



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

**A ação analgésica da lidocaína intravenosa no tratamento da dor
crônica: uma revisão de literatura**

Maiara Ferreira de Souza

**Salvador (Bahia),
Março, 2013**

Ficha catalográfica

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

S729 Souza, Maiara Ferreira de

A ação analgésica da lidocaína intravenosa no tratamento da dor crônica: uma revisão de literatura/Maiara Ferreira de Souza. - Salvador: 2013.

iv; 30 p.: il. Anexos.

Professor orientador: Durval Campos Kraychete.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Salvador, 2013.

1. Lidocaína. 2. Dor crônica. 3. Anestésicos. I. Kraychete, Durval Campos
II.Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU: 616.8-009.7



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



**A ação analgésica da lidocaína intravenosa no tratamento da dor
crônica: uma revisão de literatura**

Maiara Ferreira de Souza

Professor orientador: **Durval Campos Kraychete**

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia),

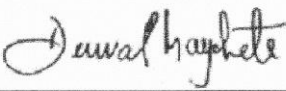
Março, 2013

Monografia: *A ação analgésica da lidocaína intravenosa no tratamento da dor crônica: uma revisão de literatura*, de **Maiara Ferreira de Souza**

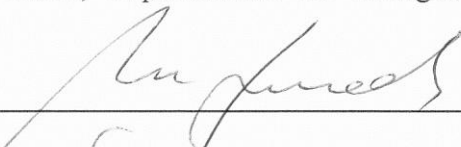
Professor orientador: **Durval Campos Kraychete**

COMISSÃO REVISORA

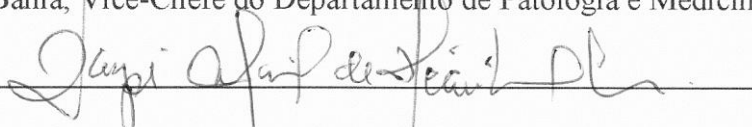
- **Durval Campos Kraychete** (Presidente), Professor Adjunto da Universidade Federal da Bahia, Departamento de Anestesiologia e Cirurgia, e Coordenador do Ambulatório de Dor da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura:  _____

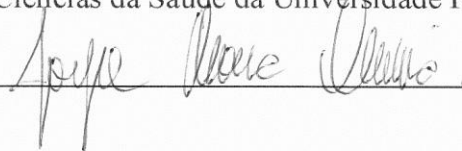
- **Alex Guedes**, Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas.

Assinatura:  _____

- **Daysi Maria de Alcântara Jones**, Professora Adjunta IV da Universidade Federal da Bahia, Vice-Chefe do Departamento de Patologia e Medicina Legal.

Assinatura:  _____

- **Joyce Moura Oliveira**, Pós-graduando – Doutorado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura:  _____

Membro suplente

Tarcisio Matos de Andrade, Professor Associado II da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Departamento de Saúde da Família.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2013.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu Professor orientador, Durval Campos Kraychete, pela oportunidade de desenvolver este trabalho, e também pelo apoio e dedicação constantes durante toda a caminhada.

À minha família, pelo apoio incondicional.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS	7
1. RESUMO	8
2. INTRODUÇÃO	9
3. OBJETIVOS	11
4. MATERIAIS E MÉTODOS	12
5. RESULTADOS	13
5.1. LIDOCAÍNA INTRAVENOSA NO TRATAMENTO DOS ESTADOS DOLOROSOS CRÔNICOS	13
5.1.1. FIBROMIALGIA	13
5.1.2. SÍNDROMES DE DOR MIOFASCIAL	13
5.1.3. DOR NEUROPÁTICA	14
Neuropatias periféricas	14
Dor central	15
6. DISCUSSÃO	17
7. CONCLUSÃO	21
8. SUMMARY	22
9. REFERÊNCIAS	23
10. ANEXOS	
ANEXO I: Tabela 1: Dados dos artigos revisados	28
ANEXO II: Itens da Escala de Qualidade de Jadad	30

ABREVIATURAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
AVC	Acidente vascular cerebral
SNC	Sistema nervoso central
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
CRPS	<i>Complex regional pain syndrome</i>

1. RESUMO

A AÇÃO ANALGÉSICA DA LIDOCAÍNA INTRAVENOSA NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

Introdução: A dor crônica afeta, aproximadamente, entre 7% e 40% da população mundial. Diversos fatores, como depressão, alterações do sono, dificuldade de concentração, desesperança, sentimento de morte e outros, encontram-se associados ao sintoma. A perda da qualidade de vida é um fato, visto que a dor começa a direcionar e limitar os comportamentos e atividades do indivíduo, gerando afastamento social, mudanças na sexualidade, alterações na dinâmica familiar e desequilíbrio econômico.

Objetivo: O objetivo desta revisão é apresentar evidências que confirmem a ação analgésica da lidocaína por via intravenosa no tratamento da dor crônica. **Metodologia:**

O método adotado foi o de revisão da literatura, consistindo na busca retrospectiva de artigos científicos sobre a eficácia da infusão intravenosa de lidocaína no tratamento de pacientes com dor crônica. **Resultados:** Dos 19 estudos revisados, 12 apresentaram resultados que confirmam a ação analgésica da lidocaína por via intravenosa em

pacientes com dor crônica. A maioria dos autores utilizou doses de 5mg/kg infundidas por 30 minutos ou mais, produzindo analgesia significativa com duração variável (de minutos a semanas).

Conclusão: Com base na revisão da literatura, não é possível uniformemente especificar a dose mais eficaz e segura de lidocaína administrada por via intravenosa no tratamento da dor neuropática ou musculoesquelética. Quanto à eficácia, a infusão intravenosa da lidocaína como alternativa para o tratamento da dor crônica de etiologias diversas parece bastante promissora, embora estudos adicionais necessitem ser realizados.

Palavras-chave: lidocaína, dor crônica, anestésicos.

