

Revisão sobre o Uso de Gabapentina para Controle da Dor Pós-Operatória*

Review of the use of Gabapentin in the Control of Postoperative Pain*

Jefferson Clivatti¹, Rioko Kimiko Sakata, TSA², Adriana Machado Issy³

RESUMO

Clivatti J, Sakata RK, Issy AM — Revisão sobre o Uso de Gabapentina para Controle da Dor Pós-Operatória.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A gabapentina tem sido utilizada como adjuvante no tratamento da dor pós-operatória com componente neuropático. É responsável pela inibição da sensibilização central, diminuindo a dor pós-operatória.

CONTEÚDO: Foram selecionados todos os estudos clínicos com distribuição aleatória que avaliaram o efeito da gabapentina na dor pós-operatória em humanos entre 2002 e 2007. Foram encontrados 26 artigos publicados. Em 17 estudos os pacientes receberam dose única pré-operatória que variou de 300 a 1.200 mg entre 30 min e duas horas antes dos procedimentos. Nos demais estudos a medicação foi iniciada entre uma e 24 horas antes dos procedimentos, foi continuada por dois a dez dias na dose de 1.200 a 1.800 mg.dia⁻¹. Para medida de intensidade da dor foram utilizadas a Escala Analógica Visual ou Numérica. Em 75% dos que receberam somente dose pré os escores foram menores com uso de gabapentina e também em 55,6% dos que receberam dose pré e pós. O consumo de opióide foi menor em 82,4% dos que receberam dose pré e em 77,8% dos que receberam pré e pós. Em estudos que usaram pré, quatro não descreveram efeitos adversos; não houve diferença em 52,9%, mais náusea ou vômito em 11,8%, mais tontura em 5,9%, mais sedação em 5,9%, menos náusea ou vômito em um e menos retenção urinária em um. Em estudos que usaram pré e pós, quatro não descreveram efeitos adversos; não houve diferença em 22,2%, mais náusea ou vômito em 11,1%, mais tontura em 22,2% e mais sedação em 11,1%.

CONCLUSÕES: A gabapentina usada tanto antes como após a operação promove diminuição da intensidade da dor e da necessidade de complementação analgésica.

Unitermos: Dor: pós-operatória; DROGAS: gabapentina.

*Recebido da (**Received from**) Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), SP

1. Anestesiologista; Preceptor dos Residentes da Disciplina de Anestesiologia da UNIFESP
2. Professora Assistente da Disciplina de Anestesiologia Dor e Terapia Intensiva; Responsável pelo Setor de Dor da UNIFESP
3. Professora Adjunta da Disciplina de Anestesiologia Dor e Terapia Intensiva da UNIFESP

Apresentado (**Submitted**) em 16 de junho de 2008
Aceito (**Accepted**) para publicação em 7 de outubro de 2008

Endereço para correspondência (**Correspondence to**):
Dra. Rioko Kimiko Sakata
Rua Três de Maio, 61/51 — Vila Clementino
04044-020 São Paulo, SP
E-mail: riokoks.dcir@epm.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2009

SUMMARY

Clivatti J, Sakata RK, Issy AM — Review of the Use of Gabapentin in the Control of Postoperative Pain.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Gabapentin has been used as adjuvant in the treatment of postoperative pain with a neuropathic component. It is responsible for the inhibition of central sensitization, decreasing postoperative pain.

CONTENTS: All clinical, randomized studies that evaluated the effects of gabapentin on postoperative pain in humans between 2002 and 2007 for a total of 26 studies were selected. In 17 studies, patients received a single preoperative dose, which ranged from 300 to 1,200 mg, 30 minutes to two hours before surgery. In the remaining studies, the administration of the drug was initiated one to 24 hours before the procedure and continued for 10 days, in doses that ranged from 1,200 to 1,800 mg.day⁻¹. To measure pain severity, the Visual Analog or Numeric Rating Scale was used. In 75% of patients who received a single dose of gabapentin, scores were lower, and the same was seen in 55.6% of patients who received the drugs pre- and postoperatively. Opioid consumption was reduced in 82.4% of patients who received a single dose, and in 77.8% of patients who received pre- and postoperative gabapentin. Among the studies using a single dose of gabapentin, four did not describe adverse effects; 52.9% showed no differences, 11.8% detected more nausea or vomiting, 5.9% experienced more dizziness, 5.9% more sedation, less nausea or vomiting in one, and less urinary retention in one. Among the studies with pre- and postoperative administration of gabapentin, four did not describe adverse effects; 22.2% showed no differences, 11.1% had more nausea or vomiting, 22.2% more dizziness, and 11.1% more sedation.

