

## ASPECTOS FARMACODINÂMICOS DA METOCLOPRAMIDA (\*)

DR. ARI BERTOLDO SELL (\*\*)

DR. DANILO FREIRE DUARTE (\*\*\*)

DR. GABRIEL ISRAEL FILHO (\*\*)

AP 2060  
São estudados alguns aspectos farmacodinâmicos da metoclopramida, realizando-se ensaios em íleo de cobaio, duodeno de coelho, reto abdominal de rã e pressão arterial de cão. Admite-se que o sistema colinérgico esteja, de algum modo, relacionado com o mecanismo de ação da substância em estudo e apresenta-se a hipótese de eventual atividade anticolinesterásica.

A metoclopramida (2-metoxi-5-cloro-procainamida) é uma substância sintetizada no início da década de 60, cujos estudos experimentais e clínicos demonstraram possuir uma atividade peculiar sobre a motricidade do aparelho digestivo, a par de significativa propriedade antiemética.

No que concerne à motilidade gastrintestinal, a metoclopramida acelera, nitidamente, o esvaziamento gástrico, sendo este efeito mais acentuado nos casos em que o esvaziamento é processado lentamente <sup>(16)</sup>. Foi observado um hiperperistaltismo gastroduodenal, abertura do canal pilórico e distensão do bulbo e das diversas porções do duodeno com conseqüente facilitação do trânsito <sup>(6)</sup>. Este efeito difere dos obtidos com a morfina, colinérgicos anticolinesterásicos e bloqueadores muscarínicos e não é acompanhado, segundo alguns <sup>(8)</sup>, por nenhuma modificação importante das secreções digestivas, embora Jacoby e col. <sup>(7)</sup> assinalem aumento do volume da secreção gástrica, sem aumento da acidez.

No que diz respeito à atividade anti-emética, a metoclopramida bloqueia, em cães, os vômitos produzidos pela

(\*) Trabalho realizado na Disciplina de Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina. Apresentado ao XX Congresso Brasileiro de Anestesiologia — S. Paulo — Novembro de 1973.

(\*\*) Auxiliar de Ensino da Disciplina de Farmacologia da U.F.S.C.

(\*\*\*) Professor Adjunto da Disciplina de Farmacologia da U.F.S.C.

apomorfina, pela hidergina (9) e pelo sulfato de cobre (13) permitindo aceitar que sua ação é exercida sobre a área quimiorreceptora e o centro do vômito. A prevenção do vômito provocado pela apomorfina também foi obtida no homem administrando-se a metoclopramida por via intramuscular nas doses de 0,15 a 0,30 mg/kg (11).

Esta substância, em doses anti-eméticas, segundo Justin-Besançon e col. (10), não modifica as respostas à oclusão de carótidas, excitação do vago, administração de adrenalina, noradrenalina, nicotina e acetilcolina (Ach). Não tem atividade antistamínica nem antisserotonínica (3). Em cães anestesiados por cloralose, doses superiores a 20 mg/kg provocam inversão de ação da adrenalina e doses superiores a 40 mg/kg diminuem a resposta pressora à oclusão de carótidas, à administração de noradrenalina e intensificam o efeito hipotensivo da acetilcolina (1).

Cerca de 30 minutos após a administração de metoclopramida em camundongos, por via intraperitoneal, na dose de 0,5 mg/kg, foi observado efeito sedativo, registrado pelo método da gaiola pendente (16). Contudo, Laville (14) utilizando ratos e camundongos, como animais de experimentação, não conseguiu demonstrar efeitos significativos sobre o sistema nervoso central ao administrar doses anti-eméticas de metoclopramida. No camundongo doses superiores a 20 mg/kg intraperitoneal provocam catalepsia que desaparece pelo menos parcialmente, com a administração de anfetamina (1).

Estabilidade cardiovascular foi constatada, quer em animais quer no homem (15,17).

A atividade anti-emética da metoclopramida, à par da ausência de efeitos colaterais, deu margem a que esta substância fosse ensaiada, clinicamente, na profilaxia e tratamento dos vômitos pós-operatórios, com resultados discordantes (2,3,12,17).