2. INTRODUÇÃO

A dor crônica afeta, aproximadamente, entre 7% e 40% da população mundial³⁷. No Brasil, um estudo realizado pela OMS mostrou uma prevalência de 31% (dados do Rio de Janeiro)¹⁸; já em Salvador, estima-se que 41,4% da população sofra de dor crônica³⁷.

A dor é um problema de saúde pública^{11, 23, 34}, comprometendo sobremaneira a qualidade de vida. Diversos fatores, como depressão, alterações do sono, dificuldade de concentração, desesperança, sentimento de morte e outros, encontram-se associados ao sintoma. A perda da qualidade de vida é um fato, visto que a dor começa a direcionar e limitar os comportamentos e atividades do indivíduo, gerando afastamento social, mudanças na sexualidade, alterações na dinâmica familiar e desequilíbrio econômico¹¹. Quase 80% dos pacientes com dor crônica relataram que a dor interfere em suas atividades da vida diária e dois terços afirmaram que a dor provoca impacto negativo nas relações pessoais²⁵. A incapacidade física e funcional, seja temporária ou permanente, compromete a atividade profissional⁴⁴ e causa absenteísmo ao trabalho, elevando os custos dos sistemas de saúde³⁴. Nos Estados Unidos, por exemplo, estima-se que mais de 50 milhões de dias de trabalho são perdidos por ano⁴¹. A dor crônica é, portanto, um problema médico e social importante, sendo o abuso de opióides uma grande preocupação, pelos problemas decorrentes de seus múltiplos efeitos colaterais, incluindo dependência.

A complexidade dos mecanismos fisiopatológicos que explicam o início e a manutenção da dor dificulta, muitas vezes, a avaliação, o diagnóstico e o tratamento das síndromes dolorosas, que podem apresentar componentes inflamatórios, neuropáticos ou mistos. Desse modo, diversas são as classes de medicamentos utilizados no tratamento de pacientes com dor crônica, na tentativa de reduzir a intensidade da dor e melhorar a qualidade de vida. Entre os anestésicos locais, a lidocaína [2-(dietilamino)-N-(2,6dimetilfenil) acetamida], uma base fraca com propriedades antiarrítmicas³³, tem sido empregada por diversas vias, inclusive a venosa.

A lidocaína altera a condutância transmembrana de cátions, principalmente do sódio, do potássio e do cálcio, tanto nos neurônios como nos miócitos¹². Os canais de sódio voltagem-dependentes constituem seus alvos clássicos e a afinidade do fármaco pelo canal é maior quando este se encontra aberto (ativado ou inativo)³³. Assim, o grau de bloqueio varia conforme a frequência da estimulação neuronal^{19, 25}. No entanto,

outros mecanismos também estão envolvidos na analgesia proporcionada pela lidocaína^{26, 33}, como a interação, seja direta ou indireta, com diferentes receptores e vias de transmissão nociceptiva, a exemplo dos agonistas muscarínicos, inibidores de glicina, liberação de opióides endógenos e de adenosina trifosfato, redução da produção de aminoácidos excitatórios, de neurocininas e de tromboxano A₂²⁶.

Embora a lidocaína seja tipicamente administrada por meio de injeções localizadas, também é utilizada por via venosa para fins diversos, como: anestesia regional, agente antiarrítmico, alívio da dor neuropática periférica e central^{9, 32}, tratamento da fibromialgia³⁸ e como adjuvante na dor pós-operatória³³.

Pelo exposto, a lidocaína é utilizada no tratamento de pacientes com fibromialgia, artrose, câncer, neuralgia pós-herpética, dor neuropática e portadores de várias outras condições que cursam com dor crônica. Embora o controle da dor crônica seja difícil, muitos esforços vêm sendo direcionados para o desenvolvimento de tratamentos, sobretudo farmacológicos, cada vez mais eficazes em diminuir a intensidade da dor nesses pacientes e proporcionar períodos mais longos de analgesia.

O objetivo desta revisão é apresentar evidências que confirmem a ação analgésica da lidocaína por via intravenosa no tratamento da dor crônica.

3. OBJETIVOS

GERAL

Analisar, com base na literatura, o efeito analgésico da lidocaína administrada por via intravenosa no tratamento da dor crônica.

ESPECÍFICO

Avaliar a redução da intensidade da dor em pacientes com dor crônica, focando a etiologia musculoesquelética e neuropática.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O método adotado foi o de revisão da literatura, consistindo na busca retrospectiva de artigos científicos, neste caso, sobre a eficácia da infusão intravenosa de lidocaína no tratamento de pacientes com dor crônica. Para tal, foram utilizadas as bases de dados bibliográficos CENTRAL, MEDLINE/ PubMed, LILACS e SCIELO.

Na estratégia de busca, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: "lidocaine" and "intravenous" and "chronic pain", ou ainda, "lidocaine" and "infusion" and "chronic pain". Outra estratégia foi a busca manual em listas de referências dos artigos identificados e selecionados pela busca eletrônica.

Utilizamos como critério para seleção dos estudos: publicações até dezembro de 2012, com desenhos do tipo ensaio clínico aleatório realizados com humanos, que tenham sido publicados em português ou inglês, sendo excluídos estudos nos demais idiomas. Foram incluídos também artigos de relevância sobre a lidocaína, bem como sobre condições que cursam com dor crônica.

Crítérios de exclusão: foram descartados estudos que avaliavam a eficácia da lidocaína no alívio da dor evocada apenas, realizados com animais ou que avaliavam a eficácia da associação da lidocaína a outro fármaco.

Os estudos selecionados foram avaliados em relação aos seguintes aspectos: tipo de ensaio realizado (controlado ou aberto); tamanho da amostra analisada; número de infusões de lidocaína intravenosa; dose de lidocaína utilizada em cada infusão; tempo de infusão; redução da intensidade média da dor após o tratamento com lidocaína intravenosa e duração do efeito analgésico após o tratamento com lidocaína intravenosa.

Os artigos selecionados, quando cabível, foram avaliados e pontuados conforme os critérios metodológicos propostos por Jadad (Anexo I), aplicáveis ao delineamento dos artigos para avaliação da qualidade dos mesmos e analisados por dois pesquisadores. Tais critérios avaliam a qualidade da informação e a validade interna (vieses e confundimentos)²⁰.

