



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

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



ARTIGO CIENTÍFICO

Efeito do pré-tratamento com gabapentina sobre a mioclonia após etomidato: um estudo randômico, duplo-cego e controlado por placebo



Mensure Yılmaz Çakirgöz^{a,*}, İsmail Demirel^b, Esra Duran^c, Ayşe Belin Özer^b,
Volkan Hancı^d, Ülkü Aygen Türkmen^a, Ahmet Aydın^b, Ayşın Ersoy^a
e Aslıhan Büyükyıldırım^a

^a Okmeydanı Training and Research Hospital, Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Şişli, Istanbul, Turquia

^b Fırat University, School of Medicine, Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Elazığ, Turquia

^c Şehit Kamil State Hospital, Gaziantep, Turquia

^d Dokuz Eylül University, School of Medicine, Departamento de Anestesiologia e Reanimação, İzmir, Turquia

Recebido em 13 de agosto de 2014; aceito em 11 de novembro de 2014

Disponível na Internet em 5 de maio de 2016

PALAVRAS-CHAVE

Etomidato;
Dor à injeção;
Mioclonia;
Gabapentina

Resumo

Objetivo: Avaliar os efeitos de três doses diferentes de gabapentina como pré-tratamento sobre a incidência e a gravidade dos movimentos mioclônicos associados à injeção de etomidato.

Método: Cem pacientes, entre 18-60 anos, estado físico ASA I-II, programados para cirurgia eletiva sob anestesia geral, foram incluídos no estudo. Os pacientes foram randomicamente divididos em quatro grupos e duas horas antes da operação receberam cápsulas orais de placebo (Grupo P, $n = 25$), 400 mg de gabapentina (Grupo G400, $n = 25$), 800 mg de gabapentina (Grupo G800, $n = 25$) e 1.200 mg de gabapentina (Grupo G1.200, $n = 25$). Os efeitos colaterais antes da cirurgia foram registrados. Após pré-oxigenação para a indução da anestesia, etomidato ($0,3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) foi administrado por 10 segundos. Um único anestesiologista, cego para a medicação do estudo, avaliou a sedação e os movimentos mioclônicos com uma escala de 0 a 3. Dois minutos após a indução, fentanil ($2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) e rocurônio ($0,8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) foram administrados para a intubação traqueal.

Resultados: Os dados demográficos foram semelhantes. A incidência e a gravidade da mioclonia nos grupos G1.200 e G800 foram significativamente menores do que no Grupo P; a incidência e o nível de sedação foram consideravelmente maiores comparados com o Grupo P e o Grupo G400. Enquanto não houve diferença na incidência de mioclonia entre os grupos P e G400, a gravidade da mioclonia no Grupo G400 foi menor do que no grupo placebo. No período de duas horas antes da indução, nenhum dos efeitos colaterais relacionados à gabapentina, exceto sedação, foi observado em qualquer paciente.

* Autor para correspondência.

E-mail: drmeasure@gmail.com (M. Yılmaz Çakirgöz).

Conclusão: O pré-tratamento com 800 mg e 1.200 mg de gabapentina duas horas antes da operação aumentou o nível de sedação e reduziu a incidência e a gravidade dos movimentos mioclônicos associados ao etomidato.

© 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Etomidate;
Injection pain;
Myoclonus;
Gabapentin

Effect of gabapentin pretreatment on myoclonus after etomidate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study

Abstract

Aim: To evaluate the effects of three different doses of gabapentin pretreatment on the incidence and severity of myoclonic movements linked to etomidate injection.

Method: One hundred patients, between 18 and 60 years of age and risk category American Society of Anesthesiologists I-II, with planned elective surgery under general anesthetic were included in the study. The patients were randomly divided into four groups and 2 h before the operation were given oral capsules of placebo (Group P, $n = 25$), 400 mg gabapentin (Group G400, $n = 25$), 800 mg gabapentin (Group G800, $n = 25$) or 1200 mg gabapentin (Group G1200, $n = 25$). Side effects before the operation were recorded. After preoxygenation for anesthesia induction 0.3 mg kg^{-1} etomidate was administered for 10 s. A single anesthetist with no knowledge of the study medication evaluated sedation and myoclonic movements on a scale between 0 and 3. Two minutes after induction, $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ fentanyl and 0.8 mg kg^{-1} rocuronium were administered for tracheal intubation.

