

# Efeitos da Administração Prévia de Metoclopramida, Droperidol ou Ondansetron sobre a Hemodinâmica e a Dose Hipnótica de Propofol \*

Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, TSA<sup>1</sup>, Nicolau Teixeira Filho, TSA<sup>2</sup>, Sérgio Galluf Pederneiras, TSA<sup>2</sup>,  
Maria Helena Zimmerman da Fonseca<sup>3</sup>

## RESUMO

Oliveira Filho GR, Teixeira Filho N, Pederneiras SG, Fonseca MHZ - Efeitos da Administração Prévia de Metoclopramida, Droperidol ou Ondansetron sobre a Hemodinâmica e a Dose Hipnótica de Propofol

**Justificativa e Objetivos** - A metoclopramida, o droperidol e o ondansetron são os antieméticos mais frequentemente utilizados para profilaxia e tratamento de náuseas e vômitos no período perioperatório. O objetivo deste estudo foi comparar os efeitos hemodinâmicos e a dose hipnótica de propofol, quando precedido pela administração de doses clínicas de metoclopramida, droperidol ou ondansetron.

**Método** - Foram incluídos 80 pacientes adultos de ambos os sexos, estado físico (ASA) I - III, que receberam medicação pré-anestésica com diazepam (0,1 - 0,15 mg.kg<sup>-1</sup>), divididos nos grupos: S - solução fisiológica, M - metoclopramida (0,2 mg.kg<sup>-1</sup>), D - droperidol (40 µg.kg<sup>-1</sup>) e O - ondansetron (0,1 mg.kg<sup>-1</sup>). As drogas foram injetadas cinco minutos antes da indução da anestesia. O propofol foi injetado a seguir, por bomba de infusão (300 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>). A dose administrada até a perda de resposta a comando verbal foi definida como dose hipnótica. A pressão arterial, a frequência e o ritmo cardíacos foram obtidos em: M0 - antes da administração da droga do estudo, M1 - cinco minutos após e M2 - após a perda de resposta ao comando verbal. O nível de sedação foi classificado em escala de 5 pontos e reações emocionais ou extrapiramidais foram anotadas.

**Resultados** - A dose hipnótica do propofol foi significativamente maior no Grupo S (1,58 ± 0,53 mg.kg<sup>-1</sup>). A dose de indução do Grupo D (0,86 ± 0,24 mg.kg<sup>-1</sup>) foi significativamente menor que nos Grupos M (1,14 ± 0,56 mg.kg<sup>-1</sup>) e O (1,26 ± 0,44 mg.kg<sup>-1</sup>), os quais não diferiram significativamente entre si. Não houve alterações significativas da frequência cardíaca, nem foram observadas disritmias. A pressão arterial média após a indução foi significativamente menor nos grupos M e O.

**Conclusões** - A administração prévia de metoclopramida, ondansetron ou droperidol diminui a dose hipnótica do propofol, podendo ocorrer diminuição da pressão arterial média em pacientes que recebam metoclopramida ou ondansetron.

UNITERMOS - ANTIEMÉTICOS: droperidol, metoclopramida, ondansetron; HIPNÓTICOS: propofol

## SUMMARY

Oliveira Filho GR, Teixeira Filho N, Pederneiras SG, Fonseca MHZ - Effects of Previous Administration of Metoclopramide, Droperidol or Ondansetron on Hemodynamics and Hypnotic Dose of Propofol

**Background and Objectives** - Metoclopramide, droperidol and ondansetron are the most popular antiemetic agents for the prophylaxis and treatment of perioperative nausea and vomiting. This study aimed at comparing propofol's hemodynamics effects and hypnotic dose after premedication with clinical doses of metoclopramide, droperidol or ondansetron.

**Methods** - Participated in this study 80 adult patients of both genders, physical status ASA I - III, premedicated with oral diazepam (0.1 - 0.15 mg.kg<sup>-1</sup>) who were divided into the following groups: Group S - isotonic saline, Group M - metoclopramide (0.2 mg.kg<sup>-1</sup>), Group D - droperidol (40 µg.kg<sup>-1</sup>) and Group O - ondansetron (0.1 mg.kg<sup>-1</sup>). Drugs were injected 5 minutes before anesthesia induction. Propofol was then injected through an infusion pump (300 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>). The dose administered until loss of response to verbal commands was defined as the hypnotic dose of propofol. Blood pressure, heart rate and heart rhythm were measured at: M0 - prior to drug administration; M1 - 5 minutes following M0; and M2 - immediately after loss of response to verbal command. Sedation was rated on a 5 point scale and emotional or extra pyramidal reactions were recorded.