Devido à falta de acesso a dez dos artigos que foram recuperados pela busca eletrônica, e que se encaixavam nos critérios de inclusão, não foi possível fazer uma revisão sistemática.

5. RESULTADOS

5.1. LIDOCAÍNA INTRAVENOSA NO TRATAMENTO DOS ESTADOS DOLOROSOS CRÔNICOS

5.1.1. FIBROMIALGIA

Diversos estudos sugerem que a lidocaína intravenosa pode reduzir a dor associada à fibromialgia, embora esta seja uma condição resistente a outras medicações analgésicas. Em um experimento duplo-cego controlado com placebo realizado nos anos 90, houve diminuição nos escores de dor durante e após a infusão de lidocaína (Schafranski, 2009 *apud* Sörensen, 1995). Tal achado é corroborado por estudos posteriores, em que a duração do alívio excedeu tanto o tempo de infusão como a meia-vida do fármaco (Schafranski, 2009 *apud* McLeane, 2000). Em um ensaio não controlado, cinco infusões consecutivas de lidocaína intravenosa com doses crescentes de 2mg/kg a 5mg/kg resultaram em uma redução nos scores de dor que foi significativa após o quinto dia e persistiu após 30 dias³⁸. Em outro estudo, a redução nos scores de dor também foi mantida mesmo 30 dias após a última infusão de lidocaína (Schafranski, 2009 *apud* Bennett, 1995). Em um experimento cruzado duplo-cego envolvendo 75 pacientes com fibromialgia, o efeito analgésico duradouro da droga foi confirmado (Schafranski, 2009 *apud* McLeane, 2000). Por outro lado, estudos distintos não obtiveram resultados positivos após infusão intravenosa de lidocaína: ao final de quatro infusões da droga com intervalos semanais, a redução nos escores de dor não atingiu significância estatística³⁵. Em outro trabalho, que combinou 3 mg/kg de lidocaína intravenosa administrada semanalmente a 25mg de amitriptilina durante 4 semanas, não houve mudança na intensidade da dor em pacientes com fibromialgia em comparação com a amitriptilina sozinha⁴⁷.

5.1.2. SÍNDROMES DE DOR MIOFASCIAL

A maioria dos estudos com lidocaína por via intravenosa foi realizada em pacientes com dor neuropática, enquanto portadores de dor miofascial são geralmente testados com infusões intramusculares do fármaco. Em um estudo do ano de 2005 que

envolveu, em testes distintos, infusões de lidocaína, cetamina e morfina, dos 30 pacientes com dor crônica associada a *whiplash* (lesão cervical por desaceleração), 11 de 18 respondedores experimentaram redução da dor após a infusão de lidocaína na dose de 5mg/kg²⁸.

5.1.3. DOR NEUROPÁTICA

Neuropatias periféricas

Wallace et al. (1996) alcançaram analgesia significativa em concentrações plasmáticas de lidocaína entre 1,5-2,5µg/ml. Em outro estudo, ocorreu redução no escore VAS para dor contínua quando lidocaína foi infundida em doses altas (5mg/kg) e baixas (1mg/kg), por períodos de duas horas ou mais. Não houve, contudo, diferença em relação ao placebo⁵.

No experimento de Ferrante et al. (1996), a infusão de lidocaína por via venosa demandou cerca de cinco minutos para atingir analgesia máxima, tendo o efeito analgésico aumentado abruptamente a partir de certa concentração plasmática (0,62 µg/mL)¹⁰. Em outros estudos, o efeito iniciou 30 minutos após o começo da infusão, atingindo o pico de ação em 60 a 120 minutos^{3, 50}. Além disso, observou-se analgesia significativa em relação ao placebo por mais de 6 horas após a infusão, sendo que um subgrupo de pacientes relatou alívio por um período ainda maior, superior a 7 dias³.

Redução na intensidade da dor também foi registrada em pacientes com neuralgia pós-herpética. A infusão da droga em doses de 5 mg/kg ou, até mesmo, de 1 mg/kg durante períodos variados provocou redução significativa nos escores de dor⁶ (Mao, 2000 *apud* Rowbotham, 1991) sem, no entanto, uma correlação entre o alívio e as concentrações plasmáticas do fármaco (Finnerup, 2005 *apud* Rowbotham, 1991).

Em indivíduos com neuropatia diabética dolorosa, a duração do efeito individual variou entre 3 e 28 dias, com doses de 5 ou 7,5 mg/kg infundidas por um período de até 4 horas^{21, 46}, com tendência para uma maior resposta à lidocaína na dose de 7,5 mg/kg em comparação com a de 5 mg/kg, mas esta diferença não atingiu significância. A natureza qualitativa da dor também foi significativamente modificada pelo fármaco em comparação com placebo⁴⁶.

Embora diversos estudos confirmem a eficácia da lidocaína na dor espontânea contínua causada por lesão nervosa periférica, outros experimentos não tiveram sucesso

em reafirmar o efeito benéfico da droga nesse sentido. Um experimento realizado em 2006, por exemplo, demonstrou uma redução significativa na dor evocada por estímulos repetitivos, mas não na dor espontânea, após a infusão de 5,0 mg/kg durante 30 minutos¹⁷. O mesmo resultado negativo foi observado por Gormsen et al. (2009). Em um estudo que comparava o efeito da lidocaína com a cetamina e com o placebo, a dose de 2,5 mg/kg de lidocaína não foi suficiente para gerar diferenças significativas em relação ao placebo ou à cetamina. No entanto, após a infusão ser interrompida, os pacientes que responderam à lidocaína experimentaram um período de alívio da dor maior do que os pacientes que responderam à cetamina, cujos escores VAS praticamente retornaram aos valores pré-droga após o final da infusão²⁴. Outro experimento que testou doses crescentes do fármaco (1, 3 e 5mg/kg) também falhou em demonstrar o efeito analgésico da lidocaína em doses baixas, provando sua eficácia apenas na concentração mais elevada⁴⁵.

