



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTIGO CIENTÍFICO

# Adição de 75 mg de pregabalina ao regime analgésico reduz escores de dor e consumo de opiáceos em adultos após nefrolitotomia percutânea

Harun Aydoğan<sup>a,\*</sup>, Ahmet Kucuk<sup>a</sup>, Hasan Husnu Yuce<sup>a</sup>, Mahmut Alp Karahan<sup>a</sup>, Halil Ciftci<sup>b</sup>, Mehmet Gulum<sup>b</sup>, Nurten Aksoy<sup>c</sup> e Saban Yalcin<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Harran University Medical Faculty, Sanliurfa, Turquia

<sup>b</sup> Departamento de Urologia, Harran University Medical Faculty, Sanliurfa, Turquia

<sup>c</sup> Departamento de Bioquímica Clínica, Harran University Medical Faculty, Sanliurfa, Turquia

Recebido em 11 de junho de 2013; aceito em 19 de agosto de 2013

Disponível na Internet em 4 de julho de 2014

### PALAVRAS-CHAVE

Pregabalina;  
Analgésicos opiáceos;  
Nefrolitotomia  
percutânea

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** A adição de novos medicamentos adjuvantes, como os gabapentínicos, ao regime analgésico multimodal pode ser razoável para diminuir os escores de dor no pós-operatório, o consumo total de opiáceos e os efeitos colaterais após nefrolitotomia percutânea. Nosso objetivo foi avaliar durante o período pós-operatório o efeito de pregabalina nos escores de dor, consumo de analgésicos e funções renais expressas por clearance de creatinina (ClCr) e níveis séricos de cistatina-C (Cis-C) e lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (LAGN) em pacientes submetidos à nefrolitotomia percutânea (NLPC).

**Métodos:** Sessenta pacientes submetidos à NLPC eletiva foram incluídos no estudo. Os pacientes foram randomizados para receber pregabalina oral em dose única de 75 mg – grupo pregabalina e grupo controle. Os escores de dor medidos pela Escala Visual Analógica (EVA), o consumo de morfina intravenosa nas primeiras 24 horas de pós-operatório, LAGN sérico, níveis de Cis-C e clearance de creatinina (ClCr) foram mensurados no pré-operatório e na segunda e 24ª horas de pós-operatório.

**Resultados:** Os escores EVA no pós-operatório foram significativamente menores no grupo pregabalina nos tempos de 30 min, 1 e 2 horas ( $p=0,002$ ,  $p=0,001$  e  $p=0,027$ , respectivamente). A média do consumo de morfina no pós-operatório foi estatisticamente significante menor em todos os intervalos de tempo no grupo pregabalina ( $p=0,002$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ , respectivamente). Não houve diferença estatisticamente significante entre os dois grupos em relação ao ClCr ou Cis-C no pré-operatório e na segunda e 24ª horas de pós-operatório. Os níveis de LAGN na 24ª hora de pós-operatório foram significativamente menores no grupo pregabalina ( $p=0,027$ ).

\* Autor para correspondência.

E-mail: [drharunaydogan@yahoo.com](mailto:drharunaydogan@yahoo.com) (H. Aydoğan).

**KEYWORDS**

Pregabalin;  
Opioid analgesics;  
Percutaneous  
nephrolithotomy

**Conclusões:** A dose única de 75 mg de pregabalina oral administrada precocemente foi eficaz na redução dos escores de dor no pós-operatório imediato e o consumo total de analgésicos em pacientes submetidos à NLPC, sem causar instabilidade hemodinâmica e efeitos colaterais.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

### Adding 75 mg pregabalin to analgesic regimen reduces pain scores and opioid consumption in adults following percutaneous nephrolithotomy

**Abstract**

**Background and objectives:** Adding novel adjunctive drugs like gabapentinoids to multimodal analgesic regimen might be reasonable for lessening postoperative pain scores, total opioid consumption and side effects after percutaneous nephrolithotomy. We aimed to evaluate the effect of pregabalin on postoperative pain scores, analgesic consumption and renal functions expressed by creatinine clearance (CrCl) and blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C (Cys C) levels in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy (PCNL).

**Methods:** 60 patients undergoing elective PCNL were enrolled in the study. Patients were randomized to oral single dose 75 mg pregabalin group and a control group. Visual Analog Scale pain scores (VAS), postoperative intravenous morphine consumption during the first 24 postoperative hours, serum NGAL, Cys C levels and creatinine clearance (CrCl) was measured preoperatively and post-operatively at 2nd and 24th hour.

