



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Uso profilático de pregabalina para prevenção de mialgia e fasciculação induzidas por succinilcolina: estudo randômico, duplo-cego e controlado por placebo



Vinit K. Srivastava^{a,*}, Sanjay Agrawal^b, Vikrant K. Nimbhorkar^a, Abhishek Mishra^a, Sunil Sharma^a e Prasanta K. Panda^a

^a Apollo Hospitals Bilaspur, Chhattisgarh, Índia

^b Himalayan Institute of Medical Sciences, Dehradun, Índia

Recebido em 19 de maio de 2014; aceito em 7 de agosto de 2014

Disponível na Internet em 2 de fevereiro de 2016

PALAVRAS-CHAVE

Pregabalina;
Succinilcolina;
Fasciculação;
Mialgia

Resumo

Justificativa: A succinilcolina é comumente usada para atingir um bloqueio neuromuscular profundo, de início rápido e de curta duração.

Objetivo: Comparar a eficácia de pregabalina na prevenção de mialgia e fasciculação induzidas por succinilcolina.

Desenho: Estudo prospectivo, randômico, duplo-cego e controlado por placebo.

Materiais e métodos: Pacientes de ambos os sexos submetidos a cirurgia eletiva de coluna foram aleatoriamente divididos em dois grupos. Os pacientes do Grupo P (pregabalina) receberam 150 mg de pregabalina oral uma hora antes da indução da anestesia e os pacientes do Grupo C (controle) receberam placebo. A anestesia foi induzida com fentanil (1,5 mcg/kg) e propofol (1,5-2,0 mg/kg), seguidos de succinilcolina 1,5 mg/kg. A intensidade da fasciculação foi avaliada por um observador, cego para a alocação dos grupos, com uma escala de 4 pontos. Um observador cego registrou o grau pós-operatório de mialgia após 24 horas de cirurgia. Para o alívio da dor no pós-operatório, fentanil foi usado em sistema de analgesia controlada pelo paciente.

Resultados: Os dados demográficos de ambos os grupos eram comparáveis ($p > 0,05$). A incidência de fasciculação muscular não foi significativa entre os dois grupos ($p = 0,707$), enquanto mais pacientes do Grupo C apresentaram fasciculação de moderada a grave em relação ao Grupo P ($p = 0,028$). A incidência e a gravidade da mialgia foram significativamente menores no grupo P ($p < 0,05$).

* Autor para correspondência.

E-mail: drvinit75@gmail.com (V.K. Srivastava).

KEYWORDS

Pregabalin;
Succinylcholine;
Fasciculation;
Myalgia

Conclusão: Pregabalina (150 mg) previne mialgia e fasciculação induzidas por succinilcolina, além de diminuir o consumo de fentanil em cirurgia eletiva de coluna.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Prophylactic use of pregabalin for prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study

Abstract

Background: Succinylcholine is commonly used to achieve profound neuromuscular blockade of rapid onset and short duration.

Objective: The present study compared the efficacy of pregabalin for prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia.

Design: Prospective, randomized, placebo controlled, double blinded study.

Materials and methods: Patients of both genders undergoing elective spine surgery were randomly assigned to two groups. Patients in Group P (pregabalin group) received 150 mg of pregabalin orally 1 h prior to induction of anesthesia with sips of water and patients in Group C (control group) received placebo. Anesthesia was induced with fentanyl 1.5 mcg/kg, propofol 1.5–2.0 mg/kg followed by succinylcholine 1.5 mg/kg. The intensity of fasciculations was assessed by an observer blinded to the group allotment of the patient on a 4-point scale. A blinded observer recorded postoperative myalgia grade after 24 h of surgery. Patients were provided patient-controlled analgesia with fentanyl for postoperative pain relief.

Results: Demographic data of both groups were comparable ($p > 0.05$). The incidence of muscle fasciculation's was not significant between two groups ($p = 0.707$), while more patients in group C had moderate to severe fasciculation's compared to group P ($p = 0.028$). The incidence and severity of myalgia were significantly lower in group P ($p < 0.05$).

Conclusion: Pregabalin 150 mg prevents succinylcholine-induced fasciculations and myalgia and also decreases the fentanyl consumption in elective sine surgery.

