

Metoclopramida

Luiz Eduardo Imbeloni, EA[¶], Welfare A. Castanha Filho[§] & Carlos Roberto Junqueira Borges^ξ

Imbeloni L E, Castanha Filho W A, Borges C R J – Metoclopramida. Rev Bras Anest 32: 6: 427 - 430, 1982.

A metoclopramida, droga do grupo das benzamidas, tem sido amplamente utilizada nos últimos anos como recurso de valia no pré, pér e pós-operatório e em várias situações na clínica médica.

Os autores, neste trabalho, se propõem a uma revisão bibliográfica sobre a droga, visando a melhor compreensão de seus efeitos e o seu aproveitamento mais amplo na clínica anestesiológica.

Unitermos: ANTIEMÉTICOS: benzamidas, metoclopramida

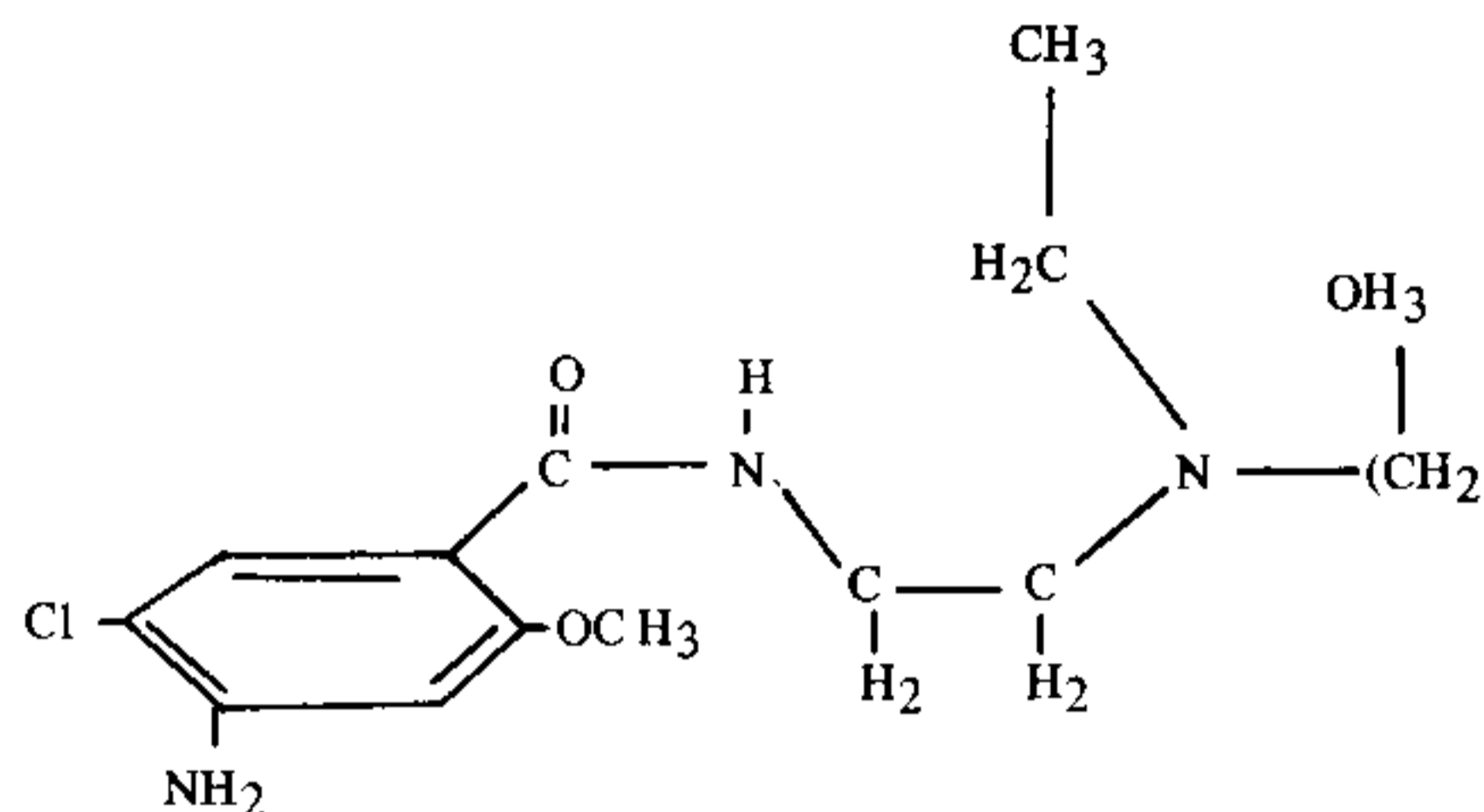
APÓS os fenotiazídicos, reserpínicos e butirofenonas as benzamidas constituem uma quarta família dos neurolépticos. Quatro derivados são atualmente utilizados em terapêutica: a metoclopramida, o sulpiride, o sultopride e o tiopride, mas somente dois (sulpiride e sultopride) podem ser considerados como neurolépticos anti-psicóticos.

