¹⁰⁾, sendo a diferença de média ou risco global as medidas finais utilizadas para sustentar a síntese da evidência que responderá à dúvida clínica desta avaliação.

A qualidade da evidência será graduada em alta, moderada, baixa ou muito baixa pelo instrumento GRADE⁽¹¹⁾, levando-se em consideração o risco de vieses, a presença de inconsistência, imprecisão ou evidência indireta na meta-análise dos desfechos (alívio da dor e eventos adversos), e da presença de viés de publicação.

RESULTADOS

Na busca da evidência foram recuperados 1.031 trabalhos, sendo selecionados pelo título e resumo 30 estudos de terapia com lidocaína intravenosa, em pacientes com etiologia variada da dor neuropática, em comparação com placebo. Os 30 estudos foram acessados para análise do texto completo. Dos 30 estudos foram selecionados, por atenderem a todos os critérios de elegibilidade, para suportar esta avaliação 3 estudos (ECRs

paralelos) ⁽¹²⁻¹⁴⁾, sendo que os motivos de exclusão e a relação dos excluídos estão disponíveis nas referências, *figura 1 e tabela 5 em ANEXOS*.

A população incluída é de 110 pacientes com dor neuropática, submetidos a terapia com lidocaína infundida por um período de uma hora, uma vez por semana, por 4 semanas (N =55) comparada a placebo (N =55) e seguidos para medir os desfechos alívio da dor e eventos adversos em 4 semanas (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

ESTUDO	Desenho do estudo	População	Intervenção	Comparação	Tempo de evolução
Vlainich et al. 2010 ⁽¹²⁾	ECR	30 pacientes; 44.7 ± 10.5 anos no grupo sol. salina e 40.9 ± 11.6 anos no grupo lidocaína; portadores de fibromialgia Critérios de exclusão: alterações na função tireoidiana, reumatológica, renal e hepática, trauma, doença reumática, neuromuscular ou psiquiátrica, artropatia infecciosa, outras síndromes dolorosas.	N = 15; Lidocaína 240 mg diluída em 125 ml de solução salina, infundidos por um período de 1 hora, uma vez por semana, durante 4 semanas. Todos pacientes receberam amitriptilina.	N = 15; 0.9% solução salina Todos pacientes receberam amitriptilina	4 semanas
Albertoni et al. 2016 ⁽¹³⁾	ECR	42 pacientes; 47 ± 9.8 anos no grupo sol. salina e 42.4 ± 9.4 anos no grupo lidocaína; portadores de fibromialgia. Foram excluídos pacientes com: testes laboratoriais anormais; trauma; doenças psiquiátricas, reumáticas, neuromusculares ou hepáticas conhecidas; arritmia; insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio recente, glaucoma, hipotireoidismo ou hipertireoidismo; artropatia infecciosa; outra síndrome dolorosa.	N = 19 Lidocaína 240 mg diluída em 125 ml de solução salina infundida por um período de 1 h, uma vez por semana, por 4 semanas. Todos pacientes receberam amitriptilina	N = 19 0.9% solução salina Todos pacientes receberam amitriptilina	4 e 8 semanas
Kim et al. 2018 ⁽¹⁴⁾	ECR	43 pacientes; 62.71 ± 13.06 anos no grupo sol. salina e 62.86 ± 13.66 anos no grupo lidocaína; portadores de neuralgia pós-herpética (PHN) e síndrome da dor complexa regional (CRPS) tipo II; NRS de dor igual ou superior a 4 por pelo menos 3 meses sem alívio satisfatório da dor do tratamento conservador Foram excluídos pacientes com: fibromialgia, polineuropatia diabética, lesão medular; doenças sistêmicas concomitantes graves, como miastenia grave, diminuição da função pulmonar, problemas hepáticos, insuficiência renal grave, choque ou hipocalemia ou hipercalemia, arritmia cardíaca; distúrbios psiquiátricos, (esquizofrenia, somatização ou ansiedade aguda)	N = 21 Lidocaína 3 mg / kg infundida por um período de 1 h, uma vez por semana, por 4 semanas. Não foram permitidas alterações nos analgésicos, incluindo anti-inflamatórios não-esteróides, opióides, anticonvulsivantes e antidepressivos, com exceção do acetaminofeno como analgésico de resgate.	N = 21 0.9% solução salina	4 semanas

ECR = Ensaio Clínico Randomizado; NRS = 11-point numerical rating scale; N = número de pacientes

Em relação ao risco de vieses dos 3 estudos incluídos ⁽¹²⁻¹⁴⁾, 2 deles apresentaram incerteza na alocação vendada e dois incerteza no duplo cegamento. Dois não fizeram análise por intenção de tratamento (Tabela 2).

