

ESTUDO ORIGINAL

O efeito de 1 mg versus 3 mg de granisetrona sobre tremor e náuseas em cesariana: ensaio clínico randomizado, controlado, triplo-cego

Laleh Dehghanpisheh^a, Simin Azemati^{a*}, Mahdi Hamed^b, Zeinabsadat Fattahisaravi^a

^a Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz Anesthesiology and Critical Care Research Center, Shiraz, Iran

^b Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Recebido em 20 de maio de 2020; aceito em 27 de fevereiro de 2021.

PALAVRAS-CHAVE:

Tremor;
Náusea;
Vômitos;
Granisetron;
Ensaio clínico;
Irã

RESUMO:

Introdução: Náuseas, vômitos e tremor intra e pós-operatórios são mencionados como os problemas mais comuns após a raquianestesia. O objetivo deste estudo é comparar duas doses diferentes de granisetron para controlar os tremores, náuseas e vômitos causados pela raquianestesia em mulheres submetidas à cesariana.

Método: Este estudo é um ensaio clínico randomizado, triplo-cego. Os participantes receberam 1 mg ou 3 mg de granisetrona. As mulheres que foram submetidas a cesariana eletiva foram inscritas. Os critérios de inclusão foram grau I ou II do sistema de classificação do estado físico de acordo com a diretriz da Sociedade Americana de Anestesiologistas e faixa etária de 18 a 40 anos. O desfecho primário foi alterações na pontuação de tremor e náuseas e vômitos. Os desfechos secundários foram escore de Apgar, pressão arterial média, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, temperatura e frequência cardíaca.

Resultados: De acordo com a regressão logística binária, a incidência de tremor (6,9% vs 1,5%; valor $p=0,049$) e náuseas e vômitos (19,2% vs 9,2%; valor $p=0,024$) foi significativamente maior nos pacientes que receberam 1 mg de granisetrona em comparação com 3 mg de granisetrona. A regressão logística multinomial mostrou que a ocorrência de tremor, náuseas e vômitos não esteve associada à dose de granisetrona. Não houve diferença significativa entre a idade e o índice de Apgar de 1 ($p=0,908$) e 5 ($p=0,843$) minuto(s) entre os dois grupos.

Conclusão: Este estudo mostrou que, embora 3 mg de granisetrona reduza a incidência de tremores, náuseas e vômitos intra e pós-operatórios após raquianestesia em comparação com 1 mg de granisetrona, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.

Autor correspondente:

E-mails: azamatis@yahoo.com, azemati@sums.ac.ir (S. Azemati).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.02.049>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

A cesariana é uma das cirurgias mais comuns entre as mulheres. A incidência de cesariana tem aumentado nos últimos anos¹. A raquianestesia tem sido amplamente utilizada devido ao melhor controle da dor pós-operatória, curto início de ação, menor dose do fármaco e também despertar materno ao nascimento. Hipotensão pós-operatória e náusea são mencionados como problemas comuns após raquianestesia^{2,3}.

O tremor é um dos mecanismos de proteção no corpo humano saudável para manter a temperatura central na faixa normal⁴. Os efeitos adversos dos tremores, incluindo taquicardia, aumento do débito cardíaco, aumento do consumo de oxigênio corporal e interferência no contato pele a pele entre mãe e bebê, são irritantes para a mãe e o feto durante o parto⁵. A eficácia de intervenções não farmacológicas, como injeção de fluido intravenoso (IV) aquecido ou aquecimento com ar forçado no calafrio pós-cesariana, é controversa. Portanto, o papel dos medicamentos tornou-se mais significativo no controle do tremor após cesariana⁶.

Vários medicamentos são usados para diminuir a frequência e a gravidade dos tremores⁷. Estudos anteriores demonstraram que o distúrbio no sistema serotogênico é uma das principais causas de tremores pós-operatórios^{6,8}. A captação de serotonina é inibida por antagonistas do receptor 5-HT₃ na região pré-óptica anterior do hipotálamo, responsável pelo ajuste da temperatura corporal⁶.

Os possíveis efeitos adversos maternos e fetais (como náuseas, vômitos, efeitos hemodinâmicos e depressão do sistema respiratório) limitaram o uso de muitos medicamentos (por exemplo, meperidina, tramadol, dexmedetomidina ou clonidina) que são amplamente utilizados como profilaxia de tremores em pacientes não-grávidas⁹.

Os antagonistas da serotonina diminuem a temperatura definida do corpo, reduzindo assim o mecanismo de defesa e o desconforto causado pela hipotermia pós-operatória. Estes indicam que os sistemas serotogênicos são eficazes no controle do tremor após a anestesia⁸.

Granisetrona, um antagonista seletivo do receptor 5-HT₃ da serotonina, tem sido usado para prevenir tremores durante a raquianestesia. Estudos anteriores mostraram a eficácia do granisetrona com uma dose de 3 mg e 1 mg na prevenção de tremores após raquianestesia¹⁰. Granisetron tem menos efeitos colaterais, incluindo efeitos extrapiramidais e sedação, em comparação com outras drogas antieméticas¹¹.

Atualmente, poucos estudos foram realizados para encontrar uma dose de granisetrona em pacientes submetidos a cesariana sob raquianestesia⁸.