**Results:** Postoperative VAS scores were significantly decreased in the pregabalin group at the postoperative 30th min, 1st, and 2nd hour ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.001$  and  $p = 0.027$ , respectively). Postoperative mean morphine consumption was statistically significantly decreased for all time intervals in the pregabalin group ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.001$ ,  $p = 0.001$ ,  $p = 0.001$ ,  $p < 0.001$ , respectively). No statistically significant differences were found between the two groups with regard to CrCl, or Cys C at preoperative and postoperative 2nd and 24th hour. Postoperative 24th hour NGAL levels were significantly decreased in the pregabalin group ( $p = 0.027$ ).

**Conclusions:** Oral single-dose preemptive 75 mg pregabalin was effective in reducing early postoperative pain scores and total analgesic consumption in patients undergoing PCNL without leading to hemodynamic instability and side effects.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

**Introdução**

Nefrolitotomia percutânea (NLPC) é um método cirúrgico comum usado para o tratamento de cálculos renais.<sup>1</sup> A dor no período pós-operatório devido à dilatação da cápsula renal, tecido parenquimático e distúrbio peritubário do cateter de nefrostomia<sup>2,3</sup> é uma das condições complexas de dor em urologia. O manejo multimodal da dor no pós-operatório pode diminuir a incidência de complicações, necessidade de internação, tempo de recuperação e custos de saúde.<sup>4</sup>

Os opiáceos desempenham um papel importante no tratamento da dor no período pós-operatório, a despeito de efeitos colaterais importantes<sup>5</sup> que podem afetar de modo significativo a recuperação do paciente após a cirurgia.<sup>6</sup> Assim, o manejo multimodal da dor no pós-operatório também pode ser útil para reduzir os efeitos secundários relacionados aos opiáceos.<sup>7</sup> A adição de novos medicamentos adjuvantes como os gabapentinóides a um regime analgésico multimodal, que mostrou ser eficaz na analgesia pós-operatória em diferentes procedimentos, pode ser razoável para diminuir os escores de dor no pós-operatório,

o consumo total de opiáceos e os efeitos colaterais após nefrolitotomia percutânea.<sup>8-11</sup>

Pregabalina é um análogo estrutural do ácido gama-aminobutírico (GABA) neurotransmissor inibidor, com propriedades anticonvulsivantes, anti-hiperalgésicas e ansiolíticas como a gabapentina, mas com um perfil farmacocinético mais favorável<sup>12,13</sup>. Pregabalina demonstrou ser um agente valioso em diferentes situações de dor no pós-operatório, incluindo cirurgias odontológicas e de coluna vertebral, histerectomias laparoscópicas e colecistectomias com diferentes regimes de dosagem, além do sucesso no tratamento da dor neuropática.<sup>14-19</sup>

Nossa hipótese foi que a adição de pregabalina ao regime analgésico teria um efeito nos escores de dor e nas funções renais no período pós-operatório e reduziria o consumo de opiáceos. De acordo com o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo desenvolvido para avaliar o efeito de uma dose única pré-operatória de 75 mg de pregabalina em resultados de dor no pós-operatório, consumo de analgésicos e funções renais expressas por clearance de creatinina (ClCr) e níveis séricos de cistatina-C (Cis-C) e lipocalina associada à