**Results** - The hypnotic dose of propofol was significantly greater in Group S (1.58 ± 0.53 mg.kg<sup>-1</sup>). Induction dose in Group D (0.86 ± 0.24 mg.kg<sup>-1</sup>) was significantly lower than in Groups M and O (1.14 ± 0.56 and 1.26 ± 0.44 mg.kg<sup>-1</sup>, respectively), which were not significantly different among themselves [S > (M ≈ O) > D]. There were no significant differences in heart rate and disrhythmias were not observed. Mean blood pressure after induction was significantly lower in Groups M and O.

**Conclusions** - Previous administration of metoclopramide, droperidol or ondansetron significantly decreases the hypnotic dose of propofol. Decreases in mean blood pressure may occur in patients receiving previous metoclopramide or ondansetron.

KEY WORDS - ANTIEMETICS: droperidol, metoclopramide, ondansetron; HYPNOTICS: propofol

\* Estudo realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina e no Hospital Governador Celso Ramos - CET/SBA Intergado de Anestesiologia da SES-SC, Florianópolis, SC

1. Responsável pelo CET/SBA  
2. Instrutor do CET/SBA  
3. Ex-ME do CET/SBA

Apresentado em 05 de novembro de 1999  
Aceito para publicação em 29 de dezembro de 1999

Correspondência para Dr. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho  
Rua José Cândido Silva, 179/402  
88075-250 Florianópolis, SC  
E-mail: grof@th.com.br

© 2000, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

A metoclopramida e o droperidol diminuem as doses hipnóticas do tiopental e do propofol<sup>1-3</sup>. Não é conhecido o efeito do ondansetron sobre a dose hipnótica do propofol,

embora os antagonistas 5-HT<sub>3</sub> causem aumento do sono REM e diminuição da vigília, em animais<sup>4</sup>. Hipotensão arterial grave tem sido relacionada à administração de metoclopramida e ondansetron<sup>5</sup>.

O objetivo deste estudo foi investigar o efeito da administração de doses clínicas de metoclopramida, droperidol e ondansetron sobre a dose hipnótica e a estabilidade hemodinâmica, durante a indução de anestesia com propofol.

## MÉTODO

Com aprovação da Comissão de Ética Médica, foram estudados 80 pacientes adultos de ambos os sexos, estado físico (ASA) I - III, escalados para cirurgias eletivas sob anestesia geral. Após receberem medicação pré-anestésica com diazepam na dose de 0,1 a 0,15 mg.kg<sup>-1</sup>, por via oral, 60 a 90 minutos antes do início da anestesia, os pacientes foram divididos, por sorteio, nos grupos: S - solução fisiológica, M - metoclopramida (0,2 mg.kg<sup>-1</sup>), D - droperidol (40 µg.kg<sup>-1</sup>) e O - ondansetron (0,1 mg.kg<sup>-1</sup>). As soluções em estudo foram apresentadas em seringas de 10 ml não rotuladas e administradas em 30 segundos, por via venosa, cinco minutos antes da administração de propofol, que foi realizada por bomba de infusão, à velocidade de 300 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, até a perda da resposta ao comando verbal simples, a cada 10 segundos. A dose administrada até a perda da resposta ao comando verbal foi considerada *dose hipnótica*. A pressão arterial, por método oscilométrico, a frequência e o ritmo cardíacos, por traçado eletrocardiográfico, foram obtidos nos seguintes momentos: M0 - antes da administração da droga do estudo, M1 - cinco minutos após e M2 - imediatamente após a perda de resposta ao comando verbal. A sedação foi medida numa escala de cinco pontos (0 = alerta, 1 = sonolento, 2 = dormindo e acordando a estímulo verbal, 3 = dormindo e acordando à percussão da glabella e 4 = dormindo e não acordando a estímulos), nos momentos M0 e M1. Foram pesquisadas reações emocionais ou extrapiramidais.