Objetivos

Nós levantamos a hipótese de que 3 mg de granisetrona seria mais eficaz do que 1 mg de granisetrona na pre-

venção de tremores, náuseas e vômitos pós-raquidiano causados por raquianestesia em mulheres submetidas a C/S nos primeiros 80 minutos após o estudo.

Métodos

Projeto de estudo

Este estudo é um ensaio clínico unicêntrico, randomizado, triplo-cego (participantes, investigador e estatístico) com desenho paralelo. Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos (proporção de alocação de 1:1) para receber 1 mg de granisetrona ou 3 mg de granisetrona.

Participantes do estudo

Foram estudadas mulheres submetidas a cesariana eletiva em salas de cirurgia do hospital Hafez, um hospital terciário afiliado à Universidade de Ciências Médicas de Shiraz, Shiraz, Irã, de 1º de julho de 2019 a 31 de dezembro de 2019.

O critério de inclusão foi grau I ou II do sistema de classificação do estado físico de acordo com a diretriz da American Society of Anesthesiologists¹² (ASA) e idade entre 18-40 anos. Os critérios de exclusão foram (1) Insatisfação em participar da pesquisa; (2) História de tabagismo e abuso de drogas intravenosas; (3) História de doenças neuromusculares; (4) Pré-eclâmpsia; (5) Contraindicações da raquianestesia, como infecção no local da injeção, doença neurológica desconhecida, hipovolemia, tendência a sangramento grave e pressão intracraniana elevada; (6) História progressiva de hipertensão ou doença cardiovascular; (7) Temperatura corporal abaixo de 36,5 ou acima de 38 graus antes da cesariana; (8) História progressiva de hipo ou hipertireoidismo; (9) Transfusão de sangue durante a cesariana e medicamentos (por exemplo, misoprostol) que causam alterações na temperatura corporal ou náuseas e vômitos; (10) História de tremores antes da cesariana; e (11) História de alergia a granisetrona ou ondansetrona.

Intervenção

Todas as soluções medicamentosas foram preparadas nas mesmas seringas do mesmo tamanho e formato por uma enfermeira que conhece o grupo de estudo e as entregou ao anesthesiologista para injeção estéril. A enfermeira era funcionária da sala de cirurgia e todas as seringas eram preparadas por ela. Um ou 3 mg de granisetrona (empresa farmacêutica Caspian Tamin, Irã) foi injetado por via intravenosa 10 minutos antes da raquianestesia no mesmo volume (3 ml) e seringas semelhantes em tamanho e forma.

Depois que cada paciente foi alocada nos grupos de estudo, foram feitos oximetria de pulso, eletrocardiograma (ECG) e monitoramento de pressão arterial e temperatura para ela. Uma linha intravenosa foi inserida por um angiocath de calibre 18 e 5 cc/kg⁻¹ de solução de lactato de ringer infundida a 37°C em 15 minutos an-

