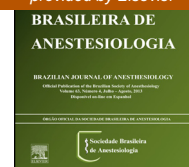




REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Metoclopramida e ondansetrona alteram o bloqueio neuromuscular induzido por mivacúrio? – um estudo randomizado

Mehmet Tercan^a, Esra Mercanoglu Efe^{a,*}, Gurkan Turker^a, Fatma Nur Kaya^a, Belgin Yavascaoglu^a, Yesim Ozarda^b e Elif Basagan Mogol^a

^a Departamento de Anestesia e Reanimação, Faculdade de Medicina, Uludag University, Bursa, Turquia

^b Departamento de Bioquímica, Faculdade de Medicina, Uludag University, Bursa, Turquia

Recebido em 27 de janeiro de 2013; aceito em 1 de abril de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Mivacúrio;
Metoclopramida;
Ondansetrona;
Neuromuscular;
Bloqueio;
Anestesia

Resumo

Experiência: Objetivamos investigar os efeitos de metoclopramida e ondansetrona no bloqueio neuromuscular por mivacúrio.

Métodos: Foram incluídos no estudo 75 pacientes ASA I-II, com idades entre 18 e 65 anos e agendados para cirurgia eletiva necessitando de intubação traqueal. Os pacientes receberam metoclopramida 10 mg, ondansetrona 4 mg ou salina normal 5 mL; grupo M, grupo O e grupo SN (n = 25) respectivamente. Antes da anestesia, os medicamentos em estudo foram administrados em um volume de 5 mL. O nível de colinesterase plasmática foram obtidos antes e 5 minutos depois da administração dos medicamentos em estudo e 5 minutos depois da administração de mivacúrio. Os tempos até o início e os níveis T25, T75, T25-75 e T90 foram comparados entre si, tendo sido investigadas as diferenças entre cada paciente. Depois de registrar T90, o estudo foi terminado, tendo início a cirurgia.

Resultados: O tempo até o início foi significativamente mais breve no Grupo M versus os outros dois grupos. O tempo até o início no Grupo O foi significativamente mais breve versus grupo SN. No grupo M, T25, T75, T90 e os índices de recuperação foram significativamente maiores versus Grupo NS (p < 0,001). No Grupo O, T25 e T75 foram maiores versus Grupo NS (p < 0,01 e p < 0,05, respectivamente). No Grupo M, T75, T90 e índices de retorno da anestesia foram significativamente maiores versus Grupo O (p < 0,001, p < 0,01, p < 0,001, respectivamente). Nos Grupos M e O, os níveis plasmáticos de colinesterase diminuíram significativamente (p < 0,001). Depois da administração dos medicamentos em estudo e de mivacúrio. Houve também redução na colinesterase plasmática no Grupo NS 5 minutos após a administração de mivacúrio (p < 0,001).

Conclusão: Consideramos que ondansetrona seja agente mais confiável do que metoclopramida, quando utilizada com mivacúrio.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

DOI do artigo original: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjane.2013.04.008>

* Autor para correspondência.

E-mail: basagan@uludag.edu.tr, esramercan76@yahoo.com (E.M. Efe).

Introdução

Cloreto de mivacúrio é um agente neuromuscular não despolarizante de ação breve e rapidamente hidrolisado pela colinesterase plasmática (pCHE). Medicamentos que inibem a pCHE prolongam o bloqueio neuromuscular pelo mivacúrio.^{1,2} Um retardo na recuperação do bloqueio neuromuscular pode comprometer o esforço respiratório e a integridade das vias aéreas durante o retorno da anestesia. Metoclopramida, que acelera o esvaziamento gástrico e diminui o refluxo gastroesofágico, é medicamento de uso comum para prevenção de náusea e vômito no período pós-operatório imediato.³⁻⁶ Metoclopramida inibe a pCHE⁷ e a administração desse agente antes de mivacúrio pode prolongar o tempo de recuperação em 30%, provavelmente por causa do aumento da biodisponibilidade causado pela diminuição da eliminação plasmática de mivacúrio.^{8,9} Ondansetrona, um antagonista dos receptores do tipo 3 da serotonina, também é usada na prevenção de náusea e vômito.¹⁰ O receptor do tipo 3 da serotonina se localiza tanto no sistema nervoso periférico como no sistema nervoso central. Ondansetrona também pode afetar o bloqueio neuromuscular, possivelmente pela inibição da liberação de Ach para a junção neuromuscular.¹¹⁻¹⁴ Neste estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, objetivamos investigar os efeitos de metoclopramida e ondansetrona no bloqueio neuromuscular por mivacúrio.