Results: Demographic data were similar. Incidence and severity of myoclonus in Group G1200 and Group G800 were significantly lower than in Group P; sedation incidence and level were appreciably higher compared to Group P and Group G400. While there was no difference in the incidence of myoclonus between Group P and Group G400, the severity of myoclonus in Group G400 was lower than in the placebo group. In the two-hour period before induction other than sedation none of the side effects related to gabapentin were observed in any patient.

Conclusion: Pretreatment with 800 mg and 1200 mg gabapentin 2 h before the operation increased the level of sedation and reduced the incidence and severity of myoclonic movements due to etomidate.

© 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Etomidato, um derivado de imidazole, é um agente hipnótico popular escolhido para pacientes com instabilidade cardiovascular devido a efeitos colaterais cardiovasculares mínimos e ao perfil hemodinâmico extremamente estável. Mioclonia e dor causada pela injeção são dois efeitos colaterais desagradáveis da indução da anestesia com etomidato. Acredita-se que muitos efeitos colaterais de etomidato estejam ligados ao solvente propilenoglicol; portanto, uma formulação lipídica foi desenvolvida. Enquanto essa nova formulação preveniu a dor à injeção, irritação venosa e hemólise, a incidência de mioclonia não foi afetada pelo solvente.¹

A ocorrência de mioclonia durante a indução da anestesia com etomidato tem importância clínica em determinados grupos de pacientes. A mioclonia pode aumentar o risco de regurgitação e aspiração em pacientes com estômago cheio; pode causar prolapso vítreo em pacientes com lesão aberta do globo ocular, pois aumenta a pressão intraocular e pode causar problemas em pacientes com reservas

cardiovasculares limitadas decorrentes do maior consumo de oxigênio pelo miocárdio durante a mioclonia.² Além disso, observou-se que a mioclonia é responsável por ataques hipoxêmicos durante a respiração espontânea quando etomidato é administrado para sedação.^{2,3} Apesar da variedade de medicamentos que reduzam a incidência e gravidade dos movimentos mioclônicos após a administração de etomidato, o mecanismo não está claro. Doenicke et al. relataram que a mioclonia após tratamento com etomidato era um fenômeno de desinibição subcortical, semelhante ao fenômeno das pernas inquietas durante o sono humano normal, e não era gerado por um foco epiléptico.^{1,4}

A gabapentina, produzida em 1993 como um tratamento para epilepsia parcial crônica, é uma nova geração de anti-epilépticos com propriedades antinociceptivas, analgésicas e anti-hiperalgésicas. O uso mais comum de gabapentina, exceto epilepsia, é para a dor neuropática.⁵ Gabapentina e seus análogos também foram eficazes no tratamento de distúrbios do movimento, como movimentos periódicos das pernas durante o sono, síndrome das pernas inquietas, tremor essencial e nistagmo adquirido.⁶ Recentemente, muitos

estudos clínicos que avaliaram o papel em potencial de gabapentina no pré-operatório para uma variedade de objetivos foram publicados.⁵ No entanto, embora a mioclonia relacionada ao etomidato tenha fisiopatologia e resultados no EEG semelhantes aos da síndrome das pernas inquietas que foi tratada com sucesso pela gabapentina, estudos sobre o efeito de gabapentina na mioclonia associada ao etomidato não foram encontrados. A hipótese deste estudo é que o pré-tratamento com três doses diferentes de gabapentina por via oral reduzirá a incidência e gravidade dos movimentos mioclônicos associados ao etomidato de forma dependente da dose.

Para testar essa hipótese, o objetivo foi concluir um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para pesquisar os efeitos do pré-tratamento com três doses diferentes de gabapentina por via oral sobre a incidência e a gravidade dos movimentos mioclônicos associados ao etomidato.

Método

Este estudo foi conduzido após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Farmacêutica da Faculdade de Medicina da Universidade Firat (Coordenador: Prof. Mehmet Tokdemir, datado de 12-07-2012, decisão nº 07) entre julho de 2012 e dezembro de 2012, nas salas de cirurgia do Hospital de Ensino e Pesquisa Okmeydani da Faculdade de Medicina da Universidade Firat e após os pacientes assinarem os termos de consentimento informado. Cem pacientes, estado físico ASA I-II, de acordo com a classificação da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA), entre 18-60 anos, programados para intervenção cirúrgica eletiva sob anestesia geral, foram incluídos.

Foram excluídos os pacientes com vias aéreas consideradas difíceis, doença cardíaca, *diabetes mellitus*, história de doença neuromuscular, doença renal, insuficiência hepática, DPOC e asma, hérnia de hiato e refluxo gastroesofágico sintomático, disfunção gastrointestinal que afetasse a absorção de tratamentos orais, história de reação alérgica aos medicamentos do estudo, gravidez, período de amamentação, dependência de drogas ou álcool e com história de uso crônico de opiáceos, antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivante benzodiazepínico, clonidina, betabloqueador, esteroides tópicos e/ou sistêmicos.