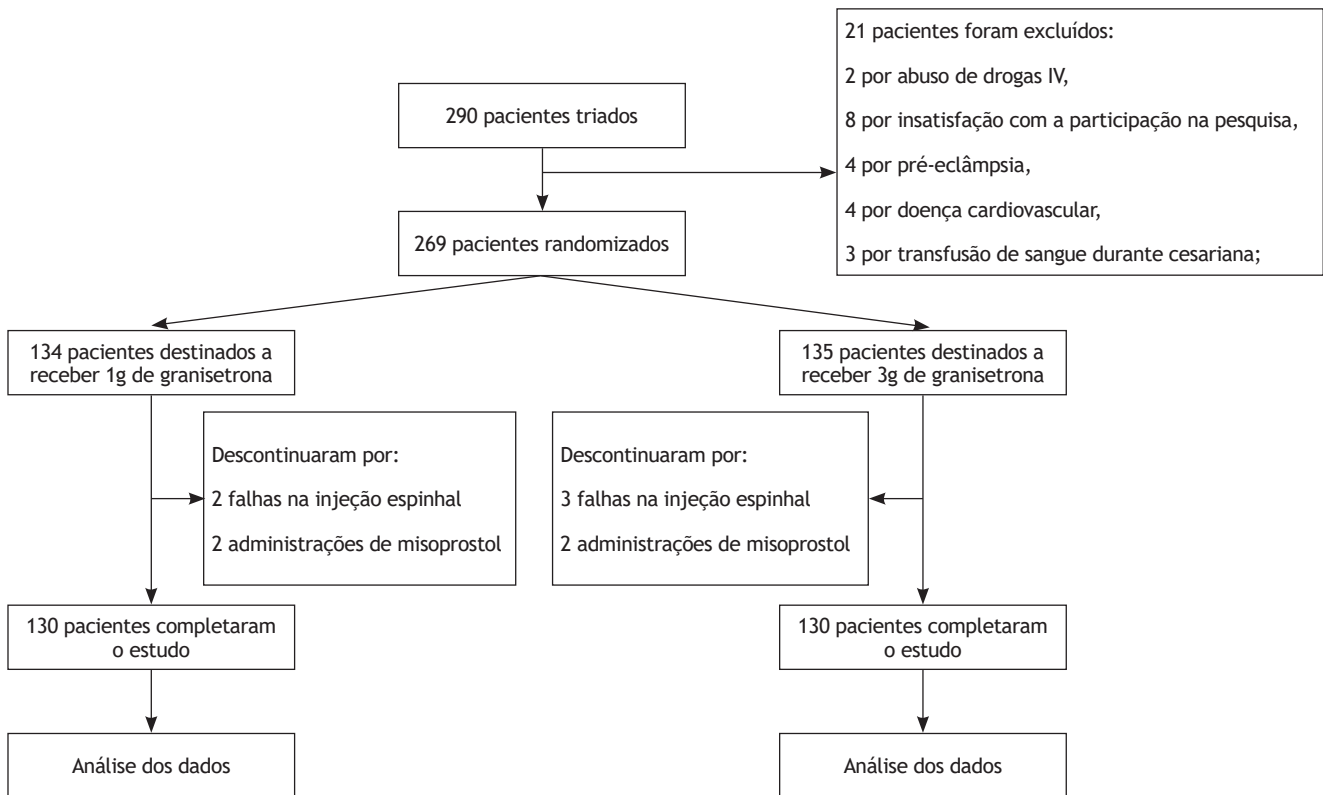


Figura 1 Diagrama de fluxo CONSORT do estudo.

tes da raquianestesia. A temperatura da sala cirúrgica foi mantida em $24 \pm 0,6^\circ\text{C}$ durante a cirurgia. Os pacientes não receberam nenhuma medicação antes da cesariana.

A raquianestesia foi realizada em ambos os grupos na posição sentada com agulha espinhal calibre 25 no nível L3-L4 ou L4-L5. Após garantir que a agulha esteja no local correto, foi feito o bloqueio com injeção de 10 mg de bupivacaína a 0,5% e o paciente imediatamente colocado em decúbito dorsal. Em seguida, todos os pacientes foram cobertos com uma camada de campo cirúrgico e um cobertor foi colocado no tórax e nos braços. Não foi utilizado aquecedor na sala de operação. Idade, tempo de anestesia e cirurgia, temperatura corporal, escore de tremores, náuseas e vômitos, escore de Apgar de 1 e 5 minutos foram registrados para cada paciente. Antes da injeção das drogas e a cada 10 minutos durante a cirurgia, a temperatura corporal foi medida usando termômetro de ouvido infravermelho (Braun ThermoScan IRT 450, Braun GmbH, Alemanha).

O tremor foi avaliado a cada 10 minutos durante a operação e após a recuperação e de acordo com o estudo de Tsai e Chu¹³. Os tremores foram classificados de acordo com as seguintes categorias: “0 = sem tremores, 1 = piloereção ou vasoconstrição periférica, mas sem tremores visíveis, 2 = atividade muscular em apenas um grupo muscular, 3 = atividade muscular em mais de um grupo muscular, mas não tremores generalizados, 4 = calafrios envolvendo todo o corpo”¹³. Os pacientes com

escore de tremor de 1-2 foram considerados como tremor moderado e aqueles com graus de 3-4 como tremor grave. Petidina foi administrada por via intravenosa $0,25 \text{ mg/kg}^{-1}$ a pacientes com calafrios de grau 3 ou superior.

A pressão arterial e a frequência de pulso dos pacientes foram medidas a cada 10 minutos e, se a pressão arterial sistólica fosse inferior a 100 mmHg ou 20% da linha de base, 5 mg de efedrina eram administrados por via intravenosa. Se a frequência cardíaca fosse inferior a 50 por minuto, administrava-se 0,5 mg de atropina intravenosa. Náuseas e vômitos foram avaliados a cada 10 minutos durante C/S até 80 minutos de pós-operatório e registrados por um médico cego para a alocação do grupo. Com base na pontuação de Bellville, a classificação foi a seguinte: sem náusea = 0, náusea = 1, ânsia de vômito = 2 e vômito = 3.¹⁴

Se náuseas e vômitos foram observados, 10 mg de metoclopramida foram administrados por via intravenosa.

Desfechos

O desfecho primário foi alterações nos tremores e náuseas e vômitos. Os desfechos secundários foram o índice de Apgar, pressão arterial média, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, temperatura e frequência cardíaca.

Tamanho da amostra

Com base nos resultados do estudo de Abdel-Ghaffar e Moeen⁹ ($p1=0,159$ e $p2=0,292$), e considerando $\alpha=0,05$

