



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Comparação de granisetrona e lidocaína na redução da dor causada pela injeção de etomidato: estudo randômico e controlado



Alireza Saliminia^a, Omid Azimaraghi^a, Amir Javadi^b,
Maryam Abdoulahpoor^b e Ali Movafegh^{a,*}

^a Tehran University of Medical Sciences, Dr. Ali Shariati Hospital, Department of Anesthesiology and Critical Care, Tehran, Iran

^b Tehran University of Medical Sciences, Dr. Ali Shariati Hospital, Anesthesiology Research Development Center, Tehran, Iran

Recebido em 6 de julho de 2015; aceito em 4 de abril de 2017

Disponível na Internet em 18 de agosto de 2017

PALAVRAS-CHAVE

Granisetrona;
Lidocaína;
Etomidato;
Dor

Resumo

Justificativa e objetivos: A redução da dor causada pela injeção de anestésicos é importante para todos os anestesiológicos. Neste estudo buscamos definir se o pré-tratamento com granisetrona reduz a dor causada pela injeção de etomidato de forma semelhante à lidocaína.

Métodos: Trinta pacientes entre 18 e 50 anos, estado físico ASA I ou II (de acordo com a classificação da Sociedade Americana de Anestesiologistas) e candidatos à colecistectomia laparoscópica eletiva foram incluídos neste estudo. Duas cânulas de calibre 20 foram inseridas nas veias do dorso de ambas as mãos e 100 mL de soro fisiológico foram administrados durante 10 minutos através de cada cânula. Com um torniquete elástico, a drenagem venosa de ambas as mãos foi ocluída. Granisetrona (2 mL) foi administrado em uma das mãos e lidocaína a 2% (2 mL) na outra mão ao mesmo tempo. Após um minuto, o torniquete foi afrouxado e 2 mL de etomidato foram administrados em velocidade igual a cada uma das mãos. Solicitamos dos pacientes uma classificação de 0 a 10 para a dor sentida em cada uma das mãos (0 = sem dor, 10 = dor intensa).

Resultados: Dois pacientes estavam profundamente sedados após a injeção de etomidato e, portanto, incapazes de responder a qualquer pergunta. O escore médio de classificação da dor à injeção de etomidato administrado por via endovenosa após granisetrona intravenoso foi de $2,3 \pm 1,7$, o que foi menor em comparação com a dor sentida à administração intravenosa de etomidato após a administração de lidocaína a 2% ($4,6 \pm 1,8$), $p < 0,05$.

Conclusão: O resultado deste estudo demonstrou que granisetrona reduz a dor causada pela injeção de etomidato com mais eficácia do que lidocaína.

© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: [Movafegh@sina.tums.ac.ir](mailto: Movafegh@sina.tums.ac.ir) (A. Movafegh).

KEYWORDS

Granisetron;
Lidocaine;
Etomidate;
Pain

Comparison of granisetron and lidocaine on reducing injection pain of etomidate: a controlled randomized study

Abstract

Background and objectives: Reducing pain on injection of anesthetic drugs is of importance to every anesthesiologist. In this study we pursued to define if pretreatment by granisetron reduces the pain on injection of etomidate similar to lidocaine.

Methods: Thirty patients aged between 18 and 50 years of American Society of Anesthesiologists physical status class I or II, whom were candidates for elective laparoscopic cholecystectomy surgery were enrolled in this study. Two 20 gauge cannulas were inserted into the veins on the dorsum of both hands and 100 mL of normal saline was administered during a 10 min period from each cannula. Using an elastic band as a tourniquet, venous drainage of both hands was occluded. 2 mL of granisetron was administered into one hand and 2 mL of lidocaine 2% at the same time into the other hand. One minute later the elastic band was opened and 2 mL of etomidate was administered to each hand with equal rates. The patients were asked to give a score from 0 to 10 (0 = no pain, 10 = severe pain) to each the pain sensed in each hand.

Results: Two patients were deeply sedated after injection of etomidate and unable to answer any questions. The mean numerical rating score for injection pain of intravenously administered etomidate after intravenous granisetron was 2.3 ± 1.7 , which was lower when compared with pain sensed due to intravenously administered etomidate after administration of lidocaine 2% (4.6 ± 1.8), $p < 0.05$.