A finalidade do presente trabalho é fazer uma reavaliação de alguns aspectos farmacodinâmicos da metoclopramida de eventual interesse para a anestesiologia.

#### MATERIAL E MÉTODO

O nosso ensaio foi realizado em diversas preparações farmacológicas.

I — *ileo de cobaio*: foram sacrificados, por concussão, 14 animais, dos quais retiramos fragmentos de íleo de 3 a 4 cm de comprimento que foram imediatamente levados para uma cuba contendo 25 ml de solução de Tyrode a 37°C. O segmento de íleo foi ligado, numa de suas extremidades, a uma

alavanca em L e, na extremidade oposta, a uma alavanca miométrica de inscrição frontal. A preparação foi oxigenada com ar e as contrações registradas em papel enfumaçado de um quimógrafo.

Em 6 preparações os efeitos obtidos com a adição, ao banho nutridor, de 2 mg de Ach e 500 mcg de metoclopramida, bem como o eventual bloqueio das respostas com a adição de 2 mcg de atropina.

Em 8 experiências procuramos avaliar a possibilidade de taquifilaxia adicionando 500 mcg de metoclopramida ao banho nutridor, repetidas vezes, em intervalos de 5 minutos. A substância foi deixada em contato com o órgão durante 1 minuto em 4 preparações e durante 4 minutos nas demais.

II — *duodeno de coelho*: foram utilizados 6 animais dos quais, após sacrifício por concussão, foram retirados fragmentos de duodeno de 4 a 6 cm que foram manipulados conforme a técnica descrita acima. Ao banho nutridor foram adicionados acetilcolina, metoclopramida e atropina nas doses já mencionadas, com a ressalva de que, em algumas preparações, a dose de atropina foi elevada para 4 mcg, visando um bloqueio completo da resposta à acetilcolina.

III — *reto abdominal de rã*: foram utilizadas 6 rãs das quais, após destruição do sistema nervoso central, foram retirados os músculos retos abdominais tendo sido fixados por uma de suas extremidades em um frasco com capacidade de 16 ml contendo solução de Ringer. Pela outra extremidade, o músculo foi preso a uma alavanca de inscrição frontal para registro das contrações em papel enfumaçado. Ao banho foram adicionadas 20 a 40 mcg de acetilcolina, antes e depois de 500 mcg de metoclopramida, visando observar a possível interferência desta substância com a resposta à acetilcolina.

IV — *pressão arterial de cão*: foram utilizados 4 animais anestesiados com 30 mg/kg de pentobarbital sódico. A artéria femoral foi dissecada e canulada para registro da pressão arterial média, em papel enfumaçado de quimógrafo, através de um manômetro de mercúrio. A veia femoral, do mesmo lado, foi dissecada e canulada para a administração de drogas e a veia femoral do lado oposto foi também dissecada para possibilitar sangrias. Após a obtenção de hipopieze, com a administração venosa de 100 mcg de acetilcolina, foi injetada, repetidas vezes, a mesma dose desta substância, em mistura com sangue do animal. Concluída a série de injeções, foram administradas, o mesmo número de vezes, 100 mcg de Ach, misturadas com sangue do animal, acrescidas de 500 mcg de metoclopramida.

## RESULTADOS E COMENTÁRIOS

A metoclopramida, em íleo isolado de cobaio e em duodeno isolado de coelho, provocou contração em todas as preparações utilizadas no presente trabalho. O tipo de contração não foi uniforme. Observou-se por vezes, uma resposta similar à provocada pela acetilcolina (figura 1) e, em outras