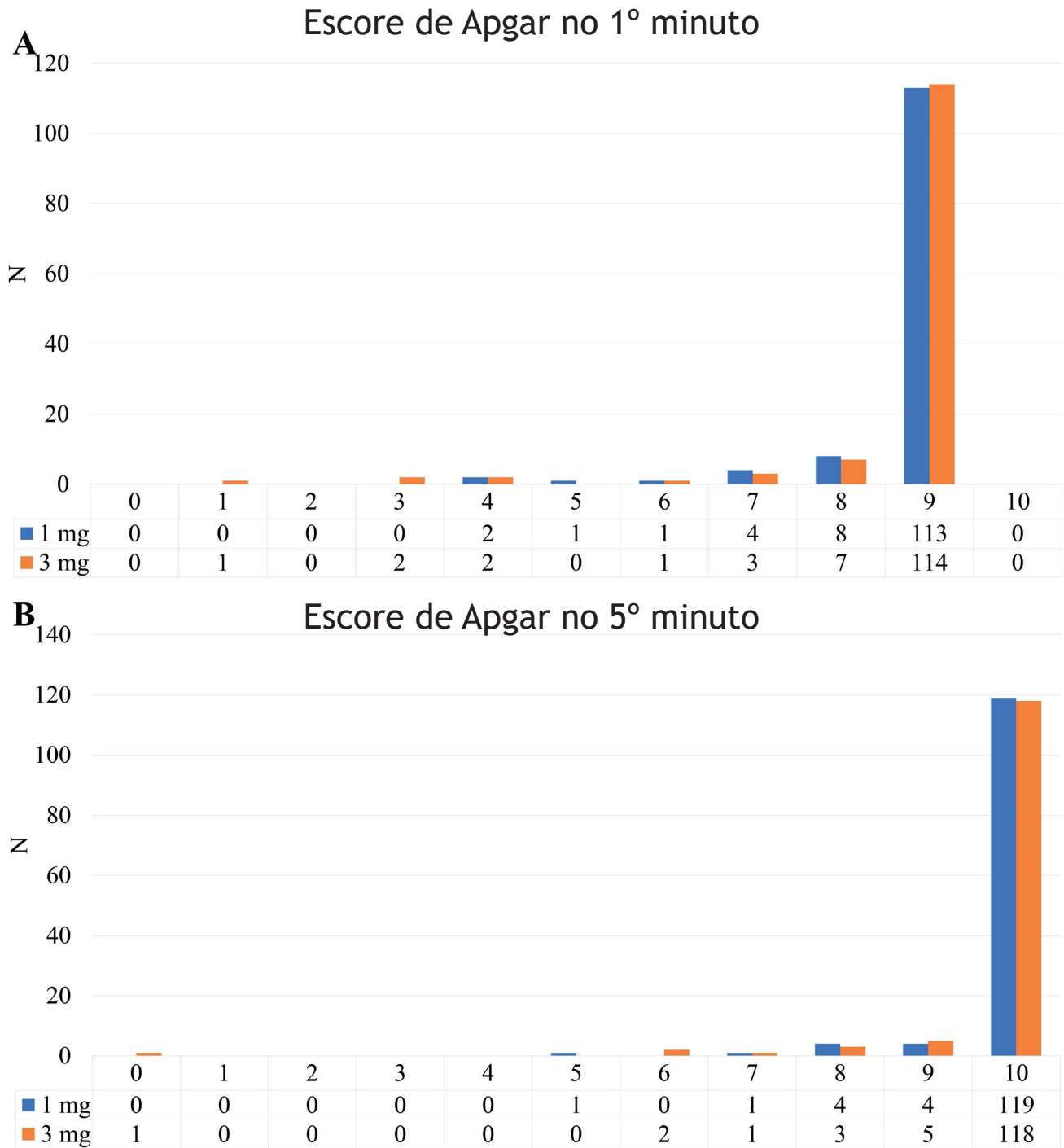


Figura 2 Índice de Apgar das crianças.

e 1-b=0,7 e razão de alocação de 1:1 entre os grupos controle e tratamento, o tamanho mínimo da amostra foi de 122 em cada grupo (244 no total).

Randomização

Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos para receber 1 mg de granisetrona (Grupo I) ou 3 mg de gra-

nisetrona (Grupo II). A randomização foi realizada usando o site gerador aleatório online “www.randomizer.org” que utiliza o método “Math.random” dentro da linguagem de programação JavaScript para gerar seus números aleatórios¹⁵. A randomização foi realizada por um estatístico que trabalhou no centro de pesquisa em anestesiologia e cuidados intensivos de Shiraz, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Irã. Ele estava cego para o grupo de pacientes.

Tabela 1 Os escores de náusea e tremores.

Variável	Grupo	Grau	Linha de base	10 minutos n (%)	20 minutos n (%)	30 minutos n (%)	40 minutos n (%)	50 minutos n (%)	60 minutos n (%)	70 minutos n (%)	80 minutos n (%)	
Náusea e vômito	1 mg (n=130)	Sem náusea	130 (100)	122 (93,8)	120 (92,3)	121 (93,1)	126 (96,9)	126 (96,9)	128 (98,5)	130 (100)	126 (97,0)	
		Náusea	0	4 (3,1)	1 (3,1)	1 (1,5)	3 (2,3)	1 (0,8)	0	0	0	2 (1,5)
		Ânsia de vômito	0	1 (0,8)	2 (1,5)	6 (4,6)	1 (0,8)	0	1 (0,8)	0	0	0
		Vômito	0	3 (2,3)	4 (3,1)	1 (0,8)	0	3 (2,3)	1 (0,8)	0	0	2 (1,5)
3 mg (n=130)	Sem náusea	Sem náusea	130 (100)	125 (96,2)	126 (96,9)	128 (98,5)	129 (99,2)	128 (98,5)	130 (100)	129 (99,2)	129 (99,2)	129 (99,2)
		Náusea	0	3 (2,3)	3 (2,3)	0	0	2 (1,5)	0	0	0	0
		Ânsia de vômito	0	1 (0,8)	0	2 (1,5)	0	0	0	0	1 (0,8)	0
		Vômito	0	1 (0,8)	1 (0,8)	0	1 (0,8)	0	0	0	0	0
Valor-p *		1,000	0,825	0,244	0,091	0,184	1,000	0,498	1,000	0,060	0,433	
Tremor	1 mg (n=130)	0	129 (99,2)	130 (100)	129 (99,2)	129 (99,2)	128 (98,5)	128 (98,5)	126 (96,9)	125 (96,2)	129 (99,2)	
		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	1 (0,8)	0	0	1 (0,8)	0	0	1 (0,8)	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	3 (2,3)	0	0	1 (0,8)	0
3 mg (n=130)	0	0	130 (100)	130 (100)	130 (100)	129 (99,2)	129 (99,2)	130 (100)	130 (100)	130 (100)	129 (99,2)	
		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	1 (0,8)	0	0	0	0
Valor-p *		1,000	1,000	1,000	1,000	0,498	0,122	0,060	0,060	1,000		

