

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA
CENTRO DE ENSINO E TREINAMENTO HUCAM/UFES

DANIEL CAÇADOR LÉGORA

USO PERIOPERATÓRIO DE GABAPENTINOIDES NA PREVENÇÃO DA DOR:
UMA REVISÃO NARRATIVA

VITÓRIA – ES

2022

DANIEL CAÇADOR LÉGORA

USO PERIOPERATÓRIO DE GABAPENTINOIDES NA PREVENÇÃO DA DOR:
UMA REVISÃO NARRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica da Universidade Federal do Espírito Santo e ao Centro de Ensino e Treinamento do HUCAM/UFES para obtenção do Título de Especialista em Anestesiologia.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Sigmar Aurea Cabral Pereira.
Co-orientadora: Dr^ª Carla Vasconcelos Cáspar
Andrade.

VITÓRIA – ES

2022

USO PERIOPERATÓRIO DE GABAPENTINOIDES NA PREVENÇÃO DA DOR:
REVISÃO NARRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo e Centro de Ensino e Treinamento do HUCAM/UFES para obtenção do Título de Especialista em Anestesiologia.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Antônio Roberto Carraretto

Prof. Dr. Erick Freitas Curi

Prof^a. Dr^a. Sigmar Aurea Cabral Pereira

Aprovada em: _____ de _____ de _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que estiveram ao meu lado contribuindo diariamente para meu crescimento, tanto humano quanto em conhecimento científico. Tenham a certeza de que, sua contribuição foi muito importante para o aperfeiçoamento de minha humilde existência. Deus, obrigado por andar de mãos dadas comigo e iluminar meu caminho.

RESUMO

Introdução: Este artigo propõe expor informações a respeito do uso perioperatório dos gabapentinoides na profilaxia da dor ocasionada pelo ato cirúrgico.

Métodos: Sua realização foi baseada em artigos científicos tipo metanálise, revisão sistemática e ensaio clínico randomizado, obtidos através do banco de dados Pubmed e Scielo.

Resultados e Discussão: Gabapentinoides foram eficazes em reduzir a intensidade e incidência da dor pós-operatória. Foram eficazes na redução de náusea e vômitos no pós-operatório e na redução do consumo de opioides em até 48h após a cirurgia, além de não influenciarem no aumento de tempo de ventilação mecânica ou internação em UTI (unidade de Tratamento Intensivo).

Conclusão: Diversos estudos comprovaram o benefício do uso dos gabapentinoides na profilaxia da dor pós-operatória, fato não encontrado por outros estudos. Outros benefícios, como náuseas e vômitos pós-operatórios (PO) e consumo de opioides foram aferidos e também há benefício. Houve aumento da sedação no PO.

Palavras chave: gabapentina, pregabalina, perioperatório, dor.

ABSTRACT

Introduction: This article proposes to present information about the perioperative use of gabapentinoids in the prophylaxis of pain caused by the surgical procedure.

Methods: Its implementation was based on scientific articles such as meta-analysis, systematic review and randomized clinical trial, obtained through the Pubmed and Scielo databases.

Results and Discussion: Gabapentinoids were effective in reducing the intensity and incidence of postoperative pain. They were effective in reducing postoperative nausea and vomiting and in reducing opioid consumption within 48 hours after surgery, in addition to not influencing the increase in mechanical ventilation time or ICU stay (Intensive Care Unit).

Conclusion: Several studies have proven the benefit of using gabapentinoids in the prophylaxis of postoperative pain, a fact not found by other studies. Other benefits, such as postoperative (PO) nausea and vomiting and consumption of opioids were measured and there is also a benefit. There was an increase in PO sedation.