Nenhum paciente recebeu medicação pré-anestésica. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente, por meio de uma tabela de números randômicos gerados por computador e designados para um dos quatro grupos de tratamento: Grupo P recebeu placebo por via oral (VO); Grupo G400 recebeu gabapentina 400 mg VO; Grupo G800 recebeu gabapentina 800 mg VO; Grupo G1.200, recebeu gabapentina 1.200 mg VO. As cápsulas com o medicamento do estudo foram colocadas em envelopes numerados com duas cápsulas de placebo (Grupo P), uma cápsula de 400 mg de gabapentina e uma cápsula de placebo (Grupo G400), duas cápsulas de 400 mg de gabapentina (Grupo G800) ou duas cápsulas 600 mg de gabapentina (Grupo G1.200). Duas horas antes da operação, os medicamentos em estudo foram administrados com uma pequena quantidade de água por um anestesiológista não incluído no estudo. Os medicamentos do estudo foram preparados pela farmácia para

manter as condições de duplo-cego e um código numérico apropriado foi atribuído. Os pacientes e o anestesiológista responsável pelo manejo e pela coleta de dados dos pacientes eram cegados para a alocação dos grupos. Antes de serem encaminhados à sala de cirurgia, os efeitos colaterais em desenvolvimento nos pacientes, tais como náusea, vômito, tontura, dor de cabeça, confusão, fraqueza, fadiga, nistagmo, erupção cutânea, sonolência, edema periférico, distúrbios da visão etc., foram avaliados e registrados por um anestesiológista cegado para os conteúdos dos medicamentos do estudo e não incluído no estudo.

Após a transferência dos pacientes para a mesa de operação, a pré-oxigenação foi iniciada com a administração de 6 L min⁻¹ de oxigênio via máscara e pressão arterial não invasiva, eletrocardiograma, oxímetro de pulso e monitoração foram aplicados. O acesso venoso foi estabelecido no dorso da mão esquerda com uma cânula de infusão 20G e solução de NaCl a 0,9% foi iniciada. Após a pré-oxigenação, 0,3 mg kg⁻¹ de etomidato foi administrado por 10 segundos (s) para a indução anestésica. Após a perda do reflexo ciliar na indução, o paciente recebeu 100% O₂ manualmente com máscara fácil até que a fração de CO₂ expirado (ET_{CO2}) atingiu 35-40 mmHg. Dois minutos após a indução, fentanil (2 µg kg⁻¹) e rocurônio (0,8 mg kg⁻¹) foram administrados para a intubação traqueal. Após a intubação, a anestesia foi mantida com 30% de oxigênio, 70% de óxido nitroso e 2% de sevoflurano.

Sedação e movimentos mioclônicos foram avaliados e registrados com uma escala de 0-3 por um anestesiológista cegado para a medicação em estudo. A avaliação da sedação foi concluída antes de a indução com etomidato ser iniciada; o nível de sedação foi avaliado como 0 = nenhum/acordado (alerta), 1 = leve (sonolento, mas responde quando chamado pelo nome em tom de voz normal), 2 = moderado (responde ao comando de voz em tom alto e/ou a repetidos comando) e 3 = profundo (responde à picada leve ou sacudidela).² Os movimentos mioclônicos foram avaliados no segundo minuto após a indução; a gravidade da mioclonia foi avaliada como a seguir: 0 = sem mioclonia, 1 = mioclonia leve (leve contração da face e/ou das extremidades distais superiores e/ou inferiores), 2 = mioclonia moderada (movimentos nítidos da face e/ou extremidades) e 3 = mioclonia grave (movimentos das extremidades e tronco).⁷

Frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM) e saturação periférica de oxigênio foram registradas antes da indução (valores basais), imediatamente antes da intubação e no 1°, 3° e 5° minutos após a intubação traqueal. No fim do período de estudo, o manejo da anestesia foi transferido para a equipe de anestesia responsável pelo centro cirúrgico e ciente dos medicamentos administrados aos pacientes.