CONCLUSIONS: Gabapentin, used before as well as before and after surgery, decreased pain severity and the need of analgesic supplementation.

Key Words: DRUGS: gabapentin; PAIN: postoperative.

INTRODUÇÃO

A dor pós-operatória tem um componente nociceptivo e outro neuropático^{1,2}. O componente nociceptivo resulta da ativação de receptores periféricos e condução dos impulsos pelas vias da dor e percepção na região supra-espinhal. Esse componente pode ser aliviado de forma adequada com antiinflamatórios e opióides. O componente neuropático resulta da lesão de fibras nervosas, com alteração da modulação da dor e sensibilização central, que cria mecanismos de amplificação da dor, hiperalgesia e alodinia. O tratamento da dor pós-operatória consiste basicamente no uso de três classes de fármacos: os antiinflamatórios, os

opióides e os anestésicos locais. A maioria dos medicamentos dessas classes causa efeitos colaterais que limitam sua utilização clínica de forma isolada.

As técnicas analgésicas podem agir em diferentes locais da via da dor, seja em nível periférico ou no sistema nervoso central. A combinação de fármacos de diferentes classes e com mecanismos de ação variados visa a obter efeito analgésico desejado com redução de efeitos colaterais. A analgesia multimodal, utilizando associação de várias classes de analgésicos proporciona melhor efeito. O uso de associação de fármacos que possuem diferentes mecanismos pode melhorar o efeito analgésico e diminuir os efeitos colaterais, pois permite diminuir a dose total de cada medicamento.

A analgesia balanceada representa uma maneira efetiva de tratar dor aguda, devendo ser usada sempre que for possível³. Os estudos mostram o benefício das associações^{4,5}. A gabapentina com sua ação anti-hiperálgica e mecanismo de ação diferente dos fármacos classicamente utilizados, cria nova perspectiva no tratamento da dor pós-operatória. A gabapentina (ácido 1-aminometil-ciclohexanoacético) é um aminoácido com a estrutura do neurotransmissor GABA, mas não interage de modo significativo com esse ou outro neurotransmissor^{6,7}. É um anticonvulsivante com efeitos colaterais bem tolerados.

A absorção é boa após administração oral e independente da ingestão de alimentos. A concentração plasmática máxima ocorre após duas a três horas^{7,8}. A ligação a proteínas é baixa (menor que 3% a 5%) e sua distribuição ocorre amplamente, envolvendo quase todos os tecidos (volume de distribuição de 58 litros)⁷. Não é metabolizada, não provoca indução enzimática e atravessa com facilidade a barreira hematoencefálica. Sua eliminação é renal sob forma inalterada e uma pequena porção ocorre pelas fezes. A meia-vida de eliminação é de cinco a nove horas⁹.

O mecanismo de ação dos anti-hiperálgicos, como a gabapentina, consiste na redução da hiperexcitabilidade dos neurônios do corno dorsal da medula espinal induzida pela lesão que é responsável pela sensibilização central¹⁰. Acredita-se que a ação anti-hiperálgica ocorre por ligação pós-sináptica da gabapentina à subunidade α_2 -delta de canais de cálcio dependente da voltagem nos neurônios do corno dorsal da medula espinal, diminuindo a entrada de cálcio nas terminações nervosas e reduzindo a liberação de neurotransmissores. Vários outros mecanismos celulares foram propostos para explicar analgesia da gabapentina, incluindo efeitos em receptores NMDA, canais de sódio, vias monoaminérgicas e no sistema opióide^{6,7,11-13}.

Os efeitos colaterais mais comuns são sonolência, fadiga, ataxia, edema periférico e tontura^{6,12,14}.

Diversos estudos mostraram que a utilização de gabapentina no período perioperatório contribuiu para a redução da dor pós-operatória. O objetivo do estudo foi avaliar evidências publicadas sobre o assunto.

MÉTODO

Foi realizado levantamento bibliográfico em bases de dados via Internet (*PubMed*) utilizando como descritores combinações dos seguintes termos: *Gabapentin, Pain, Analgesia, Anesthesia and Postoperative*. Foram selecionados todos os estudos clínicos controlados com distribuição aleatória dos pacientes que avaliaram o efeito da gabapentina na dor aguda pós-operatória em humanos.

RESULTADOS

Foram encontrados 26 artigos, publicados entre 2002 e 2007, que avaliaram o efeito da gabapentina, em estudos clínicos com distribuição aleatória dos pacientes e controlados com grupo placebo. O total de pacientes avaliados nos estudos foi 2.066, dentre os quais 1.020 receberam gabapentina. Em 17 estudos os pacientes receberam a medicação somente no período pré-operatório (grupo PRÉ) e nos demais (nove estudos) o grupo tratamento foi medicado no pré- e pós-operatório (Grupo PRÉ e PÓS).