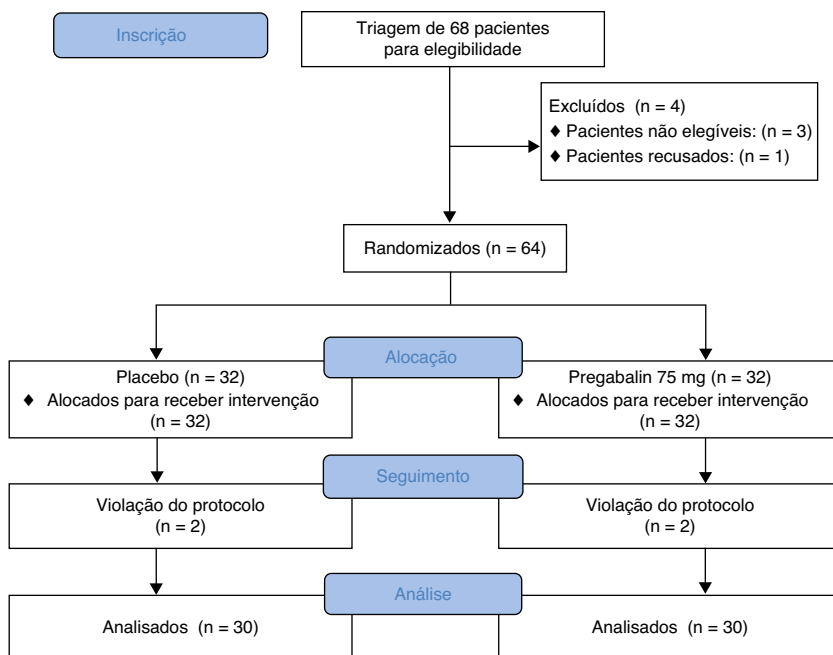


Figura 1 Fluxograma do estudo.

gelatinase de neutrófilos (LAGN) em pacientes submetidos à NLPC.

## Materiais e métodos

### Seleção de pacientes

Este estudo prospectivo e randômico foi iniciado após a aprovação do Comitê de Ética institucional (Universidade Harran Comitê de Ética da Faculdade de Medicina, nº 12-01-24), e após obter consentimento informado assinado por todos os pacientes. O estudo foi realizado de acordo com a versão mais recente da Declaração de Helsinki. Sessenta pacientes com idades entre 18 e 60 anos, estado físico ASA I-II, programados para NLPC eletiva sob anestesia geral foram incluídos no estudo. Os pacientes foram randomizados para receber 75 mg de pregabalina e um grupo de controle. A técnica usada foi a de envelopes fechados. Pregabalina foi administrado por via oral, 1 h antes da cirurgia, por um enfermeiro não incluído no estudo (fig. 1). Anestesiistas, cirurgiões e bioquímicos desconheciam a alocação dos grupos. Um médico, que não era um membro da equipe cirúrgica ou de anestesia, registrou os dados do estudo.

### Critérios de exclusão

Os pacientes com história de abuso de drogas ou álcool e pacientes com dor crônica ou ingestão diária de analgésicos, diabetes mellitus não controlado e/ou hipertensão, doença cardíaca aterosclerótica, convulsões, insuficiência das funções renal ou hepática, índice de massa corporal  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  e aqueles que não conseguiram usar o dispositivo de analgesia controlada pelo paciente (ACP) foram excluídos do estudo.

### Manejo anestésico e operação

O monitoramento padrão incluiu pressão arterial não-invasiva, eletrocardiografia e oximetria de pulso. O índice bispectral (BIS) também foi monitorado com monitor A-2000 (Aspect Medical Systems, Natick, MA, EUA) e os valores basais de todas as variáveis foram registrados. Os valores de PAM, FC e  $\text{SpO}_2$  foram registrados no início do estudo e nos minutos 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60 e 120 durante a operação. A técnica de anestesia foi uniforme em todos os grupos. A indução foi realizada com remifentanil ( $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ ) e propofol ( $2 \text{ mg kg}^{-1}$ ); a intubação orotraqueal foi facilitada por rocurônio ( $0,6 \text{ mg kg}^{-1}$ ). A anestesia foi mantida com infusão de 2-3% de sevoflurano, 50% de óxido nitroso em oxigênio e remifentanil ( $0,15 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ ). Uma meta-alvo de BIS entre 40-55 foi usada para guiar a administração de sevoflurano.

### Analgesia controlada pelo paciente e escores de dor

Ao final da cirurgia, a paralisia neuromuscular residual foi antagonizada por neostigmina ( $0,04 \text{ mg kg}^{-1}$ ) e atropina ( $0,02 \text{ mg kg}^{-1}$ ). Os pacientes foram conectados ao dispositivo com morfina para analgesia controlada pelo paciente (ACP) ao darem entrada na SRPA. O dispositivo de PCA estava programado liberar uma dose de 2,5 mg de carga e incremento de 2,5 mg da dose em intervalos de bloqueio de 8 minutos e limite de 4 horas para 50 mg. A dose de incremento foi aumentada para 3 mg, o intervalo de bloqueio diminuído para 6 minutos e o limite de 4 horas aumentado para 60 mg, sempre que a analgesia era inadequada depois de uma hora. Antes da cirurgia, os pacientes foram treinados sobre como usar o dispositivo de ACP.