Análise estatística

O programa SPSS 16.0 foi usado. Os dados contínuos foram avaliados por meio de estatística descritiva (média, mediana, desvio padrão, min-max). Para avaliação dos dados normalmente distribuídos entre os grupos (idade, IMC, FC, PAM), o teste de variância simples (Anova) e o teste HSD de Tukey (para análise *post hoc*) foram usados. Para os dados categóricos usamos o teste do qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher (no qual pelo menos um valor esperado

Tabela 1 Características demográficas dos pacientes

	Grupo P (n = 25)	Grupo G400 (n = 25)	Grupo G800 (n = 25)	Grupo G1.200 (n = 25)
Idade (anos)	35,5 ± 12,4	34,9 ± 6,2	36,1 ± 9,4	35,8 ± 12,4
IMC (kg.m ⁻²)	24,0 ± 3,6	23,8 ± 3,0	23,9 ± 4,8	23,6 ± 3,3
Sexo (masculino/feminino)	13/12	12/13	14/11	12/13
Estado físico ASA (I/II)	11/14	12/13	13/12	14/11

Dados apresentados em número de pacientes ou média ± desvio padrão. ASA: Sociedade Americana de Anestesiologistas.

Tabela 2 Número de pacientes (%) e gravidade da mioclonia após a injeção de etomidato

	Grupo P (n = 25)	Grupo G400 (n = 25)	Grupo G800 (n = 25)	Grupo G1.200 (n = 25)	p
Gravidade da mioclonia					0,006 ^a
Nenhuma (0)	6 (24)	11 (44)	18 (72) ^f	17 (68) ^f	
Leve (1)	7 (28)	8 (32)	2 (8) ^f	3 (12) ^f	
Moderada (2)	8 (32)	6 (24)	5 (20)	5 (20)	
Grave (3)	4 (16)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Mioclonia (%)	19 (76)	14 (56)	7 (28) ^{d,e}	8 (32) ^d	0,002 ^b
Medianas de gravidade da mioclonia (min-max) (0-3)	1 (0-3)	1 (0-2) ^g	0 (0-2) ^g	0 (0-2) ^g	0,002 ^c
Risco relativo (IC 95%)		1,36 (0,9-2,0)	2,7 (1,39-5,28)	2,38 (1,29-4,38)	

Grupo P, placebo; Grupo G400, gabapentina 400 mg; Grupo G800, gabapentina 800 mg; Grupo G1.200, gabapentina 1.200 mg.

^a Teste exato de Fisher.

^b Teste do qui-quadrado.

^c Teste de Kruskal-Wallis. Comparações de incidência de mioclonia.

^d $p < 0,01$ comparado com o Grupo P.

^e $p < 0,05$ comparado com o Grupo G400. Comparações dos níveis de gravidade da mioclonia.

^f $p < 0,02$ comparado com o Grupo P. Comparações das medianas de gravidade da mioclonia.

^g $p < 0,05$ comparado com o Grupo P.

de uma célula é inferior a 5). Os testes de Mann Whitney e de Kruskal Wallis foram usados para comparação de dados não distribuídos normalmente. A significância foi aceita como $p < 0,05$. No grupo placebo, a incidência de mioclonia foi cerca de 70%, assumindo $\alpha = 0,05$ e $1 - \beta = 0,80$ e com uma redução média prevista de 40% da incidência de mioclonia.⁸ Para o estudo, pelo menos 22 pacientes eram necessários em cada grupo. A partir desses dados, 25 pacientes foram incluídos em cada grupo do estudo.

Resultados

Em relação aos dados demográficos, não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p > 0,05$) (tabela 1). No período de duas horas antes da indução, além de sedação, nenhum dos efeitos colaterais relacionados à gabapentina foi observado em qualquer paciente.

Houve uma diferença significativa na incidência, gravidade e nos valores das medianas de mioclonia associadas ao etomidato entre os grupos ($p = 0,002$ qui-quadrado, $p = 0,006$ teste exato de Fisher, $p = 0,002$ Kruskal Wallis, respectivamente). Os níveis de gravidade da mioclonia nos grupos G1.200 e G800 foram significativamente menores do que no Grupo P ($p = 0,006$, $p = 0,003$ teste exato de Fisher). A incidência de mioclonia nos grupos G1.200 e G800 foi significativamente menor do que no Grupo P ($p = 0,001$, $p = 0,002$ qui-quadrado), e no Grupo G800 a incidência foi

significativamente menor do que no Grupo G400 ($p = 0,045$ qui-quadrado). Em comparação com o grupo placebo, houve 2,71 vezes menos mioclonia no Grupo G800 e 2,38 vezes menos mioclonia no Grupo G1.200 (tabela 2).