*Teste exato de Fisher

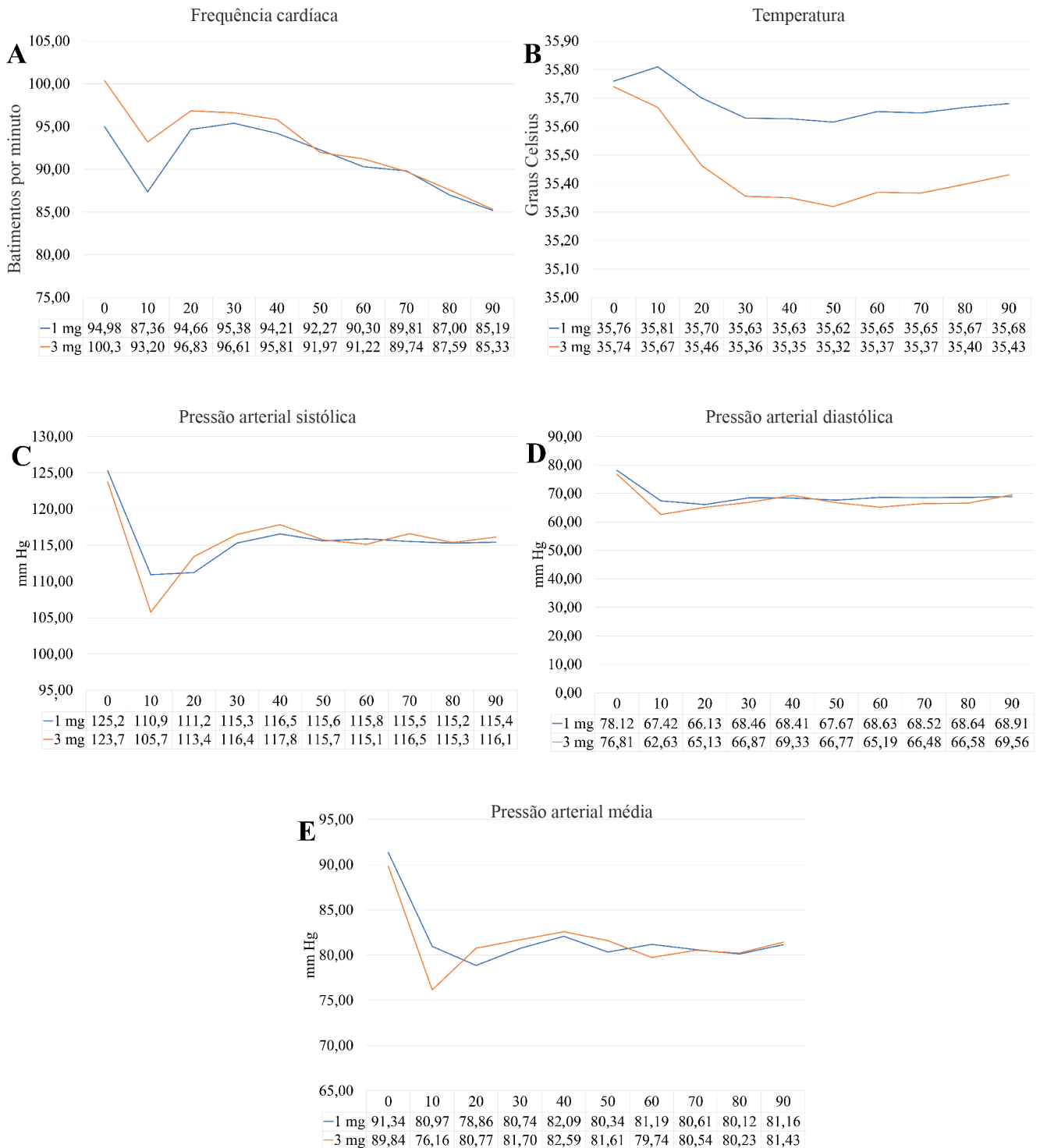


Figura 2 Tendência da pressão arterial, frequência cardíaca e temperatura maternas.

Cegamento

O pesquisador (anestesiologista que injetou o medicamento e mediu a resposta), os pacientes e o estatístico estavam cegos para a atribuição do grupo do paciente e as alocações do tratamento.

Aprovação ética

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Shiraz University of Medical Sciences (Código de Ética: IR.SUMS.MED.REC.1396.113) e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e es-

Tabela 2 Regressão logística binária.

Variáveis	Grupo	Grupo				Valor - p	Exp (B)	95% Intervalo de Confiança para Exp(B)	
		1 mg (n=130)		3 mg (n=130)				Inferior	Superior
		Quant.	%	Quant.	%				
Tremor	Não	121	93,1%	128	98,5%	0,049	4,760	1,008	22,477
	Sim	9	6,9%	2	1,5%				
Náusea e Vômito	Não	105	80,8%	118	90,8%	0,024	2,341	1,121	4,892
	Sim	25	19,2%	12	9,2%				

Tabela 3 Regressão multinomial dos parâmetros associados a tremores e náuseas e vômitos.