Doses de lidocaína entre 1,5 e 5,0 mg/kg demonstraram ser efetivas para suprimir descargas ectópicas sem bloquear a condução nervosa, correspondendo a níveis plasmáticos de 0,62 a 5,0 mg/ml. Além disso, o efeito da lidocaína sistêmica sobre a dor neuropática pode ser diferente dependendo da fonte de geração da dor. Desse modo, sua eficácia pode ser maior em pacientes com lesão nervosa periférica do que naqueles com dor decorrente de danos no sistema nervoso central ou de etiologias desconhecidas⁴⁸.

Na CRPS o emprego de lidocaína por via venosa foi relatada como benéfica em alguns pacientes quando estudada retrospectivamente, tanto em adultos como em crianças^{39, 42}. Estudos controlados, no entanto, não foram capazes de comprovar esses dados. Em um experimento que utilizou uma bomba de infusão controlada por computador, houve uma diminuição significativa nos escores de dor espontânea apenas quando a lidocaína atingiu o nível plasmático mais alto (3 mg/ml); níveis plasmáticos de 1 e 2 mg/ml não geraram efeito relevante sobre a dor espontânea, o que pode ser explicado pelo fato de que esse estudo envolveu testes neurossensoriais intensos, que podem ter mascarado os efeitos do fármaco⁴⁹.

Dor central

A lidocaína por via sistêmica é capaz de induzir redução significativa e seletiva de vários componentes da dor causada por lesões do sistema nervoso central,

inclusive da dor espontânea, sendo que dois de dezesseis pacientes apresentaram alívio por mais de 45 minutos após a infusão de 5mg/kg da droga ativa, em comparação com placebo². Em outro experimento randomizado e controlado por placebo, o fármaco aliviou a dor neuropática tanto abaixo como ao nível da lesão espinal¹⁵. Tais resultados são opostos aos encontrados em um estudo de 2004, em que apenas a cetamina, e não a lidocaína, mostrou reduzir a dor espontânea contínua em pacientes com dor secundária à lesão do sistema nervoso central²⁵.

Os três estudos controlados por placebo citados acima avaliaram a eficácia da lidocaína por via intravenosa na dor neuropática central. Dois deles, que utilizaram altas doses do fármaco (5 mg/kg IV) e incluíram um total de 32 pacientes com lesão espinal traumática ou siringomielia, tiveram resultados positivos para dor espontânea (tanto ao nível da lesão espinal como abaixo dele), enquanto o estudo que utilizou uma dose bem menor (1,5 mg/kg IV) teve um desfecho negativo.

6. DISCUSSÃO

A análise da Tabela 1 permite constatar a falta de uniformidade dos estudos em relação aos dados apresentados: dos dezenove artigos analisados, nem todos informaram a dose de lidocaína administrada ou o tempo de infusão; apenas alguns realizaram medições da concentração plasmática do fármaco durante a infusão e, dos que o fizeram, poucos informaram o nível plasmático mínimo em que houve efeito. Apesar de a ocorrência de efeitos adversos ter sido relatada na maioria dos estudos, alguns não especificaram quais reações foram observadas. A grande maioria dos estudos limitou-se a pesquisar o efeito analgésico da lidocaína logo após a infusão ou, no máximo, poucas horas depois, abstendo-se de investigar se houve alívio prolongado, essencial em pacientes com dor crônica. O pequeno tamanho das amostras foi uma limitação comum a vários dos estudos revisados e, em pelo menos um deles, gerou diferença entre os grupos estudados (nas características: idade média e proporção entre homens e mulheres), apesar da alocação aleatória⁴⁵.

Dois dos estudos incluídos na revisão não envolveram um grupo controle; no entanto, a manutenção de efeito positivo por mais de 30 dias após a última intervenção terapêutica, como ocorreu no experimento conduzido por Schafranski et al. (2009), torna o efeito placebo pouco provável. De modo contrário, um estudo controlado falhou em demonstrar a eficácia analgésica da lidocaína em pacientes com fibromialgia porque a redução nos escores de dor não atingiu significância estatística, embora alívios maiores tenham sido obtidos no grupo que recebeu o fármaco quando comparado ao que recebeu o placebo³⁵.

Segundo a maioria dos estudos revisados, o efeito duradouro seria obtido após infusões repetidas do fármaco, embora não seja descartada a possibilidade de alívio após uma única infusão. Dos seis experimentos relacionados à fibromialgia, apenas dois não confirmaram o poder analgésico da lidocaína administrada por via intravenosa, havendo fortes evidências de sua eficácia no controle da dor nesses pacientes.

No que concerne à dor musculoesquelética, os efeitos positivos das drogas costumam ser pobres e geralmente não melhoram significativamente a incapacidade e a qualidade de vida, apesar de produzirem alívio da dor¹⁰. Dessa forma, ainda é necessário um maior número de estudos para avaliar o efeito da lidocaína sistêmica nesses pacientes, a fim de determinar sua real utilidade e eficácia.

Boas et al., em 1982, relataram a redução da dor por desaferentação e da dor central com lidocaína intravenosa, indicando um possível valor terapêutico da administração intravenosa dessa droga no manejo de síndromes de dor neuropática intratáveis⁸. Desde então, diversos estudos já demonstraram que a lidocaína sistêmica pode ser efetiva no tratamento de várias condições que cursam com dor neuropática em doses que não produzem anestesia franca^{4, 21, 27} e em concentrações plasmáticas abaixo das requeridas para bloquear a condução axonal^{8, 43}. Os efeitos analgésicos do fármaco podem ser observados em pacientes com neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética e várias desordens neuropáticas, como síndrome complexa regional tipo I e II e dor pós-AVC (Tremont-Lukats, 2006 *apud* Backonja, 2004).