Keywords: gabapentin, pregabalin, perioperative, pain

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	13
OBJETIVOS	15
MÉTODOS	16
RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
CONCLUSÃO.....	26
REFERÊNCIAS.....	27

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 - Resultado da seleção de artigos.....	17
Tabela 1 - Comparação das doses dos gabapentinoides, frequência do uso, eficácia na profilaxia da dor PO e redução da dor PO.....	21
Tabela 2 - Eficácia na profilaxia de NVPO, na redução do consumo de opioide PO e presença de sedação prolongada.....	23

LISTA DE ABREVIações

NMDA	N-Metil D-Aspartato
GABA	Ácido gama-aminobutírico
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
PO	Pós-operatório
EVA	Escala visual analógica
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
PGB	Pregabalina
GBP	Gabapentina
NVPO	Náuseas e Vômitos Pós Operatório

INTRODUÇÃO

A medicina perioperatória tem mostrado cada vez mais a sua importância na rotina do anestesiológico. Nesse sentido encontramos o uso dos gabapentinóides dentro o manejo das medicações no perioperatório. Esses fármacos são classificados como anticonvulsivantes, sendo desenvolvidos e inicialmente usados na década de 1990 para o controle de crises convulsivas. Eles agem ligando-se ao receptor alfa₂ delta do canal de cálcio voltagem dependente, inibindo-o. Além disso, inibem a liberação do glutamato (principal neurotransmissor do sistema nervoso central), e estabilizam a membrana celular dos neurônios. Como efeito, reduz a hiperexcitabilidade dos neurônios do corno posterior da medula (via ascendente da dor) reduzindo a sensibilização central. Esse papel é semelhante ao neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), recebendo então a denominação análogos ao GABA. São fármacos relativamente novos no mercado, sendo a gabapentina liberada para utilização inicialmente em 1993 na Europa e, a pregabalina em 2005, nos Estados Unidos da América (Werner, MU *et al.* 2001).

Os gabapentinóides mais conhecidos e utilizados para o manejo da dor são a pregabalina (PGB) e a gabapentina (GBP). Com a finalidade de prevenir ou atenuar a dor aguda, subaguda e a dor crônica pós-operatória, seu uso vem crescendo atualmente. Essa classe de fármacos se destaca pela divergência de resultados obtidos nos diferentes estudos realizados até então. Por se tratar de uma indicação recente para o tratamento da dor, existia, até pouco tempo, poucos estudos tipo ensaio clínico que possibilitasse uma análise mais profunda do tema. Nos últimos anos, houve avanços com resultados satisfatórios não somente na análise da intensidade

da dor, mas também em outros desfechos como tempo de internação, sedação, náuseas e vômitos e uso de opioides no PO. Muitas vezes indicados de forma empírica sem embasamento em estudos, os gabapentinoides trazem, sabidamente, efeitos adversos que devem ser considerados (Verret, M *et al.* 2020).

OBJETIVOS

Objetivo primário: análise dos dados referentes ao benefício do uso perioperatório dos gabapentinoides na prevenção da dor PO.

Objetivo secundário: análise dos benefícios do uso perioperatório de gabapentinoides referentes ao controle de náusea e vômitos, tempo de internação hospitalar e, consumo de opioides no PO.