Conclusion: The result of this study demonstrated that, granisetron reduces pain on injection of etomidate more efficiently than lidocaine.

© 2017 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Anestesiologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Etomidato é um agente anestésico intravenoso quase popular, com perfil hemodinâmico quase único após sua administração por via intravenosa (IV) porque, geralmente, não há alteração hemodinâmica; de modo que etomidato foi considerado para pacientes termodinamicamente instáveis. Etomidato é formulado em propilenoglicol; portanto, pode causar danos ao endotélio vascular após a injeção IV e, conseqüentemente, dor.¹ Considerando a importância do uso de etomidato para uma indução suave da anestesia geral sem alteração hemodinâmica significativa, especialmente nos casos de distúrbios cardiovasculares ou traumatismo craniano, a prevenção da dor causada pela injeção de etomidato parece ser lógica.

Para atingir esse objetivo, muitos pré-tratamentos foram testados com vários fármacos, como lidocaína, dexametasona e sulfato de magnésio^{2,3} Lidocaína reduz de modo significativo a incidência e gravidade da dor causada pela injeção de anestésicos.⁴

Granisetrona é um inibidor seletivo dos receptores serotoninérgicos Tipo 3 (5-HT₃) que tem sido usado como antiemético em pacientes com câncer que recebem quimioterapia. A ampla distribuição de cinco receptores de hidroxitriptamina (5-HT₃) no corpo humano forneceu a base para a investigação de granisetrona como antagonista seletivo do receptor 5-HT₃ de serotonina em novas aplicações. Antagonistas de receptores serotoninérgicos foram usados para diminuir a dor causada pela injeção de alguns agentes anestésicos com resultados variáveis.⁵⁻⁷ Provavelmente, a inibição dos receptores serotoninérgicos Tipo 3 consiga reduzir a dor causada pela injeção de fármacos por via intravenosa.

No presente estudo, nossa hipótese foi que granisetrona poderia reduzir a dor causada pela injeção IV de etomidato, de forma semelhante ou até superior à lidocaína.

O efeito do pré-tratamento com granisetrona IV sobre a dor causada pela indução de etomidato foi considerado como desfecho primário.

Métodos

Este ensaio foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética Institucional da Universidade de Ciências Médicas de Teerã e foi registrado no registro iraniano de ensaios clínicos (IRCT201411025175N19). Assinaturas em termos de consentimento informado foram obtidas de todos os participantes.

Neste estudo clínico randômico e duplo-cego, recrutamos 30 pacientes com estado físico ASA I (de acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologistas), entre 25 e 60 anos, candidatos à cirurgia eletiva de colecistectomia laparoscópica com mais de uma linha de acesso intravenoso. Os pacientes com história de qualquer doença neurológica; síndrome de dor crônica; tromboflebite ou doença vascular; distúrbios sistêmicos avançados, como *diabetes mellitus*; aqueles com qualquer contra-indicação para os fármacos do protocolo do estudo e os dependentes de fármacos foram excluídos. Os critérios de exclusão foram pacientes que recusaram cirurgia de colecistectomia laparoscópica ou estavam profundamente sedados antes de fazer a avaliação e aqueles cujas veias foram perfuradas mais de uma vez para o acesso. Na consulta pré-operatória na noite anterior à cirurgia, todos os pacientes receberam explicação minuciosa sobre a Escala de Avaliação Numérica (NRS) para dor (0 = sem dor, 10 = dor intensa). Não houve administração de medicação pré-anestésica.

Na chegada à sala de operação, todos os pacientes foram monitorados com eletrocardiograma (ECG), pressão arterial não invasiva e oximetria de pulso.

Duas cânulas de calibre 20 G foram inseridas em veias do dorso de ambas as mãos e 100 mL de solução salina normal foram administrados por 10 minutos via cada cânula. Com uma faixa elástica como torniquete, a drenagem venosa de ambas as mãos foi ocluída. Dois anestesiolgistas – que não fizeram a classificação dos escores de dor e eram cegos para as soluções farmacológicas – permaneceram um em cada lado do paciente. Um anestesiolgista que não estava envolvido no estudo preparou as soluções. Granisetrona (2 mL) foi administrada em uma das mãos e lidocaína a 2% (2 mL) na outra mão ao mesmo tempo. Após um minuto, o torniquete foi afrouxado e 2 mL de etomidato foram administrados a cada uma das mãos, ao mesmo tempo e com velocidades iguais. Os pacientes foram solicitados a atribuir uma pontuação de zero a dez (0 = sem dor, 10 = dor intensa) ao terceiro anestesiolgista para a dor sentida em cada uma das mãos.