A idade, o peso, a altura e a dose hipnótica de propofol foram comparadas, entre os grupos, por análise de variância unifatorial. A pressão arterial e a frequência cardíaca foram comparadas entre os grupos e os momentos de estudo por análise de variância bifatorial, para medidas repetidas, seguidas pelo teste *post hoc* de Tukey. Os escores de sedação foram comparados, entre os grupos, pelo teste de Kruskal-Wallis e, entre os momentos, pelo teste de Wilcoxon pareado. A distribuição dos pacientes por sexo foi comparada pelo teste do Qui-quadrado. O nível de significância aceito foi de 5%.

## RESULTADOS

Os grupos não diferiram quanto às características demográficas (Tabela I). O escore máximo de sedação foi 1 (sonolência) e ocorreu em 0%, 0%, 9,52% e 15,87% dos pacientes em M0 nos Grupos S, M, O e D, respectivamente. Após a administração da droga em estudo (M1), os percentuais foram 5%, 15%, 14,28% e 26,31% dos pacientes nos Grupos S, M, O e D, respectivamente (Figura 1). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os escores de sedação nas comparações inter e intragrupos. A dose hipnótica do propofol foi significativamente maior no Grupo S (1,58 ± 0,53 mg.kg<sup>-1</sup>) do que nos demais grupos, enquanto a dose do Grupo D (0,86 ± 0,24mg.kg<sup>-1</sup>) foi significativamente menor que nos Grupos M (1,14 ± 0,56 mg.kg<sup>-1</sup>) e O (1,26 ± 0,44 mg.kg<sup>-1</sup>), os quais não diferiram significativamente entre si (Figura 2). Assim, houve redução da dose hipnótica do propofol em 45% quando se empregou o droperidol, em 27% com a metoclopramida e em 20% com o ondansetron. Não houve alterações significativas da frequência cardíaca nem foram observadas disritmias (Figura 3). A pressão arterial média após a indução (M2) foi significativamente menor nos Grupos M e O (Figura 4). Não se observaram reações emocionais ou extrapiramidais em nenhum dos grupos estudados.

## DISCUSSÃO

Neste estudo, a administração prévia de metoclopramida, ondansetron ou droperidol diminuiu a dose hipnótica de propofol, definida como a dose em que os pacientes deixaram de responder ao comando verbal simples.

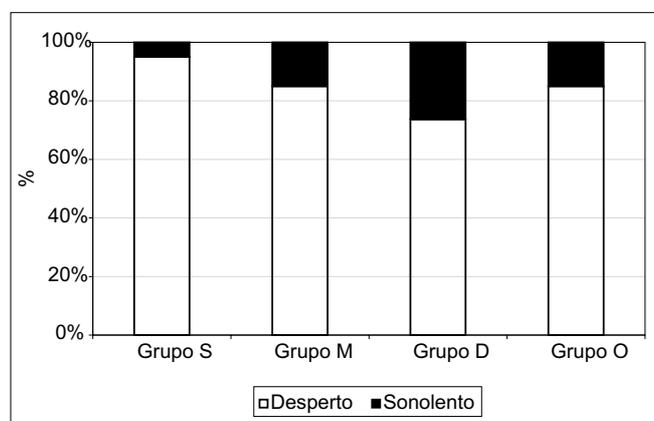


Figura 1 - Distribuição dos Pacientes segundo os Escores de Sedação Previamente à Administração do Propofol

Tabela I - Dados Demográficos - Média ± DP, exceto sexo

	Grupo S	Grupo M	Grupo D	Grupo O
Idade (anos)	36,94 ± 11,90	42,40 ± 14,17	42,10 ± 15,03	39,95 ± 15,09
Sexo (M/F)	8/12	12/8	12/9	10/9
Peso (kg)	62,68 ± 10,64	66,13 ± 13,49	69,31 ± 15,90	68,42 ± 12,43
Altura (m)	1,61 ± 0,11	1,65 ± 0,12	1,66 ± 0,12	1,65 ± 0,11

EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO PRÉVIA DE METOCLOPRAMIDA, DROPERIDOL OU ONDANSETRON SOBRE A HEMODINÂMICA E A DOSE HIPNÓTICA DE PROPOFOL