A metoclopramida responde a certos critérios experimentais dos neurolépticos e parece ter, a nível de alguns receptores centrais, um mecanismo de ação similar. Sua atividade antipsicótica é débil e é praticamente inútil em terapia psiquiátrica.

A metoclopramida ou metoxi-2-cloro-5-procaïnâmica, apareceu em 1964 e tem a seguinte estrutura química¹:

FARMACOLOGIA

A metoclopramida é um anti-emético específico, não sendo uma fenotiazina nem possuindo atividade anti-histamínica e, em doses terapêuticas, não tem ação sedativa ou narcótica¹⁵. Atua em dois níveis: central, na zona qui-



miorreceptora do gatilho, e periférica, aumentando a sensibilidade dos nervos viscerais aos eméticos locais⁴⁵. Além disso, acelera o esvaziamento gástrico, possivelmente por uma ação central ao nível dos núcleos do tronco cerebral que controlam a motilidade gástrica, e aumenta o tono do esfíncter esofágico inferior¹⁵.

Sistema Nervoso Central

Em animal de experimentação a metoclopramida tem um perfil de atividade muito próxima dos neurolépticos (ação sedativa, cataléptica, potencializadora dos hipnóticos, anti-morfínica, adrenolítica) o que fez pensar, na época a esses autores¹¹, na criação de um novo grupo de neurolépticos.

Manifesta uma grande atividade anti-emética exercida ao nível da zona quimiossensível do IV ventrículo (Emetic chemoreceptor trigger-zone CTZ) no cão, face aos vômitos provocados pela apomorfina e aos alcalóides do ergot (Hidergine) administrado por via venosa⁴⁵. Ao contrário, sua atividade antagonista face aos vômitos provocados no cão pelo sulfato de cobre, administrado por via oral, sugere que neste caso, agiria diretamente sobre os centros bulbares do vômito⁵⁰. Administrado por via oral aos pombos, impede o aparecimento de vômitos desencadeados pela injeção de reserpina²².

Utilizando-se doses superiores às anti-emética produz efeitos catalépticos no rato que parecem ser devido ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos¹¹. Provoca no rato um estado cataléptico dependente da dose, catalepsia esta análoga no seu mecanismo àquela decorrente dos fenotiazínicos e das butirofenonas, mas diferente pela sua ausência de sinergia com as substâncias colinérgicas^{23,24}.

Antagoniza a ação dos reativos neuropsicotrópicos como a mescalina, triptamina, morfina e nicotina somente em altas doses ou doses sub-tóxicas⁵¹, podendo produzir, ainda nestas doses, atividade extrapiramidal⁴⁹.

Sistema Neurovegetativo

Os efeitos antidopaminérgicos⁶⁹ da metoclopramida foram antes evocados à propósito dos efeitos catelepsan-

¶ Anestesiologista do Hospital Ipanema-INAMPS e Intensivista do Centro de Tratamento Intensivo do Hospital Estadual Miguel Couto, Rio de Janeiro.

§ Interno do Centro de Tratamento Intensivo do Hospital Estadual Miguel Couto

ξ Intensivista do Centro de Tratamento Intensivo do Hospital Estadual Miguel Couto

Correspondência para Luiz Eduardo Imbeloni
Av. Epitácio Pessoa, 2566 apto. 410 - A
22471 Rio de Janeiro, RJ

Recebido em 20 de maio de 1982

Aceito para publicação em 07 de junho de 1982

© 1982, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

tes de altas doses. Sempre em doses elevadas, nitidamente superiores àquela onde se manifesta sua atividade anti-emética no cão, é desprovida de ação anti-histamínica e ganglioplégica, e suas ações no sistema simpático ou parassimpático são praticamente inexistentes⁴⁶; contudo, parece que sua ação periférica é colinérgico-dependente²⁶.