Em dor neuropática periférica, concentrações plasmáticas de lidocaína entre 1,5-2,5µg/ml, parecem ser suficientes para promover analgesia⁴⁸. No entanto, há evidências de que a duração da exposição pode ser mais importante que a dose em si, ocorrendo redução no escore VAS para dor contínua após a infusão de doses altas (5 mg/kg) e baixas (1 mg/kg) de lidocaína, por períodos de duas horas ou mais, embora não tenha havido diferença em relação ao placebo⁶. O fato de a lidocaína ter atingido analgesia máxima cinco minutos após o início da infusão, com aumento abrupto do efeito analgésico a partir de certa concentração plasmática (0,62 µg/mL), indica que seu efeito analgésico por via venosa não segue uma curva dose-efeito, bloqueando repentinamente o impulso doloroso¹³.

Apesar de a meia-vida do fármaco ser de apenas 120 minutos, a analgesia proporcionada pela lidocaína sistêmica costuma ser prolongada, podendo estender-se por dias, ou até, semanas³(Tabela 1). Tal fenômeno pode ser decorrente da ação da lidocaína por via venosa no sistema nervoso periférico e central. Sabe-se que os neuromas formados em locais de lesão de nervos periféricos possuem um acúmulo anormal de canais de sódio, o que deve ser um grande contribuinte da dor intensa produzida por tais lesões^{1, 32}. A hiperalgesia central, por outro lado, está relacionada a canais de sódio localizados nas terminações dos mecanorreceptores, na medula espinhal e no gânglio da raiz dorsal²⁶. O bloqueio desses canais de sódio causa inibição da atividade neuronal espontânea e evocada, bem como reduz a hiperatividade neuronal, com alívio da dor por tempo maior que a relacionada com os padrões farmacocinéticos dessa droga. A lidocaína também promove a redução da alodínia e da hiperalgesia. Ocorre diminuição da dor espontânea, da disestesia, da hiperalgesia mecânica e da alodínia mecânica³³.

Além das ações anestésicas e antiarrítmicas, estas bem estabelecidas, a lidocaína por via venosa também possui propriedades anti-inflamatórias significativas, por inibir a liberação de citocinas e interferir na ação de células inflamatórias, como macrófagos, monócitos e polimorfonucleares^{22, 26, 33}.

Em indivíduos com neuropatia diabética dolorosa, a lidocaína pode reduzir a atividade espontânea em pequenas fibras mielinizadas danificadas ao estabilizar membranas nervosas, o que tem sido proposto como a causa da dor neuropática²¹. Além disso, o efeito da lidocaína sistêmica sobre a dor neuropática pode ser diferente, dependendo da fonte de geração da dor. Desse modo, sua eficácia pode ser maior em pacientes com lesão nervosa periférica do que naqueles com dor decorrente de danos no SNC ou de etiologias desconhecidas⁴⁸.

No estudo de Viola et al. (2006), houve tendência para uma maior resposta à lidocaína na dose de 7,5 mg/kg em comparação com a de 5 mg/kg, porém sem significância estatística. Tal resultado pode indicar que as doses examinadas estavam perto da parte superior da curva de dose-resposta para a referida terapia. Embora diversos estudos confirmem a eficácia da lidocaína na dor espontânea contínua causada por lesão nervosa periférica, outros experimentos não tiveram sucesso em reafirmar o efeito benéfico da droga nesse sentido.

A literatura sugere que, de fato, a lidocaína por via intravenosa é eficaz no manejo da dor crônica. Dez dos quatorze estudos realizados em pacientes com neuropatias periféricas obtiveram resultados favoráveis à utilização sistêmica do fármaco no tratamento de doenças que cursam com dor neuropática, incluindo neuralgia pós-herpética e neuropatia diabética dolorosa. Os quatro restantes falharam em demonstrar o efeito analgésico da lidocaína, provavelmente por questões metodológicas como, por exemplo, número insuficiente de pacientes¹⁶, ou ainda, produção de dor evocada pouco após o início da infusão, mascarando possíveis resultados positivos¹⁷.

Em pacientes com lesão do SNC, a lidocaína aliviou a dor neuropática tanto abaixo como ao nível da lesão espinal, sugerindo um efeito sobre os mecanismos geradores da dor central, embora não seja possível determinar se o efeito ocorre a nível espinal ou cerebral¹⁵.

A dose de lidocaína empregada por vários investigadores varia, na maioria das vezes, de 1 a 5 mg/kg administrada ao longo de um período de 30 a 60 minutos. Em vários ensaios clínicos randomizados, pesquisadores mediram os níveis plasmáticos da droga numa tentativa de encontrar uma relação entre concentração e resposta^{13, 49}.

Embora alguns autores afirmem que a mínima concentração plasmática capaz de produzir analgesia significativa é de 1,5 mL/L (conseguida com 2-5 mg/kg infundida durante 30-60 minutos)⁵⁰, nenhuma informação sobre a concentração terapêutica específica está disponível.

7. CONCLUSÃO

1. Com base na revisão da literatura, não é possível uniformemente especificar a dose mais eficaz e segura de lidocaína administrada por via intravenosa no tratamento da dor neuropática ou musculoesquelética. A natureza complexa da dor neuropática, sua etiologia variada, a diversidade metodológica dos ensaios clínicos nesse campo e a escassez de testes em indivíduos com dor musculoesquelética provavelmente contribuíram para a falta de resultados claros.
2. É plausível que além da dose administrada, o tempo para atingir picos de níveis plasmáticos seja igualmente importante para o aparecimento da analgesia.
3. Quanto à eficácia, a infusão intravenosa da lidocaína como alternativa para o tratamento da dor crônica de etiologias diversas parece bastante promissora, embora estudos adicionais necessitem ser realizados.

8. SUMMARY

ANALGESIC ACTION OF INTRAVENOUS LIDOCAINE IN THE TREATMENT OF CHRONIC PAIN: A REVIEW OF THE LITERATURE.

