

Prevenção de Náuseas e Vômitos no Pós-Operatório com Ondansetron: Comparação com Prometazina*

Rogério Silveira Martins, TSA¹; Ana Lúcia Costa Martins¹; Flávia Grillo¹; Carmen Regina Bortolozzo²

Martins RS, Martins ALC, Grillo F, Bortolozzo CR - Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting with Ondansetron: Comparison with Prometazine

Background and Objectives - Nausea and vomiting are one of the most common complications in the postoperative period. The aim of this study was to evaluate the efficacy of ondansetron and prometazine in the prevention of postoperative nausea and vomiting.

Methods - One hundred and five patients undergoing general anesthesia were distributed in three groups. Group I (control) did not receive any antiemetic drug. Group II received prometazine 25 mg intramuscularly 30 minutes before the end of surgery. Group III received ondansetron 4 mg intravenously, 5 minutes before anesthetic induction. The presence and intensity of nausea and vomiting were evaluated until 24 hours after surgery.

Results - Incidence of nausea was 80% in the control group; 66% in the prometazine group and 51% in the ondansetron group. There was a significant difference between the control and the ondansetron groups. The incidence of vomiting was 66% in the control group, 49% in the prometazine group and 26% in the ondansetron group. There was a significant difference between the ondansetron and the others groups.

Conclusion - Ondansetron is an effective drug to prevent postoperative nausea and vomiting.

KEY WORDS - ANTIEMETICS: ondansetron, prometazine. COMPLICATIONS: postoperative, nausea, vomiting

Náuseas e vômitos estão entre as queixas mais comuns no período pós-operatório. Sua causa é multifatorial e depende das características do paciente, do tipo e duração da cirurgia e da técnica anestésica utilizada^{1,2}.

Trabalho realizado no CET/SBA do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS

1 Anestesiologista do HCPA

2 ME₂ do HCPA

Correspondência para Carmem Regina Bortolozzo

Rua João Alfredo 683/401

90050-230 Porto Alegre - RS

Apresentado em 24 de novembro de 1994

Aceito para publicação em 6 de fevereiro de 1995

© 1995, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Várias drogas são utilizadas na profilaxia e tratamento de náuseas e vômitos. As mais comuns em nosso meio são os anti-histamínicos (prometazina), butirofenonas (droperidol), fenotiazinas (clorpromazina) e as benzamidas (metoclopramida). Embora apresentem resultados variáveis, elas causam efeitos colaterais indesejáveis tais como sedação, hipotensão, disforia, alucinações e reações extrapiramidais^{1,3-5}.

O ondansetron é um antagonista da serotonina que inibe seletivamente os receptores subtipo 3 da 5 hidroxitriptamina (5-HT₃)⁶. Os estudos clínicos demonstraram que a droga é eficaz na prevenção e no tratamento de náuseas e vômitos associados a quimioterapia^{7,8} e também no controle destes problemas no pós-operatório⁹⁻¹².

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia do ondansetron na profilaxia de náuseas e vômitos pós-operatórios, comparando-o com a prometazina.

MÉTODO

Participaram do estudo 105 pacientes, de ambos os sexos, com idades entre 18 e 65 anos, ASA I, II ou III, que foram previamente informados e deram o seu consentimento. A Comissão de Ética do Hospital aprovou o protocolo antes do início do estudo. Os pacientes foram submetidos a cirurgia urológica ou ginecológica, sob anestesia geral e divididos ao acaso em três grupos de 35 pacientes. Foram excluídos do estudo pacientes com distúrbios renais, hepáticos, endocrinometabólicos, ou que fizeram uso de medicação antiemética nas 24 horas anteriores à cirurgia. O grupo I (controle) não recebeu medicação. O grupo II recebeu prometazina 25 mg, por via muscular, 30 minutos antes do término da cirurgia e o grupo III recebeu ondansetron 4 mg, por via venosa 5 minutos antes da indução anestésica. Todos os pacientes foram pré-medicados com diazepam 5-10 mg oral na noite anterior e 1 hora antes da cirurgia. A anestesia foi induzida por via venosa com midazolam (3 a 5 mg), tiopental sódico (4 a 5 mg.kg⁻¹), fentanil (até 10 µg.kg⁻¹). A intubação traqueal foi realizada com succinilcolina (1 mg.kg⁻¹) ou atracúrio (0,5 mg.kg⁻¹). A manutenção foi feita com halotano (até 2%) em mistura de óxido nitroso e oxigênio a 50%. Quando necessário, o bloqueio neuromuscular foi revertido com atropina e neostigmina. Nenhum paciente recebeu droperidol, metoclopramida ou naloxona no perioperatório. A analgesia pós-operatória foi obtida com meperidina 30 mg via venosa administrada de 3 em 3 horas. A partir do término da cirurgia até 24 horas após, os pacientes foram avaliados quanto à presença de náuseas ou vômitos e a necessidade ou não de medicação antiemética complementar (metoclopramida 10 mg via venosa até de 6 em 6 horas). A intensidade dos