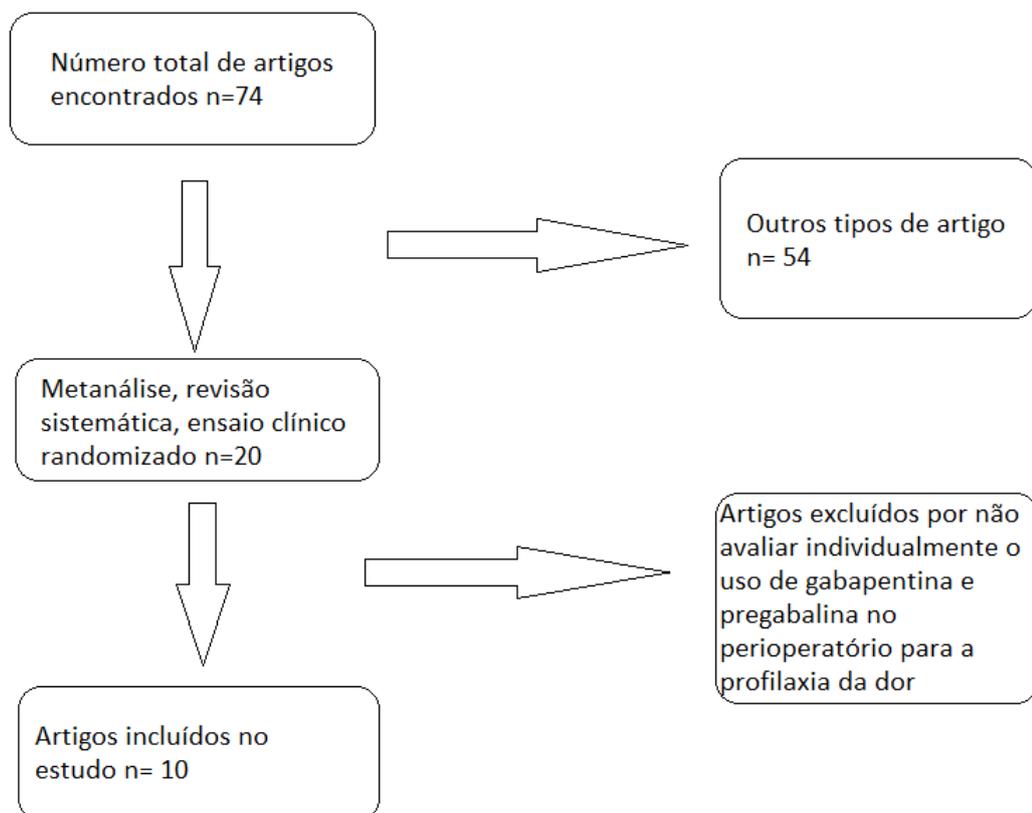
MÉTODOS

Este estudo foi realizado no formato de uma revisão narrativa, sendo selecionados artigos no banco de dados Pubmed e Scielo através dos *keywords gabapentin, pregabalin, perioperative, pain*. Obteve-se um total de 74 artigos com a busca inicial, e, após aplicado o filtro Metanálise, Revisão Sistemática e Ensaio Clínico Randomizado obteve-se um resultado de 20 artigos. Destes, foram selecionados os artigos que analisavam individualmente PGB e GBP na prevenção de dor pós-operatória, com um total de 10 artigos do período de Junho de 2007 até agosto de 2020. Um artigo foi selecionado para introdução de definições técnicas em relação aos gabapentinoídes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram revisados 10 estudos entre os anos de 2007 e 2020. Seis estudos concluíram que os gabapentinoides foram eficazes na profilaxia da dor PO. Os estudos iniciais dos efeitos dos gabapentinoides foram realizados questionando-se a eficácia na prevenção da dor no PO. Posteriormente progrediram também para o conhecimento de seus efeitos adversos no PO como a sedação prolongada, redução de náuseas e vômitos, consumo de opioides, tempo de internação hospitalar.

Figura 1 - Resultado da seleção de artigos



Fluxograma elaborado pelo autor

O estudo de Tiippana EM *et al.* (2007), uma revisão sistemática, avaliou a eficácia e segurança dos benefícios perioperatórios dos gabapentinoides em pacientes cirúrgicos. Contemplou a análise de 22 artigos científicos de ensaio clínico randomizado duplo cego, contendo 1.909 pacientes. As doses administradas foram 300 mg e 1.200 mg de GBP e, 50 mg e 300 mg de PGB, sendo 13 estudos com dose única das medicações e 9 estudos com várias doses, antes e após a cirurgia. As medicações foram administradas entre uma e duas horas antes da cirurgia e/ou depois da cirurgia com a duração do tratamento de até dez dias de PO. Encontrou-se que a incidência de dor em pacientes que utilizaram GBP e PGB foi significativamente menor, assim como houve redução do consumo de opioides em até 62% nas primeiras 24 h de PO, poupando o uso de morfina em uma média de 30 mg. Houve também benefícios ao paciente como redução dos efeitos colaterais dos opioides, como retenção urinária, náuseas e vômitos. Entretanto foi encontrada muita heterogeneidade dos resultados apresentados pelos estudos, sendo a dose administrada um fator possivelmente pouco influenciador. O autor relatou que as doses dos gabapentinoides não influenciaram nos resultados encontrados, assim como a diferença de gênero.

