



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTIGO CIENTÍFICO

# Comparação dos efeitos profiláticos do droperidol e do ondansetron sobre o prurido provocado pela morfina subaracnoidea<sup>☆</sup>



Fabio Ferreira da Cunha Brião<sup>a,\*</sup>, Marcio Leal Horta<sup>a</sup>, Bernardo Lessa Horta<sup>b</sup>,  
Guilherme Antônio Moreira de Barros<sup>c</sup>, Ana Paula Behrendorf<sup>d</sup>, Ingrid Severo<sup>d</sup>,  
Mariana Antunes Nunes<sup>d</sup>, Roberta Boabaid<sup>d</sup> e André Real<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Anestesiologia, Universidade Católica de Pelotas (UCPel), Pelotas, RS, Brasil

<sup>b</sup> Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Pelotas, RS, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), Pelotas, RS, Brasil

<sup>d</sup> Universidade Católica de Pelotas (UCPel), Pelotas, RS, Brasil

Recebido em 11 de agosto de 2013; aceito em 20 de novembro de 2013

Disponível na Internet em 9 de março de 2015

### PALAVRAS-CHAVE

Droperidol;  
Morfina;  
Ondansetron;  
Prurido;  
Injeção  
subaracnoidea

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** O efeito profilático do ondansetron sobre prurido provocado pela morfina subaracnoidea é controverso, enquanto evidências sugerem que o droperidol previne o prurido. O objetivo do presente trabalho é comparar o efeito do droperidol com o do ondansetron sobre o prurido provocado pela morfina subaracnoidea.

**Métodos:** 180 pacientes ASA I ou II programadas para serem submetidas a cesarianas sob anestesia subaracnoidea à qual foram acrescentados 0,2 mg de morfina foram divididas aleatoriamente para receber, logo após o nascimento da criança, 10 mg de metoclopramida (grupo I – controle), 2,5 mg de droperidol (grupo II), ou 8 mg de ondansetron (grupo III). No período pós-operatório as pacientes foram avaliadas quanto ao prurido (ausente, leve, moderado ou intenso) ou outros efeitos colaterais por observadores que não sabiam a alocação das pacientes. As pacientes também não sabiam da sua alocação. Os grupos foram comparados pela sua tendência a apresentar formas mais severas de prurido. Também determinamos o NNT.

**Resultados:** As pacientes alocadas para receber droperidol [Odds Ratio Proporcional: 0,45 (Intervalo de Confiança de 95% 0,23 – 0,88)] relataram menos prurido do que as que receberam metoclopramida. O efeito do ondansetron foi semelhante ao da metoclopramida [Odds Ratio Proporcional: 0,95 (Intervalo de Confiança de 95% 0,49 – 1,83)]. O NNT do droperidol foi 4,0 e o do ondansetron foi 14,7.

**Conclusões:** O ondansetron não inibiu o prurido provocado pela morfina subaracnoidea.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<sup>☆</sup> Trabalho realizado no Serviço de Anestesiologia da Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [marciolealhorta@gmail.com](mailto:marciolealhorta@gmail.com) (F.F.C. Brião).

**KEYWORDS**

Droperidol;  
Morphine;  
Ondansetron;  
Pruritus;  
Subarachnoid  
injection

**Comparison of droperidol and ondansetron prophylactic effect on subarachnoid morphine-induced pruritus****Abstract**

*Background and objectives:* The prophylactic effect of ondansetron on subarachnoid morphine-induced pruritus is controversial, while evidence suggests that droperidol prevents pruritus. The aim of this study is to compare the effects of droperidol and ondansetron on subarachnoid morphine-induced pruritus.

*Methods:* 180 ASA I or II patients scheduled to undergo cesarean sections under subarachnoid anesthesia combined with morphine 0.2 mg were randomized to receive, after the child's birth, metoclopramide 10 mg (Group I – control), droperidol 2.5 mg (Group II) or ondansetron 8 mg (Group III). Postoperatively, the patients were assessed for pruritus (absent, mild, moderate or severe) or other side effects by blinded investigators. Patients were also blinded to their group allocation. The tendency to present more severe forms of pruritus was compared between groups. NNT was also determined.