vômitos foi determinada pelo número de episódios de vômito por paciente em cada grupo.

O estudo estatístico foi feito através da análise de variância (ANOVA) e do teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis; foi considerado como nível de significância estatística um $p < 0,05$.

RESULTADOS

As características dos pacientes e dos procedimentos a que foram submetidos são apresentados na Tabela I. Não houve diferença entre os grupos em relação às características apresentadas na Tabela I.

Tabela I - Distribuição dos pacientes de acordo com sexo (frequência), idade, peso, tempo cirúrgico (média ±EP) e tipo de cirurgia (frequência)

| | Controle (n=35) | Prometazina (n=35) | Ondansetron (n=35) |
|---------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| Sexo (M/F) | 5/30 | 5/30 | 3/32 |
| Idade (anos) | 43,3 ±10,2 | 47,5 ± 9,5 | 44,7 ± 9,7 |
| Peso (kg) | 66,0 ±13,8 | 66,2 ± 9,1 | 63,5 ± 10,3 |
| Tempo Cirúrgico (h) | 2,8 ± 1,0 | 3,0 ± 1,1 | 2,7 ± 0,9 |
| Histerectomia | 9 | 11 | 16 |
| Mastectomia | 7 | 12 | 2 |
| Miomectomia | 1 | 0 | 3 |
| Seforectomia | 4 | 4 | 4 |
| Ooforectomia | 4 | 2 | 3 |
| Nefrectomia | 4 | 1 | 2 |
| Litotrisia | 2 | 0 | 0 |
| Ureterolitotomia | 2 | 4 | 4 |
| Outras | 2 | 1 | 1 |

A incidência de náuseas e vômitos nas primeiras 24 horas após a cirurgia está demonstrada na figura 1 .

Como seria de se esperar, a incidência de náuseas foi mais alta que a incidência de vômitos, porque vários pacientes tiveram náuseas sem vômitos e nenhum teve vômitos sem náuseas.

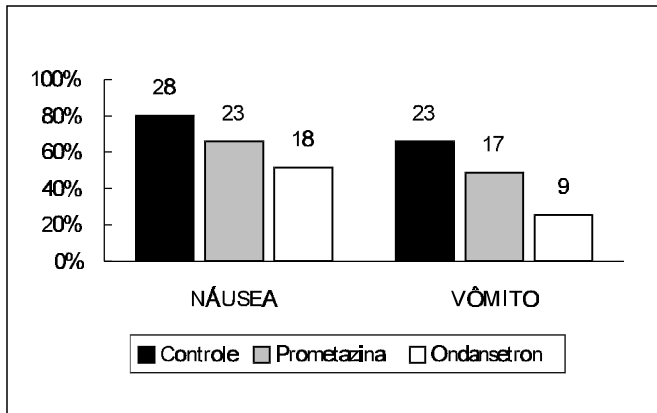


Fig 1 - Incidência de náuseas e vômitos.

Os resultados mostram que houve diferença significativa entre os grupos em relação à ocorrência de náuseas e/ou vômitos.