Tabela 2. Descrição dos vieses dos estudos incluídos

TERAPIA DA DOR NEROPÁTICA COM INFUSÕES MÚLTIPLAS DE LIDOCAÍNA									
RISCO DE VIESES ESTUDOS INCLUIDOS									
Estudo	Random	Alocação vendada	Duplo cego	Perdas	Características prognósticas	Desfecho	Cálculo amostral	AIT	Interrupção precoce
Vlainich 2010 ⁽¹²⁾	Verde	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Albertoni 2016 ⁽¹³⁾	Verde	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde
Kim 2018 ⁽¹⁴⁾	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde

Tabela 2 – Descrição dos vieses dos estudos incluídos (vermelho = presença; verde = ausência; amarelo = risco de viés pouco claro) AIT = análise por intenção de tratamento

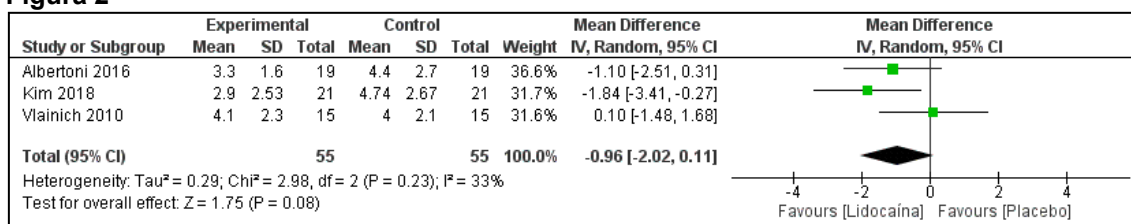
Todos os estudos avaliaram o desfecho alívio da dor por até quatro semanas após múltiplas infusões e eventos adversos (Tabela 3). O risco global de viés entre os estudos é moderado.

Tabela 3. Resultados dos estudos para o desfecho dor.

Estudo	Escala da dor usada	Lidocaína Média (DP)	Placebo Média (DP)
Vlainich 2010 ⁽¹²⁾	VAS 10	4.1 (2.3)	4 (2.1)
Albertoni 2016 ⁽¹³⁾	VAS10	3.2 (1.6)	4.4 (2.7)
Kim 2018 ⁽¹⁴⁾	VAS 10	2.9 (2.53)	4.74 (2.67)

Os três estudos permitiram avaliar o desfecho alívio da dor neuropática até 4 semanas, comparando a lidocaína infundida uma vez por semana, por 4 semanas, com placebo (solução salina 0,9%), e não houve diferença na redução da dor entre os dois grupos (MD -0.96; IC95% -2.02 a 0.11; p = 0.08, I² = 33%), Figura 2.

Figura 2



Forest plot de comparação: 1 Lidocaína versus Placebo, outcome: 1.1 Alívio da dor após 4 infusões (uma por semana) de lidocaína.

EVENTOS ADVERSOS

Os três ECRs paralelos incluídos nesta revisão não permitem avaliar a segurança da lidocaína IV por falta de dados, portanto, será utilizado para responder a questão clínica o resultado de uma revisão sistemática com meta-análise⁽¹⁵⁾, que incluiu estudos crossover e que avaliaram o alívio da dor neuropática (várias etiologias) logo após a infusão e até 1-3 dias após a infusão. Tontura, sonolência, parestesia perioral, náusea, dor de cabeça, disartria, boca seca e sabor metálico foram alguns dos efeitos colaterais mais comuns observados nos estudos incluídos nesta meta-análise. Trezentos e dezessete pacientes receberam lidocaína, enquanto 318 pacientes receberam um placebo. Cento e trinta e dois pacientes (41,6%) no grupo lidocaína experimentaram eventos adversos, em comparação com 53 pacientes (16,7%) no grupo placebo (Aumento do Risco Absoluto de 25%, IC95% 18.1 a 31.7%; NNH = 4, IC95% 3 a 6).