Variáveis	Fatores	Valor - p	Exp(B)	95% Intervalo de Confiança para Exp(B)	
				Inferior	Superior
Tremor	Pressão arterial média	0,926	0,995	0,887	1,115
	Temperatura	0,890	0,919	0,278	3,042
	Frequência cardíaca	0,209	1,034	0,982	1,088
	Granisetron (1 mg é referência)	0,067	4,457	0,901	22,048
Náusea e vômito	Pressão arterial média	0,020*	0,921	0,859	0,987
	Temperatura	0,245	1,588	0,728	3,460
	Frequência cardíaca	0,192	1,022	0,989	1,057
	Granisetron (1 mg é referência)	0,057	2,132	0,977	4,650

*estatisticamente significativa

clarecido antes de sua participação neste estudo. O protocolo do estudo foi registrado no site www.irct.ir (IRCT20141009019470N81; <https://en.irct.ir/trial/28145>).

Análise estatística

Os resultados são relatados como estatística descritiva incluindo média (\pm DP) ou frequência (%). Teste t de amostra independente e Qui-Quadrado foram usados quando apropriado. ANOVA de medida repetida de duas vias foi usada para determinar qualquer mudança estatisticamente significativa na tendência da pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média, frequência cardíaca e temperatura. A correção de Greenhouse-Geisser foi relatada se a suposição de esfericidade foi violada. Devido à baixa incidência de calafrios e náuseas/vômitos, essas variáveis foram convertidas para variável binária e foram realizadas análises de regressão logística binária e multinomial. As análises foram realizadas com o software SPSS versão 21 (Chicago, EUA). Valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Após a triagem de 290 pacientes, 269 deles foram incluídos no estudo (Figura 1).

A idade média (\pm DP) dos pacientes em 1 mg e 3 mg de granisetrona foi de $29,83 \pm 5,81$ e $29,88 \pm 5,53$, respectivamente. O peso médio (\pm DP) das pacientes foi de $79,20 \pm 12,01$ no grupo de 1 mg e $81,98 \pm 9,06$ no grupo de 3 mg.

Embora a incidência de náusea tenha sido menor no grupo que recebeu 3 mg de granisetrona em quase todas as ocasiões, a diferença não foi estatisticamente significativa. No geral, 12 pacientes relataram náusea de grau 1 no grupo com 1 mg de granisetrona, enquanto 8 pacientes com 3 mg de granisetrona relataram isso. Onze pacientes do grupo com 1 mg de granisetrona apresentaram grau 2 (náusea com ânsia de vômito), enquanto apenas quatro do grupo com pacientes que receberam 3 mg de granisetrona apresentaram o mesmo grau; também, nos pacientes que receberam 1 mg de granisetrona, 14 apresentaram náusea de grau 3, enquanto apenas 4 no grupo com 3 mg de granisetrona apresentaram o mesmo grau (Tabela 1).

O tremor foi classificado em 5 níveis. A diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa em todos os episódios. Ao final do estudo, foram notificados 19 casos de calafrios no grupo com 1 mg de granisetrona, sendo 13 de grau 4, 4 de grau 3 e os outros dois de grau 2. No grupo com 3 mg de granisetrona, apenas dois pacientes (um grau 4 e um grau 3) relataram tremores (Tabela 1).

A regressão logística binária mostrou aumento significativo de tremores (Exp(B): 4,760; valor- p :0,049) e náuseas e vômitos (Exp(B): 2,341; valor- p :0,024) (Tabela 2).

A regressão multinomial dos parâmetros associados a calafrios e náuseas e vômitos é apresentada na tabela 3. Pressão arterial média, temperatura, frequência cardíaca e dose de granisetrona não foram associadas a calafrios. A ocorrência de náuseas e vômitos foi associada à pressão arterial média, mas temperatura, frequência cardíaca e dose de granisetrona não afetaram as náuseas e vômitos.

Os escores de Apgar dos lactentes no primeiro e quinto minutos estão descritos na Figura 2. Não houve diferença significativa no Apgar 1 ($p=0,908$) e 5 ($p=0,843$) entre os dois grupos.

Houve diferença significativa na tendência da pressão arterial sistólica ($p = 0,014$), pressão arterial diastólica ($p = 0,042$) e pressão arterial média ($p = 0,010$) ao longo do tempo. A mudança na tendência da frequência cardíaca ($p=0,072$) e temperatura corporal ($p=0,067$) não foram estatisticamente significantes (Figura 3).

Discussão

Neste ensaio clínico, comparamos os efeitos de duas doses intravenosas diferentes de granisetrona na prevenção de tremores, náuseas e vômitos após raquianestesia em cesariana. Os resultados mostraram que as duas doses diferentes de 1 mg e 3 mg não diferiram significativamente no controle do tremor intra e pós-operatório. No entanto, dada a incidência de tremores em 19 pacientes no grupo de 1 mg de granisetrona versus 2 pacientes no grupo de 3 mg de granisetrona, os resultados podem ser clinicamente significativos. A diferença na frequência cardíaca e temperatura corporal não foi significativa entre os dois grupos. Houve diferença significativa na tendência da pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média ao longo do tempo.