A incidência de náuseas foi de 80% no grupo controle; 66% no grupo prometazina e de 51% no grupo ondansetron. Houve uma diferença significativa na incidência de náuseas entre os grupos ondansetron e controle, mas não entre os grupos controle e prometazina ou prometazina e ondansetron.

A incidência de vômitos foi de 66% no grupo controle, 49% no grupo prometazina e de 26% no grupo ondansetron. Houve diferença significativa na incidência de vômitos entre os grupos controle e ondansetron, prometazina e ondansetron, mas não houve entre os grupos controle e prometazina.

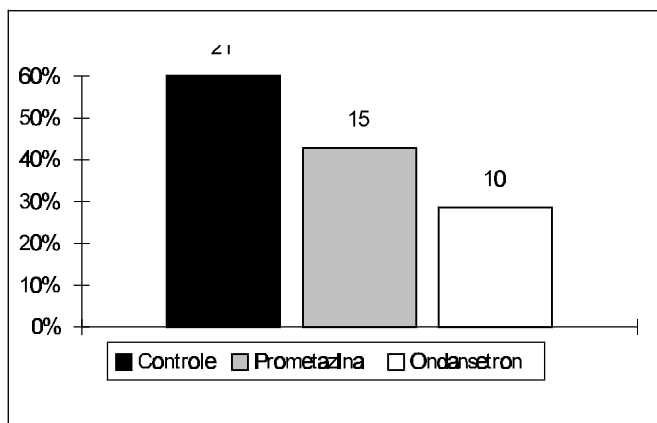


Fig 2 - Necessidade do uso de medicação complementar.

A média do número de episódios de vômitos por paciente no grupo controle foi de $1,4 \pm 1,26$, no grupo prometazina foi $1,05 \pm 1,28$ e no ondansetron $0,51 \pm 0,98$. Apenas houve diferença significativa entre os grupos controle e ondansetron.

A necessidade do uso de medicação complementar está demonstrada na figura 2. No grupo controle 60% dos pacientes fizeram uso de medicação complementar, no grupo prometazina 43% e no grupo ondansetron 29%. Houve diferença significativa quanto à necessidade de medicação complementar apenas entre os grupos controle e ondansetron.

DISCUSSÃO

Náuseas e vômitos são complicações comuns no pós-operatório, e de difícil prevenção. Na ausência de terapia antiemética profilática, sua incidência em adultos submetidos à anestesia varia entre 20-40%^{1,2}. Nosso grupo controle apresentou uma incidência de náuseas (80%) e vômitos (66%) bem superior a esta. Devido à origem multifatorial da emese fica difícil precisar a causa da elevada incidência. Podemos supor que alguns fatores envolvidos sejam a técnica anestésica empregada (anestesia geral), tempo cirúrgico prolongado (maior que 120 min) e analgesia pós-operatória com opióide.

Além de ser muito desagradável para o paciente, a ocorrência de náuseas e vômitos, torna-se um problema sério, principalmente em cirurgias ambulatoriais, pois além de retardar a alta hospitalar, pode fazer com que o paciente necessite ficar internado. Isto representa transtorno para o paciente e sua família e elevação nos custos da cirurgia.

Diversos agentes anestésicos utilizados no perioperatório e analgésicos usados no pós-operatório podem ser responsáveis pela ocorrência de náuseas e vômitos. Por isso, procuramos, empregar técnicas anestésicas e analgésicas semelhantes em todos os grupos.

Existem quatro sistemas de neurotransmissores envolvidos na mediação da resposta emética: dopamina, histamina, acetilcolina e serotonina (5-HT₃). As drogas antieméticas podem atuar em vários receptores destes sistemas, mas em geral sua ação é mais intensa em um ou dois receptores^{5,6}.

No nosso meio as drogas mais usadas no tratamento de náuseas e vômitos são: os anti-histamínicos (prometazina), butirofenonas (droperidol), fenotiazinas (clorpromazina) e as benzamidas (metoclopramida). Seu uso na profilaxia é limitado pelos inúmeros efeitos colaterais^{1,3-5}.