Descrição dos Estudos do Grupo PRÉ

No Grupo PRÉ foram incluídos 17 estudos totalizando 1.437 pacientes de várias especialidades cirúrgicas (ginecologia, ortopedia, neurocirurgia, otorrinolaringologia e urologia) (Tabela I).

Quanto à anestesia, em 13 desses estudos foi empregada anestesia geral; em um, local com sedação; em um, bloqueio interescaelênico com anestesia geral; em um, bloqueio no neuroeixo com geral ou sedação e em um, anestesia venosa regional.

As doses de gabapentina variaram entre 300 e 1.200 mg e em seis estudos foram associadas a algum benzodiazepínico e, em um deles, a anti-inflamatório não-hormonal. Todos os estudos que associaram uma medicação à gabapentina utilizaram a mesma medicação como grupo-controle.

O momento antes da operação em que foi administrada a medicação variou de 30 minutos a duas horas.

Como instrumento de avaliação de efeito, todos os estudos utilizaram a quantidade de opióide consumida no período pós-operatório. Na maioria dos estudos (16) foi utilizada alguma escala de avaliação da intensidade da dor, sendo Escala Analógica Visual (VAS) em 14; numérica (EN) em um; ambas as escalas em um, e em apenas um estudo não foi usada escala.

O consumo de opióide no período pós-operatório no grupo gabapentina foi menor em 14 dos 17 estudos. Em 13 dos 15 estudos que utilizaram a VAS houve diferença em favor da gabapentina, mas nos dois estudos que utilizaram a EN não foi encontrada diferença.

Descrição dos Estudos do Grupo PRÉ e PÓS

No grupo PRÉ e PÓS foram incluídos nove estudos totalizando 629 pacientes. As especialidades cirúrgicas envol-

REVISÃO SOBRE O USO DE GABAPENTINA PARA CONTROLE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA

 Tabela I – Relação dos Estudos em que Foi Utilizada Dose Única Pré-Operatória de Gabapentina¹⁵⁻²¹

Referências	Procedimento cirúrgico	Anestesia	N	Dose (mg)	Início	Controle	Outro grupo	Consumo de opióide	Escala dor
Dirks J, 2002 ¹⁵	Mastectomia	Ge	70	1200 + triazolam 0,125mg	1 h	Placebo		< no G Tto	VAS
Pandey CK, 2004 ¹⁶	Discectomia	Ge	56	300 + lorazepam	2 h	Lorazepam		< no G Tto	VAS
Rorarius MGF, 2004 ¹⁷	Histerectomia	Ge	75	1200	2 h	Oxazepam 15 mg		< no G Tto	VAS
Turan A, 2004 ¹⁸	Septo ou seios nasais	Local + Sedação	50	1200 + midazolam 0,1mg/kg	1 h	Midazolam 0,1 mg/kg		< no G Tto	VAS
Turan A, 2004 ¹⁹	Histerectomia	Ge	50	1200 + midazolam 0,1mg/kg	1 h	Midazolam 0,1 mg/kg		< no G Tto	VAS
Turan A, 2004 ²⁰	Discectomia	Ge	50	1200 + midazolam 0,1mg/kg	1 h	Midazolam 0,1 mg/kg		< no G Tto	VAS
Pandey CK, 2004 ²¹	Colecistectomia laparoscópica	Ge	459	300	2 h	Placebo	Tramadol 100 mg	< no G Tto	VAS
Pandey CK, 2005 ²²	Nefrectomia	Ge	60	600	2 h	Placebo		< no G Tto	VAS
Radhakrishnan M, 2005 ²³	Laminectomia e discectomia	Ge	60	800	NR	Placebo		SD	EN
Menigaux C, 2005 ²⁴	Artroscopia de joelho	Ge	40	1200	1 h	Placebo		< no G Tto	VAS
Pandey CK, 2005 ²⁵	Discectomia	Ge	100	300, 600, 900,1200	2 h	Placebo		< no G Tto (600 mg ou mais)	VAS
Bartholdy J, 2006 ²⁶	Laqueadura laparoscópica	Ge	76	1.200 + lornoxicam 8 mg	30 min	Lornoxicam 8 mg		SD	VAS
Adam F, 2006 ²⁷	Artroscopia de ombro	Bloq. IE + Ge	60	800	2 h	Placebo		SD	VAS e EN
Al-Mujadi H, 2006 ²⁸	Tireoidectomia	Ge	72	1.200	2 h	Placebo		< no G Tto	VAS
Hayashida K, 2007 ²⁹	Ortopédica ou urogenital	Raqui e/ou peri com sedação ou Ge	44	1.200	90 min	Placebo		< no G Tto	NA
Durmus M, 2007 ³⁰	Histerectomia	Ge	75	1.200	1 h	Placebo	Gabapentina + paracetamol	< no G Tto	VAS
Turan A, 2007 ³¹	Membro superior	Bier	40	1.200 + midazolam 0,4 mg/kg	1 h	Midazolam 0,4 mg.kg ⁻¹		< no G Tto	VAS