**Tabela 1** Dados clínicos e demográficos de cada grupo e dose intraoperatória de remifentanil

Characteristics	Controle (n = 30)	Pregabalin 75 mg (n = 30)
	Média ± DP	Média ± DP
Idade (anos)	38,45 ± 13,51	39,2 ± 11,66
Peso (cm)	164 ± 7,51	167,85 ± 8,82
Altura (kg)	68,55 ± 10,05	72 ± 10,37
Gênero (M/F)	16/14	18/12
ASA (I/II)	10/20	12/18
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,39 ± 2,34	25,45 ± 2,08
Remifentanil (µg) intraoperatório	1172 ± 332	1196 ± 334
Tempo cirúrgico (min)	115,25 ± 32,99	109,9 ± 22,27

$p > 0,05$  para todas as comparações.

**Tabela 2** Média dos escores de dor na Escala Visual Analógica

Intensidade da dor EVA	Controle (n = 30)	Pregabalin 75 mg (n = 30)	p
30 min	5,65 ± 0,67	4,95 ± 0,6	0,002 <sup>a</sup>
1 h	3,85 ± 1,18	2,95 ± 0,39	0,001 <sup>a</sup>
2 h	2,4 ± 0,94	1,85 ± 0,81	0,027 <sup>a</sup>
6 h	1,25 ± 0,71	1,25 ± 0,85	0,616
12 h	0,9 ± 0,3	1,05 ± 0,75	0,671
24 h	0,8 ± 0,41	1 ± 0,79	0,484

EVA, Escala Visual Analógica.

Valores expressos em média ± DP.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  em comparação com o grupo controle.

Os pacientes também receberam instruções sobre como expressar o nível de dor que estavam sentindo usando uma Escala Visual Analógica (EVA) de 11 pontos, com 0 indicando nenhuma dor e 10 a pior dor possível. Os sinais vitais, escores de dor, consumo de morfina e efeitos adversos, como náuseas, vômitos, prurido, retenção urinária, sonolência, tonturas, alterações da visão (dupla ou embaçada) e dor de cabeça foram registrados. Tenoxicam (20 mg IV) foi usado como analgésico de resgate.

### Coleta de sangue

Amostras de sangue foram coletadas nos períodos pré- e pós-operatório para mensurações de Cis-C, LAGN, uréia, creatinina (Cr), sódio e potássio no período pré-operatório na sala de cirurgia e na segunda e 24<sup>a</sup> horas de pós-operatório. ClCr foi calculado com a fórmula de Cockcroft-Gault.<sup>20</sup>

### Análise bioquímica

Os níveis séricos de Cis-C [ALX-850-292-KI01 Cys-C (humano) Elisa Kit, BioVendor, Lorrach, Alemanha] e LAGN (RD191102200R Human Lipocalin-2/NGAL Elisa Kit, BioVendor®, Heidelberg, Alemanha) foram analisados usando kits ELIS.

### Análise estatística e amostra do estudo

A análise estatística foi realizada usando o programa SPSS versão 11.5 para Windows (SPSS, Chicago, IL, EUA). A distribuição das variáveis contínuas foi analisada com o teste simples de Kolmogorov-Smirnov, e todos os dados foram normalmente distribuídos. As comparações dos dados demográficos entre os grupos foram feitas usando o teste do qui-quadrado; escores de dor, consumo de morfina

**Tabela 3** Média do consumo de morfina dos grupos (mg)

Hora	Controle (n = 30)	Pregabalin 75 mg (n = 30)	p
1 h	1,8 ± 0,62	1,2 ± 0,57	0,002 <sup>a</sup>
2 h	3,5 ± 0,90	2,5 ± 0,94	0,001 <sup>a</sup>
6 h	7,02 ± 2,5	4,55 ± 1,42	0,001 <sup>a</sup>
12 h	9,6 ± 4	6,02 ± 2,56	0,001 <sup>a</sup>
24 h	12,1 ± 5,4	7,07 ± 2,7	<0,001 <sup>a</sup>

Valores expressos em média ± DP.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$ .