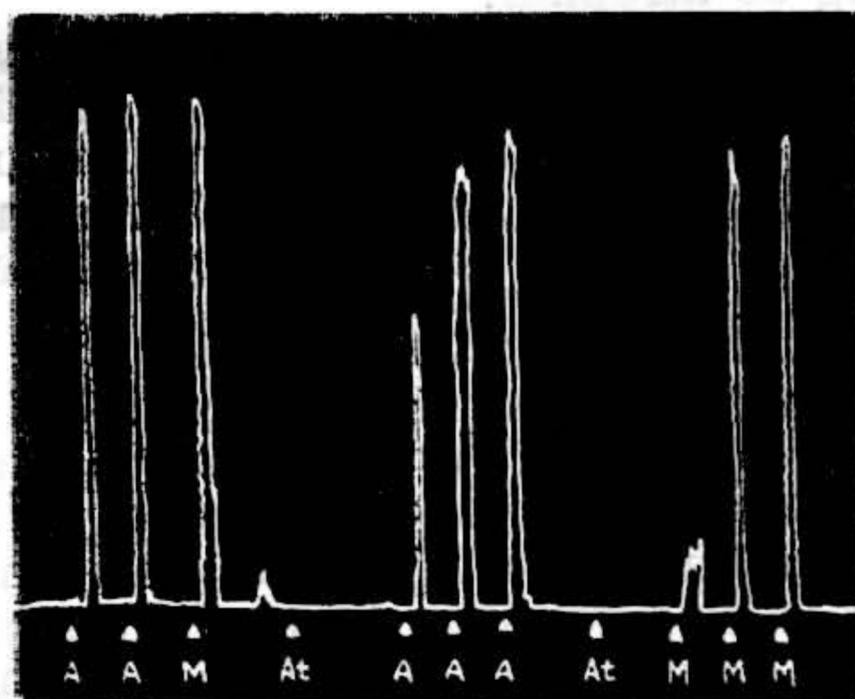


FIGURA 1 (íleo de cobaio)

A = acetilcolina — 2 mcg  
 M = metoclopramida — 500 mcg  
 At = atropina — 2 mcg

oportunidades, uma contração mais lenta e mais prolongada, como já havia sido constatado por Meireles e col. <sup>(16)</sup>, dificultando uma interpretação mais exata dos achados (figuras 2 e 3). Deve ser salientado, contudo, que numa mesma