A escolha da técnica usada para indução de anestesia foi deixada a critério do anestesiolgista do paciente. Os pacientes, bem como o anestesiolgista, desconheciam a natureza dos medicamentos de intervenção; portanto, ambos estavam cegados para os grupos testados. Arbitrariamente, codificamos os fármacos como AB (A para a mão esquerda e B para a mão direita) ou BA (B para a mão esquerda e A para a mão direita). Com um código computadorizado gerado aleatoriamente, 32 pacientes foram alocados para receber AB ou BA em quatro blocos de seis e dois blocos de quatro.

Com base em trabalhos anteriores e em estudo de desenho pareado, 30 pares de mãos seriam suficientes para detectar uma redução de 50% na porcentagem de NRS, considerando $\alpha = 0,05$, 80% de potência e 10% de perda. Estimamos que um tamanho amostral de 30 pacientes seria suficiente para comparar uma redução do escore de dor causada pela injeção de etomidato entre granisetrona e lidocaína.

A análise estatística dos dados foi feita com o programa SPSS para Windows versão 17.5. A intensidade da dor foi analisada com o teste *t* pareado; $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Os dados foram analisados com Programa Estatístico para Ciências Sociais (SPSS, versão 17.5). A normalidade dos dados foi verificada conforme necessário. O teste *t* pareado foi usado para comparar os escores NRS entre as mãos direita e esquerda e o teste de McNemar-Bowker para comparar os escores categorizados de NRS entre as duas mãos.

Resultados

Foram incluídos no estudo 32 pacientes. Dois pacientes estavam profundamente sedados após a injeção de etomidato e incapazes de responder a qualquer pergunta. Os dados dos pacientes e das cirurgias estão na [tabela 1](#).

A média dos escores NRS para a dor causada pela injeção de etomidato IV após a administração de granisetrona IV foi de $2,3 \pm 1,7$, o que foi menor quando comparada com a da dor causada por etomidato IV após a administração de lidocaína ($4,6 \pm 1,8$), $p < 0,05$. Essa diferenç a estatisticamente significativa ainda foi observada quando os pacientes foram estratificados de acordo com o sexo.

Tabela 1 Dados demográficos dos pacientes

Idade (anos)	34,5 ± 10,1
Sexo (F/M)	15/15
Peso (kg)	79,3 ± 11,2
Estatura (cm)	173,4 ± 8,2
ASA (I/II)	18/12
Tempo cirúrgico (min)	108 ± 28,9

Dados expressos em média ± DP.

Discussão

Neste estudo, os efeitos de granisetrona e lidocaína a 2% na redução da dor causada pela injeção de etomidato foram comparados. Observamos que a administração de granisetrona antes de etomidato reduz a dor causada pela injeção de etomidato de forma mais eficiente do que lidocaína.

Por quase uma década, a equipe atual dos autores tem trabalhado no efeito do pré-tratamento de vários fármacos sobre a dor causada pela injeção de fármacos intravenosos. Uma ampla gama de medicamentos, como dexametasona, metoclopramida e efedrina, foi testada com resultados diferentes.⁸⁻¹⁰ Os pré-tratamentos com dexametasona e metoclopramida mostraram eficácia na redução da intensidade da dor causada pela injeção de diazepam. Demonstrou-se que pequenas doses de efedrina também apresentaram resultados promissores para atenuar a dor causada pela injeção. O fato de os receptores 5-HT₃ estarem localizados nos sistemas nervosos (periférico e central) foi o racional para usar ondansetrona no estudo anterior e prosseguir com mais estudos sobre os efeitos reais dos antagonistas dos receptores 5-HT₃. Os antagonistas dos receptores 5-HT₃ também têm propriedades antinociceptivas para que possam diminuir a dor de maneira semelhante aos anestésicos locais. Em um estudo anterior, demonstrou-se que ondansetrona reduziu efetivamente a dor causada pela injeção de etomidato,¹¹ o que está de acordo com a hipótese de que os antagonistas dos receptores 5-HT₃ são a classe de medicamentos que estão mais próximos de ou são precisos para reduzir a dor causada pela injeção.