**Tabela 4** Efeitos colaterais entre os grupos

Efeito colateral	Controle (n=30)	Pregabalin 75 mg (n=30)	p qui-quadrado
Náusea e vômito (n)	3 (10%)	1 (3%)	NS
Prurido (n)	2 (6,6%)	0	NS
Retensão urinária (n)	2 (6,6%)	0	NS
Depressão respiratória (n)	0	0	NS
Sonolência (n)	0	0	NS
Tontura (n)	0	1 (3%)	NS
Anormalidades visuais (n)	0	1 (3%)	NS
Dor de cabeça (n)	0	1 (3%)	NS

Os efeitos colaterais entre os grupos foram avaliados pelo teste do qui-quadrado. NS, não significante.

e valores bioquímicos foram avaliados usando testes-*t* independentes. ANOVA para medidas repetidas e o teste post-hoc de Bonferroni foram usados para comparar os valores basais e de acompanhamento da FC e PAM de cada grupo e o teste-*t* para amostras independentes foi usado para comparar essas hemodinâmicas entre os grupos em diferentes intervalos de tempo. Os resultados foram expressos como média e DP ou mediana e variação, quando apropriado. Um valor-*p* bicaudal inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Os cálculos de poder feitos com base em um estudo piloto com os primeiros 12 pacientes para detectar uma diferença significativa no consumo de morfina revelaram uma média de consumo de morfina de  $1,6 \pm 0,61$  mg vs.  $1,2 \pm 0,58$  mg dos grupos controle e pregabalina, respectivamente. A partir dessas diferenças e assumindo um valor bicaudal de 0,05 (95% de sensibilidade) e um valor de 0,20 (poder do estudo: 80%), determinamos que cada grupo devia conter pelo menos 30 pacientes.

## Resultados

No total, 68 pacientes foram avaliados para elegibilidade e quatro casos foram excluídos. Dos 64 indivíduos que

receberam a medicação após a randomização, 60 pacientes concluíram o estudo (dois pacientes de cada grupo foram excluídos por violação do protocolo). Dos 60 pacientes que concluíram o estudo, 30 receberam pregabalina (fig. 1).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à idade, gênero, índice de massa corporal, tempo cirúrgico e consumo de remifentanil no intraoperatório (tabela 1).

Os escores EVA no pós-operatório dos pacientes foram significativamente menores no grupo pregabalina aos 30 min, primeira e segunda horas de pós-operatório em comparação com o grupo controle ( $p=0,002$ ,  $p=0,001$  e  $p=0,027$ , respectivamente (tabela 2). Porém, não houve diferença estatisticamente significativa nos valores EVA na sexta, 12<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> horas de pós-operatório entre os grupos ( $p > 0,05$ , em todas as comparações, tabela 2).

A média do consumo de morfina no pós-operatório foi estatística e significativamente menor em todos os intervalos de tempo no grupo pregabalina em comparação com o grupo controle ( $p=0,002$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p < 0,001$ , respectivamente, tabela 3). Nenhum dos pacientes precisou de tenoxicam como analgésico de resgate.

Os dados hemodinâmicos, incluindo PAM, FC e SpO<sub>2</sub>, não foram diferentes entre os grupos em nenhum intervalo de tempo ( $p > 0,05$  em todos os intervalos de tempo).

**Tabela 5** Análise laboratorial entre os grupos de pacientes

	Controle (n=30)	Pregabalin 75 mg (n=30)	p
<b>LAGN (ng/mL)</b>			
Basal	172,2 ± 51,1	188,8 ± 43,6	0,23
2h	188,9 ± 47	142,4 ± 76,6	0,58
24h	200,4 ± 48,7	171 ± 55,2	0,027 <sup>a</sup>
<b>Cistatina C (ng/mL)</b>			
Basal	1061,9 ± 48,5	1071,2 ± 59,7	0,89
2h	1045,5 ± 292,3	1043,4 ± 184,1	0,76
24h	1104,4 ± 79,7	1093 ± 97,4	0,6
<b>ClCr (mL/min)</b>			
Basal	95,3 ± 4,1	95 ± 6,8	0,60
2h	92,8 ± 3,4	93,4 ± 6,4	0,30
24h	91,9 ± 4,3	92,75 ± 5,7	0,28

Valores expressos em média ± DP.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  em comparação com o grupo controle.