Background: Chronic pain affects approximately 7% to 40% of the world population. Several factors, such as depression, sleep disturbances, difficulty concentrating, hopelessness, feelings of death and others are related to the symptom. The loss of quality of life is a fact, as pain begins to direct and limit behaviors and activities, generating social withdrawal, changes in sexuality and in family dynamics and economic imbalance. **Objective:** The purpose of this review is to provide evidence that confirm the analgesic effect of intravenous lidocaine in the treatment of chronic pain. **Methods:** The method adopted was literature review, consisting of retrospective search of scientific articles about the efficacy of intravenous lidocaine in the treatment of patients with chronic pain. **Conclusion:** Based on the literature review, it is not possible to uniformly specify the most effective and safe dose of lidocaine administered intravenously for the treatment of neuropathic or musculoskeletal pain. About effectiveness, intravenous infusion of lidocaine as an alternative for the treatment of chronic pain of various etiologies looks fairly promising, although further studies need to be performed.

Keywords: lidocaine, chronic pain, anesthetics.

9. REFERÊNCIAS

1. Amir R, Argoff CE, Bennett GJ, Cummins TR, Durieux ME, Gerner P, Gold MS, Porreca F, Strichartz GR. The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *J Pain*, v. 7, n. 5, Suppl 3, S1-29, 2006.
2. Attal N, Gaudé V, Brasseur L, Dupuy M, Guirimand F, Parker F, Bouhassira D. Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurology*, 8;54(3):564-74, 2000.
3. Attal N, Rouaud J, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology*. 27;62(2):218-25, 2004.
4. Bach FW, Jensen TS, Kastrup J, Stigsby B, Dejgård A. The effect of intravenous lidocaine on nociceptive processing in diabetic neuropathy. *Pain*, 40(1):29-34, 1990.
5. Backonja M. Neuromodulating drugs for the symptomatic treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep*, 8:212–6, 2004.
6. Baranowski AP, De Courcey J, Bonello E. A trial of intravenous lidocaine on the pain and allodynia of postherpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manage*, 17(6):429-33, 1999.
7. Bennett MI, Tay YM. Intravenous lignocaine in the management of primary fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pharm Res* 15:115–9, 1995.
8. Boas RA, Covino BG, Shahnarian A. Analgesic responses to I.V. lidocaine. *Br J Anesth*, 54:501-5, 1982.
9. Cahana Alex, Carota Aantonio, Montadon Marie-Louise, Annoni Jean Merie. The long-term effect of repeated intravenous lidocaine on central pain and possible correlation in positron emission tomography measurements. *Anesth Analg*, v. 98, n. 6, p. 1581-4, 2004.
10. Curatolo M, Bogduk N. Pharmacologic pain treatment of musculoskeletal disorders: Current perspectives and future prospects. *Clin J Pain*, 17:25–32, 2001.
11. Dellaroza Mara Solange Gomes, Pimenta Cibele Andrucio de Mattos, Matsuo Tiemi. Prevalência e caracterização da dor crônica em idosos não institucionalizados. *Cad. Saúde Pública*, v. 23, n. 5, p. 1151- 60, 2007.
12. Dias, RR *et al.* Influência da lidocaína na proteção miocárdica com solução cardioplégica sangüínea. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, São José do Rio Preto, v. 17, n. 3, Sept. 2002.

13. Ferrante FM, Paggioli J, Cherukuri S *et al.* – The analgesic response to intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Anesth Analg*, v. 82, p. 91-97, 1996.
14. Fine P.G. The Use of Opioids in Pain Management. (<http://www.accesssme.org/PDFs/PN808.pdf>) Cita Vo, P, Marx, S, Penles, L. Health-related quality of life (HRQoL) among patients experiencing acute and chronic moderate-to-moderately-severe pain: results from a survey of 606 pain patients in the United States. Paper presented at: American Pain Society Annual Meeting; May 8-10, 2008; Tampa, Florida.
15. Finnerup NB, Biering-Sørensen F, Johannesen IL, Terkelsen AJ, Juhl GI, Kristensen AD, Sindrup SH, Bach FW, Jensen TS. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*, v. 102, n. 5, p. 1023-30, Maio 2005.
16. Gormsen L, Finnerup NB, Almqvist PM, Jensen TS. The efficacy of the AMPA receptor antagonist NS1209 and lidocaine in nerve injury pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, three-way crossover study. *Anesth Analg*, v.108, n. 4, p.1311-9, Abril 2009.
17. Gottrup H, Bach FW, Juhl G, Jensen TS. Differential effect of ketamine and lidocaine on spontaneous and mechanical evoked pain in patients with nerve injury pain. *Anesthesiology*, v. 104, n. 3, p. 527-36, Março 2006.
18. Gureje O, Von Korff, Simon G, Galer R. Persistent pain and well-being. a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA*,v. 280, n. 2, p. 147-51, 1998.
19. Heavner JE. Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol*, v. 20, n. 4, p. 336-42, Agosto, 2007.
20. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, v.17, p.1-12, 1996.
21. Kastrup J, Petersen P, Dejgård A, Angelo HR, Hilsted J - Intravenous lidocaine infusion--a new treatment of chronic painful diabetic neuropathy?, 1987.
22. Kraychete DC, Guimarães AC, Carvalho MG, Carvalho EM. Papel da lidocaína por via venosa no tratamento da dor na esclerodermia: relato de caso. *Rev Bras Anesthesiol*, v. 53, n. 6, p.797-801, Dezembro 2003.
23. Kreling MCGD, Cruz DALM, Pimenta CAM. Prevalencia de dolor cronico en adultos. *Rev bras enferm*, v. 59, n. 4, p. 509-13, Agosto, 2006.