As frequências, intensidades e medianas dos valores de sedação entre os grupos foram significativamente diferentes ($p < 0,01$). A frequência e a intensidade da sedação no período perioperatório dos grupos G1.200 e G800 foram significativamente maiores do que nos grupos P e G400 ($p = 0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,04$, $p = 0,021$, respectivamente) (tabela 3). Em comparação com o grupo placebo, os grupos G800 e G1.200 apresentaram 4,76 e 5,26 vezes mais sedação, respectivamente (tabela 2).

A pressão arterial média e a frequência cardíaca foram semelhantes entre os grupos em todos os tempos de mensuração. Bradicardia ou hipotensão arterial não foram observadas. A saturação periférica de oxigênio nos quatro grupos durante o período de estudo ficou $\geq 97\%$ e não foi observada diferença significativa entre os grupos.

Discussão

Neste estudo, enquanto 800 mg e 1.200 mg de gabapentina duas horas antes da operação reduziram a frequência e gravidade dos movimentos mioclônicos associados à indução anestésica com etomidato, também observamos que aumentaram o nível de sedação no pré-operatório.

Tabela 3 Comparação da frequência e intensidade de sedação entre os quatro grupos

	Grupo P (n = 25)	Grupo G400 (n = 25)	Grupo G800 (n = 25)	Grupo G1.200 (n = 25)	p
Sedação n (%)	3 (12)	6 (24)	14 (56) ^{c,d}	16 (64) ^{c,d}	<0,001 ^a
Medianas dos escores de sedação (0-3)	0 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-1) ^{c,d}	1 (0-1) ^{c,d}	<0,001 ^b
Risco relativo de sedação (IC 95%) em comparação com o Grupo P		0,5 (0,14-1,78)	0,21 (0,7-0,66)	0,19 (0,06-0,56)	

Grupo P, grupo placebo; Grupo G400, 400 mg de gabapentina; Grupo G800, 800 mg de gabapentina; Grupo G1.200, 1.200 mg de gabapentina.

Frequência de sedação.

^a Teste do qui-quadrado $p < 0,001$.

Intensidade de sedação entre os quatro grupos

^b Teste exato de Fisher/teste de Kruskal Wallis $p < 0,001$.

^c $p < 0,002$ comparado com o Grupo P.

^d $p < 0,05$ comparado com o Grupo G400.

A prevenção de mioclonia relacionada ao etomidato é clinicamente importante. Etomidato é frequentemente usado por permitir a recuperação precoce e hemodinâmica estável em intervenções que requerem anestesia de curto prazo, como a cardioversão eletiva.⁷ Na ausência de agentes bloqueadores neuromusculares quando usado para a indução, mioclonia é observada em 50-80% dos pacientes sem medicação prévia, enquanto a incidência relatada é de 20-45% quando usado para sedação de pacientes.^{1,9} Os casos relatados são em sua maioria eventos mioclônicos leves de curta duração ou tremores. No entanto, alguns pacientes apresentam eventos mioclônicos caracterizados como graves, descritos como rigidez generalizada e rigidez com duração de vários minutos. Além disso, durante a mioclonia os eletrodos do ECG são deslocados e quedas da saturação de oxigênio são frequentemente registradas na oximetria de pulso. Nessa situação, deve-se notar que os eventos mioclônicos podem ser grandes o suficiente para atrasar a avaliação do monitoramento e o sucesso da intervenção nos pacientes.³ Contudo, especialmente em intervenções de curta duração, a medicação prescrita para prevenir a mioclonia associada ao etomidato não deve atrapalhar a hemodinâmica positiva e as propriedades de recuperação precoce do etomidato.² Em nosso estudo, com as doses usadas de gabapentina nenhum efeito na respiração ou na consciência após a intervenção era esperado; portanto, neste estudo não mantivemos registro do período pós-operatório.

Em nosso estudo, semelhantemente a estudos anteriores, atividade mioclônica foi observada em 76% dos pacientes do grupo placebo. Sabe-se que em mais da metade dos casos a mioclonia devida ao etomidato inicia após o primeiro minuto,¹ então o período de observação neste estudo foi fixada em dois minutos. Para denotar a diferença entre os movimentos de retração de mão-braço devido à dor durante a injeção de etomidato e à mioclonia, os movimentos durante a administração intravenosa de etomidato foram considerados como dor causada pela injeção, enquanto os movimentos no segundo minuto após o término total da injeção foram considerados como mioclonia. Estudos anteriores relataram que a injeção lenta, com um efeito

semelhante à dose preparatória de etomidato, reduziu a incidência de mioclonia.¹ Neste estudo, etomidato foi injetado por 10s. Acreditamos que isso nos permitiu captar a taxa real de mioclonia.