O ondansetron pertence a uma nova classe de antieméticos cuja ação principal é a de antagonista seletivo dos receptores 5-HT₃⁶. Os efeitos colaterais comuns aos outros antieméticos não são freqüentes com o ondansetron e por isso seria uma droga útil na profilaxia das náuseas e vômitos. A incidência de cefaléia, tontura e sonolência nos pacientes que usaram ondansetron não diferiu significativamente dos paciente que receberam placebo^{9,10,13}. Não foram encontradas alterações da função psicomotora^{14,15} ou depressão cardio-respiratória^{9,10,13,16}. Em raras ocasiões ocorreu aumento transitório das enzimas hepáticas^{13,17}. Vários trabalhos mostram sua eficácia na prevenção e tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios⁹⁻¹² ou associadas a quimio e radioterapia⁸. Nossos resultados mostram que o ondansetron, na dose de 4 mg por via venosa, diminuiu a incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório quando comparado ao grupo controle. Também houve uma significativa redução no número de episódios de vômitos por paciente no grupo ondansetron, bem como uma diminuição na necessidade de medicação antiemética complementar neste grupo. Portanto, a droga também foi eficaz em diminuir a intensidade dos vômitos quando estes ocorreram. A dose de 4 mg foi utilizada por ser a dose mínima eficaz na profilaxia¹³, embora muitos autores venham usando a dose de 8 mg tanto na profilaxia como no tratamento^{9-13,18}. Novos es-

tudos fazem-se necessários para estabelecer qual a melhor dose na profilaxia e tratamento de náuseas e vômitos.

A prometazina é um agente anti-histamínico que tem-se mostrado eficaz na profilaxia de náuseas e vômitos, sendo uma das alternativas de tratamento^{1,3}.

Nossos resultados mostraram que o ondansetron foi mais eficaz do que a prometazina na profilaxia do vômito, mas não houve diferença significativa na prevenção das náuseas.

Concluimos que 4 mg de ondansetron via venosa, administrado previamente à indução anestésica, mostrou-se eficaz na prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios, diminuindo sua incidência e intensidade. Entretanto, novos estudos são necessários para verificar se doses maiores da droga resultam em melhores resultados.

RESUMO

Martins RS, Martins ALC, Grillo F, Bortolozzo CR - Prevenção de Náuseas e Vômitos no Pós-Operatório com Ondansetron: Comparação com Prometazina

Justificativa e Objetivos - Náuseas e Vômitos estão entre as queixas mais comuns no período pós-operatório. Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do ondansetron e da prometazina na profilaxia de náuseas e vômitos pós-operatórios.

Método - Foram estudados 105 pacientes submetidos à anestesia geral, divididos ao acaso em três grupos de 35 pacientes. O grupo I (controle) não recebeu medicação. O grupo II recebeu 25 mg de prometazina intramuscular 30 minutos antes do término da cirurgia. O grupo III recebeu 4 mg de ondansetron venoso 5 minutos antes da indução anestésica. A ocorrência e a intensidade de náuseas e vômitos foram avaliados até 24 horas após o término da cirurgia.

Resultados - A incidência de náuseas foi de 80% no grupo controle; 66% no grupo prometazina e 51% no grupo ondansetron. Houve diferença significativa entre o grupo controle e do ondansetron. A incidência de vômitos foi de 65% no grupo controle, 49% no grupo prometazina e 26% no grupo ondansetron. Houve diferença significativa entre o grupo ondansetron e os outros dois grupos.

Conclusão - O ondansetron mostrou-se uma droga eficaz na prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios.

UNITERMOS - ANTIEMÉTICOS: ondansetron, prometazina. COMPLICAÇÕES: pós-operatória, náusea, vômito

RESUMEN

Martins RS, Martins ALC, Grillo F, Bortolozzo CR - Prevención de Nausea y Vômito en el Post-Operatorio con Ondansetron: Comparación con Prometazina

Justificativa y objetivos - Nausea y vômito son problemas habituales en el post-operatorio. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia de ondansetron y prometazina en la prevención de esta complicación.