Materiais e métodos

Em seguida à aprovação da Comissão de Ética do Hospital e já de posse do consentimento informado por escrito, foram incluídos no estudo 75 pacientes ASA I-II entre 18 e 65 anos e agendados para cirurgia eletiva com necessidade de intubação traqueal. Foram rejeitados pacientes com doenças neuromusculares, hepáticas e renais, ou sob medicação sabidamente capaz de afetar a NT, com histórico de intubação difícil, desnutrição, abuso de álcool, perturbações eletrolíticas ou IPC > 35. Os pacientes foram randomicamente designados para um dos três grupos a seguir, para receber metoclopramida, ondansetrona ou salina normal: grupo M (n = 25), grupo O (n = 25) e grupo SN (n = 25).

Na sala operatória, os pacientes foram monitorados por ECG com derivação D_{II}, oximetria de pulso e pressão arterial não invasiva por Datex-Ohmeda Cardiocap™/5 (GE, Finlândia). Foi inserida uma linha intravenosa periférica com cateter #20; em seguida, foi iniciada a infusão com NaCl 0,9.

Metoclopramida 10 mg, ondansetrona 4 mg ou salina normal foram administrados em um volume de 5 mL, cinco minutos antes da indução da anestesia. Os medicamentos em estudo foram preparados por outro médico; assim, todos os medicamentos foram administrados por metodologia cega. Foram obtidas amostras de sangue para medir o nível de atividade da colinesterase plasmática antes e cinco minutos depois da administração dos medicamentos em estudo e cinco minutos depois da administração de mivacúrio. Durante duas horas, essas amostras foram enviadas ao laboratório para centrifugação em tubos contendo

gel a 5.000 rpm durante cinco minutos. Inserimos 1 ml do soro obtido no Eppendorf. Essas amostras foram ordenadamente rotuladas -1, 2, 3- e mantidas à temperatura de -20°C no laboratório de bioquímica. Os níveis plasmáticos de colinesterase foram medidos por colorimetria com Vitros 250 Chemistry System (Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson Co.). Consideramos 4-12 U.mL⁻¹ como nível de referência para a colinesterase plasmática.

A anestesia foi induzida com 2 µg.kg⁻¹ de fentanil e 2,5 mg.kg⁻¹ de propofol e o paciente foi manualmente ventilado por máscara com oxigênio a 100% até a intubação. Durante esse tempo, usamos TOF-Watch® SX (Organon, Irlanda) e estimulamos o nervo ulnar do braço não canulado com sequência supramáxima (50 mA) de quatro estímulos no modo 1 Hz para obtenção de um nível de controle de 100% (EMAX).

Depois de obtido um nível de controle do bloqueio neuromuscular, administramos 0,2 mg.kg⁻¹ de mivacúrio e o paciente foi intubado. A anestesia foi mantida por sevoflurano MAC 1 em uma mistura em partes iguais de O₂/N₂O durante a operação e o paciente foi ventilado para manutenção da normocapnia. A temperatura da pele do antebraço foi mantida acima de 32°C.

O tempo transcorrido desde a injeção de mivacúrio até a obtenção de um bloqueio neuromuscular de 100% foi registrado como "tempo até o início do bloqueio". Para a avaliação da transmissão neuromuscular, usamos impulso TOF com corrente de saída de 50 mA a intervalos de cinco minutos nos primeiros 10 minutos; transcorridos esses 10 minutos, passamos para a frequência de uma vez por minuto. Durante o estudo, registramos T₂₅, T₇₅, T₂₅₋₇₅ e T₉₀. Os níveis do tempo até o início do bloqueio, T₂₅, T₇₅, T₂₅₋₇₅ e T₉₀, foram comparados entre si e foram investigadas as diferenças entre pacientes. Depois do registro de T₉₀, o estudo foi encerrado e teve início a cirurgia.

Nos 1°, 3°, 5°, 10°, 20° e 30° minutos após a intubação, registramos pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), ETCO₂ e SPO₂. Planejamos administrar 0,5 µg.kg⁻¹ IV de fentanil e 10 mg IV de efedrina quando ocorresse aumento ou redução de 20% na PAM, respectivamente.

Os dados foram estatisticamente analisados com o programa SPSS versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Aplicamos o teste de Kruskal-Wallis para avaliar as diferenças entre os três grupos com respeito às variáveis não paramétricas. Se os achados revelassem diferenças significativas, aplicávamos o teste U de Mann-Whitney para analisar as diferenças entre grupos pareados. Os dados não paramétricos nominais foram analisados pelo teste do qui-quadrado e pelo teste exato de Fisher. Os dados foram apresentados na forma de média ± DP, mediana (variação) e número de pacientes (percentual) por categoria. Consideramos como indicativos de significância estatística valores p < 0,05.