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

Introdução

Succinilcolina é um relaxante muscular despolarizante com ação de início rápido e de curta duração. Seu uso está associado a uma série de efeitos colaterais, como fasciculação, mialgia pós-operatória, aumento dos níveis séricos de creatina quinase e potássio, hipertermia maligna, mioglobinúria, aumento da pressão intraocular e pressão intracraniana que impedem o seu uso rotineiro.^{1,2} As fasciculações são efeitos colaterais relativamente benignos de seu uso; a maioria dos anestesiológicos prefere preveni-los devido a uma possível associação entre fasciculação e mialgia pós-operatória.

Diferentes modalidades de pré-tratamento foram experimentadas para reduzir a incidência e gravidade da fasciculação e mialgia, incluindo a pré-curarização com uma dose pequena de relaxante muscular não despolarizante,³ uso de lidocaína pré-succinilcolina,⁴ gluconato de cálcio,⁵ sulfato de magnésio,⁶ medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs),⁷ dexmedetomidina,⁸ benzodiazepínicos,⁴ remifentanil,⁹ fenitoína¹⁰ ou cetorolaco.¹¹ A eficácia de cada um é variável.

Pregabalina e seu antecessor, gabapentina, são análogos do ácido neurotransmissor inibitório gama-aminobutírico (GABA). Relatou-se que gabapentina¹²

preveni a fasciculação e mialgia induzidas por succinilcolina; logo, pregabalina pode ser uma opção a essa com melhores resultados.

Com esse objetivo, este estudo randomizado, controlado por placebo e duplo-cego foi conduzido para investigar se a administração de pregabalina no pré-operatório tem qualquer efeito sobre a fasciculação e mialgia induzidos pela succinilcolina em indivíduos submetidos à microdissectomia sob anestesia geral.

Material e métodos

Este estudo prospectivo randomizado e controlado por placebo foi feito após aprovação do Comitê de Ética Institucional e obtenção de consentimento informado assinado pelos pacientes submetidos à cirurgia de coluna eletiva sob anestesia geral. O estudo foi registrado no Clinical Trials.gov (Ref.: CTRI/2013/08/003925).

Foram incluídos neste estudo 64 pacientes, entre 20-60 anos, de ambos os sexos, estado físico ASA I ou II, programados para cirurgia de coluna eletiva. Os critérios de exclusão foram pacientes com história de distúrbios convulsivos; ingestão pré-operatória de pregabalina ou gabapentina, hipercalemia, doença sistêmica como hipertensão, diabetes,

insuficiência renal ou hepática, aumento da pressão intracraniana e intraocular, pacientes grávidas ou amamentando e pacientes com sensibilidade conhecida à pregabalina. Os pacientes foram randomicamente distribuídos em dois grupos iguais com a ajuda de uma tabela de números aleatórios gerada por computador para receber os seguintes medicamentos.

Grupo P (pregabalina)

Os pacientes receberam comprimidos de 150 mg de pregabalina por via oral com goles de água uma hora (h) antes da indução da anestesia.

Grupo C (controle)

Os pacientes receberam comprimidos semelhantes de placebo por via oral com goles de água uma hora antes da indução da anestesia.

Todos os pacientes foram pré-medicados por via oral com 2 mg de lorazepam e 150 mg de ranitidina na noite anterior e duas horas antes da cirurgia. Os medicamentos do estudo foram entregues ao enfermeiro de plantão em envelopes idênticos marcados com P e C. O enfermeiro de plantão que administrou os medicamentos conforme as instruções desconhecia a natureza dos medicamentos.

Na sala de operação, após estabelecer monitoração básica, a anestesia foi induzida pela injeção de fentanil ($1,5 \text{ mcg.kg}^{-1}$), propofol ($1,5\text{-}2,0 \text{ mg.kg}^{-1}$) e succinilcolina ($1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$). A intensidade da fasciculação foi avaliada por um observador que desconhecia a alocação dos grupos com uma escala de 4 pontos: 0 = ausente; 1 = leve (fasciculação de olhos, pescoço, rosto ou dedos sem movimentos dos membros; 2 = moderado (fasciculação bilateral ou movimento óbvio dos membros; 3 = grave (fasciculação generalizada, prolongada).

Os pacientes foram intubados com tubo endotraqueal com balonete de tamanho apropriado após se avaliar o completo relaxamento muscular pelo monitoramento de contração neuromuscular única. A anestesia foi mantida com oxigênio/óxido nítrico ($\text{O}_2/\text{N}_2\text{O}$; 33/66) e sevoflurano. Brometo de vecurônio ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$) foi administrado após a intubação. Doses intermitentes de fentanil e brometo de vecurônio foram administradas durante a cirurgia como indicado. No fim da cirurgia, o bloqueio neuromuscular foi revertido e os pacientes foram transferidos para a sala de recuperação pós-anestesia (SRPA).