É um potente anti-emético por inibição dos receptores da dopamina na zona quimiorreceptora⁶⁹.

Trato Gastro-Intestinal

Sua poderosa ação anti-emética e seus efeitos digestivos, associando hipermotricidade e aumento do calibre das vias digestivas, faz com que a metoclopramida seja aplicada em múltiplas situações que foram objeto de numerosos trabalhos na literatura mundial: prevenção e tratamento de náuseas, vômitos, discinesias digestivas, intolerâncias digestivas medicamentosas etc.

Ao nível do esôfago ela aumenta a tonicidade do terço inferior e permite o controle do refluxo gastroesofágico⁸. Já, a nível gástrico e jejunal, aumenta a atividade do estômago vazio, acelera o esvaziamento do estômago cheio e a motilidade antral, assim como age a nível do estômago em caso de paresia digestiva diabética^{39,55,71} ou nos pacientes vagotomizados que têm um retardo no esvaziamento gástrico^{36,55}. Facilita a gastroscopia¹⁰, a endoscopia digestiva^{29,35} e o colecistograma⁴⁷. Dilata o esfíncter de Oddi, melhorando as discinesias biliares⁴⁷.

Demonstrou-se que ao nível do estômago do cão e do rato provoca um aumento da motilidade, principalmente no antro, sem no entanto aumentar a secreção de ácido clorídrico⁴². Esta ação não é suprimida pela vagotomia, mas é antagonizada pela atropina, o que faz pensar numa atividade dos neurônios colinérgicos^{30,43,72}. Em cães, ratos e macacos alivia espasmos do estômago e esfíncter pilórico, prevenindo a estase gástrica⁴³. Em pequenas doses, reforça as contrações peristálticas espontâneas, sensibiliza os tecidos à acetilcolina e à histamina, e antagoniza os efeitos da serotonina^{9,16}.

Metabolismo

A metoclopramida é metabolizada em parte pela o-demetilação no rato⁴¹, é moderadamente ligada à proteína plasmática, e excretada pelas vias renal e biliar, após injeção intravenosa no coelho¹. Cinco metabolitos foram identificados na urina¹.

Associação com outras drogas

A absorção digestiva de produtos administrados por via oral é influenciada pela metoclopramida tanto por esta via como por via parenteral, por acelerar a velocidade de esvaziamento gástrico. Ela aumenta a velocidade e a taxa de absorção de diazepam³³, etanol³⁴, paracetamol, tetraciclina, levodopa e aspirina⁶³, mas retarda a absorção e baixa o nível sérico da digitoxina³² e digoxina⁶³.

A atropina, quando associada à metoclopramida, bloqueia o aumento da pressão do esfíncter esofágico inferior^{15,60}, devendo-se este antagonismo tão somente aos efeitos anti-eméticos da droga⁵².

INDICAÇÕES

As indicações da metoclopramida em anestesia são numerosas, não somente em cirurgia digestiva como também em cirurgia ginecológica, obstétrica, otorrinolaringológica, oftalmológica e neurológica.

O refluxo gastro-esofágico e a aspiração pulmonar de conteúdo gástrico continuam sendo causas significantes de morbidade e mortalidade; assim, em pacientes com estômago cheio que devem ser operados de urgência sob anestesia geral com intubação traqueal, a associação de metoclopramida com atropina se faz importante^{4,15}.

A colocação de sonda gastro-duodenal é facilitada pelo uso de metoclopramida, desde que esta atenua ou suprime os reflexos nauseantes¹³; ela também facilita as endoscopias durante hemorragias graves com estase gástrica⁴.

No pós-operatório de cirurgia ginecológica associada com morfina e petidina a metoclopramida reduz as náuseas e os vômitos causados por tais drogas³. O efeito emético da petidina é completamente abolido pela metoclopramida^{3,48}, no entanto seu efeito anti-emético é de curta duração⁴⁸.

Em estudo comparativo entre metoclopramida e placebo em cirurgia ginecológica de pequeno porte, foi demonstrada uma insignificante incidência de vômitos no pós-operatório com o uso de ambas as drogas^{31,70}.

No curso do trabalho de parto diminui a incidência de vômitos⁵⁶ por aceleração do esvaziamento gástrico². Os efeitos eméticos da petidina durante o parto são praticamente abolidos, tanto pela metoclopramida quanto pela perfenazina^{53,57,73}.