*Results:* Patients assigned to receive droperidol [Proportional odds ratio: 0.45 (95% confidence interval 0.23-0.88)] reported less pruritus than those who received metoclopramide. Ondansetron effect was similar to metoclopramide [Proportional odds ratio: 0.95 (95% confidence interval 0.49-1.83)]. The NNT for droperidol and ondansetron was 4.0 and 14.7, respectively.

*Conclusions:* Ondansetron does not inhibit subarachnoid morphine-induced pruritus.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

**Introdução**

Em trabalho anterior,<sup>1</sup> comparamos o efeito profilático do droperidol, alizaprida, propofol, e prometazina sobre o prurido provocado pela morfina subaracnóidea, e o droperidol foi o agente mais eficaz, o propofol e a alizapride foram menos eficientes, e a prometazina, assim como outros anti-histamínicos,<sup>2</sup> foi ineficaz. Kjelberg e Tramér<sup>3</sup> em estudo em que revisam o tratamento farmacológico do prurido provocado pela morfina concluíram que o droperidol era mais eficaz que qualquer outra fármaco, exceto os antagonistas da morfina. Mas a revisão desses autores só incluiu um trabalho na qual ondansetron era empregado para antagonizar o prurido induzido pelo alfentanil em pacientes submetidos à cirurgia geral.

As evidências sobre a eficácia do ondansetron são contraditórias. Alguns trabalhos relatam a eficácia do ondansetron para tratar<sup>4</sup> ou prevenir prurido.<sup>5,6</sup> Também foi sugerido que o ondansetron reduz a gravidade do prurido sem reduzir sua incidência.<sup>7</sup> Por outro lado outros trabalhos relatam a ineficácia do ondansetron ou sua menor eficácia frente a outros fármacos.<sup>8-10</sup>

Tendo em vista essa contradição e a ausência de comparação entre o droperidol e o ondansetron, resolvemos comparar o efeito profilático das duas drogas em pacientes submetidas a cesarianas.

**Métodos**

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas (REF: 2011/18) e todas as pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Nesta pesquisa duplo-cega, aleatória,

180 pacientes ASA I ou II, submetidas a cesarianas foram estudadas, independentemente da causa da indicação obstétrica. Além da recusa em participar desta pesquisa, as pacientes ASA I ou II foram excluídas nos seguintes casos: anestesia inadequada, qualquer enfermidade cutânea pruriginosa, uso recente de opióides ou de qualquer outra fármaco que provoque depressão respiratória, hiperemese ou incapacidade de responder perguntas claramente.

Quando as pacientes chegavam à sala de cirurgia, uma infusão de Ringer com lactato era estabelecida e 50 mcg de fentanil eram administrados pela via intravenosa (iv). O volume total de fluidos infundidos durante a cirurgia era anotado em três etapas: até a punção lombar; até o nascimento da criança e até o final da cirurgia. A monitorização padrão (pressão arterial não invasiva, SpO<sub>2</sub>, e ECG) era estabelecida.

A anestesia subaracnóidea foi realizada através da abordagem lateral<sup>11</sup> com uma agulha de Quincke no espaço L2-L3 ou L3-L4, usando 2 mL de solução hiperbárica de lidocaína 5% (100 mg) ou 4 mL de solução hiperbárica de bupivacaína 0,5% (20 mg). Duzentos microgramas de morfina eram acrescentados ao anestésico injetado. O deslocamento manual do útero para a esquerda era estabelecido profilaticamente e se a hipotensão ocorresse (pressão sistólica menor de 70% dos valores controles ou abaixo de 90 mmHg), era tentada melhora do deslocamento e/ou doses fracionadas de metaraminol (0,5mg cada) eram empregadas. Como a principal causa de hipotensão antes do nascimento é a compressão da cava, distinguimos entre hipotensão ocorrendo antes do nascimento (hipotensão inicial), para a qual o metaraminol era dado somente se a hipotensão persistisse após a melhora da manobra do deslocamento manual, e a hipotensão após o nascimento da criança (hipotensão final), que tem a mesma fisiopatologia