Na SRPA, os pacientes receberam analgesia pós-operatória com fentanil (5 mcg.mL^{-1}) por meio de analgesia controlada pelo paciente (ACP) (Smith Medical ASD, Inc., EUA). A necessidade total de fentanil nas primeiras 24 h foi registrada. As complicações no pós-operatório, como náusea, vômito, tontura, sonolência, vertigem, confusão, visão turva e boca seca, também foram registradas e tratadas de acordo.

A incidência e gravidade de mialgia foram avaliadas por um observador, cegado para a alocação dos grupos, 24 h após a intervenção cirúrgica, com uma escala de classificação de 4 pontos: 0 = ausência de dor muscular; 1 = rigidez muscular limitada a uma única área; 2 = dor muscular ou rigidez notada espontaneamente pelo paciente, que pode precisar de terapia analgésica; 3 = desconforto generalizado, grave ou incapacitante.

O nível de sedação no pós-operatório foi avaliado pelo escore de Ramsay, que consiste em seis graus: 1: ansioso; 2: cooperativo e tranquilo; 3: atende apenas aos comandos; 4: responde rapidamente ao estímulo glabellar; 5: responde lentamente ao estímulo glabellar; 6: nenhuma resposta a leve estímulo glabellar.

Cálculo do tamanho da amostra foi baseado em estudo piloto, no qual a incidência de fasciculação foi de 96%. Nosso objetivo era diminuir a incidência em 50% com pregabalina como pré-tratamento. Com um poder de 80% e erro tipo I de 5%, calculamos que 30 indivíduos por grupo eram necessários. Para suprir eventuais desistências, 32 pacientes foram inseridos em cada grupo.

A análise estatística foi feita com o programa estatístico Graphpad Prism 6.0. Os dados demográficos foram analisados com o teste *t* de Student. Os dados para homens e mulheres foram analisados com o teste do qui-quadrado. O consumo de fentanil e sedação dos grupos foram analisados com o teste *t* de Student. A incidência e gravidade da fasciculação e mialgia foram analisadas com o teste exato de Fisher. Um valor-*p* < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Foram avaliados para elegibilidade 72 pacientes entre setembro de 2013 e fevereiro de 2014. Foram incluídos 64 após a randomização e 61 (95,3%) completaram o estudo (fig. 1). Oito pacientes não foram incluídos no estudo devido à recusa (dois) e história pré-operatória de consumo de analgésicos (seis). Três pacientes foram excluídos após a randomização inicial devido à necessidade de suporte

Tabela 1 Dados demográficos

	Grupo C (n = 32)	Grupo P (n = 32)	p
Média de idade (anos)	47,03 ± 10,12	48,87 ± 7,97	0,4212
Homem/Mulher	21/11	19/13	0,796
Peso (kg)	61,19 ± 8,30	63,28 ± 10,06	0,367
Cirurgia da coluna			
Cervical/torácica/lombar	12/1/19	10/0/22	0,496
Duração da cirurgia (min)	138,69 ± 33,43	133,44 ± 39,42	0,5676

Dados expressos em média ± DP ou em números absolutos.

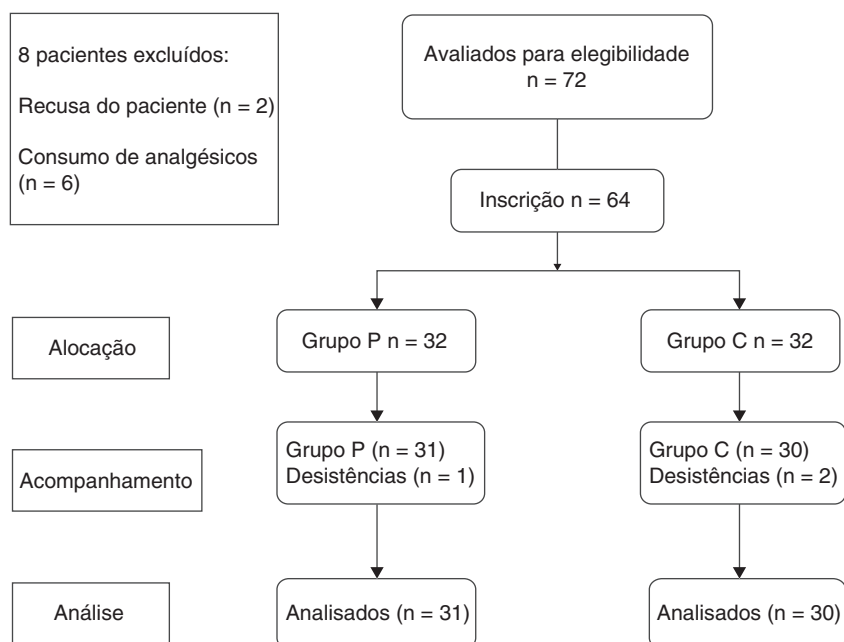


Figura 1 Desenho do estudo.