O uso de 10 mg de metoclopramida, de 6 horas antes até dois dias após colecistectomias, diminui o aparecimento de náuseas, vômitos e regurgitações, assim como promove o encurtamento do período de paralisia intestinal no pós-operatório^{5,14,64}.

Em pacientes com paresia gástrica diabética, aumenta a motilidade gástrica por dois mecanismos: um efeito periférico no músculo liso do estômago e outro central na zona quimiorreceptora, com diminuição das náuseas⁷¹.

É usada em medicação pré-anestésica na dose de 0,2 mg. kg⁻¹ intramuscular, principalmente quando a atropina é contra-indicada²⁵.

Resumo das Indicações:

- Controle do refluxo gastro-esofágico⁸
- Paresia digestiva diabética^{39,71}
- Retardo no esvaziamento gástrico em pacientes vagotomizados³⁶
- Gastroscopia¹⁰
- Endoscopia digestiva^{4,29,35}
- Colecistograma⁴⁷
- Discinesias biliares⁴⁷
- Colocação de sonda gastro-duodenal¹³
- Anestesia em pacientes com estômago cheio^{4,15}
- Medicação pré-anestésica²⁵

EFEITOS SECUNDÁRIOS

Em doses elevadas (80 mg. dia⁻¹) pode causar sonolência, sem contudo determinar alterações eletroencefalográficas⁶⁷.

A metoclopramida provoca uma hiperprolactinemia pela diminuição da atividade do fator inibidor da prolactina e se comporta como um anti-dopaminérgico central¹⁷. Da mesma maneira que a clorpromazina e o haloperidol, ela inibe o reflexo da ejeção láctea (reflexo dependente de ocitocina e de um mecanismo noradrenérgico e dopaminérgico)²⁰.

Em animais de experimentação, não possui atividade no sistema cardiovascular e a hipotensão arterial notada foi insignificante⁶⁸. Quando usada em altas doses (1 a 10 mg. kg⁻¹) provoca hipotensão arterial (ação sobre as fibras musculares dos vasos) no gato e no cão anestesiados, e esses efeitos circulatórios são semelhantes aos provocados pela procainamida⁵⁶. Ela não potencializa narcóticos ou agentes anestésicos⁷³ mas possui ação (na dose de 10 a 20 mg. kg⁻¹) contra arritmias provocadas pela adrenalina, ouabaina ou ligadura da coronária esquerda no cão e na cobaia. Na dose de 20 mg. kg⁻¹ provoca bradicardia, sem alteração da condução¹⁸.

Em altas doses provoca uma depressão do músculo liso, característica de uma atividade anestésica local, que poderá ser explicada pelo parentesco com a procaína^{9,16}.

Em doses de 5 mg. kg⁻¹ exerce uma proteção face ao broncoespasmo acetilcolínico em 50% das cobais anestesiadas, proteção esta não encontrada em animal vigil¹². O mecanismo desta proteção não está elucidado, mas uma atividade mista é questionada, nervosa central e local diretamente sobre a musculatura lisa brônquica.

Em pediatria, no período neo-natal, principalmente nos pré-maturos, ela pode causar metahemoglobinemia²⁵. O tratamento com azul de metileno apresentou uma evolução favorável²⁵.

Injetada no coelho, provoca uma hipotensão intra-ocular proporcional à dose⁶⁵.

APRESENTAÇÃO e POSOLOGIA

A posologia utilizada em patologia digestiva é da ordem de 0,25 a 0,50 mg. kg⁻¹ nas 24 horas, por via oral²⁵, em média 15 à 30 mg no adulto.

Nomes comerciais da metoclopramida, mais utilizados no nosso meio: EUCIL, PLASIL e PRIMPERAM.

- Injetável: 10 mg em cada ampola de 2 ml
- Comprimido: 10 mg em cada comprimido
- Solução oral: 1 mg em cada ml
- Gotas pediátricas: 4 mg a cada 24 gotas
- Supositório adulto: 10 mg por unidade
- Supositório pediátrico: 5 mg por unidade

Imbeloni L E, Castanha Filho W A, Borges C R J – Metoclopramide. *Rev Bras Anest* 32: 6: 427 - 430, 1982.

The metoclopramide, drug from the group of the benzamide, has been widely used in the late years in a considerable mean in pre, per, postoperative and any others situations in the general clinical.