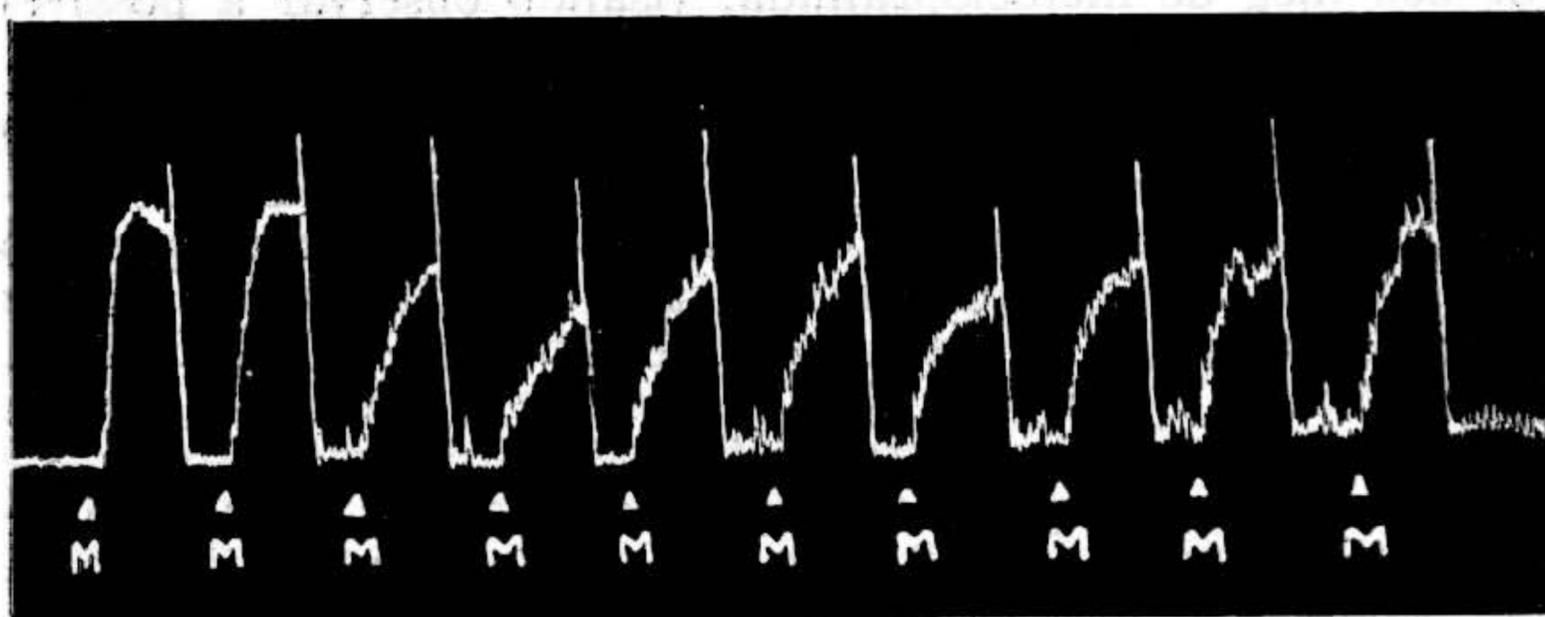


FIGURA 2 (íleo de cobaio)