ventilatório no pós-operatório (dois) e falha na bomba de PCA (um) – seus dados foram incluídos na comparação do perfil demográfico, mas eles não foram submetidos à análise estatística adicional (fig. 1).

Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação a idade, sexo, peso, tipo e duração da cirurgia ($p > 0,05$) (tabela 1).

A incidência global de fasciculação muscular foi de 83,9% no Grupo P e de 90% no Grupo C ($p=0,707$) (tabela 2). Os graus de fasciculação muscular observados foram leve (57,7%), moderado (34,6%) e grave (7,7%) no Grupo P, enquanto no Grupo C esses graus foram de 22,2%, 59,2% e 18,5%, respectivamente. Mais pacientes do Grupo C apresentaram fasciculação de moderada a grave em comparação com o Grupo P ($p=0,028$).

Seis pacientes (19,3%) do Grupo P e 14 (46,7%) do grupo C apresentaram mialgia pós-operatória após 24 h ($p=0,03$) (tabela 3). A gravidade da mialgia foi menor no Grupo P em comparação com o Grupo C (5 e 1 vs. 10 e 4 de mialgia de grau 1 e 2, respectivamente). Nenhum dos pacientes se queixou de mialgia de grau 3 em ambos os grupos. Não

Tabela 3 Incidência e gravidade da mialgia

	Grupo C (n = 30)	Grupo P (n = 31)	p
<i>Mialgia</i>			
Não	16 (53,3%)	25 (80,7%)	0,030
Sim	14 (46,7%)	6 (19,3%)	
<i>Gravidade da mialgia</i>			
Leve	10 (71,4%)	5 (83,3%)	0,020
Moderada	4 (28,6%)	1 (16,7%)	
Grave	0	0	

Dados expressos em números com porcentagem.

houve associação entre a incidência/grau de fasciculação e mialgia.

O consumo de fentanil nas primeiras 24 h foi significativamente menor no Grupo P em comparação com o Grupo C ($674,03 \pm 137,84$ mcg vs. $1.002,67 \pm 214,43$ mcg) ($p < 0,001$). O escore de sedação também foi significativamente maior no Grupo P ($p=0,004$) (tabela 4).

Discussão

A succinilcolina é o melhor medicamento para fornecer rapidamente as condições ideais para procedimentos de curta duração que requerem intubação endotraqueal. Infelizmente, seu uso está associado à fasciculação muscular e mialgia pós-operatória.

A fasciculação induzida por succinilcolina tem sido atribuída a uma ação despolarizante pré-juncional da succinilcolina que resulta em disparos repetitivos dos terminais do nervo motor e descargas antidrômicas que se manifestam como contrações musculares descoordenadas.¹³ Descobriu-se que vários medicamentos influenciam a fasciculação e os mecanismos propostos variam desde a liberação de

Tabela 2 Incidência e gravidade das fasciculações

	Grupo C (n = 30)	Grupo P (n = 31)	p
<i>Fasciculações</i>			
Não	3 (10%)	5 (16,1%)	0,707
Sim	27 (90%)	26 (83,9%)	
<i>Gravidade das fasciculações</i>			
Leve	6 (22,2%)	15 (57,7%)	0,028
Moderada	16 (59,2%)	9 (34,6%)	
Grave	5 (18,5%)	2 (7,7%)	

Dados expressos em números com porcentagem.