The authors in this work propose a revisal and bibliographical up-to-date about this drug lookin at better understanding and a more extensive utilization in the anesthesiology practice.

Key - Words: ANTIEMETHICS: metoclopramide.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arita T, Hori R, Ito K – Transformation and excretion of drug in biological systems. Transformation of metoclopramide in rabbits. *Chem. Pharm. Bull (Tokyo)* 18: 1663 - 69, 1970.
2. Arthure H, Tomkinson J S, Organe G, Kuch M, Adelestein A M, Weatherall J A C – Report on confidential enquiries into maternal deaths in England and Wales. Department of health and social security. Report on public health and medical subjects 119: 1464, 1969.
3. Assaf R A E, Clarke R S J, Dundee J W, Samuel I O – Studies of drug given before anaesthesia XXIV: metoclopramide with morphine and pethidine. *Br. J. Anaesth* 46: 514 - 519, 1974.
4. Bader E – Metoclopramide and emergency endoscopy for upper gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1 (7794): 101, 1973.
5. Banke L – Metoclopramide *Ulgesker Laeg*, 131: 2075, 1969
6. Bateman D N et al – Pharmacokinetic and concentration effect studies with intravenous metoclopramide. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 6: 401 - 407, 1978.
7. Bauer A – Anti-emetic effects of metoclopramide in connection with surgery international symposium on gastro-duodenal-jejunal dyskinesia. Vichy, September 2, 3, 4, 1966.
8. Behar J, Biancani P – Effect of oral metoclopramide on gastroesophageal reflux in the postcibal state. *Gastroenterology* 70: 331 - 5, 1976.
9. Birtley R D N – The effects of metoclopramide on some isolated intestinal preparations. *Postgrad. Med. J.* 49: 13 - 19, 1973.
10. Bnech E – Primpéram et examens endoscopiques. *Rev Franç. Gastroenterol* 95: 45 - 48, 1974.
11. Boissier J R, Simon P, Lwoff J M, Fichel-Pagny J – Action psycholeptique du métoclopramide. *C. R. Soc. Biol.* 158: 1859 - 63, 1964.
12. Boulenguez G – Action du metoclopramide sur la motricité bronchique. Thèse Médecine Pg 83 (Lille), 1970.
13. Brassier J – Le metoclopramide ou primpéram son intérêt en anesthésie-réanimation. *An. Anesth. Franç.* 7: 547 - 54, 1966.
14. Breivik, Lind B – Antiemetic and propulsive peristaltic properties of metoclopramide. *Brit. J. Anaesth* 43: 400 - 3, 1971.
15. Brock-Utne J G, Rubin J, Downing J W – The administration of metoclopramide with atropine. A drug interaction effect of the gastroesophageal sphincter in man. *Anaesthesia* 31: 1186 - 90, 1976.
16. Bury R W, Mashford M L – The effects of metoclopramide in modifying of isolated guinea pig ileu to various agonists. *J. Pharmacol. Exp.* 197: 641 - 46, 1975.
17. Carlson H E, Briggs J E, McCallum R W – Stimulation of prolactin secretion by metoclopramide in the rat. *Proc. Soc. Biol. Med.* 154: 475 - 8, 1977.
18. Cheymol G et Mouillé P – Étude des effets antiarrhythmiques des derives du metoclopramide. *Arch. Int. Pharmacodyn* 215: 150 - 9, 1975.
19. Clark M M, Stors J A – The prevention of pos-operative vomiting after abortion: metoclopramide. *Brit. J. Anaesth* 41: 890, 1969.
20. Clarke G, Lincoln D W – Effects of catecholamine antagonists on the milk-ejection reflex of the anaesthetized rat. *Brit. J. Pharmac.* 57: 458 - 9, 1976.
21. Connell A M, George J D – Effect of metoclopramide on gastric function in man. *Gut* 10: 678, 2969.
22. Coronas R, Pitarch L, Mallol J – Blockade of reserpine emesis in pigeons by metoclopramide. *Europ. J. Pharmacol.* 32: 380 - 2, 1975.