A relação entre hipotermia e tremores foi documentada em estudos anteriores¹⁶. A vasoconstrição é o principal mecanismo contra a hipotermia. O mecanismo termorregulador de segunda linha está tremendo. Pode aumentar a temperatura corporal central em pacientes hipotérmicos¹⁷. Bameri et al, estudaram os efeitos de um programa de prevenção de hipotermia no tremor após cesariana. Eles concluíram que a prevenção da hipotermia pode prevenir significativamente a diminuição da temperatura corporal central e, portanto, o tremor após a cesariana¹⁸.

Muitos medicamentos, incluindo medicamentos não opioides e opioides, são geralmente administrados para prevenir e diminuir os tremores pós-operatórios. Alguns efeitos colaterais potenciais incluem diminuição ou aumento da pressão arterial, depressão do sistema respiratório, náuseas e vômitos e sedação. Antagonistas do receptor 5-HT₃ foram recentemente usados para prevenir tremores pós-operatórios⁶.

Estudos anteriores mostraram que os antagonistas do receptor 5-HT₃ podem prevenir o tremor pós-operatório, que é comparável à eficácia da meperidina. O 5-HT₃ é liberado da área pré-óptica do hipotálamo e aumenta a temperatura corporal iniciando as vias de produção de calor. A prevenção da recaptção de 5-HT na área pré-óptica é a possível causa da diminuição do tremor pós-operatório por antagonistas de 5-HT₃ após anestesia geral ou raquidiana⁸.

Um estudo de meta-análise revisou 14 ensaios clínicos randomizados que incluíram 980 pacientes. Eles relataram que a taxa de tremores foi significativamente menor nos grupos 5-HT₃ em comparação com os grupos placebo. Por outro lado, não foi observada diferença significativa na frequência de tremores entre os grupos 5-HT₃ e meperidina⁸.

Outra metanálise investigou a eficácia da infusão intravenosa de granisetrona na prevenção de tremores após a operação. Os pesquisadores incluíram 8 ensaios clínicos com 839 pacientes. Eles concluíram que a granisetrona teve efeitos anti-tremor em anestesia geral e raquidiana e também em cirurgia laparoscópica e laparotômica. Eles concluíram que 40 µg/kg⁻¹ e 2 mg de granisetrona diminuíram a taxa de tremores, náuseas, vômitos e prurido pós-operatórios em comparação com placebo¹⁹.

Um ensaio clínico de Abdel-Ghaffar e Moeen comparou a eficácia de 0,9% de solução salina, 1 mg de granisetrona ou 0,7 mg de granisetrona. Os pacientes receberam medicamentos antes da raquianestesia. Arrepios foram observados em 77,5% dos pacientes que receberam solução salina 0,9%, 15,9% em 1 mg de granisetrona e 29,2% em 0,7 mg de granisetrona. A gravidade dos tremores, a pressão arterial média intraoperatória e a frequência cardíaca foram significativamente menores nos pacientes que receberam 1 mg de granisetrona em comparação com outros grupos. O prurido foi relatado por 22,5% dos pacientes do grupo soro fisiológico. Nenhum paciente do grupo granisetrona notou prurido. A incidência de náusea foi de 11,3, 14,5 e 5,6 nos grupos de solução salina 0,9%, 1 mg de granisetrona e 0,7 mg de granisetrona, respectivamente. 22,5%, 11,6 e 8,3% dos pacientes vomitaram nos grupos de solução salina 0,9%, 1 mg de granisetrona e 0,7 mg de granisetrona, respectivamente. Os escores de satisfação do paciente foram maiores no grupo de 1 mg de granisetrona⁹.

Outro estudo avaliou os efeitos de granisetrona, cetamina e petidina na prevenção de tremores após raquianestesia. Este estudo relatou que a administração intravenosa de 3 mg de granisetrona, 25 mg de cetamina ou 25 mg de petidina antes da raquianestesia pode redu-

zir significativamente a intensidade do tremor. Além disso, a administração profilática de granisetrona diminuiu as náuseas e vômitos e a necessidade de antieméticos²⁰.

Um estudo de Sharma e Singh investigou o efeito do Granisetron na prevenção de náuseas e vômitos após C/S. Os pacientes receberam 40 µg/kg¹ de granisetrona ou solução salina a 0,9% por via intravenosa. A taxa de náuseas e vômitos pós-operatórios precoces (entre 0 e 6 horas) e tardios (entre 6 a 24 horas) após a administração de granisetron foi de 18,0 e 14,0%, respectivamente. Houve 56,0 e 48,0% para o grupo de solução salina 0,9%. Eles afirmaram que o granisetrona teve efeitos preventivos na prevalência de náuseas e vômitos pós-operatórios após raquianestesia²¹.

Um ensaio clínico foi realizado em pacientes submetidos à cirurgia abdominal inferior após raquianestesia. O pesquisador investigou a eficácia do granisetron na diminuição dos tremores, náuseas e vômitos pós-operatórios. O estudo mostrou que uma alta dose de granisetrona (40µg/kg¹) diminuiu significativamente a taxa e a gravidade de tremores, náuseas e vômitos pós-operatórios em comparação com placebo. A dose baixa de granisetrona (10µg/kg¹) não mostrou nenhum efeito benéfico sobre tremores, náuseas e vômitos²².

Nosso estudo teve alguma força. Realizamos este estudo em um grande grupo de pacientes. A outra força foi registrar pressão arterial, índice de Apgar, frequência cardíaca e temperatura em várias vezes, além da incidência e gravidade de náuseas, vômitos e calafrios. Isso fornece dados valiosos sobre os efeitos sistêmicos do granisetrona em diferentes doses.