Maitra S *et al.* (2017) analisou o uso de GBP e PGB no PO em cirurgia cardíaca. Esta metanálise contemplou oito estudos com 455 participantes. Foi analisada PGB nas doses 75 a 150 mg e GBP nas doses 400 mg a 1.200 mg, em dose única ou até 5 dias. Dentre os artigos estudados, alguns revelaram redução do uso de opioides e redução na escala de dor no PO, entretanto a amostragem não permitiu defender o uso dos gabapentinoides com esse objetivo. Além disso, sugeriram que a redução de náuseas e vômitos no PO podem ser decorrentes do

menor consumo de opioides, tendo menos efeito colateral desses fármacos. Ambos os fármacos não alteraram o tempo de permanência na UTI. A GBP aumentou em 48 minutos o tempo de ventilação mecânica, algo não encontrado com o uso da PGB, achado sem significância clínica. O estudo concluiu que não há evidência suficiente para corroborar o uso dos gabapentinoides no perioperatório de cirurgia cardíaca.

A metanálise de Clark H *et al.* (2011) avaliou a PGB e GBP no controle da dor PO em onze artigos. Encontraram que a PGB e GBP foram capazes de reduzir a dor crônica de moderada a significativa. Afirmaram que a PGB pode ter um papel mais importante na profilaxia da dor PO devido sua biodisponibilidade significativamente maior após uma única dose (biodisponibilidade de 95% da PGB e, 35-90% da GBP). Entretanto, devido à pequena quantidade de artigos disponíveis para análise, concluíram que pode haver viés de publicação.

Na metanálise de Zhang J *et al.* (2011), foi avaliado a eficácia da PGB no controle da dor PO. Um total de 11 ensaios clínicos randomizados foram analisados, com 899 pacientes, sendo a maioria das cirurgias analisadas minimamente invasivas, como laparoscopia e pequena cirurgia ginecológica. Quatro estudos analisaram o uso de dose menor que 300 mg de PGB e não encontraram redução significativa da escala de dor no PO, entretanto houve redução do consumo de opioide (- 8,8 mg, IC 95%). Sete estudos analisaram o uso de 300 mg ou mais de PGB. A análise dos dados de cinco desses estudos, mostrou uma redução de 2,57 em 100 na EVA (IC 95%), achado sem significância. Sendo que, todos concluíram não haver redução significativa da dor PO. Em relação aos efeitos secundários, a PGB se mostrou um fator de proteção para incidência de vômitos no PO (RR 0,73, IC 95%). O autor avaliou que a redução no consumo de opioide poderia ser interpretada

como um meio de análise da eficácia da PGB no controle da dor PO. Somente um estudo avaliou PGB na redução de dor crônica PO, tendo encontrado redução significativa em paciente submetidos a artroplastia de joelho.

Rai *et al.* (2017), uma metanálise que estudou a eficácia de GBP e PGB na profilaxia de dor PO em pacientes submetidos a mastectomia por câncer de mama, avaliou 12 artigos com 725 pacientes. Encontraram resultado positivo no uso da GBP para profilaxia da dor no PO, havendo, nas primeiras 24 h, redução em 1,68 na escala numérica de dor (0 - 10). Já com a PGB também houve redução da dor no PO imediato. Entretanto, nenhuma das medicações revelou resultado significativo para redução da incidência de dor crônica. Encontraram também redução do consumo de opioide e redução de náuseas e vômitos na maioria dos estudos.

A revisão sistemática de Remérand F *et al.* (2011), analisou 17 ensaios clínicos randomizados (16 deles duplo-cegos) contendo 1.577 pacientes. Buscaram a eficácia da PGB na redução da dor PO comparando com o controle. As doses utilizadas variaram de 50 a 300 mg de PGB, com dose única ou até 14 dias de PO. Em sua maioria, a dose única da medicação foi utilizada para cirurgias ambulatoriais. Dentre os achados, houve significativa redução da dor PO em cirurgia de grande porte, mas pouca redução nas cirurgias ambulatoriais. Encontraram que houve aumento da sonolência e distúrbios visuais independentemente da dose utilizada, além de não haver alteração da incidência de náuseas e vômitos PO. O autor questionou se a dose única de PGB nas cirurgias ambulatoriais poderia ser um fator para a falta de resultados na profilaxia da dor PO e, se a baixa incidência de dor naturalmente presente nessas cirurgias não seriam um fator confundidor dos resultados.