Resultados

Os três grupos em estudo não diferiam significativamente em gênero, ASA, idade, peso, altura e IMC (p > 0,05) (tabela 1).

Tabela 1 Dados demográficos (número, média \pm desvio padrão ou número)

	Grupo M	Grupo O	Grupo SN
	n = 25	n = 25	n = 25
Gênero (M/F)	4/21	5/20	4/21
ASA (I/II)	18/7	20/5	22/3
Idade (anos)	44,24 \pm 10,38	33,52 \pm 10,57	41,32 \pm 12,24
Peso (kg)	66,16 \pm 9,46	68,08 \pm 9,61	65,48 \pm 8,52
Altura (cm)	163,84 \pm 5,41	166,36 \pm 7,33	162,92 \pm 5,6
1IMC	24,60 \pm 2,96	24,50 \pm 2,00	24,60 \pm 2,36

ASA, American Society of Anesthesiologists; F, feminino; IMC, índice de massa corporal; M, masculino; M, metoclopramida; O, ondansetrona; SN, salina normal.

Tabela 2 EMAX e tempo até o início da ação (média \pm desvio padrão)

	EMAX	Tempo até o início (seg)
Grupo M	99,6 \pm 0,48	138,8 \pm 5,82 ^a
Grupo O	99,4 \pm 0,50	162,0 \pm 9,89 ^b
Grupo SF	99,3 \pm 0,47	168,8 \pm 7,67

M, metoclopramida; O, ondansetrona; SN, salina normal.

^a $p < 0,001$ em comparação com o grupo O e com o grupo SN.

^b $p < 0,05$ em comparação com o grupo SN.

Não foram observadas diferenças nos parâmetros hemodinâmicos entre os grupos. O tempo até o início do bloqueio foi significativamente menor no grupo M, em comparação com os dois outros grupos. O tempo até o início do bloqueio no grupo O foi significativamente menor do que no grupo SN. Não foi observada diferença significativa nos valores de EMAX ($p > 0,05$) (tabela 2).

No Grupo M, T₂₅, T₇₅, T₉₀ e índices de recuperação foram significativamente maiores do que no SN ($p < 0,001$). No grupo O, T₂₅ e T₇₅ foram maiores do que no SN ($p < 0,01$ e $p < 0,05$, respectivamente). No Grupo M, T₇₅, T₉₀ e índices de retorno da anestesia foram significativamente maiores do que no Grupo O ($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, respectivamente) (tabela 3).

Embora os níveis de colinesterase plasmática estivessem todos na faixa normal, encontramos diferenças significativas nos grupos (tabela 4). Nos Grupos M e O, os níveis de colinesterase plasmática diminuíram significativamente ($p < 0,001$) depois da administração dos medicamentos em estudo e de mivacúrio. No Grupo SN, observamos que o nível

Tabela 4 Níveis de colinesterase plasmática (med \pm DP)

	PC1	PC2	PC3
Grupo M	6,502 \pm 0,922	5,674 \pm 0,817 ^a	5,033 \pm 0,790 ^a
Grupo O	6,124 \pm 1,418	5,634 \pm 1,387 ^a	4,884 \pm 1,203 ^a
Grupo SN	5,895 \pm 1,204	5,894 \pm 1,204	4,998 \pm 1,190 ^a

M, metoclopramida; O, ondansetrona; PC1, nível de colinesterase plasmática na primeira amostra de sangue; PC2, nível de colinesterase plasmática cinco minutos depois da administração do medicamento em estudo; PC3, nível de colinesterase plasmática cinco minutos depois da administração de mivacúrio; SN, salina normal.

^a $p < 0,001$ para avaliação no grupo.

de colinesterase plasmática sofreu redução cinco minutos depois da administração de mivacúrio ($p < 0,001$).

Discussão

Metoclopramida e ondansetrona são comumente administradas para a prevenção de náusea e vômito, mas suas possíveis interações com mivacúrio ainda não foram completamente elucidadas. Metoclopramida prolonga a ação da succinilcolina, o que sugere possível depressão da atividade de pCHE¹⁵⁻¹⁷ e, de fato, ficou demonstrado que aquele agente prolonga o efeito de mivacúrio.⁸ Ondansetrona, um antagonista de 5-HT₃, pode causar aumento da sensibilidade ao bloqueio neuromuscular competitivo induzido por miorrelaxantes não despolarizantes, mediante a redução da liberação de Ach.¹⁴

Verificamos que, em comparação com ondansetrona e salina, metoclopramida reduziu significativamente o tempo até o início do bloqueio por mivacúrio; ondansetrona reduziu o tempo até o início do bloqueio, mas não tão expressivamente. Metoclopramida também reduziu mais expressivamente a transmissão neuromuscular *versus* ondansetrona, mas em seguida à administração de mivacúrio não foi observada diferença entre os dois agentes em seus efeitos sobre pCHE.