Tabela 4 Escore de sedação no pós-operatório (escore de sedação de Ramsay) e consumo de fentanil em 24h após a cirurgia

	Grupo C (n = 30)	Grupo P (n = 31)	p
Solicitações de fentanil (mcg)	1.002,67 ± 214,43	674,03 ± 137,84	<0,0001
Escore de sedação	2,27 ± 0,66	2,71 ± 0,69	0,0048

Dados expressos em média dos valores ± DP.

acetilcolina prejudicada pela morfina e nalorfina,⁹ transmissão neuro-humoral prejudicada pela morfina nos receptores muscarínicos periféricos,⁹ bloqueio dos receptores pré-juncionais por relaxantes musculares não despolarizantes,³ estabilização da membrana do nervo motor por redução de íons de cálcio pela difenil-hidantoína,¹⁰ inibição da liberação de cálcio que leva a uma diminuição na liberação de acetilcolina pelo magnésio.⁶

O mecanismo da ação inibidora de pregabalina sobre a fasciculação muscular induzida por succinilcolina ainda não está claro. Como o acúmulo intracelular de cálcio é importante para aumentar a velocidade e a força da fasciculação e a contração das fibras musculares intrafusais, o efeito de pregabalina sobre os canais de cálcio dependentes de voltagem pode ser um possível mecanismo da diminuição das contrações musculares e levar à fasciculação.¹⁴

A mialgia pós-operatória após o uso de succinilcolina é um problema clínico comum. A mialgia pós-operatória induzida por succinilcolina é mais frequente no primeiro dia de pós-operatório. A fisiopatologia exata da mialgia induzida por succinilcolina não foi esclarecida. Os vários mecanismos propostos incluem o aumento das concentrações de cálcio mioplasmático, a degradação de fosfolípidios da membrana, a liberação de ácidos graxos livres e radicais livres responsáveis pelo dano muscular que levam à mialgia pós-operatória.¹⁵⁻¹⁸ Vários medicamentos foram usados para bloquear esses alvos específicos e diminuir a mialgia.

A pregabalina inibe as correntes de Ca²⁺ através de canais ativados por alta tensão que contêm a subunidade $\alpha_2\delta$,¹⁹ reduz a liberação de neurotransmissores (por exemplo: glutamato, substância-P, calcitonina, noradrenalina, peptídeo relacionado ao gene), atenua a excitabilidade pós-sináptica¹⁴ e fornece a base para a sua eficácia antinociceptiva na dor pós-operatória.^{20,21} Os fatos acima também podem ser uma explicação plausível para sua eficácia na redução da mialgia induzida por succinilcolina.

Preferimos o uso de pregabalina sobre o de gabapentina para avaliar seu efeito sobre fasciculação e mialgia porque pregabalina tem maior biodisponibilidade (90% vs. 33-66%), rápida absorção (com níveis plasmáticos máximos em uma h vs. 3-4h) e um aumento linear da concentração plasmática à medida que sua dose é aumentada. Doses de pregabalina mais baixas do que as de gabapentina (doses 2-4 vezes mais baixas) têm efeito analgésico semelhante na dor neuropática, o que torna a pregabalina mais vantajosa em relação aos efeitos colaterais da dosagem.²²

Relatou-se que o uso de agentes de indução como tiopental ou propofol não tem qualquer influência sobre a fasciculação induzida por succinilcolina, embora menos mialgia tenha sido observada com o uso de tiopental em comparação com propofol.¹⁵ Maddineni et al.²³ observaram que não houve diferença em mialgia pós-operatória quando

propofol foi substituído por tiopental, mas, de acordo com McClymont,²⁴ propofol é melhor do que tiopental para controlar a mialgia.

Nosso estudo está de acordo com vários estudos de redução da dor no pós-operatório e da necessidade de opiáceos com o uso de pregabalina no pré-operatório. Reuben et al.²⁵ observaram que o uso de pregabalina no pré-operatório em pacientes submetidos à laminectomia lombar foi tão eficaz como o de celecoxibe na redução da dor e do consumo de morfina controlado pelo paciente no pós-operatório. Agarwal et al. relataram a eficácia de pregabalina em dose oral única de 150 mg administrada no pré-operatório para reduzir a dor e o consumo de fentanil no pós-operatório de colecistectomia laparoscópica.²⁶

Há algumas limitações neste estudo: (a) o desenho foi observacional e avaliamos uma variável subjetiva (fasciculação) em vez de variáveis objetivas (aumento de potássio, mioglobina e CPK); e (b), este é um estudo institucional único e nossos resultados não podem ser generalizados. Estudos adicionais com diferentes cenários e grupos de pacientes podem fornecer um melhor entendimento sobre o uso de pregabalina.