Os efeitos adversos mais frequentes foram NVPO, prurido e retenção urinária durante as primeiras 24 h após a cirurgia. A incidência de NVPO, prurido e retenção urinária, tontura, alterações da visão e dor de cabeça foram semelhantes entre os grupos ( $p > 0,05$  para todas as comparações, [tabela 4](#)). Outros efeitos adversos, como depressão respiratória e sonolência, não foram observados em qualquer paciente de ambos os grupos.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à função renal, ClCr, ou Cis-C nos períodos pré-operatório e na segunda e 24ª h de pós-operatório. Os níveis de LAGN no pós-operatório do grupo pregabalina não foram significativamente diferentes no pré-operatório e na segunda hora de pós-operatório enquanto os níveis de LAGN na 24ª h de pós-operatório foram significativamente menores no grupo pregabalina ( $p = 0,027$ , [tabela 5](#)).

## Discussão

Com o presente estudo, nós testamos a hipótese de que uma dose única de 75 mg de pregabalina administrada uma hora antes da cirurgia afetaria os resultados de dor, consumo de morfina, função renal e parâmetros hemodinâmicos no período pós-operatório de pacientes submetidos à NLPC. Mostramos que: 1) os escores EVA foram estatisticamente menores nas primeiras 2 horas de pós-operatório no grupo pregabalina; 2) o consumo de morfina foi significativamente menor na 24ª hora de pós-operatório em todos os intervalos de tempo no grupo pregabalina; 3) os níveis de LAGN na 24ª hora de pós-operatório também foram significativamente menores no grupo pregabalina e 4) ambos os grupos apresentaram efeitos hemodinâmicos semelhantes, com um perfil semelhante de efeitos colaterais.

Há relatos sobre o uso de várias técnicas para fornecer analgesia no pós-operatório de nefrolitotomia percutânea, incluindo bloqueio paravertebral, espinhal e epidural; infiltração de analgésico local e modalidades de terapias analgésicas sistêmicas, como os analgésicos não-esteroides e opiáceos.<sup>21-25</sup> Não há estudo sobre a administração preemptiva de pregabalina em dose única em NLPC.

O uso de pregabalina para dor aguda no período pós-operatório foi avaliado em estudos recentes. Uma metanálise do uso de pregabalina no período perioperatório para tratamento da dor aguda no pós-operatório revelou uma queda do consumo de opiáceos e dos efeitos adversos relacionados aos opiáceos após a cirurgia; no entanto, pregabalina não mostrou reduzir a intensidade da dor no pós-operatório.<sup>26</sup> Em outra metanálise, a administração da pregabalina durante um curto período no perioperatório forneceu analgesia adicional no curto prazo, mas ao custo de efeitos adversos adicionais, e os autores relataram que a dose eficaz mais baixa era de 225-300 mg/d.<sup>27</sup>

Vários estudos sobre a eficácia da pregabalina para dor no pós-operatório relataram resultados contraditórios, provavelmente devido a diferenças na dosagem, regime de dosagem ou características dos procedimentos cirúrgicos.<sup>26,28-33</sup> Houve apenas três estudos que enfatizaram a dose única de 75 mg de pregabalina por via oral no pré-operatório como sendo eficaz para diminuir os escores

de dor no pós-operatório em diferentes contextos clínicos, como septoplastia, colecistectomia laparoscópica e mamoplastia, enquanto 50 mg não demonstrou eficácia no controle da dor em colecistectomia laparoscópica. Neste estudo, nós procuramos administrar a dose mais baixa que mostrou ser eficaz em cenários de dor no pós-operatório; portanto, administramos uma dose única de pregabalina (75 mg) para NLPC. Neste estudo, conseguimos demonstrar uma analgesia superior, em relação ao grupo controle, com 75 mg de pregabalina, no pós-operatório imediato (primeiras duas horas), sem aumento de efeitos colaterais após NLPC. Não houve diferença entre os escores EVA na sexta, 12ª e 24ª horas.

Administração preemptiva de pregabalina também mostrou diminuir o consumo de opiáceos em vários cenários de pós-operatório (mamoplastia, histerectomia, cirurgia de fusão espinhal lombar, cirurgia laparoscópica ginecológica, gastrectomia vertical por laparoscopia, colecistectomia laparoscópica).<sup>17,31,32,34</sup> Descobrimos também que o consumo de morfina diminuiu em todos os intervalos de tempo mensurados durante 24 h de pós-operatório. O aumento do consumo de morfina no grupo controle pode ser a razão para os escores EVA semelhantes após as duas primeiras horas de pós-operatório.