Granisetrona é um antagonista específico do receptor 5-HT₃, que elimina a alodinia e a hiperalgesia.^{12,13} Granisetrona pode tratar a êmese induzida pela quimioterapia e parece que esse efeito é equivalente ou superior ao de ondansetrona.¹⁴

Outros estudos também foram feitos com o objetivo de reduzir a dor causada pela injeção de drogas anestésicas. Recentemente, granisetrona demonstrou ser mais eficiente na atenua o da dor causada pela injeção de propofol em comparação com sulfato de magnésio e nitroglicerina.¹⁵ O mecanismo de granisetrona na redução da dor causada pela injeção de propofol não é totalmente conhecido; lidocaína é um anestésico local periférico que atenua a via aferente da dor em vez de produzir um efeito analgésico central, semelhante ao mecanismo de ondansetrona.¹⁶ Ondansetrona tem as propriedades de um anestésico local e alivia a dor causada pela injeção de propofol sem quaisquer efeitos adversos.^{17,18} Os efeitos de ondansetrona, lidocaína, tramadol e fentanil foram previamente estudados na intensidade decrescente da dor causada pela injeção de rocuro nio.^{19,20} Em outro estudo, o efeito de ondansetrona

foi comparado ao de lidocaína na intensidade da dor após a injeção de rocurônio e propofol.²¹

A quantificação da dor é um grande desafio para os pesquisadores. Um dos métodos mais populares usados para a avaliação da dor é a NRS, mas a dor é subjetiva e é difícil compará-la entre diferentes sujeitos. Os níveis de dor relatados por indivíduos que usam a NRS são baseados no limiar de dor de cada indivíduo, que é desconhecido, o que torna todos os resultados imprecisos quando comparados entre indivíduos. Não só existe uma definição diferente de dor em diferentes culturas ao redor do mundo, mas também existe variabilidade individual na percepção da dor. Mesmo o limiar de dor de cada indivíduo pode ser alterado com base no estado emocional subjacente e na situação ambiental em que a dor é avaliada. Um sistema de "visão da dor" foi recentemente proposto para a avaliação quantitativa da dor causada pela remoção de curativos adesivos, o qual leva em consideração o limiar de dor de cada paciente.²²

Neste estudo, houve um modo quase novo de avaliação da dor, que tem sido usado em estudos anteriores conduzidos pelos mesmos autores. Em cada indivíduo, cada uma das mãos é usada como um caso; administramos lidocaína a uma das mãos e granisetrona a outra mão e um pesquisador avalia a dor em cada uma das mãos ao mesmo tempo. Acreditamos que, dessa forma, muitos fatores de confronto são removidos do estudo. Em nosso trabalho anterior, no qual avaliamos o efeito de ondansetrona sobre a dor causada pela injeção do etomidato, uma das mãos do indivíduo foi novamente usada como caso e outra mão usada como grupo controle.¹¹

De acordo com nossa pesquisa, em quase todos os estudos anteriores que avaliaram a dor causada pela injeção, o método usado para avaliar a dor foi diferente daquele de nosso estudo e a causada pela injeção foi avaliada entre diferentes indivíduos. Acreditamos que, com essa técnica, nossos resultados são mais confiáveis.

O aspecto negativo de lidocaína ou granisetrona não foi avaliado, pois todos os pacientes receberam lidocaína e granisetrona e não houve grupo controle. Embora o efeito de náusea e vômito de etomidato não tenha sido avaliado no pós-operatório, esses aspectos podem ser considerados como limitações deste estudo.

O resultado deste estudo demonstrou que granisetrona reduz a dor causada pela injeção de etomidato de modo mais eficiente do que lidocaína.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimento

À Universidade de Ciências Médicas de Teerã pelo financiamento do estudo.