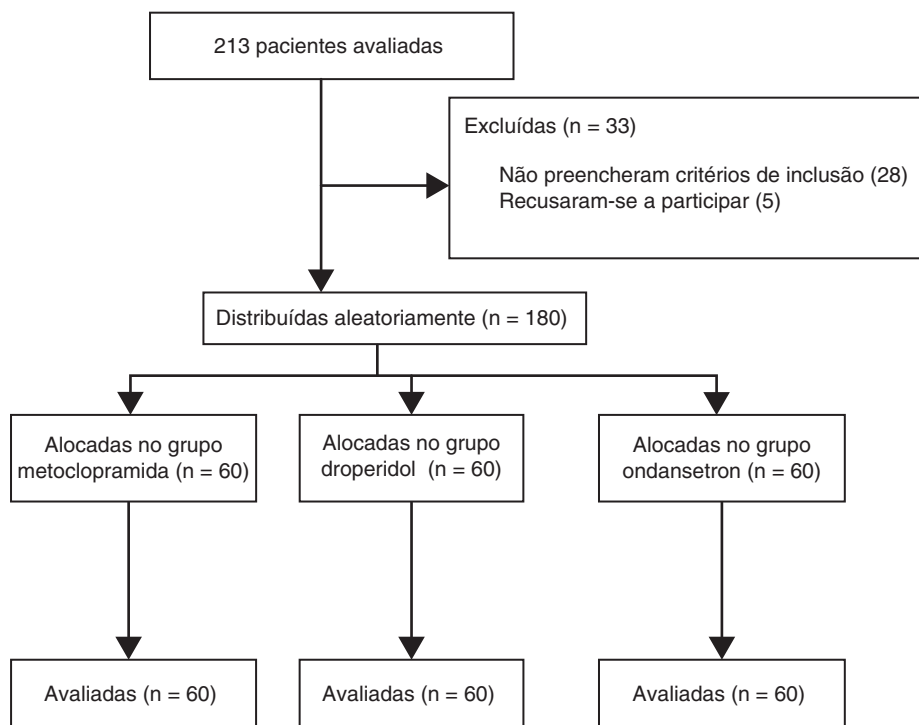


Figura 1 Fluxograma do estudo.

da hipotensão de qualquer anestesia espinal e era tratada com doses fracionadas de metaraminol. Logo após o nascimento 15 a 20 unidades de ocitocina eram usadas para se obter boa contração uterina. Em 3 casos, 0,2 mg de metiler-gometrina foram usadas com a mesma finalidade.

A distribuição das 180 participantes em três grupos de 60 pacientes foi realizada usando uma tabela de números aleatórios. De acordo com essa tabela de alocação, logo após o nascimento da criança, as pacientes do grupo I recebiam 10 mg de metoclopramida, as pacientes do grupo II recebiam 2,5 mg de droperidol, e as pacientes do grupo III recebiam 8 mg de ondansetron (fig. 1). No grupo I, a metoclopramida foi usada porque foi mostrado que ela não tem efeito sobre o prurido provocado pela morfina, portanto pode ser usada para prevenir náuseas e vômitos e ser um placebo para o prurido provocado pela morfina. A anestesia e a administração de medicamentos na sala de cirurgia foram feitas pelos anesthesiologistas FFCB e MLH. No período pós-operatório, as pacientes eram observadas pelos anesthesiologistas APB, IS, MAN, RB e AR, que não sabiam qual o tratamento recebido pelas pacientes. As pacientes também não sabiam qual o seu tratamento, fazendo assim com que esta pesquisa seja duplo-cega. As pacientes eram avaliadas a cada seis horas por um período de 24 horas. Após esse período eram avaliadas duas vezes ao dia até a saída do hospital. Além do prurido, quaisquer outros efeitos adversos observados ou relatados pela paciente, mesmo se apenas em uma das visitas, era anotada e considerada positiva.

O prurido era classificado como ausente, leve (restrito a uma área, tal como face ou braços, e não perturbando a paciente; às vezes negado pela paciente, e só relatado após insistência), moderado (afetando uma área maior, tal como face e braços, ou face e superfície anterior do tórax,

mas não perturbando a paciente, e portanto não exigindo tratamento) ou intenso (prurido extenso ou generalizado, frequentemente perturbando a paciente a tal ponto que o tratamento esteja indicado), e era registrado de acordo com a maior intensidade observada ou relatada. Se o tratamento era necessário, 1,25 mg de droperidol era usado por via intravenosa.