O mecanismo neurológico da atividade mioclônica após etomidato não está claro e uma das possibilidades é que pode ser uma forma de atividade convulsiva. Outra teoria é que a sua causa inicial pode ser devida a diferenças no fluxo sanguíneo cerebral local ou nas afinidades assíncronas no CNS do receptor de etomidato, juntamente com uma possível desinibição subcortical desenvolvida devido à supressão rápida da inibição cortical associada às doses anteriores e mais baixas que deprimem os circuitos excitatórios de vias inibitórias.^{1,10} A ruptura de neurônios GABA faz as vias relacionadas ao controle do músculo esquelético mais sensíveis às transmissões nervosas espontâneas, o que causa movimentos musculares mioclônicos.⁷ Choi et al.¹¹ mostraram que a medicação pré-anestésica com rocurônio bloqueou a transmissão da junção neuromuscular e definitivamente reduziu a mioclonia devida ao etomidato.

Estruturalmente como anticonvulsivante análogo do GABA, após seu uso para síndromes de dor neuropática, gabapentina começou a ser usada com sucesso para tratar a síndrome das pernas inquietas (SPI) na década de 1990.¹² A evidência experimental de estudos até o momento indica um papel de desinibição na patogênese da SPI em níveis supraespinhais.⁶ Em um estudo de eletroencefalograma (EEG) conduzido por Doenicke et al.,¹ atividade epilética não foi encontrada no EEG, pois a mioclonia associada ao etomidato, semelhante à SPI, está associada à desinibição subcortical e os autores relataram que a administração de etomidato em doses baixas reduziu a mioclonia, o que apoia a teoria de desinibição subcortical. Além disso, após a pré-medicação com benzodiazepinas e opiáceos, com efeitos limitantes conhecidos sobre as estruturas subcorticais, a redução da mioclonia associada ao etomidato corrobora a teoria de desinibição das estruturas subcorticais.^{1,4} Embora o mecanismo eficaz de gabapentina não seja totalmente conhecido, sabe-se que aumenta a liberação não sináptica de GABA e a síntese de estruturas gliais em todo o cérebro de uma forma dose-dependente. A ligação com alta afinidade

para as subunidades $\alpha\delta$ dos canais de cálcio dependentes de voltagem, a redução da liberação de neurotransmissores de monoamina, a inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem e o aumento da concentração de serotonina estão entre os outros efeitos comprovados da gabapentina.¹³ Neste estudo, enquanto a incidência de mioclonia no grupo P foi de 76%, essa incidência caiu para 28% e 32% nos grupos G800 e G1.200, respectivamente. Nos grupos, a incidência total de mioclonia moderada e grave foi de 48% no Grupo P, 24% no Grupo G400 e 20% nos grupos G800 e G1.200. Após a pré-medicação com gabapentina, a redução da gravidade e da frequência de mioclonia devido ao etomidato apoia claramente a redução da desinibição subcortical, pois a gabapentina, similar aos opiáceos e benzodiazepínicos, aumenta a inibição de GABA em todo o cérebro, incluindo as estruturas subcorticais.

Gabapentina é um medicamento com baixa incidência de efeitos colaterais e pouca interação com outros medicamentos que sejam bem tolerados. A mioclonia não epiléptica focal e multifocal está entre os efeitos colaterais do tratamento em longo prazo com gabapentina e pregabalina, tais como epilepsia, dor neuropática e síndrome das pernas inquietas, embora a incidência seja menor do que a de outros anticonvulsivantes.¹³ Recentemente, estudos de caso ou de pequenas séries de pacientes relataram mioclonia relacionada ao uso de gabapentina (GBP). Em estudos de caso disponíveis, há relatos frequentes de quadro clínico de mioclonia alguns dias após o aumento da dose de gabapentina a partir de dose estável em casos com história neurológica grave e/ou doença sistêmica e administração de politerapia, os quais se resolvem rapidamente dentro de dias após a descontinuação. Em estudos de pré-venda com 1.486 pacientes em uso de gabapentina para epilepsia, a taxa relatada de mioclonia foi de 0,1%.¹⁴ Asconap et al., ao contrário, relataram que a taxa de mioclonia foi de 12,5% em 104 pacientes que recebiam tratamento com gabapentina. Essa alta incidência pode ser parcialmente explicada pelo questionamento específico de situações mioclônicas. Na população de pacientes, a insuficiência renal em fase terminal que interfere com os medicamentos de excreção renal, a encefalopatia estática crônica, o retardo mental ou o dano cerebral difuso podem ser fatores de risco para mioclonia devido à gabapentina. Essa relação é conhecida a partir do desenvolvimento de coreoatetose e outros distúrbios do movimento durante o uso de gabapentina e outros medicamentos antiepiléticos. O papel de outros possíveis fatores de risco, como politerapia e crises refratárias, ainda não foi esclarecido.¹⁴ O mecanismo antiepilético eficaz de gabapentina, semelhante ao seu mecanismo de indução de mioclonia, não está totalmente compreendido. Acredita-se que a mioclonia associada à gabapentina seja formada no sistema neurotransmissor serotoninérgico associado à mioclonia.¹⁵ Além disso, um efeito antimioclônico dependente da dose de gabapentina foi descoberto em modelos animais pós-hipóxicos.¹⁶ Para compreender melhor a relação entre gabapentina e mioclonia, são necessários estudos mais avançados da patofisiologia da mioclonia e do mecanismo eficaz de gabapentina.