Anest = Anestesia; Ge = geral; Bloq IE = bloqueio interescaletênico; Peri = peridural; G = grupo; Tto = tratamento; VAS = escala analógica visual; EM = escala numérica; NVPO = náusea e vômito pós-operatório; NA = não avaliada.

vidas foram ginecologia, otorrinolaringologia e ortopedia (Tabela II).

Em todos os estudos os pacientes foram submetidos à anestesia geral e a dose diária de gabapentina variou entre 1.200 e 1.800 mg administrados de forma fracionada. Em um dos estudos foi associado um benzodiazepínico à gabapentina como medicação pré-anestésica e a mesma medicação e dose foi administrada ao grupo-controle.

O tratamento foi iniciado entre uma e 24 horas antes da operação e continuou por um a dez dias no pós-operatório. Em todos os estudos o efeito foi avaliado por consumo de opióide e alguma escala de avaliação da intensidade da dor (VAS em seis; EN em três). O consumo de opióide foi menor nos pacientes tratados com gabapentina em sete estudos e não houve diferença nos outros dois. Com relação à intensidade da dor, em cinco estudos os resultados apresentaram diferença estatística significativa em favor da gabapentina.

Avaliação tardia da dor foi realizada em quatro estudos (após 30 dias em dois e após três meses em dois) e houve diferença somente em um deles.

Primeira Dose

O intervalo de tempo antes do início da operação em que foi administrada a primeira (ou única) dose de gabapentina variou entre 30 minutos e 24 horas. No Grupo PRÉ os intervalos mais freqüentes foram 60 e 120 minutos com sete estudos cada e no Grupo PRÉ e PÓS, 60 minutos e 24 horas com cinco e quatro estudos, respectivamente (Tabela III).

Analgesia Complementar

Houve redução significativa no consumo de opióide nos pacientes tratados com gabapentina em 14 (82,4%) dos 17 estudos do grupo PRÉ e em sete (77,8%) dos nove estudos do grupo PRÉ e PÓS (Tabelas IV e V).

Agrupando os estudos de acordo com a dose utilizada observaram-se os seguintes resultados. No grupo PRÉ a dose utilizada em 12 estudos foi de 1.200 mg de gabapentina e, entre eles, ocorreu redução significativa no consumo de opióide em nove (75,7%). Nos demais as doses utilizadas variaram entre 300 mg e 900 mg, com redução do consumo de opióide em 100% dos estudos com dose de 600 e 900 mg, mas não havendo diminuição do consumo de opióide com 800 mg.

No Grupo PRÉ e PÓS a dose diária de gabapentina variou entre 1.200 mg e 1.800 mg e na maioria dos estudos foram utilizados 1.200 mg ou 1.600 mg. O consumo de opióide no período pós-operatório foi menor em 100% dos estudos que utilizaram 1.200 mg e 1.800 mg, mas somente em 33% dos que utilizaram 1.600 mg.

Escalas de Avaliação da Intensidade de Dor

No Grupo PRÉ, em 16 estudos foram utilizadas escalas de medida da intensidade de dor no período pós-operatório e em 12 (75%) deles os escores foram muito menores nos pacientes que receberam gabapentina. A mesma avaliação, no Grupo PRÉ e PÓS, mostrou redução dos escores em cinco (55,6%) dos nove estudos (Tabelas VI e VII).

Tabela II – Relação dos Estudos em Que Foi Utilizada Gabapentina Pré e Pós-Operatória³²⁻⁴⁰