M = metoclopramida — 500 mcg  
 Contato com a preparação — 1 minuto

Intervalo entre a lavagem da preparação e a adição de M ao banho — 5 minutos

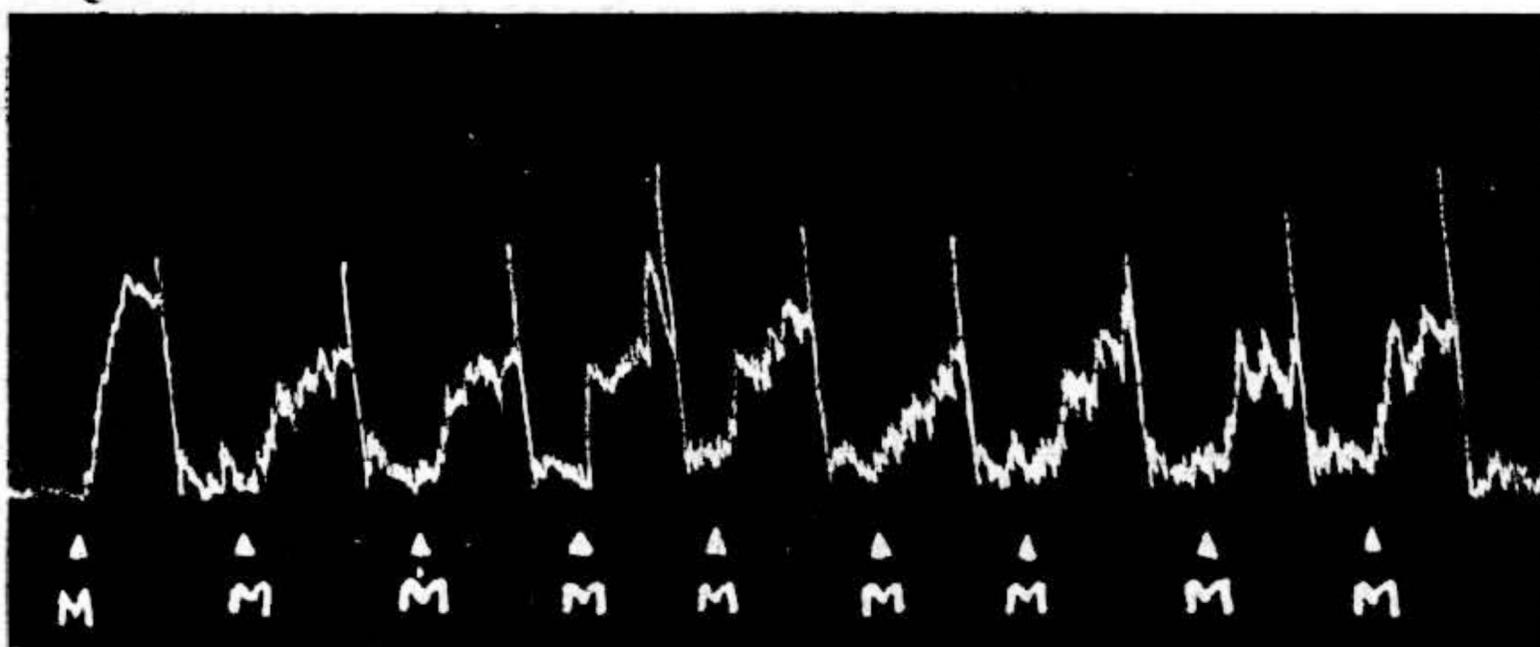


FIGURA 3

M = metoclopramida — 500 mcg

Contato com a preparação — 4 minutos

Intervalo entre a lavagem da preparação e a adição de M ao banho — 5 minutos

preparação obteve-se sempre o mesmo tipo de respostas e que estas foram, parcial ou totalmente, bloqueadas pela atropina (figuras 1 e 4). A hipótese de que o sistema nervoso autônomo estivesse, de algum modo, envolvido na contração provocada pela metoclopramida é admissível face a estes resul-

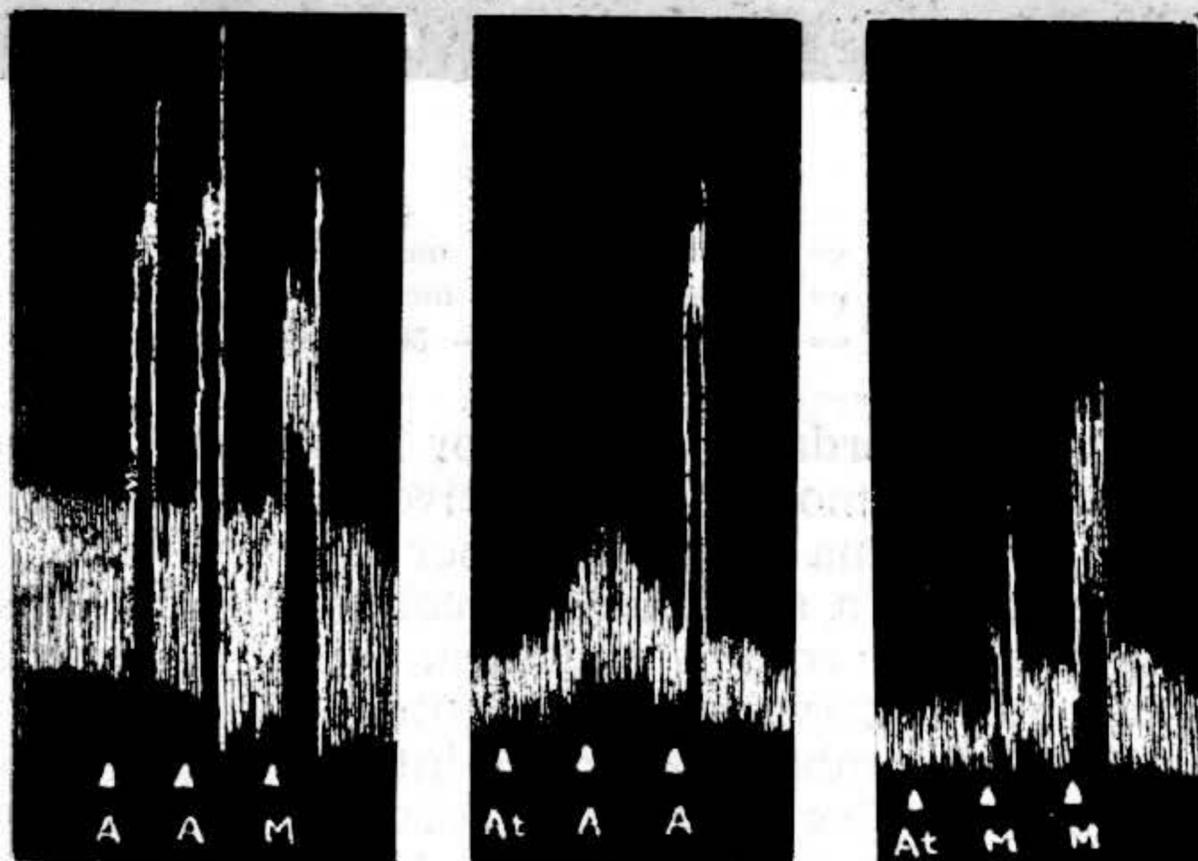


FIGURA 4

A = acetilcolina — 2 mcg

At = atropina — 2 mcg

M = metoclopramida — 500 mcg

tados e torna-se pouco provável que a substância exerça um efeito musculotrópico, conforme já havia sido assinalado por Jacoby e col. (7).