Baseados em estudos anteriores, estimamos que a incidência de prurido moderado ou intenso deveria ser de 30% no grupo controle, e que uma intervenção eficiente reduziria a incidência em 60%. O cálculo do tamanho da amostra estimou que para um nível de significação de 95% e um poder de 80%, precisaríamos de 60 pacientes por grupo.

Para a análise dos dados, usamos a regressão logística para estimar a tendência de prurido moderado ou intenso e o modelo de tendência proporcional para estimar a tendência de apresentar um prurido mais intenso. Na regressão ordinal, o modelo proporcional foi usado para estimar a *odds ratio* e a presunção de proporcionalidade dos *odds* foi avaliada usando o teste de Brant. A avaliação do NNT foi baseada na incidência de prurido moderado ou intenso.

## Resultados

A tabela 1 mostra que a distribuição de algumas características básicas (idade, peso, altura, IMC, tempo de jejum, número de cesárias anteriores, e incidência de náusea ou vômito pós-operatório) foi semelhante entre os grupos. Também não houve diferença entre os grupos no volume de reposição de líquidos ou na proporção de pacientes que receberam tratamento para hipotensão.

**Tabela 1** Distribuição das características básicas nos três grupos

	Metoclopramida	Droperidol	Ondansetron	p
Idade.	27,1	27,6	26,8	0,82
% de pacientes ASA I.	55,0	58,3	63,3	0,65
Peso.	81,5	84,7	78,7	0,20
Altura.	162,1	163,1	162,0	0,78
Índice de massa corpórea.	30,8	31,8	29,4	0,18
Tempo de jejum.	8,12	8,84	8,18	0,41
Cesarianas prévias.	26,7	35,6	45,0	0,11
Náuseas e vômitos.	3,3	5,0	6,6	0,7
Volume até a anestesia.	146,8	143,1	163,0	0,74
Volume até o nascimento.	245,7	254,6	308,7	0,23
Volume final.	504,2	538,8	369,1	0,67
Hipotensão (%).	40,0	35,0	48,3	0,16

**Tabela 2** Incidência e gravidade do prurido nos três grupos

Fármacos usados	Prurido			
	Ausente	Leve	Moderado	Intenso
Metoclopramida	9 (15%)	19 (31,7%)	25 (41,7%)	7 (11,7%)
Droperidol	14 (23,3%)	29 (48,3%)	12 (20%)	5 (8,3%)
Ondansetron	9 (15%)	23 (38,3%)	17 (28,3%)	11 (18,3%)

A **tabela 2** mostra que a proporção de pessoas que não relataram a ocorrência de pruridos ou relataram a ocorrência de prurido leve, foi mais alta entre as pacientes do grupo do droperidol. Além do mais, a incidência de prurido intenso foi mais baixa entre as mulheres alocadas para receber droperidol.

A **tabela 3** mostra que a tendência de apresentar uma forma mais intensa de prurido era menor entre as pacientes alocadas para receber droperidol. A tendência de apresentar uma forma mais intensa de prurido foi 0,45 (95% CI: 0,23 – 0,88) para as pacientes que receberam droperidol em relação aquelas do grupo da metoclopramida. Por outro lado, o grupo do ondansetron foi semelhante ao grupo da metoclopramida. Em uma outra abordagem, também avaliamos a tendência de apresentar prurido moderado ou intenso, usando a regressão logística. Os resultados dessa análise foram semelhantes aos observados na regressão ordinal, com as pacientes alocadas para receber droperidol apresentando uma menor tendência a prurido moderado ou intenso [*odds ratio*: 0,35 (95% CI; 0,16 – 0,74)].

O NNT para o droperidol foi de 4,0, enquanto o do ondansetron foi de 14,7.

## Discussão

Nossos resultados mostram que o droperidol foi mais eficiente que o ondansetron e a metoclopramida, tanto quando abordávamos a tendência de ter prurido moderado ou intenso, ou quando a intensidade do prurido era o ponto de abordagem.