Motamed et al.¹⁶ estudaram o efeito de metoclopramida 10 e 20 mg no bloqueio neuromuscular induzido por mivacúrio. Metoclopramida 10 ou 20 mg antes de uma dose de intubação de mivacúrio acelerou o início do bloqueio máximo em 30% e prolongou o tempo de recuperação em pelo menos 50%. O tempo até 25% de recuperação foi significativamente maior nos dois grupos de metoclopramida vs. salina. Motamed et al. detectaram uma redução

Tabela 3 T₂₅, T₇₅, T₉₀ e índices de recuperação (minutos) (média \pm desvio padrão)

	T ₂₅	T ₇₅	T ₉₀	Índice de recuperação
Grupo M	20,92 \pm 1,70 ^a	27,92 \pm 1,75 ^{a,b}	33,40 \pm 1,77 ^{a,c}	7,00 \pm 0,70 ^{a,b}
Grupo O	19,80 \pm 2,12 ^d	25,04 \pm 2,38 ^e	30,44 \pm 2,88	5,48 \pm 0,87
Grupo SN	17,56 \pm 2,45	23,12 \pm 2,83	29,72 \pm 3,03	5,24 \pm 0,87

^a $p < 0,001$; em comparação com o Grupo SN.

^b $p < 0,001$; em comparação com o Grupo O.

^c $p < 0,01$; em comparação com o Grupo O.

^d $p < 0,01$; em comparação com o Grupo SN.

^e $p < 0,05$; em comparação com o Grupo SN.

leve, mas significativa, na atividade de colinesterase dois minutos após a administração de metoclopramida 20 mg. Em nosso estudo, a administração de apenas 10 mg de metoclopramida diminuiu significativamente a atividade da pCHE.

Em seu estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de 45 pacientes, El Ayass e Hendrickx observaram uma redução da infusão de mivacúrio e retardo na recuperação neuromuscular depois da administração de metoclopramida 10 ou 20 mg.¹⁸ Não houve mudança significativa no tempo até a recuperação nos níveis de 25%, 50%, 75% e 90% com metoclopramida 20 mg; ocorreu aumento apenas nos níveis de 75% e 90% no tempo até a recuperação com 10 mg, em comparação com salina. Obtivemos resultados similares em nosso estudo; metoclopramida 10 mg prolongou o tempo até a recuperação e os índices em 25%, 75% e 90% e diminuiu o nível de pCHE significativamente.

Skinner et al.⁸ investigaram a influência de metoclopramida 15 mg.kg⁻¹ na pCHE e a duração de ação de mivacúrio em um estudo randomizado duplo-cego que envolveu 30 pacientes. O tempo até o início do bloqueio e o índice de recuperação não foram afetados, mas foi observada redução da atividade da pCHE no momento de bloqueio máximo, tanto com metoclopramida como com salina. No grupo de metoclopramida, foi registrado aumento no tempo até a recuperação de T₁ para 25%, 75% e 90%.

Em seu estudo de 30 pacientes, Lien et al.¹⁴ observaram que ondansetrona 8 e 16 mg não afetaram o bloqueio neuromuscular induzido por atracúrio; assim, ondansetrona pode ser preferível como agente antiemético, quando administrada com outros agentes miorrelaxantes que não o mivacúrio. Observamos que ondansetrona 4 mg não afetou o bloqueio neuromuscular induzido por mivacúrio.

Mivacúrio é hidrolisado pela pCHE, uma enzima cuja atividade sabidamente é afetada por idade, gênero, grupo étnico e algumas situações fisiológicas e patológicas. Lepage et al.¹⁹ estudaram fatores que afetam as variações biológicas na pCHE total em 3.372 indivíduos aparentemente saudáveis com mais de 4 anos. Esses autores concluíram que fatores genéticos, estado hormonal, idade e algumas medicações e, especialmente em homens, IMC, afetavam pCHE. Em nosso estudo, excluímos pacientes com mais de 65 anos e com IMC > 35. No estudo, foi importante demonstrar que, de fato, a atividade da pCHE se situava na faixa normal, porque baixas atividades da pCHE causam prolongamento do bloqueio neuromuscular induzido por mivacúrio.^{20,21} Após a administração de metoclopramida e ondansetrona, os níveis enzimáticos diminuíram em taxas diferentes. Depois da administração de mivacúrio, os níveis enzimáticos diminuíram significativamente em todos os grupos, mas permaneceram na faixa normal, sem diferença significativa entre grupos.