De 8 ensaios em que utilizamos íleo de cobaio, deixando a metoclopramida em contato com o órgão durante 1 minuto em 4 experiências e durante 4 minutos nas demais a adição da substância ao banho, repetidas vezes, com intervalos de 5 minutos, não provocou taquifilaxia (figuras 2 e 3).

Admitindo a hipótese de que a metoclopramida pudesse interferir, de algum modo, com a atividade colinérgica, resolvemos avaliar seu efeito em músculo reto abdominal de rã. Os resultados obtidos em 6 preparações foram uniformes. Não observamos qualquer efeito ao administrarmos a substância, isoladamente. Todavia, constatamos, invariavelmente, uma intensificação da contração provocada pela Ach (figura 5).

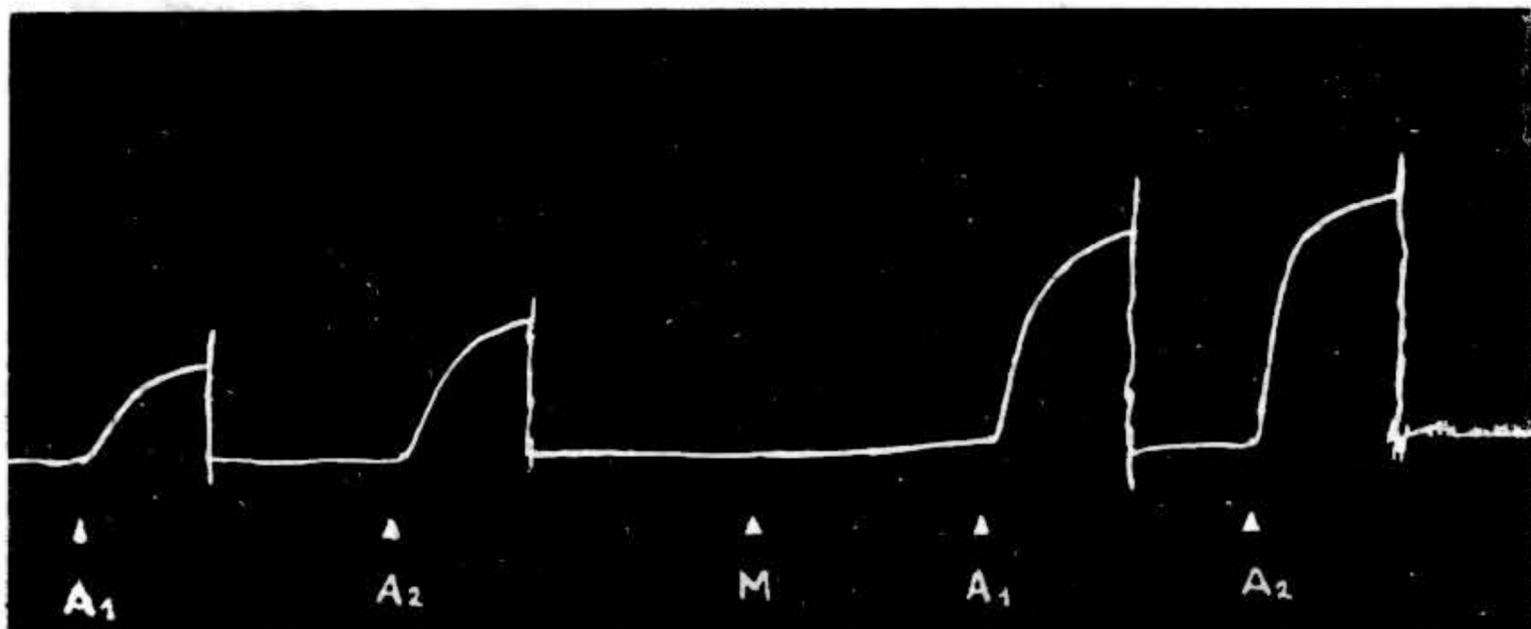


FIGURA 5

A = acetilcolina — 20 mcg  
 A = acetilcolina — 40 mcg  
 M = metoclopramida — 500 mcg

Este resultado discorda do obtido por Donatelli (4) que constatou um antagonismo não competitivo entre a Ach e a metoclopramida na mesma preparação por nós utilizada.