24. Kvarnström A, Karlsten R, Quiding H, Emanuelsson BM, Gordh T. The effectiveness of intravenous ketamine and lidocaine on peripheral neuropathic pain. *Acta Anaesthesiol Scand*, v. 47, n. 7, p. 868-77, Agosto 2003.
25. Kvarnström A, Karlsten R, Quiding H, Gordh T. The analgesic effect of intravenous ketamine and lidocaine on pain after spinal cord injury. *Acta Anaesthesiol Scand*, v. 48, n. 4, p. 498-506, Abril 2004.
26. Lauretti GR. Mecanismos envolvidos na analgesia da lidocaína por via venosa. *Rev Bras Anesthesiol*, v. 58, n. 3, p. 280-6, Junho 2008.
27. Lee E, Donovan K. Reactivation of phantom limb pain after combined interscalene brachial plexus block and general anesthesia: successful treatment with intravenous lidocaine. *Anesthesiology*, v. 82, n. 1, p. 295-81, Janeiro 1995.
28. Lemming D, Sörensen J, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Gerdle B. The responses to pharmacological challenges and experimental pain in patients with chronic whiplash-associated pain. *Clin J Pain*, v. 21, n. 5, p. 412-21, Set-Out 2005.
29. Mao J, Chen LL. Systemic lidocaine for neuropathic pain. *Pain*, v. 8, p. 7-17, 2000.
30. McLeane G - Does intravenous lidocaine reduce fibromyalgia pain?: A randomized, double-blind, placebo controlled cross-over study. *Pain Clin*, v. 12, n. 3, p. 181-5, 2000.
31. McLure HA, Rubin AP - Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiol*, v. 71, p. 59-74, 2005.
32. Nikolajsen L, Black JA, Kroner K, Jensen TS, Waxman SG. Neuroma removal for neuropathic pain: efficacy and predictive value of lidocaine infusion. *Clin J Pain*, v. 26, n. 9, p. 788-93, Nov-Dez 2010.
33. Oliveira CMB, Issy AM, Sakata RK. Lidocaína por via venosa intraoperatória. *Rev Bras Anesthesiol*, v. 60, n. 3, p. 325-32, Junho 2010.
34. Picavet HS, Schouten JS. Musculoskeletal pain in the Netherlands: prevalences, consequences and risk groups, the DMC3-study. *Pain*, v.102, n.1-2, p. 167-78, 2003.
35. Posner IA - Treatment of fibromyalgia syndrome with intravenous lidocaine: A prospective, randomized pilot study, 1994.
36. Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology*, v. 41, n. 7, p. 1024-8, Julho 1991.

37. Sá K, Baptista AF, Matos MA, Lessa I. Prevalência de dor crônica e fatores associados na população de Salvador, Bahia. *Rev Saúde Pública*, v. 43, n. 4, p. 622-30, Agosto, 2009.
38. Schafranski MD, Malucelli T, Machado F, Takeshi H, Kaiber F, Schmidt C, Harth F. Intravenous lidocaine for fibromyalgia syndrome: an open trial. *Clin Rheumatol*, v. 28, n. 7, p. 853-5, Julho 2009.
39. Schwartzman RJ, Patel M, Grothusen JR, Alexander GM. Efficacy of 5-day continuous lidocaine infusion for the treatment of refractory complex regional pain syndrome. *Pain Med*, v. 10, n. 2, p. 401-12, Março 2009.
40. Sörensen J, Bengtsson A, Bäckman E, Henriksson KG, Bengtsson M. Pain analysis in patients with fibromyalgia. Effects of intravenous morphine, lidocaine, and ketamine. *Scand J Rheumatol*, v. 24, n. 6, p. 360-5, 1995.
41. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, et al. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA*, v. 12, n. 290, Supp. 18, p. 2443-54, Novembro 2003.
42. Suresh S, Wheeler M, Patel A. Case series: IV regional anesthesia with ketorolac and lidocaine: is it effective for the management of complex regional pain syndrome 1 in children and adolescents? *Anesth Analg*, v. 96, p. 694-5, 2003.
43. Tanelian DL, Brose WG. Neuropathic pain can be relieved by drugs that are use-dependent sodium channel blockers: lidocaine, carbamazepine, and mexiletine. *Anesthesiology*, v. 74, n. 5, p. 949-51, Maio 1991.
44. Teixeira MJ, Shibata MK, Pimenta CAM, Corrêa CF. Dor no Brasil: estado atual e perspectivas. *Dor: conceitos gerais*. São Paulo (SP): Limay; 1995.
45. 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*, v. 22, n. 3, p. 266-71, Mar-Abr 2006.
46. Viola V, Newnham HH, Simpson RW - Treatment of intractable painful diabetic neuropathy with intravenous lignocaine. *J Diabetes Complications*. v. 20, n. 1, p. 34-9, 2006.
47. Vlainich R, Issy AM, Gerola LR, Sakata RK. Effect of intravenous lidocaine on manifestations of fibromyalgia. *Pain Pract*, v. 10, n. 4, p. 301-5, Jul-Ago 2010.
48. Wallace MS, Dyck JB, Rossi SS, Yaksh TL. Computer-controlled lidocaine infusion for the evaluation of neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Pain*, v. 66, n. 1, p. 69-77, Julho 1996.

49. Wallace MS, Ridgeway BM, Leung AY, Gerayli A, Yaksh TL. Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II. *Anesthesiology*, v. 92, n. 1, p. 75-83, Janeiro, 2000.
50. Wu CL, Tella P, Staats PS, et al. Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on post amputation pain: a randomized double blind, active placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology*, v. 96, p. 841-8, 2002.