Considerando que metoclopramida 10 mg prolongou o bloqueio neuromuscular induzido por mivacúrio, acreditamos que a função neuromuscular deva ser monitorada durante a cirurgia, para que sejam evitadas as complicações de uma dose excessiva. Considerando também que ondansetrona não prolongou T₉₀ ou os índices de recuperação e que afetou menos expressivamente outros parâmetros do bloqueio neuromuscular *versus* metoclopramida,

acreditamos que esse seja um agente mais confiável do que metoclopramida, quando usado com mivacúrio.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, et al. The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U): a short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug. *Anesthesiology*. 1988;68:723–32.
2. Cook DR, Stiller RL, Weakly JN, et al. In vitro metabolism of mivacurium chloride (BWB1090U) and succinylcholine. *Anaesth Analg*. 1989;68:452–6.
3. Henzi I, Walder B, Tramer MR. Metaclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomised placebo-controlled studies. *Br J Anaesth*. 1999;83:761–7.
4. Perel MS, Moore C, Hersh T, et al. Metoclopramide therapy in patients with delayed gastric emptying: a randomised double blind study. *Dig Dis Sci*. 1979;24:662–6.
5. Wright RA, Clemente R, Wathen R. Diabetic gastroparesis: an abnormality of gastric emptying of solids. *Am J Med Sci*. 1985;289:240–3.
6. Brock-Utne JG, Dow TGB, Welman S, et al. The effect of metoclopramide on lower oesophageal tone in late pregnancy. *Anaesth Int Care*. 1978;6:26–9.
7. Kao YJ, Tellez J, Turner DR. Dose-dependent effect of metoclopramide on cholinesterases and suxamethonium metabolism. *Br J Anaesth*. 1990;65:220–4.
8. Skinner HJ, Girling KJ, Whitehurst A, Nathanson MH. Influence of metoclopramide on plasma cholinesterase and duration of action of mivacurium. *Br J Anaesth*. 1999;82:542–5.
9. Nijs N, Duvaldestin P, Slavov V, et al. Is the recovery profile of mivacurium independent of the rate of decay of its plasma concentration in patients with normal plasma cholinesterase activity? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42:1175–9.
10. Cubeddu LX, Hoffman IS, Fuenmayor NT, et al. Efficacy of ondansetron (GR 38032F) and the role of serotonin in cisplatin induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 1990;322:810–6.
11. Richardson BP, Engel G, Donarsch P, et al. Identification of serotonin M-receptor subtypes and their specific blockade by a new class of drugs. *Nature*. 1985;316:126–31.
12. Fozard JR. Neuronal 5-HT receptors in the periphery. *Neuropharmacology*. 1984;23:1473–86.
13. Kilpatrick GJ, Jones BJ, Tyers MB. Identification and distribution of 5-HT₃ receptors in the rat brain using radioligand binding. *Nature*. 1987;330:746–8.
14. Lien CA, Gadalla F, Kudlak TT, et al. The effect of ondansetron on atracurium-induced neuromuscular blockade. *J Clin Anesth*. 1993;5:399–403.
15. Kambam JR, Parris WCV, Franks JJ, et al. The inhibitory effect of metoclopramide on plasma cholinesterase activity. *Can J Anaesth*. 1988;5:476–8.
16. Motamed C, Kirov K, Combes X, et al. Effect of metoclopramide on mivacurium-induced neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:214–6.
17. Turner DR, Kao YJ, Bivona C. Neuromuscular block by succinylcholine following treatment with histamine type 2 antagonists or metoclopramide. *Br J Anaesth*. 1989;63:348–50.
18. El Ayass N, Hendrickx PH. Decreased mivacurium infusion rate and delayed neuromuscular recovery after metoclopramide: a

- randomized double blind placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22:197–201.
19. Lepage L, Schiele F, Guequen R, et al. Total cholinesterase in plasma: biological variations and references. *Clin Chem.* 1985;31:546–50.
 20. Maddineni VR, Mirakhur RK. Prolonged neuromuscular block following mivacurium. *Anesthesiology.* 1993;78:1181–4.
 21. Petersen RS, Bailey PL, Kalameghan R, et al. Prolonged neuromuscular block after mivacurium. *Anesth Analg.* 1993;76:194–6.