Ref.	Proc. cirúrgico	Anest.	N	Dose diária (mg)	Início (pré-op.)	Duração (dias)	Controle	Outros grupos	Consumo de opióide	Escala	Intensidade de dor	Efeito tardio	EC
Fassoulaki A, 2002 ³²	Câncer de mama	Geral	75	1.200	24 h	10	Placebo	Mexiletina 600 mg	< no G Tto	VAS	< no G Tto	Dor após 3 m: SD	NA
Dierking G, 2004 ³³	Histerectomia	Geral	80	1.200	1 h	1	Placebo		< no G Tto	VAS	SD		SD
Fassoulaki A, 2005 ³⁴	Câncer de mama	Geral	50	1.200	24 h	8	Placebo		< no G Tto	VAS	< no G Tto	Dor após 3m: < G Tto	NA
Gilron I, 2005 ³⁵	Histerectomia	Geral	110	1.800	1 h	4	Placebo	Rofecoxib 50 mg e Gaba + Rofecoxib	< no G Tto	VAS	< no G Tto	Dor após 1m: SD	Mais sedação
Mikkelsen S, 2006 ³⁶	Amigdalectomia	Geral	54	1.200	1 h	5	Placebo		SD	EN	SD		Mais NVPO e tontura
Fassoulaki A, 2006 ³⁷	Histerectomia	Geral	60	1.200	24 h	5	Placebo		SD	VAS	SD		SD
Turan A, 2006 ³⁸	Histerectomia	Geral	100	1.200	1 h	2	Placebo	Rofecoxib 50 mg e Gaba + Rofecoxib	< no G Tto	EN	< no G Tto		Menos NVPO
Turan A, 2006 ³⁹	Membro inferior	Geral	40	1.200 + MDZ 0,4 mg.Kg ⁻¹	1 h	2	midazolam 0,4 mg.kg ⁻¹		< no G Tto	EN	< no G Tto		Mais tontura
Fassoulaki A, 2007 ⁴⁰	Histerectomia	Geral	60	1.600	24 h	7	Placebo		< no G Tto	VAS	SD	Dor após 1m: SD	SD

Anest = anestesia; Dur = duração; EC = efeitos colaterais; G = grupo; Tto = tratamento; VAS = escala analógica visual; EN = escala numérica; NVPO = náusea e vômito pós-operatório; NA = não avaliada; SD = sem diferença.

Tabela III – Dose Inicial

Grupo	Tempo antes da operação					Total
	30 min	60 min	90 min	120 min	24 h	
Pré	1	7	1	7	0	16
Pré + pós	0	5	0	0	4	9

Um dos estudos não informou o tempo exato da dose.

Tabela IV – Menor Necessidade de Analgesia Complementar

	N	%	Total
Pré	14	82,4	17
Pós	7	77,8	9

Tabela V – Menor Necessidade de Analgesia Complementar Considerando as Doses Utilizadas

Dose	Gabapentina pré-operatória			Gabapentina pré-e pós-operatória		
	N	%	Total	N	%	Total
300 mg	2	100,00	2			
600 mg	2	100,00	2			
800 mg	0	0,0	2			
900 mg	1	100,00	1			
1.200 mg	11	91,7	12	3	100,00	3
1.600 mg				3	100,00	3
1.800 mg				2	66,7	3

Tabela VI – Redução dos Escores de Intensidade da Dor Pós-Operatória

Grupo	N	%	Total
Pré	12	75,0	16
Pré e pós	5	55,6	9

Um dos estudos não utilizou escala para avaliação de efeito.

Agrupando os estudos de acordo com a dose de gabapentina utilizada, os resultados foram muito semelhantes aos referentes ao consumo de opióide no pós-operatório.

Relatos de Efeitos Adversos

Os efeitos adversos relatados nos trabalhos foram náusea e vômito pós-operatórios (NVPO), sedação e tontura (Tabela VIII). No Grupo PRÉ houve redução da incidência de náusea e vômito nos pacientes tratados com gabapentina em dois es-

Tabela VII – Redução dos Escores de Intensidade da Dor Pós-Operatória Considerando as Doses Utilizadas

Dose	Gabapentina pré-operatória			Gabapentina pré-e pós-operatória		
	N	%	Total	N	%	Total
300 mg	1	50,0	2			
600 mg	2	100,0	2			
800 mg	0	0,0	2			
900 mg	1	100,0	1			
1.200 mg	9	75,7	12	3	100,0	3
1.600 mg				1	33,3	3
1.800 mg				1	100,0	1

Tabela VIII – Relatos de Incidência de Efeitos Adversos

Dose	Gabapentina pré-operatória			Gabapentina pré-e pós-operatória		
	N	%	Total	N	%	Total
Redução de NVPO	2	11,8	17			
Aumento de NVPO	1	5,9	17	1	11,1	9
Aumento da sedação	1	5,9	17	1	11,1	9
Aumento da tontura	1	5,9	17	2	22,2	9

NVPO – náusea e vômito pós-operatório.

tudos e aumento da incidência em um estudo. Houve maior incidência de sedação em um estudo e de tontura em outro. No Grupo PRÉ e PÓS houve aumento da incidência de NVPO nos pacientes tratados com gabapentina em um estudo, de sedação em um estudo e de tontura em dois estudos.