No período perioperatório, os efeitos colaterais mais comumente relatados da administração de gabapentina em dose única ou em curto prazo são tonturas (16%), sedação

(23%), náusea/ânsia/vômito (19-25%), sonolência, retenção urinária e tontura.⁶ Estudos da administração de gabapentina no pré-operatório para avaliar a presença de um efeito sedativo no período pré-operatório apresentam resultados mistos. Na literatura, para uma variedade de tipos de cirurgia, 600 ou 1.200 mg de gabapentina no período perioperatório 1-2 h após a administração em número limitado de estudos que avaliam o nível de sedação,¹⁷⁻²⁰ enquanto alguns não relatam diferença estatística no nível de sedação entre os grupos placebo e gabapentina. Clarke et al.,²¹ em um estudo que avaliou o efeito de gabapentina (1.200 mg) 2 h antes da operação sobre os níveis de alta ansiedade, relataram um nível de sedação significativo no grupo gabapentina em comparação com o grupo placebo. Além disso, relatou-se que pregabalina, um análogo estrutural da gabapentina, aumenta a sedação de modo dose-dependente no período pré-operatório.^{22,23} Neste estudo, no período de duas horas antes da operação, semelhante a estudos anteriores,¹⁷⁻²¹ efeitos colaterais associados à gabapentina, tais como náusea e vômito, tontura, vertigem, sonolência, edema periférico e dor de cabeça ou os distúrbios visuais, não foram observados. Comparando a frequência e a intensidade da sedação nos grupos no pré-operatório, uma frequência e intensidade definidas de sedação foram identificadas no Grupo G800 e Grupo G1.200 em comparação com o Grupo placebo G400 ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,04$, $p=0,021$ respectivamente). Os resultados deste estudo são semelhantes aos de Clarke et al.,²¹ nos quais o aumento da dose aumenta os níveis de sedação.

Em nosso estudo, a principal limitação é que o grupo de pacientes era mais jovem e mais saudável do que o grupo de pacientes nos quais etomidato é administrado com mais frequência na prática clínica. Generalizações não devem ser feitas a partir deste estudo para pacientes de alto risco e/ou geriátricos que usam antidepressivos, medicamentos hipnóticos ou anti-hipertensivos, incluindo gabapentina, que podem apresentar aumento da sensibilidade à medicação. Para pesquisas semelhantes futuras, estudos mais avançados são necessários para identificar a dose ideal para esses tipos de pacientes e possíveis efeitos colaterais. No período anterior à cirurgia, as preocupações relacionadas com a anestesia e a cirurgia são conhecidas por causar ansiedade em 60-80% dos pacientes.^{24,25} O estresse e a ansiedade são amplamente reconhecidos por retardar o esvaziamento gástrico.²⁶ Como se acredita que a absorção de medicamentos administrados oralmente e os valores de pico da concentração plasmática são afetados pela ansiedade,²⁷ outra limitação no nosso estudo foi que a padronização dos níveis basais de ansiedade dos pacientes e os níveis séricos de gabapentina não foram examinados.