Tabela 1- Comparação das doses dos gabapentinoides, frequência de uso, eficácia na profilaxia da dor PO e redução da dor PO.

Estudos	Dose	Frequência do uso	Redução da dor PO	Eficácia na profilaxia da dor PO
Tiippana (2007)	GBP 300 - 1.200 mg PGB 50 - 300 mg	1 x - 10 dias 1x	✓	eficaz nas 24 h
Clarke (2012)	GBP 300 - 1200 mg PGB 50 - 300 mg	1 x - 10 dias 1 x - 2 sem	✓	eficaz por 2 meses
Rai (2017)	GBP 300 - 1.200 mg PGB 75 - 300 mg	1 x - 10 dias 1 x - 8 dias	✓	pouca eficácia nas 24 h
Bekawi (2014)	GBP 1.200 mg PGB 150 mg	2 dias 2 dias	✓	eficaz
Ozgenicil (2011)	GBP 600 mg PGB 150 mg	2 dias 2 dias	✓	eficaz até 6 h
Remérand (2011)	PGB 50 - 300 mg	1 x - 14 dias	✓	eficaz
Maitra (2017)	GBP 400 - 1.200 mg PGB 75 - 150 mg	1 x - 2 dias 1 x - 5 dias	✓	sem significância
Zhang (2011)	PGB 50 - 600 mg	1 x - 2x	X	sem eficácia
Fassoulaki (2012)	PGB 150 mg	5 dias	X	sem eficácia
Varret (2020)	GBP diversas PGB diversas	1 x - múltiplas 1 x - múltiplas	X	sem eficácia

GBP (gabapentina), PGB (pregabalina), 1 x (uma vez), 2 x (duas vezes), h (horas), mg (miligrama), sem (semana). Tabela elaborada pelo autor comparando os estudos deste trabalho.

Fassoulaki A *et al.* (2012), em seu estudo clínico randomizado com 80 pacientes, avaliou a eficácia de PGB na profilaxia de dor crônica PO em pacientes submetidos a histerectomia e miomectomia. O grupo intervenção foi submetido a utilização de 150 mg de PGB por 5 dias de PO e comparado com o placebo. Como

resultado, afirmaram não haver diferença na incidência de dor PO entre o grupo intervenção e o grupo placebo. Relataram também a redução do consumo de opioides nas primeiras 48 h do PO, além da redução de náuseas.

Ozgencil E *et al.* (2012), um estudo clínico randomizado duplo-cego, estudou o uso dos gabapentinoides após cirurgia de laminectomia e discectomia em 90 pacientes; grupo placebo (n=30), grupo GBP (n=30) e grupo PGB (n=30). Foram utilizadas doses de GBP 1.200mg por dia e PGB 300 mg por dia. Esse estudo encontrou que o uso de GBP e PGB trouxe redução da dor até 6 h de PO, não havendo diferenças na escala visual analógica da dor entre os grupos estudados após esse tempo. Os fármacos reduziram também o consumo de opioides em 21,1% no grupo GBP e 29,5% no grupo PGB, em relação ao grupo placebo. Houve aumento da sedação até 12 h de PO. Outro achado, foi a redução do tremor no grupo tratado com os gabapentinoides em relação ao placebo.

Bekawi S *et al.* (2013), estudo randomizado duplo-cego comparou o uso da PGB com placebo na prevenção de dor PO em 90 pacientes submetidos a colecistectomia videolaparoscópica. Realizaram a intervenção com PGB (150mg 2 h antes e 12 h após a cirurgia e, 12/12 h por dois dias) e GBP (1.200mg 2 h antes e 12 h após a cirurgia e, 400 mg 8/8 h por dois dias) comparando com placebo. Em todas as anestésias houve padronização dos fármacos utilizados, além de haver também padronização do opioide de resgate (petidina) de acordo com a análise da EVA referida pelo paciente. A dor no PO foi avaliada com 2 h, 4 h, 6 h, 12 h e 24 h. Houve significativa redução do uso de petidina no PO, sendo utilizada em 36,7% no grupo GBP, e 26,7% no grupo PGB. Já em relação à incidência de NVPO, o autor encontrou resultados protetores no grupo intervenção, com incidência de 43,3% no grupo GBP,