DISCUSSÃO

Neste levantamento foram encontrados poucos estudos e as técnicas anestésicas, assim como os procedimentos cirúrgicos variaram bastante. Foi encontrado desde laqueadura laparoscópica até laminectomia.

Houve também grande variação nos esquemas posológicos de gabapentina utilizados pelos autores. As doses variaram de 300 mg em dose única até 1.800 mg.dia⁻¹ fracionado por quatro dias.

Outro fator que deve ser levado em consideração na análise das conclusões é que, em alguns estudos, a gabapentina foi utilizada associada ao midazolam ou loroxicam e no grupo-controle também foi empregada associação de medicamentos.

Na grande maioria dos estudos ocorreu redução significativa no consumo de analgésico ou nos escores de intensidade da dor no grupo tratado com gabapentina. O efeito anti-hiperálgico do fármaco promoveu diminuição do componente neuropático da dor pós-operatória melhorando a qualidade da analgesia pós-operatória.

Poucos desses estudos avaliaram o efeito da gabapentina na dor pós-operatória crônica. Uma vez que esse medicamento inibe a sensibilização central, que é um dos mecanismos atribuídos ao desenvolvimento das síndromes dolorosas crônicas, pode-se esperar que o mesmo tenha lugar na prevenção dessas síndromes.

Comparando os estudos que utilizaram dose única pré-operatória com os que utilizaram gabapentina pré- e pós-operatória, houve redução do consumo de analgésico em 82,4% dos estudos que usaram dose única, frente a 77,8% do outro grupo (Tabela IV). Resultado semelhante foi encontrado na avaliação das escalas de medida da intensidade da dor, com redução do escore em 70,6% nos que receberam tratamento somente no pré-operatório e 55,6% nos que receberam no pré e no pós-operatório (Tabela VI). Para se conseguir melhora na analgesia pós-operatória imediata, parece ser suficiente a utilização de dose única no pré-operatório.

A utilização de gabapentina em doses maiores e por um período maior aumentou a incidência de efeitos colaterais relacionados, como sedação e tontura.

Para tentar encontrar a melhor dose e o melhor intervalo antes da operação para administrar o fármaco os dados foram organizados nas Tabelas III, V, VI e VII. A administração de dose única de 600 mg foi a menor a mostrar resultado significativo em todos os estudos em que foi utilizada; no entanto, essa dose foi utilizada em apenas dois estudos. Na maioria dos estudos a medicação foi administrada uma hora antes do procedimento cirúrgico, o que facilita o seu uso na prática clínica.

CONCLUSÕES

A gabapentina administrada tanto antes do procedimento cirúrgico como antes e após promove diminuição da intensidade da dor e da necessidade de complementação analgésica.

Mais estudos são necessários para a incorporação definitiva do fármaco no arsenal utilizado atualmente para o tratamento da dor pós-operatória. Contudo, os resultados até então parecem muito promissores.

Review of the use of Gabapentin in the Control of Postoperative Pain*

Jefferson Clivatti¹, Rioko Kimiko Sakata, TSA², Adriana Machado Issy³

INTRODUCTION

Postoperative pain has nociceptive and neuropathic components^{1,2}. The nociceptive component activates peripheral receptors and the conduction of impulses through pain and perception pathways in the supra-spinal region. Anti-inflammatories and opioids can adequately relieve this component. The neuropathic component results from nerve fiber damage that causes changes in pain modulation and central sensitization. This creates pain amplification mechanisms, hyperalgesia, and allodynia.

The treatment of postoperative pain consists basically on the use of three classes of drugs: anti-inflammatories, opioids, and local anesthetics. The majority of drugs in those classes have side effects that limit their clinical use as single agents. Analgesic techniques can affect different sites of the pain pathway in the peripheral and central nervous system. Combining drugs from different classes and with different mechanisms of action results in the desired analgesic effect with a reduction in side effects. Multimodal analgesia, using the association of different classes of analgesics, provides better results. The association of drugs with different mechanisms of action can improve analgesia and decrease side effects, since it allows the reduction in the total dose of each drug. Balanced analgesia is an effective way of treating acute pain, and it should be used whenever possible³. Studies have demonstrated the benefits of this association^{4,5}.

Gabapentin, with its anti-hyperalgesic action and mechanism of action that differs from that of the drugs commonly used, creates a new perspective in the treatment of postoperative pain. Gabapentin (1-aminomethyl-cyclohexaneacetic acid) is an amino acid that has the structure of the neurotransmitter GABA but it does not have a significant interaction with this or any other neurotransmitter^{6,7}. It is an anti-convulsant whose side effects are well tolerated.