ANEXO I

Tabela 1: Dados dos artigos revisados

AUTOR(ES)/ANO	TAMANHO DA AMOSTRA (CASOS/CONTROLES)	TIPO DE ENSAIO (CRUZADO/PARALELO/ABERTO)	Nº DE INFUSÕES DE LIDOCAÍNA	DOSE UTILIZADA EM CADA INFUSÃO	TEMPO DE INFUSÃO	ALÍVIO SIGNIFICATIVO EM RELAÇÃO AO PLACEBO	REDUÇÃO DA DOR (%)	Nº DE PACIENTES QUE RELATARAM ALÍVIO EM CADA GRUPO (CASOS/CONTROLES)	DURAÇÃO DO EFEITO	CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA EM QUE HOUVE ALÍVIO	EFEITOS ADVERSOS	SCORE DE JADAD
Wallace et. al, 1996	11 (11/11)	Cruzado	1	****	****	Sim	>50	****	****	1,5-2,5µg/ml	Delírio, náuseas	2
Backonja e Gombar, 1992	8 (8/8)	Cruzado	1	1mg/kg	****	Sim	****	7/1	8 a 20 semanas	****	Sim (não específica)	0
Baranowski et. al, 1999	24 (24/24)	Cruzado	2	1 e 5 mg/kg	2h	Não	~50 (1mg/kg) e >30 (5mg/kg)	****	****	1,7 µg/ml	Parestesia perioral (dose maior)	2
Attal et. al, 2000	16 (16/16)	Cruzado	1	5 mg/kg	30min	Sim	~50	10/6	45min	****	****	4
Finnerup et. al, 2005	24 (13/11)	Cruzado	1	5 mg/kg	30min	Sim	>30	19/4	****	1,5-4,1 µg/ml	Delírio, tontura, sonolência, disartria, visão turva, tremores, boca seca, cefaléia.	5
Lemming et. al, 2005	33 (33/33)	Cruzado	1	5 mg/kg	30min	Sim	****	11/2	****	****	****	5
Tremont-Lukats et. al, 2006	32 (7/9/8/8)	Paralelo	1	1, 3 e 5 mg/kg	6h	Sim (maior dose)	>30	****	6h	****	Delírio, náuseas/vômitos, dipopia, cefaléia, zumbido, parestesia perioral, gosto metálico, aperto na garganta.	5
Attal et. al, 2004	22 (22/22)	Cruzado	1	5 mg/kg	30min	Sim	>60	11/****	6h	****	Delírio, sonolência, dormência perioral, fala truncada, tontura, disartria.	5
Wallace et. al, 2000	16 (16/16)	Cruzado	1	****	****	Sim	≥ 25	*****	****	3 µg/ml	Delírio	2

Gottrup et. al, 2006	20 (10/10)	Cruzado	1	5 mg/kg	30min	Não	~10	4/0	****	****	Delírio, náusea, parestesia, visão turva, tontura, disastria, cefaléia, boca seca.	4
Vlainich et. al, 2010	30 (15/15)	Paralelo	4	3 mg/kg	60min	Não	>45	****	****	****	****	4
Schafranski et. al, 2009*	23	Aberto	5	2 a 5 mg/kg	2h	Sim	>15 e >10 (após 30 dias)	****	30 dias	****	Não houve	Não se aplica
Kastrup et. al, 1987	15 (8/7)	Cruzado	1	5 mg/kg	30min	Sim	>40 (1 – 3 dias) e >15	9/4	3-21 dias	****	****	2
Kvarnström et. al, 2004	10 (10/10)	Cruzado	1	2,5 mg/kg	40min	Não	~10 (>50 em 1 paciente)	1/0	****	****	Sonolência, parestesia perioral.	4
Kvarnström et. al, 2003	12 (12/12)	Cruzado	1	2,5 mg/kg	40min	Não	~34	4/2	****	****	Sonolência, tontura.	4
Ferrante et. al, 1996*	13	Aberto	1	500mg	60min	Sim	100 (100 pacientes), 62, 55 e 40 (os demais)	13	****	0,62 µg/ml	****	Não se aplica
Gormsen et. al, 2009	15 (15/13)	Cruzado	1	5 mg/kg	4h	Não	~36	11/8	****	****	Sonolência, parestesia perioral, cefaléia, tontura, fadiga, desconforto, boca seca, náuseas, espasmos musculares.	5
Viola et. al, 2006	15 (15/15/15)	Cruzado	2	5 e 7,5 mg/kg	4h	Sim	****	****	28 dias	****	Delírio (maior dose)	3
Wu et. al, 2002	32 (11/11/12)	Cruzado	1	5 mg/kg	42min	Não	~30	****	****	****	****	4

*Estudos não controlados.

****Dados ausentes.

ANEXO II

Itens da Escala de Qualidade (JADAD *et al.*, 1996)

Itens da Escala de Qualidade	
1.a	O estudo foi descrito como aleatório (uso de palavras como "randômico", "aleatório", "randomização")?
1.b	O método foi adequado?
2.a	O estudo foi descrito como duplo-cego?
2.b	O método foi adequado?
3.	Houve descrição das perdas e exclusões?
Pontuação: cada item (1, 2 e 3) recebe um ponto para a resposta <i>sim</i> ou zero ponto para a resposta <i>não</i> .	
Um ponto adicional é atribuído se, no item 1, o método de geração da seqüência aleatória foi descrito e foi adequado; no item 2, se o método de mascaramento duplo-cego foi descrito e foi adequado.	
Um ponto é deduzido se, na questão 1, o método de geração da seqüência aleatória foi descrito, mas de maneira inadequada; na questão 2, se foi descrito como duplo-cego, mas de maneira inadequada.	

Regras para avaliação:

a) Para a randomização: o método de geração da seqüência aleatória será considerado apropriado se permitir a cada participante do estudo ter a mesma chance de receber cada intervenção, e o investigador não puder prever qual será o próximo tratamento. Os métodos de geração da seqüência usando data de aniversário, data de admissão, número de registro no hospital, ou alternância entre os grupos são considerados inadequados.

b) Para o mascaramento duplo-cego: um estudo deve ser considerado duplo-cego se a termo "duplo-cego" é usado. O método será considerado apropriado se nem o

responsável pela coleta de dados e nem o paciente tiveram como identificar o tipo de tratamento dado a cada um, ou, na ausência desta declaração, se o uso de placebos idênticos ou imitações foram mencionados.

c) Para as perdas e exclusões: os participantes que entraram no estudo, mas não completaram o período de observação ou que não foram incluídos na análise têm que ser descritos. O número e as razões para perdas em cada grupo têm que ser declarados. Se não houve perdas, isto também tem que ser declarado no artigo. Se não houver descrição de perdas, deve-se atribuir a nota zero a este item.

Um máximo de cinco pontos pode ser obtido: três pontos para cada sim, um ponto adicional para um método adequado de randomização e um ponto adicional para um método adequado de mascaramento. Um estudo é considerado de má qualidade se ele receber dois pontos ou menos após sua avaliação²⁰.