Conclusão

Nosso estudo demonstrou que a administração de 150 mg de pregabalina no período pré-operatório diminuiu significativamente a gravidade da fasciculação muscular, sem um efeito em sua incidência, e diminuiu também a incidência e gravidade de mialgia induzida por succinilcolina, bem como o consumo de fentanil no pós-operatório.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Perry JJ, Lee JS, Sillberg VA, et al. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16:CD002788.
2. Farhat K, Pasha AK, Jaffery N. Biochemical changes following succinylcholine administration after pretreatment with rocuronium at different intervals. *J Pak Med Assoc.* 2014;64:146-50.
3. True CA, Carter PJ. A comparison of tubocurarine, rocuronium, and cisatracurium in the prevention and reduction of succinylcholine-induced muscle fasciculations. *AANA J.* 2003;71:23-8.
4. Hassani M, Sahraian MA. Lidocaine or diazepam can decrease fasciculation induced by succinylcholine during induction of anesthesia. *Middle East J Anesthesiol.* 2006;18:929-31.

5. Shrivastava OP, Chatterji S, Kachhawa S, et al. Calcium gluconate pretreatment for prevention of succinylcholine-induced myalgia. *Anesth Analg*. 1983;62:59–62.
6. Kumar M, Talwar N, Goyal R, et al. Effect of magnesium sulfate with propofol induction of anesthesia on succinylcholine-induced fasciculations and myalgia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012;28:81–5.
7. Rahimi M, Makarem J, Goharrizi AG. Succinylcholine-induced myalgia in obstetric patients scheduled for caesarean section – diclofenac vs placebo patches. *Middle East J Anesthesiol*. 2009;20:417–22.
8. Celebi N, Canbay O, Cil H, et al. Effects of dexmedetomidine on succinylcholine-induced myalgia in the early postoperative period. *Saudi Med J*. 2013;34:369–73.
9. Yun MJ, Kim YH, Go YK, et al. Remifentanyl attenuates muscle fasciculations by succinylcholine. *Yonsei Med J*. 2010;51:585–9.
10. Hatta V, Saxena A, Kaul HL. Phenytoin reduces suxamethonium-induced myalgia. *Anaesthesia*. 1992;47:664–7.
11. Leeson-Payne CG, Nicoll JM, Hobbs GJ. Use of ketorolac in the prevention of suxamethonium myalgia. *Br J Anaesth*. 1994;73:788–90.
12. Pandey CK, Tripathi M, Joshi G, et al. Prophylactic use of gabapentin for prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *J Postgrad Med*. 2012;58:19–22.
13. Hartman GS, Fiamengo SA, Riker WF Jr. Mechanism of fasciculations and their prevention by d-tubocurarine or diphenylhydantoin. *Anesthesiology*. 1986;65:405–13.
14. Fink K, Dooley DJ, Meder WP, et al. Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology*. 2002;42:229–36.
15. Schreiber JU, Lysakowski C, Fuchs-Buder T, et al. Prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005;103:877–84.
16. McLoughlin C, Elliott P, McCarthy G, et al. Muscle pains and biochemical changes following suxamethonium administration after six pretreatment regimens. *Anaesthesia*. 1992;47:202–6.
17. Wong SF, Chung F. Succinylcholine-associated postoperative myalgia. *Anaesthesia*. 2000;55:144–52.
18. Allen DG. Skeletal muscle function: role of ionic changes in fatigue, damage and disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004;31:485–93.
19. Bauer CS, Rahman W, Tran-van-Minh A, et al. The anti-allodynic alpha(2)delta ligand pregabalin inhibits the trafficking of the calcium channel alpha(2)delta-1 subunit to presynaptic terminals in vivo. *Biochem Soc Trans*. 2010;38:525–8.
20. Kavoussi R. Pregabalin: from molecule to medicine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16:S128–33.
21. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, et al. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012;115:428–42.
22. Dauri M, Faria S, Gatti A, et al. Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic–narrative review of the recent clinical evidences. *Curr Drug Targets*. 2009;10:716–33.
23. Maddineni VR, Mirakhur RK, Cooper AR. Myalgia and biochemical changes following suxamethonium after induction of anaesthesia with thiopentone or propofol. *Anaesthesia*. 1993;48:626–8.
24. McClymont C. A comparison of the effect of propofol or thiopentone on the incidence and severity of suxamethonium-induced myalgia. *Anaesth Intensive Care*. 1994;22:147–9.
25. Reuben SS, Buvanendran A, Kroin JS, et al. The analgesic efficacy of celecoxib, pregabalin, and their combination for spinal fusion surgery. *Anesth Analg*. 2006;103:1271–7.
26. Agarwal A, Gautam S, Gupta D, et al. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth*. 2008;101:700–4.