23. Costall B, Naylor R J – Neuroleptic and non-neuroleptic catalepsy. *Arzneimittel Forch.* 23: 674 - 83, 1973.
24. Costall B, Naylor R J – Neuroleptic antagonism of dyskinetic phenomena. *Europ. J. Pharmacol.* 33: 301 - 12, 1975.
25. Deligné D et Bunodiére M – Neuroplégiques et neuroleptiques antipsychotiques. *Ann. Anaesth. Franç.* 1: 97 - 110, 1980.
26. Diamond M J, Kecri-Szanto M – Reduction of post-operative vomiting administration of oral metoclopramide. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 27, n.º 1, 1980.
27. Dobkin A B, Evers W, Israel J S – Double-blind evaluation of metoclopramide, trimethobenzamide and placebo as post-a-anesthetic anti-emetics following methoxyflurane anaesthesia. *Canad. Anaesth. Soc. J.* Vol. 15, n.º 1, 1968.
28. Dundee J W, Clarke R S J – The premedicant and antiemetic action of metoclopramide. *Postgr. Med. J.* 49: 34, 1973.
29. Dupuy P, Coulbois J et Glikmanas M – L'endoscopie de duodenuos. *Rev Prat.* 23: 1911 - 23, 1973.
30. Eisner M – Gastrointestinal effects of metoclopramide in man in vitro experiments with human smooth muscle preparations. *Brit. Med. J.* IV: 679, 1968.
31. Ellis F R, Spencer A A – Clinical trials of metoclopramide (Maxolon) as an antiemetic in anaesthesia. *Anaesthesia* 25 n.º 3, 1970.
32. Estler C J – Arzneimittel-interaktioner in un gastrointestinal trakt angreifender pharmaka. *Fortschr. Med* 94: 1174 - 76, 1976.
33. Gamble J A S, Gaston J H, Nair S G – Some pharmacological factors influencing the absorption of diazepam following oral administration. *Brit. J. Anaesth* 48: 1181 - 5, 1976.
34. Gibbons D O, Lant A F – Effects of intravenous and oral propantheline and metoclopramide on ethanol absorption. *Clin. Pharmacol. Ther* 17: 578 - 84, 1975.
35. Grivau M, Comet A, Wattez E – The use of metoclopramide in digestive radiology. *Sem. Hosp. Paris* 40: 2338 - 45, 1964.
36. Hancock D B, Bowen-Jones E, Dixon R – The effect of metoclopramide on gastric emptying of solid meals. *Gut* 15: 462 - 67, 1974.
37. Handley A J – Metoclopramide in the prevention of post operative vomiting. *Brit. J. Clin. Pract.* 9: 460, 1967.
38. Harer W B – Tranquilizers in obstetrics and gynecology. *Obstet. and Gynec.* 11: 273, 1975.
39. Heully F – Gastroparésie et gastroplegie chez le diabétique. *Rev Franç. Gastroenterol.* 59: 27 - 36, 1970.
40. Howells T H, Khanan T, Kreel L, Seymour C, Oliver B, Davis J A H – Pharmacological effects of emptying of the stomach with metoclopramide. *Brit. Med. J.* 2: 558, 1971.
41. Hücker H B – Studies on the physiological dispositoins of metoclopramide. *Pharmacologist.* 8: 220, 1966.
42. Jacoby H I, Brodis D A – Gastrointestinal effects of metoclopramide. *Fed. Proc.* 25: 200, 1966.
43. Jacoby H I, Brodie D A – Gastrointestinal actions of metoclopramide. An experimental study. *Gastroenterology* 52: 676 - 84, 1967.
44. James W B, Hume R – Action of metoclopramide of gastric emptying and small lowell transit time. *Gut* 9: 203, 1968.
45. Justin-Besançon L et Laville C – Action antiémétique du metoclopramide vis-à-vis de l'apomorphine et de l'hydergine. *C. R. Soc. Biol.* 158: 723 - 7, 1964.
46. Justm-Besançon L et Laville C – Action du metoclopramide sur le système nerveux autonome. *C. R. Soc. Biol.* 158: 1016 - 8, 1964.
47. Kapandji M – Étude radiokinésimétrique de l'action du metoclopramide sur les voies biliaires, le wirsung, le duodenun et l'estomac. *Thérapeutique* 46: 649 - 63, 1970.
48. Korttila K, Kauste A, Auvimen J – Comparison of domperidone, droperidol and metoclopramide in the prevention and treatment of nausea and vomitin after balanced general anesthesia. *Anaesth. Analg* 58: 396 - 400, 1978.