Recomendamos que novos estudos colem dados sobre o volume de perda de sangramento, para que possamos discutir sobre a pressão arterial de acordo com ele. Além disso, o tempo de acompanhamento poderia ter sido maior.

Este estudo mostrou que, embora 3 mg de granisetrona reduza a incidência de tremores, náuseas e vômitos intra e pós-operatórios após raquianestesia em comparação com 1 mg de granisetrona, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Reconhecimento

Este artigo foi extraído da tese de residência escrita pelo Dr. Mahdi Hamedi e apoiada pelo Vice-Chanceler de Pesquisas da Shiraz University of Medical Sciences (grant number: 95-01-01-12667).

Referências

1. Uppal V, Retter S, Casey M, Sancheti S, Matheson K, McKeen DM. Efficacy of Intrathecal Fentanyl for Cesarean Delivery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials With Trial Sequential Analysis. *Anesth Analg*. 2020;130(1):111-25.
2. Miao S, Shi M, Zou L, Wang G. Effect of intrathecal dexmedetomidine on preventing shivering in cesarean section after spinal anesthesia: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2018 2018; 12:[3775-83 pp.].
3. Weigl W, Bieryło A, Wielgus M, Krzemien-Wiczynska Ś, Kotacz M, Dabrowski MJ. Perioperative analgesia after intrathecal fentanyl and morphine or morphine alone for cesarean section: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(48):e8892-e.
4. Lomo T, Eken T, Bekkestad Rein E, Nja A. Body temperature control in rats by muscle tone during rest or sleep. *Acta Physiol (Oxf)*. 2019:e13348.
5. Majd MN, Tazeh-kand NF, Hoseini L, Sepidarkish M. Pre-Delivery Conscious Sedation with Intravenous Low Dose Thiopental Na Bolus during Spinal Anesthesia for Cesarean Section. *Archives of Anesthesia and Critical Care*. 2020;6(1):8-15.
6. Lopez MB. Postanaesthetic shivering - from pathophysiology to prevention. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2018;25(1):73-81.
7. Liu J, Wang Y, Ma W. Shivering prevention and treatment during cesarean delivery under neuraxial anesthesia: a systematic review. *Minerva anesthesiologica*. 2018;84(12):1393-405.
8. Zhou C, Zhu Y, Liu Z, Ruan L. 5-HT3 receptor antagonists for the prevention of postoperative shivering: a meta-analysis. *J Int Med Res*. 2016;44(6):1174-81.
9. Abdel-Ghaffar HS, Moeen SM. Prophylactic granisetron for post-spinal anesthesia shivering in cesarean section: A randomized controlled clinical study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63(3):381-8.
10. Ngo AL, Orhurhu V, Urits I, Delfin EO, Sharma M, Jones MR, et al. Extended release granisetron: Review of pharmacologic considerations and clinical role in the perioperative setting. *Saudi J Anaesth*. 2019;13(3):231-6.
11. Spartinou A, Nyktari V, Papaioannou A. Granisetron: a review of pharmacokinetics and clinical experience in chemotherapy induced - nausea and vomiting. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(12):1289-97.
12. Doyle DJ, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class): StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2019 2019.
13. Tsai YC, Chu KS. A comparison of tramadol, amitriptyline, and meperidine for postepidural anesthetic shivering in parturients. *Anesth Analg*. 2001;93(5):1288-92.
14. Bellville JW, Bross ID, Howland WS. A method for the clinical evaluation of antiemetic agents. *Anesthesiology*. 1959;20:753-60.
15. Urbaniak G, Plous S. Research Randomizer (Version 4.0) [Compute software] 2013 [Available from: <http://www.randomizer.org/>].
16. Dendis M, Hooven K. Preventing Hypothermia during Cesarean Birth: An Integrative Review. *MCN The American journal of maternal child nursing*. 2020;45(2):102-8.
17. Lenhardt R. Body temperature regulation and anesthesia. *Handbook of clinical neurology*. 2018;157:635-44.
18. Bameri F, Navidian A, Shakeri A, Pishkarmofrad Z. The Effects of a Hypothermia Prevention Program on the Body Temperature and Shivering in Women Undergoing Cesarean Section. *World Family Medicine Journal: Incorporating the Middle East Journal of Family Medicine*. 2018;99(5897):1-7.

19. Ma J, Si B, Liang X, Cui D, Pan D, Wang Z. Prophylactic granisetron for prevention of postoperative shivering: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(9):11027-36.
20. Sayed AE-DM. Studying the effects of granisetron, ketamine, and pethidine on prevention of shivering induced by spinal anesthesia. *Al-Azhar Assiut Medical Journal*. 2018;16(2):176.
21. Sharma S, Singh M. Efficacy of Granisetron for prevention of nausea and vomiting in patients undergoing cesarean section under spinal anesthesia: A randomized double blind placebo-controlled study. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*. 2019;7(1):152-5.
22. Dehghani A, Anvari HMP. High dose but not low dose granisetron decreases incidence and severity of post anesthesia shivering (PAS) and postoperative nausea and vomiting (PONV) following lower abdominal surgeries under spinal anesthesia. *Archives of Anesthesiology and Critical Care*. 2017;3(2):304-7.