Admitindo que a atividade anticolinesterásica fosse compatível pelo menos com a contração de tipo mais lento e prolongado que observamos em algumas preparações de intestino e pudesse também explicar a intensificação da resposta à Ach em preparações de músculo estriado resolvemos testar esta possibilidade, segundo a técnica descrita por Fonseca (5). Verificamos que ao injetarmos, repetidas vezes, com o intervalo aproximado de 2 minutos, 100 mcg de Ach misturadas ao sangue do animal, a resposta hipotensora tornava-se gradualmente menor, desaparecendo por completo ao cabo de 2



## REFERÊNCIAS

1. Boissier J R, Simon P, Lwoff J M, Fichelle-Pagny J — Action psycholeptique du métoclopramide. *C R Soc Biol (Paris)* 158:1859, 1965.
2. Cremonesi E, Tenuto R A, Bairão G S — Metoclopramida na prevenção do vômito pós-operatório: Resultados em neurocirurgia. *Rev Bras Anest* 17:44, 1967.
3. Dobkin A B, Evers W, Israel J S — Double-blind evaluation of metoclopramide (MK 745, SIMENET), trimethobenzamide (Tigan) and a placebo as post-anaesthetic anti-emetics following methoxyflurane anaesthesia. *Can Anaes Soc J* 15:80, 1968.
4. Donatelli L — La metoclopramide. Napoli Edizione Rassegna Medica. 1969.
5. Fonseca O M — Contribuição ao estudo do cloreto de N-N'bis (2 dietilmonoetil) oxamida bis 2-clorobenzílio (Mitelase); Rio de Janeiro, GB, 1959; tese para Docência, Faculdade de Ciências Médicas.
6. Grivaux M, Cornet A, Watter E — Le métoclopramide en radiologie digestive. *Semaine des Hopitaux* 44:2338, 1964.
7. Jacoby H I, Brodie D A — Gastrointestinal effects of metoclopramide. *Gastroenterology* 54:676, 1967.
8. Justin-Besançon L, Grivaux M, Watter E — L'épreuve on métoclopramide en radiologie digestive. *Soc Med Hop Paris*, 114:721, 1964.
9. Justin-Besançon L, Laville C — Action antitêmétique du métoclopramide vis-a-vis de l'apomorphine et de l'hydergine. *C R Soc Biol (Paris)* 158:723, 1964.
10. Justin-Besançon L, Laville C — Action du métoclopramide sur le système nerveux autonome. *C R Soc Biol* 158:1016, 1964.
11. Klein R L, Militello T E, Ballinger C M — Antiemetic effect of metoclopralida — evaluation in humans; *Anesth. and Analg* 47:259, 1968.
12. Koff W J, Mickelberg A — Metoclopramida na prevenção dos vômitos e náuseas pós-anestésicos. *Rev Bras Anest* 18:209, 1968.
13. Laville C — Protection exercée par le métoclopramide contre les effects vomitifs du sulfate de cuivre. *Path — Biol* 12:577, 1964.
14. Laville C — Effect du métoclopramide sur le système nerveux hentral (test de la tige tournante et de la traction chez le rat). *Path — Biol* 12:723, 1964.
15. Malméjac J, Laville C — Effects cardiovasculaires du métoclopramide. *Path — Biol* 12:1074, 1964.
16. Meireles Filho J S, Souza L M, Ramos L, Pontes F — Metoclopramida. Estudo farmacológico, radiológico e clínico. *O Hospital* 70:883, 1966.
17. Tornetta F J — Clinical studies with a new antiemetic, metoclopramide. *Anesth and Analg* 48:198, 1969.