Em conclusão, neste estudo, a administração oral de 800 mg e 1.200 mg de gabapentina duas horas antes da operação reduziu a frequência e a gravidade dos movimentos mioclônicos durante a indução da anestesia com etomidato e aumentou o nível de sedação antes da operação. Concluímos que a dose eficaz mais baixa de gabapentina, 800 mg, deve ser considerada para evitar mioclonia associada ao etomidato. Contudo, as propriedades sedativas de gabapentina e a possibilidade de retardar a recuperação no pós-operatório em casos de cirurgia ambulatorial eletiva devem ser consideradas.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Doenicke AW, Roizen MF, Kugler J, et al. Reducing myoclonus after etomidate. *Anesthesiology*. 1999;90:113–9.
2. Guler A, Satilmis T, Akinci SB, et al. Magnesium sulfate pretreatment reduces myoclonus after etomidate. *Anesth Analg*. 2005;101:705–9.
3. Aissaoui Y, Belyamani L, El Wali A, et al. Prevention of myoclonus after etomidate using a priming dose. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2006;25:1041–5.
4. Yang J, Uchida I. Mechanisms of etomidate potentiation of GABAA receptor-gated currents in cultured postnatal hippocampal neurons. *Neuroscience*. 1996;73:69.
5. 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.
6. Rye DB, Trotti LM. Restless legs syndrome and periodic leg movements of sleep. *Neurol Clin*. 2012;30:1137–66.
7. Huter L, Schreiber T, Gugel M, et al. Low-dose intravenous midazolam reduces etomidate-induced myoclonus: a prospective, randomized study in patients undergoing elective cardioversion. *Anesth Analg*. 2007;105:1298–302.
8. Hueter L, Schwarzkopf K, Simon M, et al. Pretreatment with sufentanil reduces myoclonus after etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:482–4.
9. Hullander RM, Leivers D, Wingler K. A comparison of propofol and etomidate for cardioversion. *Anesth Analg*. 1993;77:690–4.
10. Reddy RV, Moorthy SS, Dierdorf SF, et al. Excitatory effects and electroencephalographic correlation of etomidate, thiopental, methohexital and propofol. *Anesth Analg*. 1993;77:1008–11.
11. Choi JM, Choi IC, Jeong YB, et al. Pretreatment of rocuronium reduced the frequency and severity of etomidate induced myoclonus. *J Clin Anesth*. 2008;20:601–4.
12. Happe S, Klösch G, Saletu B, et al. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. *Neurology*. 2001;57:1717–9.
13. Rose MS, Kam PC. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia*. 2002;57:451–62.
14. Asconapé J, Diedrich A, Dellabadia J. Myoclonus associated with the use of gabapentin. *Epilepsia*. 2000;41:479–81.
15. Reeves AL, So EL, Sharbrough FW, et al. Movement disorders associated with the use of gabapentin. *Epilepsia*. 1996;37:988–90.
16. Kanthasamy AG, Vu TQ, Yun RJ, et al. Antimyoclonic effect of gabapentin in a posthypoxic animal model of myoclonus. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;297:219–24.
17. Menigaux C, Adam F, Gulgnard B, et al. Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. *Anesth Analg*. 2005;100:1394–9.
18. Adam F, Bordenave L, Sessler DI, et al. Effects of a single 1200-mg preoperative dose of gabapentin on anxiety and memory. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012;31:223–7.
19. Tirault M, Foucan L, Debaene B, et al. Gabapentin premedication: assessment of preoperative anxiolysis and postoperative patient satisfaction. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2010;61:203–9.
20. Yoon JS, Jeon HJ, Cho SS, et al. Effect of pretreatment with gabapentin on withdrawal movement associated with intravenous rocuronium injection. *Korean J Anesthesiol*. 2011;61:367–71.
21. Clarke H, Kirkham KR, Orser BA, et al. Gabapentin reduces preoperative anxiety and pain catastrophizing in highly anxious patients prior to major surgery: a blinded randomized placebo-controlled trial. *Can J Anaesth*. 2013;60:432–43.
22. Nutt D, Mandel F, Baldinetti F. Early onset anxiolytic efficacy after a single dose of pregabalin: double-blind, placebo- and active-comparator controlled evaluation using a dental anxiety model. *J Psychopharmacol*. 2009;23:867–73.
23. White PF, Tufanogullari B, Taylor J, et al. The effects of pregabalin on preoperative anxiety and sedation levels: a dose-ranging study. *Anesth Analg*. 2009;108:1140–5.
24. El Bakry AEA, Hatim M. The effect of gabapentin premedication on pain and anxiety during cataract surgery under peribulbar block. *Egypt J Anaesth*. 2012;28:43–7.
25. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, et al. Risk factors for postoperative anxiety in adults. *Anaesthesia*. 2001;56:720–8.
26. Kallar SK, Everett LL. Potential risks and preventive measures for pulmonary aspiration: new concepts preoperative fasting guidelines. *Anesth Analg*. 1993;77:171–82.
27. Heading RC, Nimmo J, Prescott LF, et al. The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying. *Br J Pharmacol*. 1973;47:415–21.