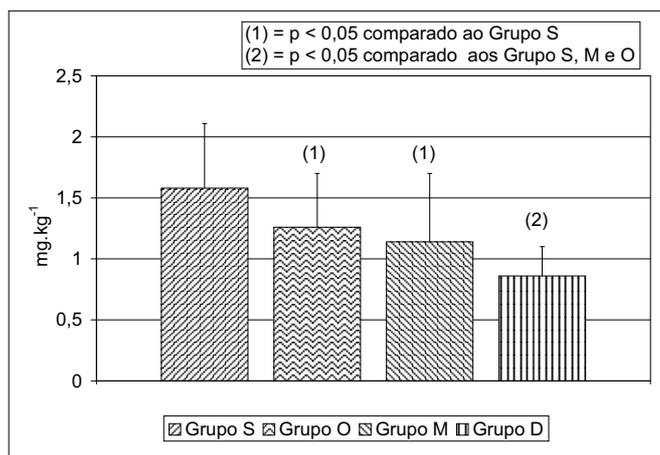


Figura 2 - Doses de Indução de Propofol (Média ± DP)

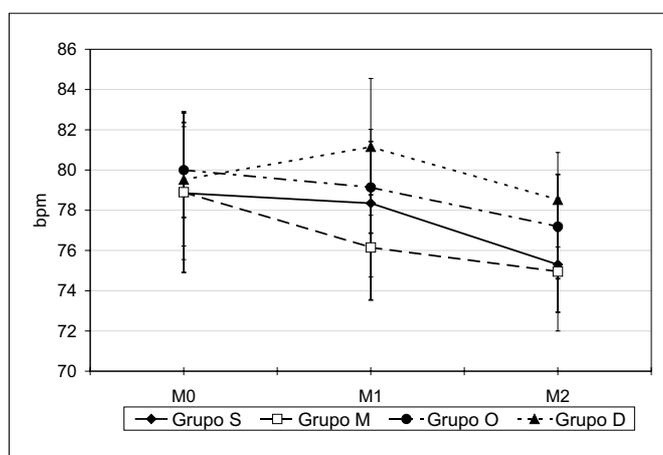


Figura 3 - Freqüência Cardíaca (Média ± Erro Padrão)

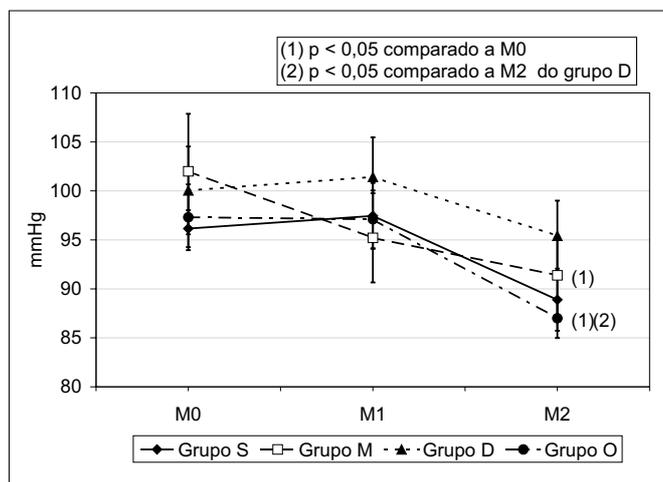


Figura 4 - Pressão Arterial Média (Média ± Erro Padrão)

Os pacientes receberam medicação pré-anestésica com diazepam que, quando administrado por via oral, não altera a dose de indução do propofol<sup>6,7</sup>. Embora seu efeito sedativo

possa ser potencializado pelos antieméticos utilizados, isto não parece haver ocorrido, já que os escores de sedação após a administração dos antieméticos não foram diferentes dos obtidos após a administração de solução fisiológica.