QUALIDADE DA EVIDÊNCIA: DESFECHO ALÍVIO DA DOR EM 4 SEMANAS

Sumário de Resultados:

Lidocaína em múltiplas infusões comparado a Placebo para dor neuropática

paciente ou população: dor neuropática

Contexto: Eficácia terapêutica e segurança

Intervenção: Lidocaína em múltiplas infusões

Comparação: Placebo

Desfecho Nº de participantes (estudos)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais (95% CI)		Diferença	Certainty	Comentários
Alívio da dor após 4 infusões (uma por semana) de lidocaína seguimento: média 4 semanas Nº de participantes: 110 (3 ECRs)	-	A média alívio da dor após 4 infusões (uma por semana) de lidocaína foi 0	-	MD 0.96 menor (2.02 menor para 0.11 mais alto)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Nenhum

Sumário de Resultados:

Lidocaína em múltiplas infusões comparado a Placebo para dor neuropática

paciente ou população: dor neuropática

Contexto: Eficácia terapêutica e segurança

Intervenção: Lidocaína em múltiplas infusões

Comparação: Placebo

Desfecho Nº de participantes (estudos)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais (95% CI)			Certainty	Comentários
				Diferença		
Eventos adversos com uso de lidocaína intravenosa Nº de participantes: 635 (15 ECRs)	RR 2.50 (1.89 para 3.30)	16.7%	41.6% (31.5 para 55)	25.0% mais (18.1 mais para 31.7 mais)	⊕⊕○○ BAIXA ^b	Nenhum

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Em pacientes com dor neuropática, a lidocaína infundida uma vez por semana, por 4 semanas, comparada com placebo (solução salina 0,9%) não mostrou diferença na redução da dor até 4 semanas. Qualidade da evidência moderada.

A lidocaína intravenosa aumenta o risco de eventos adversos (qualquer) em 25%, (IC95% 18 a 31%) na comparação com placebo (solução salina 0,9%), sendo necessário tratar 4 pacientes para que um apresente um evento adverso (IC95% 3 a 6). Qualidade da evidência baixa.

Tontura, sonolência, parestesia perioral, náusea, dor de cabeça, disartria, boca seca e sabor metálico são alguns dos efeitos colaterais mais comuns.

DISCUSSÃO

Um grande número de ensaios clínicos testou a lidocaína IV para dor neuropática, entretanto, a maioria deles incluiu poucos pacientes (<30) e relatou o uso de uma gama diversificada de dosagens e tempos de infusão. Esses estudos também avaliaram a dor pontuada após vários períodos de tempo, sendo que a maioria avaliou a eficácia da lidocaína IV no período pós-infusão imediato e em única dose, enquanto apenas 4 avaliaram a lidocaína transfundida por um período de 4 semanas, para estudar seu efeito persistente a longo prazo.

Nossa avaliação sugere que o efeito da lidocaína em humanos é transitório e não dura por um longo período de tempo, o que pode ser explicado pela farmacocinética do medicamento. O início da sua ação é entre 30 e 60 min e os efeitos podem durar de 2 a 6 horas após o término da infusão, após o que o efeito analgésico desaparece rapidamente ⁽⁸⁾.

Conforme resultados recuperados mostramos que os pacientes que recebem lidocaína IV são mais propensos a eventos adversos em comparação com placebo, entretanto, nenhum evento adverso sério foi relatado.

Não foi possível realizar uma análise de subgrupo com base na etiologia específica da dor neuropática, considerando o número limitado de estudos disponíveis.

Referências

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-5.
2. Gilron R, Watson CPN, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ* 2006; 175: 265-75.
3. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006; 7: 281-9.
4. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2012; 85: S3-14.

5. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS Guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113-23.
6. Moulin DE, Clark AJ, Gordon MD, et al. Long term outcome of the management of chronic neuropathic pain – a prospective observational study. *J Pain* 2015; 16: 852-61.
7. Attal N, Rouaud J, Brasseur M, Chauvin M, Bouhassira D. Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology*. 2004;62:218–225.
8. Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 19: CD003345.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Disponível em: www.prisma-statement.org.
10. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
11. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.
12. Vlainich R, Issy AM, Sakata RK. Effect of intravenous lidocaine associated with amitriptyline on pain relief and plasma serotonin, norepinephrine, and dopamine concentrations in fibromyalgia. *Clin J Pain* 2011;27:285-8. PMID: 21178598
13. Albertoni Giraldes AL, Salomão R, Leal PD, Brunialti MK, Sakata RK. Effect of intravenous lidocaine combined with amitriptyline on pain intensity, clinical manifestations and the concentrations of IL-1, IL-6 and IL-8 in patients with fibromyalgia: A randomized double-blind study. *Int J Rheum Dis*. 2016;19:946-953. PMID: 27309886
14. Kim YC, Castañeda AM, Lee CS, Jin HS, Park KS, Moon JY. Efficacy and Safety of Lidocaine Infusion Treatment for Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:415-424. PMID: 29381569
15. Zhu B, Zhou X, Zhou Q, Wang H, Wang S, Luo K. Intra-Venous Lidocaine to Relieve Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* 2019 18;10:954. PMID: 31620064