30% no grupo PGB e 86,7% no grupo placebo. Houve também aumento da sedação dos pacientes no grupo intervenção. O autor concluiu que os gabapentinoides são benéficos no controle da dor PO, na redução do consumo de opioides, sem, contudo, aumentar o risco de efeitos colaterais ao paciente.

Tabela 2- Eficácia na profilaxia de NVPO, na redução do consumo de opioide PO e presença de sedação prolongada.

Estudos	Eficácia na profilaxia NVPO	Eficácia na redução do consumo de opioides no PO	Efeito colateral sedação prolongada
Tiippana (2007)	✓	✓	✓
Maitra (2017)	✓	X	✓
Clarke (2012)	não avaliou	não avaliou	não avaliou
Rai (2017)	✓	✓	X
Fassoulaki (2012)	✓	✓	X
Ozgencil (2011)	X	✓	✓
Varret (2020)	✓	✓	✓
Zhang (2011)	✓	✓	✓
Remérand (2011)	X	X	✓
Bekawi (2014)	✓	✓	✓

PO (Pós-Operatório); NVPO (Náuseas e Vômitos no Pós-operatório); ✓ (encontrado); X (não encontrado). Tabela elaborada pelo autor.

A revisão sistemática e metanálise de Verret M *et al.* (2020), analisou um total de 322 estudos, com 28.465 participantes. Dados foram coletados em relação à intensidade da dor 6 h, 12 h, 24 h, 48 h, e 72 h no PO, assim como a incidência de dor subaguda e crônica, uso de opioides de resgate e efeitos adversos dos gabapentinoides. A intensidade da dor foi avaliada através de escala numérica (de 0 a 100 pontos, onde zero é sem dor e 100 a pior dor sentida) com resultados da redução aferidos desta forma e, considerando significativa uma redução de, no mínimo, 10 pontos na escala de 0 - 100. Gabapentinoides foram comparados com placebo ou com uso de outros analgésicos usualmente utilizados. A população estudada foi majoritariamente de adultos e não foram incluídos estudos cuja anestesia fosse regional (fator de proteção sabidamente reconhecido para dor). Foram contempladas as seguintes cirurgias: ortopédicas, abdominal, maxilofacial, oftalmológica, otológica, oral, nasal, plástica, vascular, mama, torácica, cardíaca, neurológica e outras. Em 52% dos estudos a GBP foi avaliada, em 46% a PGB e 6% ambas. Foi observada uma redução na escala de dor em 6 h, 12 h, 24 h, 48 h após cirurgia, entretanto menor que os 10 pontos necessários para obter significância clínica (com uso de PGB e GBP). Foi reportada uma pequena redução da dor subaguda (4 a 12 semanas PO) com média de redução de 6/100 pontos com intervalo de confiança de 95%, também sem significância clínica (18 estudos 1.392 participantes). Os resultados obtidos não foram satisfatórios para indicar o uso de gabapentinoides na profilaxia da dor. Houve uma pequena redução no uso diário de opioides 24 h (menos 7,9 mg de morfina), 48 h (menos 9,79 mg de morfina), 72 h (menos 29,18 mg de morfina, porém com grande heterogeneidade em um dos estudos). Os gabapentinoides foram associados com aumento do tempo de permanência hospitalar (valor médio mais de 2.96 h; 17 estudos

com 2.463 participantes), mas sem associação com aumento de tempo de internação na UTI. GBP e PGB foram associados como fator de proteção para náuseas e vômitos no PO (RR 0.77, 95% IC, 187 estudos com 17.145 participantes), porém com aumento de tontura (RR 1.25, 95% IC, 134 estudos com 12.054 participantes) e alterações visuais (RR 1.89, 95% IC, 54 estudos com 4.637 participantes). Também não foram associados a *delirium* ou insuficiência respiratória.