Gabapentin has good absorption after oral administration, independently of the ingestion of food. Maximal plasma concentration is seen after two to three hours^{7,8}. Protein binding is low (less than 3 to 5%) and it is widely distributed, involving almost all tissues (volume of distribution of 58 liters)⁷. It is not metabolized, it does not have enzymatic induction, and it easily crosses the blood-brain barrier. It is eliminated unchanged through the kidneys, but a small proportion is eliminated in the stool, and it has an elimination half-life of five to nine hours⁹.

The mechanism of action of anti-hyperalgesic drugs, like gabapentin, consists in the reduction of the lesion-induced hyper-

REFERÊNCIAS — REFERENCES

01. Woolf CJ, Max MB — Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. *Anesthesiology*, 2001;95:241-249.
02. Scholz J, Woolf CJ — Can we conquer pain? *Nat Neurosci*, 2002; 5:1062-1067.
03. Kehlet H — Controlling acute pain. Role of pre-emptive analgesia, peripheral treatment, and balanced analgesia, and effects on outcome. *Pain* 1999. An Update Review. IASP, 459-462.
04. Breivik H — Postoperative pain: toward optimal pharmacological and epidural analgesia. *Pain* 2002. An Update Review. IASP, 337-349.
05. Van Elstraete AC, Pastureau F, Lebrun T et al. — Caudal clonidine for postoperative analgesia in adults. *Br J Anaesth*, 2000; 84: 401-402.
06. Rowbotham MC — Treatment of neuropathic pain: perspectives on current options. In *Pain -An Update Review: Refresher Course Syllabus*. IASP 2005; 107-19.
07. Gidal B, Billington R — New and emerging treatment options for neuropathic pain. *Am J Manag Care*, 2006; 12:269-278.
08. Elwes RDB, Binnie CD — Clinical pharmacokinetics of newer antiepileptic drugs. Lamotrigine, vigabatrin, gabapentin and oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet*, 1996;30:403-415.
09. Comstock TI, Sica DA, Bockbrader HN et al. — Gabapentin pharmacokinetics in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol*, 1990;30:862.
10. Maneuf YP, Gonzalez MI, Sutton KS et al. — Cellular and molecular action of the putative GABAmimetic, gabapentin. *Cell Mol Life Sci*, 2003;60:742-750.
11. Taylor CP, Gee NS, Su TZ et al. — A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res*, 1998; 29:233-249.
12. Dahl JB, Mathiesen O, Moiniche S — Protective premedication: an option with gabapentin and related drugs? An review of gabapentin and pregabalin in the treatment of postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004; 48:1130-1136.
13. Sills GJ — Not another gabapentin mechanism. *Epilepsy Curr*, 2005;5:75-77.
14. Markman JD, Dworkin RH — Ion channel targets and treatment efficacy in neuropathic pain. *J Pain*, 2006; 7:538-547.
15. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D et al. — A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology*, 2002; 97:560-564.
16. Pandey CK, Sahay S, Gupta D et al. — Preemptive gabapentin decreases postoperative pain after lumbar discectomy. *Can J Anesth*, 2004;51:986-989.
17. Rorarius MGF, Mennander S, Suominen P et al. — Gabapentin for the prevention of postoperative pain after vaginal hysterectomy. *Pain*, 2004;110:175-181.
18. Turan A, Memis D, Karamanlioglu B et al — The analgesic effects of gabapentin in monitored anesthesia care for ear-nose-throat surgery. *Anesth Analg*, 2004;99:375-378.
19. Turan A, Karamanlioglu B, Memis D et al. — The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*, 2004;98:1370 -1373.
20. Turan A, Karamanlioglu B, Memis D et al. — Analgesic effects of gabapentin after spinal surgery. *Anesthesiology* 2004;100:935-938.
21. Pandey CK, Priye S, Singh S et al. — Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth*, 2004;51:358-363.
22. Pandey CK, Singhal V, Kumar M et al. — Gabapentin provides effective postoperative analgesia whether administered pre-emptively or post-incision. *Can J Anaesth*, 2005;52:827-831.
23. Radhakrishnan M, Bithal PK, Chaturvedi A — Effect of pre-emptive gabapentin on postoperative pain relief and morphine consumption following lumbar laminectomy and discectomy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2005;17:125-128.
24. Menigaux C, Adam F, Guignard B et al. — Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. *Anesth Analg*, 2005;100:1394 -1399.
25. Pandey CK, Navkar DV, Giri PJ et al. — Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2005;17:65-68.
26. Bartholdy J, Hilsted KL, Hjortsoe NC et al. — Effect of gabapentin on morphine demand and pain after laparoscopic sterilization using Filshie clips. A double blind randomized clinical Trial. *BMC Anesthesiol*, 2006;6:12.
27. Adam F, Menigaux C, Sessler DI et al. — A single preoperative dose of gabapentin (800 milligrams) does not augment postoperative analgesia in patients given interscalene brachial plexus blocks for arthroscopic shoulder surgery. *Anesth Analg* 2006; 103:1278 -1282.
28. Al-Mujadi H, A-Refai AR, Katzarov MG et al. — Preemptive gabapentin reduces postoperative pain and opioid demand following thyroid surgery. *Can J Anesth* 2006;53:268-273.
29. Hayashida K, DeGoes S, Curry R et al. — Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. *Anesthesiology*, 2007;106:557-562.
30. Durmus M, Kadir But A, Saricicek V et al — The post-operative analgesic effects of a combination of gabapentin and paracetamol in patients undergoing abdominal hysterectomy: a randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007;51:299-304.
31. Turan A, White PF, Karamanlioglu B et al. — Premedication with gabapentin: the effect on tourniquet pain and quality of intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg*, 2007;104:97-101.
32. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C et al. — The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg*, 2002;95:985-991.
33. Dierking G, Duedahl TH, Rasmussen ML et al. — Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind trial. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004;48:322-327.
34. Fassoulaki A, Triga A, Melemenis A et al. — Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth Analg*, 2005; 101:1427-1432.
35. Gilron I, Orr E, Tu D et al. — A placebo-controlled randomized clinical trial of perioperative administration of gabapentin, rofecoxib and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after abdominal hysterectomy. *Pain*, 2005;113:191-200.
36. Mikkelsen S, Hilsted KL, Andersen PJ et al. — The effect of gabapentin on post-operative pain following tonsillectomy in adults. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006;50:809-815.
37. Fassoulaki A, Stamatakis E, Petropoulos G et al. — Gabapentin attenuates late but not acute pain after abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesth* 2006; 23: 136-141.
38. Turan A, Kaya A, Karamanlioglu B et al. — Effect of oral gabapentin on postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth*, 2006; 96:242-246.
39. Turan A, White PF, Karamanlioglu B et al. — Gabapentin: an alternative to the cyclooxygenase-2 inhibitors for perioperative pain management. *Anesth Analg*, 2006;102:175-181.
40. Fassoulaki A, Melemenis A, Stamatakis E et al. — A combination of gabapentin and local anaesthetics attenuates acute and late pain after abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol*, 2007; 24:521-528.