ANEXOS

DIAGRAMA DE FLUXO (Figura 1)

A SELEÇÃO DOS TRABALHOS RECUPERADOS NAS BASES VIRTUAIS DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA ESTÁ DETALHADA NO FLUXOGRAMA ABAIXO:

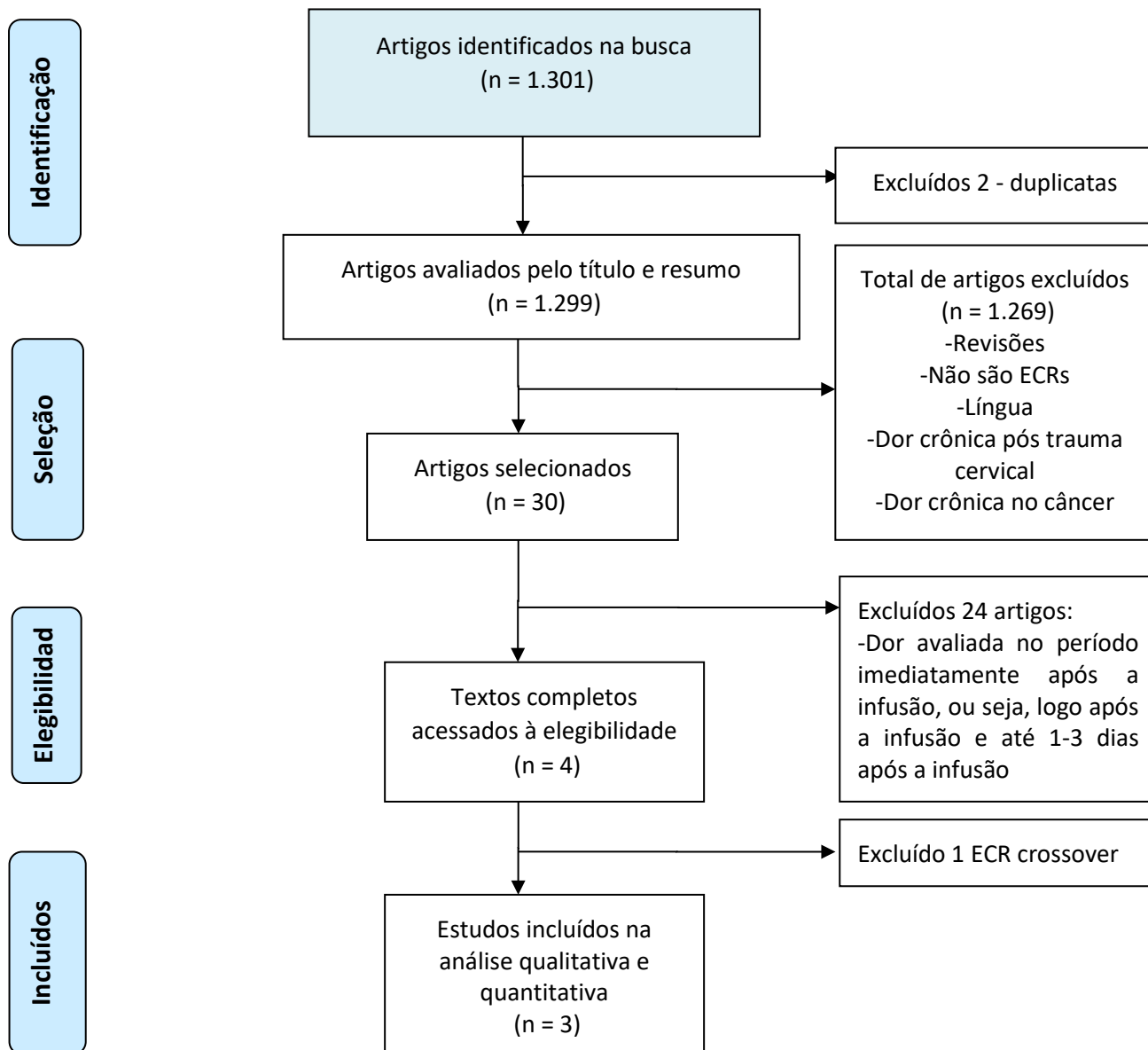


Tabela 4. Artigos excluídos e motivo da exclusão após leitura de texto completo

Estudo	Motivo da exclusão
Moulin DE, et al. 2019	ECR crossover sem dados da primeira fase