Há algumas possíveis explicações para as diferenças nos nossos resultados para o que está relatado na literatura. Em primeiro lugar, os opioides são diferentes em sua farmacocinética, e a morfina tem uma ação muito longa quando usada por via subaracnóidea.<sup>12</sup> Portanto, é muito difícil comparar fentanil ou sufentanil com morfina. Outra diferença é que a incidência de prurido em cesarianas é maior que em outras cirurgias.<sup>5</sup>

Com relação à segurança do uso do droperidol, há relatos de arritmias,<sup>13</sup> mas nem em nossos trabalhos anteriores, quando usamos 1,25 mg de droperidol em 60 pacientes, nem neste trabalho, quando usamos a dose de 2,5 mg; tivemos arritmias. De qualquer forma, parece interessante o emprego de doses menores de droperidol na intenção de estudar a sua eficácia.

**Tabela 3** Regressão ordinal e logística dos grupos 2 e 3 (droperidol e ondansetron, respectivamente), tomando o grupo 1 (metoclopramida) como referência

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Regressão ordinal – <i>odds ratio</i> (intervalo de confiança de 95%).	referência	0,45 (0,24 – 0,88)	0,95 (0,49 – 1,83)
Regressão logística – <i>odds ratio</i> de persistir prurido moderado ou severo (intervalo de confiança de 95%).	referência	0,35 (0,16 – 0,74)	0,77 (0,37 – 1,57)

Em resumo, nosso estudo mostra que o ondansetron não inibe o prurido provocado pela morfina subaracnóidea em pacientes submetidas a cesarianas. Esses resultados, combinados com nossos trabalhos anteriores, nos permitem dizer que o droperidol é um fármaco satisfatório para antagonizar o prurido provocado pela morfina subaracnóidea.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Horta ML, Morejón LCL, da Cruz AW, et al. Study of the prophylactic effect of droperidol, alizapride, propofol and promethazine on spinal morphine-induced pruritus. *Br J Anaesth*. 2006;96:796–800.
2. Harrison DM, Sinatra R, Morgese L, et al. Epidural narcosis and patient-controlled analgesia for post-cesarean section pain relief. *Anesthesiology*. 1988;68:454–7.
3. Kjelberg F, Tramér MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anesthesiol*. 2001;18:246–57.
4. Charuluxananan S, Somboonviboon W, Kyokong O, et al. Ondansetron for treatment of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med*. 2000;25:535–9.
5. Yeh HM, Chen LK, Lin CJ, et al. Prophylactic intravenous ondansetron reduces the incidence of intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2000;91:172–5.
6. Iatrou CA, Dragoumanis CK, Vogiatzakis GI, et al. Prophylactic intravenous ondansetron and dolasetron in intrathecal morphine-induced pruritus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2005;101:1516–20.
7. Kolm A, Ferraz AAF, Modolo NSP, et al. Profilaxia do prurido causado pela administração subaracnóidea de sufentanil: efeitos do droperidol, da nalbufina, do ondansetron e da combinação deles. *Rev Bras Anesthesiol*. 2006;56:28–33.
8. Siddik-Sayyid SM, Aquad MT, Taha SK, et al. Does ondansetron or granisetron prevent subarachnoid morphine-induced pruritus after cesarean delivery? *Anesth Analg*. 2007;104:421–4.
9. Tamdee D, Charuluxananan S, Punjasawadwong Y, et al. A randomized controlled trial of pentazocine versus ondansetron for the treatment of intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2009;109:1606–11.
10. Sarvela PJ, Halonen PM, Soikkeli AI, et al. Ondansetron and topisetron do not prevent intraspinal morphine- and fentanyl-induced pruritus in elective cesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:239–44.
11. Hatfalvi B. Postulated mechanisms for postdural puncture headache and review of laboratory models. *Reg Anesth*. 1996;20:329–36.
12. Ballantyne J. *The Massachusetts General Hospital handbook of pain management*. 2nd Ed Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 117.
13. Habib AS, Gan TJ. Food and drug administration black box warning on the perioperative use of droperidol: a review of the cases. *Anesth Analg*. 2003;96:1377–9.