A dose hipnótica foi determinada por infusão contínua de propofol, até perda da resposta a comando verbal simples. Foi demonstrado que a dose em que os pacientes deixam de obedecer a comandos verbais é menor do que a que abole o reflexo palpebral<sup>8,9</sup>. Como existe um intervalo de tempo entre a entrada do propofol na circulação e sua chegada na biofase, é inevitável que a administração por infusão contínua superestime a dose de indução além do que, quanto maior a velocidade de administração, maior a quantidade da droga que entrará na circulação neste intervalo (tempo de transporte). Isto pode explicar a discrepância entre as doses hipnóticas do propofol encontradas nos grupos placebo e metoclopramida deste estudo ( $1,58 \pm 0,53$  e  $1,14 \pm 0,56$  mg.kg<sup>-1</sup>, respectivamente) e as encontradas em outro<sup>2</sup>, que comparou as doses hipnóticas de propofol após administração de placebo ou metoclopramida ( $1,90 \pm 0,21$  e  $1,47 \pm 0,24$  mg.kg<sup>-1</sup>, respectivamente), no qual a dose de indução teve como parâmetro a perda da resposta do reflexo palpebral e a velocidade de infusão do propofol foi de 500 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>.

Como antagonistas dopaminérgicos, a metoclopramida (D<sub>2</sub>) e o droperidol (D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub>) causam sedação, sincronização do eletroencefalograma e alteram o padrão do sono<sup>10-12</sup>. Isto pode explicar a redução da dose hipnótica de tiopental causada pela administração prévia destes fármacos. De fato, a administração prévia de droperidol ou de metoclopramida reduz a dose de indução do tiopental em 44%<sup>1</sup>. Neste estudo, a redução da dose hipnótica do propofol no grupo de pacientes que recebeu o droperidol foi de 45% e, nos que receberam metoclopramida, foi de 27%. Assim, a metoclopramida parece influenciar mais a dose hipnótica do tiopental do que a do propofol.

Em animais, o antagonismo em receptores 5-HT<sub>3</sub> causa diminuição da vigília, sonolência e lentificação do eletroencefalograma<sup>4</sup>. Neste estudo, o ondansetron reduziu a dose hipnótica do propofol em 20% e não diferiu da metoclopramida. É possível, portanto, que o ondansetron, inibindo receptores 5-HT<sub>3</sub>, potencialize o efeito hipnótico do propofol.

A metoclopramida causa hipotensão arterial, provavelmente por compartilhar os efeitos depressores da procainamida, da qual é derivado, enquanto o ondansetron causa hipotensão, especialmente em pacientes hipertensos, por mecanismos ainda não esclarecidos<sup>5</sup>. O droperidol pode causar hipotensão arterial por antagonismo em receptores α<sub>1</sub>-adrenérgicos e serotoninérgicos, podendo causar prolongamento do intervalo QTc em doses iguais ou maiores que 100 µg.kg<sup>-1</sup><sup>13,14</sup>. O propofol causa diminuição da pressão arterial por diminuir o inotropismo cardíaco e reduzir a resistência vascular periférica<sup>15</sup>. Neste estudo, apenas após a indução da anestesia houve redução da pressão arterial média, nos pacientes que receberam metoclopramida e ondansetron. A dose de droperidol utilizada (40 µg.kg<sup>-1</sup>) foi menor do que a associada com hipotensão arterial.

Conclui-se que a dose hipnótica de propofol é reduzida em 45% pelo droperidol ( $40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), em 27% pela metoclopramida ( $0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) e em 20% pelo ondansetron ( $0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). Pode ocorrer redução mais acentuada da pressão arterial média após a indução, quando a metoclopramida ou o ondansetron precedem o propofol.

## RESUMEN

Oliveira Filho GR, Teixeira Filho N, Pederneiras SG, Fonseca MHZ - Efectos de la Administración Previa de Metoclopramida, Droperidol o Ondansetron sobre la Hemodinámica y la Dosis Hipnótica de Propofol

**Justificativa y Objetivos** - La metoclopramida, el droperidol y el ondansetron son los antieméticos mas frecuentemente utilizados para profilaxia y tratamiento de náuseas y vómitos en el período perioperatorio. El objetivo de este estudio fue el de comparar los efectos hemodinámicos y la dosis hipnótica de propofol, cuando precedido por la administración de dosis clínicas de metoclopramida, droperidol y ondansetron.