CONCLUSÃO

O uso dos gabapentinoides se mostrou eficaz na redução da dor pós-operatória em diversos estudos. Entretanto, houve diferença dos resultados encontrados em outros trabalhos. Embora os gabapentinoides causem efeitos colaterais, estes não foram deletérios aos pacientes. Além disso, houve redução significativa em quase unanimidade dos trabalhos em relação à redução de NVPO com uso de GBP e PGB. Sete dos dez trabalhos encontraram redução no consumo de opioides no PO. E, a grande maioria dos estudos, revelou aumento na sedação, ocorrendo assim maior tempo de internação. Em relação aos resultados encontrados neste estudo, o uso de gabapentinoides na profilaxia da dor PO carece de novos estudos na literatura para esclarecer a eficácia do seu uso em diferentes tipos de cirurgia.

REFERÊNCIAS

- 1 - Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeyesundera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2012 Aug;115(2):428-42. doi: 10.1213/ANE.0b013e318249d36e. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22415535.
- 2 - Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg.* 2007 Jun;104(6):1545-56, table of contents. doi: 10.1213/01.ane.0000261517.27532.80. PMID: 17513656.
- 3 - Werner MU, Perkins FM, Holte K, Pedersen JL, Kehlet H. Effects of gabapentin in acute inflammatory pain in humans. *Reg Anesth Pain Med.* 2001 Jul-Aug;26(4):322-8. doi: 10.1053/rapm.2001.25070. PMID: 11464350.
- 4 - Verret M, Lauzier F, Zarychanski R, Perron C, Savard X, Pinard AM, Leblanc G, Cossi MJ, Neveu X, Turgeon AF; Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials (PACT) Group. Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology.* 2020 Aug;133(2):265-279. doi: 10.1097/ALN.0000000000003428. Erratum in: *Anesthesiology.* 2020 Aug 21; null. PMID: 32667154.
- 5 - Maitra S, Baidya DK, Bhattacharjee S, Som A. Gabapentina e pregabalina no período perioperatório em cirurgia cardíaca: uma revisão sistemática e metanálise [Perioperative gabapentin and pregabalin in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2017 May-Jun;67(3):294-304. Portuguese. doi: 10.1016/j.bjan.2016.07.005. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28258733.
- 6 - Rai AS, Khan JS, Dhaliwal J, Busse JW, Choi S, Devereaux PJ, Clarke H. Preoperative pregabalin or gabapentin for acute and chronic postoperative pain among

patients undergoing breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017 Oct;70(10):1317-1328. doi: 10.1016/j.bjps.2017.05.054. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28751024.

7 - Fassoulaki A, Melemini A, Tsaroucha A, Paraskeva A. Perioperative pregabalin for acute and chronic pain after abdominal hysterectomy or myomectomy: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2012 Nov;29(11):531-6. doi: 10.1097/EJA.0b013e32835800e0. PMID: 22902599.

8 - Ozgencil E, Yalcin S, Tuna H, Yorukoglu D, Kecik Y. Perioperative administration of gabapentin 1,200 mg day⁻¹ and pregabalin 300 mg day⁻¹ for pain following lumbar laminectomy and discectomy: a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Singapore Med J*. 2011 Dec;52(12):883-9. PMID: 22159931.

9 - Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2011 Apr;106(4):454-62. doi: 10.1093/bja/aer027. Epub 2011 Feb 26. PMID: 21357616.

10 - Remérand F, Couvret C, Baud A, Laffon M, Fusciardi J. Balance bénéfique risque de la prégabaline en périopératoire : revue systématique de la littérature [Benefits and safety of perioperative pregabalin: a systematic review]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011 Jul-Aug;30(7-8):569-77. French. doi: 10.1016/j.annfar.2011.03.018. Epub 2011 Jun 23. PMID: 21703808.

11 - Bekawi MS, El Wakeel LM, Al Taher WM, Mageed WM. Clinical study evaluating pregabalin efficacy and tolerability for pain management in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Clin J Pain*. 2014 Nov;30(11):944-52. doi: 10.1097/AJP.000000000000060. PMID: 24662499.