49. Laville C – Effects of metoclopramide on the central nervous systems. *Path. Biol (Paris)* 12: 723 - 5, 1964.
50. Laville C – Protection exercée par le métoclopramide contra les effets vomitifs du sulfate de cuivre. *Path. Biol. (Paris)* 12: 577 - 8, 1964.
51. Laville C et Margarit J – Métoclopramide et réactifs du systetème nerveux central (mescalina, tryptamine, trémorine, nicotine). *Path. Biol.* 13: 762 - 6, 1965.
52. Léger P – Un modificateur du comportement digestif, le métoclopramide. *Emploi pré, pér et post-opératoire.* *Anesth. Anal. Réan* 23: 663 - 80, 1966.
53. Lind B, Breivik H – Metoclopramide and perphenazine in the prevention of posto-operative nausea and vomiting. A double-blind comparison. *Brit. J. Anaesth* 42: 614, 1970.
54. Lind J F, Crispin J S, Melver D H – The effect of atropine on the gastro-esophageal sphincter. *Can. J. Pharmacol.* 46: 233, 1968.
55. Malagelada J R, Rees W D W, Mazzota L F, Go V L W – Gastric motor abnormalities in diabetic and post-vagotomy gastroparesis: effect of metoclopramide and bethanechol. *Gastroenterology* 78: 266 - 93, 1980.
56. Marmo E, Imperatore A e Di Giacomo S – Effete della metoclopramide sull'apparato cardiovascolare e sul relativo SNV. *Clin. Ter* 51: 509 - 39, 1969.
57. Mc Gary J – The anti-emetic effect of metoclopramide with an account of some experiments to assess the effect of the drug on gastric emptying in labour. *Postgrad. Med J.* 49: 51 - 2, 1973.
58. Mc Gary J M – A double-blind comparison of the antiemetic effect during labour of metoclopramide and perphenazine. *Brit. J. Anaesth* 43: 613, 1971.
59. Metzger W H, Cano R, Sturdevant R A L – Effect of metoclopramide in chronic gastric retention after gastric surgery. *Gastroenterology* 71: 30, 1976.
60. Middleton R S W – The use of metoclopramide in the elderly. *Postgrad. Med. J.* 49: 90, 1973.
61. Nimmo J – The influence of metoclopramide on drug absorption. *Postgrad. Med. J.* 7: 25, 1973.
62. Nimmo J, Heading R C, Tothill P, Prescott L F – Pharmacological modification of gastric emptying: effects of propantheline and metoclopramide on paracetamol absorption. *Br. Med. J* 587, 1973.
63. Nimmo J – Drugs, diseases and altered gastric emptying. *Clin. Pharmacokin* 1: 189 - 203, 1976.
64. Psathakis V N – Die anwendung von pasperten in der chirurgie. *Z. L. L. Chir.* 92: 273, 1967.
65. Ramos L, Ramos A O – Actividade hipotensora ocular da metoclopramida (Plasil) no coelho. *Rev. Fac. Farm. Bioquim.* 4: 251 - 57, 1966.
66. Ramsbottom N, Hunt J N – Studies of the effect of metoclopramide and apomorphine on gastric emptying and secretion in man. *Gut* 11: 989 - 93, 1970.
67. Scarzella R – Nota peliminare sull'azione di alte dose di metoclopramide nell'uomo. *Rif. Med.* 82: 2010, 1968.
68. Schmidt G F, Engel T H, Bauer H, Doenicke A – Der einflub von domperidon un metoclopramide auf die antrummotibilitat. *Anaesthesit* 27: 427 - 9, 1978.
69. Schulze-Delrie D – Drug therapy: metoclopramide. *N Engl. J. Med.* 305: 28 - 32, 1981.
70. Shah Z P, Wilson J – An evaluation of metoclopramide (maxolon) as an anti-emetic in minor gynaescological surgery. *Brit. J. Anaesth* 44: 865, 1972.
71. Snape W J, Battle W M, Schwartz S S, Braunstei S N, Goldstein H A, Alavi A – Metoclopramide to treat gastroparesis due to diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 96: 444 - 6, 1982.
72. Tornetta J F – Clinical studies with the new antiemetic. Metoclopramide. *Anesth. Analg. Curr. Res* 48, March-April, 1969.
73. Vickers M D, Wood-Smith E G, Wtewart H C – Metoclopramide. *Farmacos en la anesthesia* 122 - 123.