Em um cenário clínico com pacientes submetidos à NLPC, as funções renais no pós-operatório também podem preocupar os médicos. A cirurgia em si, as doenças de base e os medicamentos no pré- e pós-operatório podem alterar as funções renais. Neste estudo, os desfechos secundários foram comparar os níveis séricos de ClCr LAGN e Cis-C nos períodos pré e pós-operatório dos grupos para avaliar as funções renais. Cis-C, que é uma proteína inibidora da protease de cisteína 13-kD, mostrou prever lesão renal aguda (LRA) mais precocemente que outros biomarcadores,<sup>35</sup> enquanto LAGN mostrou ser um dos biomarcadores mais promissores de lesão renal, que pode prever LRA 24-72 h antes de um diagnóstico suplementar de creatinina.<sup>36-40</sup> Os pacientes com aumento sérico de LAGN e Cis-C possuem risco maior de apresentar efeitos adversos tanto na presença quanto ausência de aumento de creatinina sérica.<sup>41</sup> Neste estudo, os níveis séricos de ClCr e Cis-C foram semelhantes nos dois grupos em todas as mensurações, bem como os níveis de LAGN no pré-operatório e na segunda hora de pós-operatório. No entanto, NGAL diminuiu significativamente na 24ª hora no grupo de estudo em comparação com o grupo controle. Esses resultados indicam que pregabalina não teve efeito nocivo considerável na função renal, tanto clínico quanto bioquímico, especialmente nesse cenário clínico. A administração preemptiva de pregabalina também mostrou alterar significativamente os dados hemodinâmicos durante cirurgias em diferentes especialidades médicas.<sup>42,43</sup> Neste estudo, PAM e FC também foram semelhantes entre os grupos em todos os intervalos de tempo.

Os efeitos adversos mais comuns de pregabalina são dependentes da dose (sonolência e tontura),<sup>16,33</sup> e as possíveis vantagens de pregabalina podem ser mitigadas por esses efeitos colaterais incômodos; portanto, é muito importante determinar a dose mais baixa ideal de pregabalina para uso analgésico sem resultados adversos. Não observamos qualquer aumento significativo de efeitos colaterais, incluindo NVPO, sedação, tontura, dor de cabeça, distúrbios visuais, prurido, retenção urinária, depressão respiratória, sonolência, vertigem e anormalidades visuais durante as primeiras

24h após a cirurgia no grupo pregabalina em comparação com o grupo controle. Isso pode ser atribuído à dose única baixa de pregabalina neste estudo.

Várias limitações do presente estudo devem ser observadas, dentre as quais a ausência de um grupo placebo e de acompanhamento clínico a longo prazo. Além disso, a maioria de nossos pacientes nos grupos pregabalina e controle eram de meia-idade. Resultados diferentes podem ser obtidos com população pediátrica ou geriátrica devido à farmacodinâmica e farmacocinética possivelmente alteradas de pregabalina.