RESUMEN

Clivatti J, Sakata RK, Issy AM — Revisión sobre el Uso de Gabapentina para el Control del Dolor Postoperatorio.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: La gabapentina ha sido utilizada como adyuvante en el tratamiento del dolor postoperatorio con componente neuropático. Es responsable de la inhibición de la sensibilización central, disminuyendo el dolor postoperatorio.

CONTENIDO: Fueron seleccionados todos los estudios clínicos con distribución aleatoria que evaluaron el efecto de la gabapentina en el dolor postoperatorio en humanos entre 2002 y 2007. Se encontraron 26 artículos publicados. En 17 estudios, los pacientes recibieron dosis única preoperatoria que varió entre 300 y 1200mg y entre 30min y dos horas antes de los procedimientos. En los demás estudios, la medicación fue iniciada entre una y 24 horas antes de los procedimientos, y continuada por dos a 10 días en la dosis de 1.200 a 1.800 mg.día⁻¹. Para una medida de inten-

sidad del dolor, fueron utilizadas la Escala Analógica Visual o Numérica. En un 75% entre los que recibieron solamente la dosis pre, los puntajes fueron menores con el uso de la gabapentina y también en un 55,6% entre los que recibieron dosis pre y pos. El consumo de opioide fue menor en un 82,4% de los que recibieron dosis pre y en un 77,8% en los que recibieron pre y pos. En estudios que usaron pre, cuatro no arrojaron efectos adversos; no hubo diferencia en un 52,9%, más náusea o vómito en un 11,8%, más mareos en un 5,9%, más sedación en un 5,9%, menos náusea o vómito en uno y menos retención urinaria en uno. En estudios que usaron pre y pos, cuatro no arrojaron efectos adversos; no hubo diferencia en un 22,2%, más náusea o vómito en 11,1%, más mareo en 22,2% y más sedación en un 11,1%.

CONCLUSIONES: La gabapentina usada tanto antes, como antes y después de la operación, promueve la reducción de la intensidad del dolor y de la necesidad de complementación analgésica.