**Método** - Fueron incluidos 80 pacientes adultos de ambos sexos, estado físico (ASA) I - III, que recibieron medicación pré-anestésica con diazepam ( $0,1 - 0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), divididos en los Grupos: S - solución fisiológica, M - metoclopramida ( $0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), D - droperidol ( $40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) y O - ondansetron ( $0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). Las drogas fueron inyectadas 5 minutos antes de la inducción de la anestesia. El propofol fue inyectado en seguida, por bomba de infusión ( $300 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ). La dosis administrada hasta la pérdida de respuesta al comando verbal fue definida como dosis hipnótica. La presión arterial, la frecuencia y el ritmo cardíaco fueron obtenidos en: M0 - antes de la administración de la droga del estudio, M1 - 5 minutos después y M2 - después de la pérdida de respuesta al comando verbal. El nivel de sedación fue clasificado en escala de 5 puntos y reacciones emocionales o extrapiramidales fueron anotadas.

**Resultados** - La dosis hipnótica de propofol fue significativamente mayor en el Grupo S ( $1,58 \pm 0,53 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). La dosis de inducción del Grupo D ( $0,86 \pm 0,24 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) fue significativamente menor que en los Grupos M ( $1,14 \pm 0,56 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) y O ( $1,26 \pm 0,44 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), los cuales no divergieron significativamente, entre si. No hubo alteraciones significativas de la frecuencia cardíaca, como tampoco fueron observadas disritmias. La presión arterial media después de la inducción fue significativamente menor en los grupos M y O.

**Conclusiones** - La administración previa de metoclopramida, ondansetron o droperidol disminuye la dosis hipnótica del propofol, pudiendo ocurrir disminución de la presión arterial media, en pacientes que reciban metoclopramida o ondansetron.

## REFERÊNCIAS

01. Mehta D, Bradley E, Kisin I - Metoclopramide decreases thiopental hypnotic requirements. *Anesth Analg*, 1993;77: 784-787.
02. Utku T, Yilmaz O, Köse Y et al - Effect of metoclopramide on requirements of propofol and thiopentone during induction of anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1996;76 (Suppl 2):A277.
03. Manani G, Costa G, Zanette G et al - Influence du droperidol sur l'effet hypnotique du thiopental. *Cah Anesthesiol*, 1995;43: 435-439.
04. Ponzoni A, Monti JM, Jantos H et al - Increased waking after intra-accumbens injection of m-chlorophenylbiguanide: prevention with serotonin and dopamine receptor antagonists. *Eur J Pharmacol*, 1995;278:111-115.
05. Desilva PH, Darvish AH, McDonald SM et al - The efficacy of prophylactic ondansetron, droperidol, perphenazine and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting after major gynecologic surgery. *Anesth Analg*, 1995;81:139-143.
06. Kodaka M, Okamoto Y, Kakoi H et al - The effects of premedication on induction doses of propofol and hemodynamic responses during induction. *Masui*, 1997;46:1347-1353.
07. Briggs LP, White M - The effects of premedication on anaesthesia with propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J*, 1985;61:35-37.
08. Naguib M, Sari-Kouzel A, Seraj M et al - Induction dose-response studies with propofol and thiopentone. *Br J Anaesth*, 1992;68:308-310.
09. Hung OR, Varvel JR, Shafer SL et al - Thiopental pharmacodynamics. II. Quantitation of clinical and electroencephalographic depth of anesthesia. *Anesthesiology*, 1992;77: 237-244.
10. Ongini E, Bo P, Dionisotti S et al - Effects of remoxipride, a dopamine D-2 antagonist antipsychotic, on sleep-wakening patterns and EEG activity in rats and rabbits. *Psychopharmacology*, 1992;107:236-242.
11. Bo P, Ongini E, Giorgetti A et al - Synchronization of the EEG and sedation induced by neuroleptics depend upon blockade of both D1 and D2 dopamine receptors. *Neuropharmacology*, 1988;27: 799-805.
12. Trampus M, Ongini E - The D1 dopamine receptor antagonist SCH23390 enhances REM sleep in the rat. *Neuropharmacology*, 1990;29:889-893.
13. Castillo C, Castillo EF, Valencia I et al - Droperidol interacts with vascular serotonin receptors and alpha-adrenoceptors. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1995;330:53-65.
14. Lischke V, Behne M, Doelken P et al - Droperidol causes a dose-dependent prolongation of the QT interval. *Anesth Analg*, 1994; 79:983-986.
15. Brossy MJ, James MF, Janicki PK - Haemodynamic and catecholamine changes after induction of anaesthesia with either thiopentone or propofol with suxamethonium. *Br J Anaesth*, 1994;72:596-598.