Referências

- Doenicke AW, Roizen MF, Hoernecke R, et al. Solvent for etomidate may cause pain and adverse effects. *Br J Anaesth*. 1999;83:464-6.
- Honarmand A, Safavi M. Magnesium sulphate pretreatment to alleviate pain on propofol injection: a comparison with ketamine or lidocaine. *Acute Pain*. 2008;10:23-9.
- Kwak KH, Ha J, Kim Y, et al. Efficacy of combination intravenous lidocaine and dexamethasone on propofol injection pain: a randomized, double-blind, prospective study in adult Korean surgical patients. *Clin Ther*. 2008;30:1113-9.
- King SY, Davis FM, Wells JE, et al. Lidocaine for the prevention of pain due to injection of propofol. *Anesth Analg*. 1992;74:246-9.
- McCleane GJ, Suzuki R, Dickenson AH. Does a single intravenous injection of the 5HT3 receptor antagonist ondansetron have an analgesic effect in neuropathic pain? A double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Anesth Analg*. 2003;97:1474-8.
- Ahmed A, Sengupta S, Das T, et al. Pre-treatment with intravenous granisetron to alleviate pain on propofol injection: a double-blind, randomized, controlled trial. *Indian J Anaesth*. 2012;56:135-8.
- Sommer C. Serotonin in pain and analgesia. *Mol Neurobiol*. 2004;30:117-25.
- Movafegh A, Gharehdaghi FA, Khan ZH, et al. Dexamethasone dose attenuates pain on injection following diazepam hydrochloride. *Anesth Analg*. 2005;100:1548-9.
- Sharifnia H, Shadvar K, Azimaraghi O, et al. Effect of ephedrine on pain and hemodynamic status on injection of propofol. *Acad J Surg*. 2014;1:11-4.
- Movafegh A, MirEskandari M, EghtesadiAraghi P. A comparison of metoclopramide and lidocaine for preventing pain on injection of propofol. *Tehran Univ Med J*. 2003;61:274-80.
- Azimaraghi O, Aghajani Y, Molaghadimi M, et al. Ondansetron reducing pain on injection of etomidate: a controlled randomized study. *Braz J Anesthesiol*. 2014;64:169-72.
- Ernberg M, Lundeberg T, Kopp S. Effect of propranolol and granisetron on experimentally induced pain and allodynia/hyperalgesia by intramuscular injection of serotonin into the human masseter muscle. *Pain*. 2000;84:339-46.
- Hindle AT. Recent developments in the physiology and pharmacology of 5-hydroxytryptamine. *Br J Anaesth*. 1994;73:395-407.
- Gyermek L. 5-HT3 receptors: pharmacologic and therapeutic aspects. *J Clin Pharmacol*. 1995;35:845-55.
- Singh DK, Jindal P, Singh G. Comparative study of attenuation of the pain caused by propofol intravenous injection, by granisetron, magnesium sulfate and nitroglycerine. *Saudi J Anaesth*. 2011;5:50-4.
- Dubey PK, Prasad SS. Pain on injection of propofol: the effect of granisetron pretreatment. *Clin J Pain*. 2003;19:121-4.
- Ambesh, Sushil P, Prakash K, et al. Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection: a randomized, controlled, double-blinded study. *Anesth Analg*. 1999;89:197-9.
- Ye JH, Mui WC, Ren J, et al. Ondansetron exhibits the properties of a local anesthetic. *Anesth Analg*. 1997;85:1116-21.
- Memiş D, Turan A, Karamanlioğlu B, et al. The prevention of pain from injection of rocuronium by ondansetron, lidocaine, tramadol, and fentanyl. *Anesth Analg*. 2002;94:1517-20.
- Ahmad N, Choy YC, Ab Aris E, et al. Preventing the withdrawal response associated with rocuronium injection: a comparison of fentanyl with lidocaine. *Anesth Analg*. 2005;100:987-90.
- Reddy MS, Chen FG, Ng HP. Effect of ondansetron pretreatment on pain after rocuronium and propofol injection: a randomized, double-blind controlled comparison with lidocaine. *Anaesthesia*. 2001;56:902-5.
- Matsumura H, Imai R, Gondo M, et al. Evaluation of pain intensity measurement during the removal of wound dressing material using "the PainVision™ system" for quantitative analysis of perception and pain sensation in healthy subjects. *Int Wound J*. 2012;9:451-5.