Em conclusão, a dose única preemptiva de 75 mg de pregabalina oral foi eficaz na redução dos escores de dor no pós-operatório e do consumo de analgésicos em pacientes submetidos à NLPC, sem levar à instabilidade hemodinâmica e efeitos colaterais.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Fernstrom I, Johnson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. *Scand J Urol Nephrol*. 1976;10:257-9.
- Pariikh GP, Shah VR, Modi MP, et al. The analgesic efficacy of peritubal infiltration of 0.25% bupivacaine in percutaneous nephrolithotomy – a prospective randomized study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011;27:481-4.
- Dalela D, Goel A, Singh P, et al. Renal capsular block: a novel method for performing percutaneous nephrolithotomy under local anesthesia. *J Endourol*. 2004;18:544-6.
- McHugh GA. The management of pain following day-case surgery. *Anesthesiology*. 2002;57:270-5.
- Kehlet H. Postoperative opioid sparing to hasten recovery: what are the issues? *Anesthesiology*. 2005;102:1083-5.
- Khademi S, Ghaffarpasand F, Heiran HR, et al. Intravenous and peritonsillar infiltration of ketamine for postoperative pain after adenotonsillectomy: a randomized placebo controlled clinical trial. *Med Princ Pract*. 2011;20:433-7.
- Kehlet H, Dahl JB. The value of 'multi-modal' or 'balanced analgesia' in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993;77:1048-56.
- Ho KY, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain—a systematic review of randomized controlled trials. *Pain*. 2006;126:91-101.
- Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, et al. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg*. 2007;104:1545-56.
- Mathiesen O, Jørgensen DG, Hilsted KL, et al. Pregabalin and dexamethasone improves post-operative pain treatment after tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:297-305.
- Ozgenicil E, Yalcin S, Tuna H, et al. 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;52:883-9.
- Guay DR. Pregabalin in neuropathic pain: a more 'pharmacologically elegant' gabapentin? *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005;3:274-87.
- Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs*. 2005;65:11-8, discussion 9-20.
- Peng PW, Li C, Farcas E, et al. Use of low-dose pregabalin in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth*. 2010;105:155-61.
- Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, et al. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain*. 2001;5:119-24.
- Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, et al. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain*. 2008;134:106-12.
- 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.
- Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, et al. Premedication with pregabalin 75 or 150 mg with ibuprofen to control pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery. *Br J Anaesth*. 2008;100:834-40.
- Cabrera Schulmeyer MC, de la Maza J, Ovalle C, et al. Analgesic effects of a single preoperative dose of pregabalin after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2010;20:1678-81.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.
- Singh V, Sinha RJ, Sankhwar SN, et al. A prospective randomized study comparing percutaneous nephrolithotomy under combined spinal-epidural anesthesia with percutaneous nephrolithotomy under general anesthesia. *Urol Int*. 2011;87:293-8.
- Karacalar S, Bilen CY, Sarihasan B, et al. Spinal-epidural anesthesia versus general anesthesia in the management of percutaneous nephrolithotripsy. *J Endourol*. 2009;23:1591-7.
- Chen Y, Zhou Z, Sun W, et al. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy under peritubal local infiltration anesthesia. *World J Urol*. 2011;29:773-7.
- Aravantinos E, Kalogeras N, Stamatou G, et al. Percutaneous nephrolithotomy under a multimodal analgesia regime. *J Endourol*. 2009;23:853-6.
- Ak K, Gursoy S, Duger C, et al. Thoracic paravertebral block for postoperative pain management in percutaneous nephrolithotomy patients: a randomized controlled clinical trial. *Med Princ Pract*. 2013;22:229-33.
- Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2011;106:454-62.
- Engelman E, Cateloy F. Efficacy and safety of perioperative pregabalin for post-operative pain: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:927-43.
- Sagit M, Yalcin S, Polat H, et al. Efficacy of a single preoperative dose of pregabalin for postoperative pain after septoplasty. *J Craniofac Surg*. 2013;24:373-5.
- Nimmaanrat S, Tangtrakulwanish B, Klabklay P, et al. Perioperative administration of pregabalin in patients undergoing arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: does it help to relieve postoperative pain? *J Med Assoc Thai*. 2012;95:1297-301.
- Chaparro LE, Clarke H, Valdes PA, et al. Adding pregabalin to a multimodal analgesic regimen does not reduce pain scores following cosmetic surgery: a randomized trial. *J Anesth*. 2012;26:829-35 [Epub 2012 July 14].
- Kim JC, Choi YS, Kim KN, et al. Effective dose of peri-operative oral pregabalin as an adjunct to multimodal analgesic regimen in lumbar spinal fusion surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36:428-33.
- Przesmycki K, Wiater-Kozioł E, Kotarski J, et al. Effect of pre-emptive pregabalin on pain intensity and morphine requirement after hysterectomy. *Anestezjol Intens Ter*. 2011;43:14-7.
- White PF, Tufanogullari B, Taylor J, et al. The effect of pregabalin on preoperative anxiety and sedation levels: a dose-ranging study. *Anesth Analg*. 2009;108:1140-5.

34. Freedman BM, O'Hara E. Pregabalin has opioid-sparing effects following augmentation mammoplasty. *Aesthet Surg J.* 2008;28:421–4.
35. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:221–6.
36. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005;365:1231–8.
37. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med.* 2010;36:444–51.
38. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery—a prospective cohort study. *Crit Care Med.* 2009;37:553–60.
39. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, et al. Plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care.* 2007;11:R127.
40. Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:665–73.
41. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1752–61.
42. Eren G, Kozanoğlu B. Pregabalin laringoskopi ve trakeal entübasyon kardiyovasküler cevabı baskılar. *Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon Dergisi.* 2009;7:82–7.
43. Sundar AS, Kodali R, Sulaiman S, et al. The effects of preemptive pregabalin on attenuation of stress response to endotracheal intubation and opioid-sparing effect in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Card Anaesth.* 2012;15:18–25.