Método - Fueron estudiados 105 pacientes sometidos a anestesia general, divididos aleatoriamente en 3 grupos de 35. El Grupo I (control) no recibió medicación. El Grupo II recibió 25 mg de prometazina por vía intramuscular 30 minutos antes de terminar la cirugía. El Grupo III recibió 4 mg de ondansetron por vía intravenosa 5 minutos antes de la inducción anestésica. La incidencia e intensidad de nausea y vômito fueron evaluados durante las 24 horas siguientes a la cirugía.

Resultados - La incidencia de nausea fue de 80% en el Grupo I, 66% en el Grupo II y 51% en el Grupo III. La diferencia entre el grupo control y el que recibió ondansetron es significativa. La incidencia de vômito fue de 65% en el Grupo I, 49% en el Grupo II y 26% en el Grupo III. La diferencia es estadísticamente significativa

comparando el grupo control y el que recibió prometazina con el grupo que recibió ondansetron.

Conclusión - El ondansetron es eficaz en la prevención de nauseas y vômitos post-operatorios.

REFERÊNCIAS

01. Biebuyck F, Phil D - Postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*, 1992; 77: 162-184.
02. Palazzo MGA, Strunin L - Anaesthesia and emesis I: Etiology. *Can Anaesth Soc J*, 1984; 31: 178-187.
03. Palazzo MGA, Strunin L - Anaesthesia and emesis II: Prevention and Management. *Can Anaesth Soc J*, 1984; 31: 407-15.
04. Pandit SK, Kothary SP, Pandit UA et al - Dose-response study of droperidol and metoclopramide as antiemetics for outpatient anesthesia. *Anesth Analg*, 1989; 68: 798-802.
05. Melnick B, Sawyer R, Karambelkar D et al - Delayed side effects of droperidol after ambulatory general anesthesia. *Anesth Analg*, 1989; 69: 748-51.
06. Cunningham D - 5-HT₃ Receptor Antagonists: A new class of antiemetics. *Lancet*, 1987; i: 1470-71.
07. Cubeddu LX, Hoffman IS, Fuenmayor NT et al - Efficacy of ondansetron (GR38032F) and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*, 1990; 322: 810-6.
08. Marty M, Pouillart P, Scholl S et al - Comparison of 5-hydroxytryptamine 3 (serotonin) antagonist ondansetron (GR38032F) with high-dose metoclopramine in control of cisplatin-induced emesis. *N Engl J Med*, 1990; 322: 816-21.
09. Scuder P, Wetchler B, Sung YF et al - Treatment of postoperative nausea and vomiting after outpatient surgery with the 5-HT₃ antagonist ondansetron. *Anesthesiology*, 1993; 78: 15-20.
10. Bodner M, White PF - Antiemetic efficacy of ondansetron after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg*, 1991; 73: 250-4.
11. Larijani G, Gratz I, Afshar M - Treatment of postoperative nausea and vomiting with ondansetron: a randomized, double-blind comparison with placebo. *Anesth Analg*, 1991; 73: 246-9.
12. Bodner M, Poler S M, White PF - Initial evaluation of ondansetron - a novel antiemetic. *Anesthesiology*, 1990; 73: A328.

13. McKenzie R, Kovac A, Connor TO et al - Comparison of ondansetron versus placebo to prevent postoperative nausea and vomiting in women undergoing ambulatory gynecologic surgery. *Anesthesiology*, 1993; 78: 21-28.
14. Kovac A, Steer P, Hutchison M et al - Effect of ondansetron on recovery time, sedation level and discharge from ambulatory surgery. *Anesthesiology*, 1991; 75: A7.
15. Pearson KS, From RP, Ostman LP et al - Psychomotor effects of IV ondansetron in female outpatients. *Anesthesiology*, 1991; 75: A8.
16. Conahan TJ, Young ML, Levy WJ et al - Cardiovascular stability with rapid IV infusion of ondansetron. *Anesth Analg*, 1992; 74: S52.
17. Leeser J, Lip H - Prevention of postoperative nausea and vomiting using ondansetron, a new, selective, 5-HT₃ receptor antagonist. *Anesth Analg*, 1991; 72: 751-5.
18. Rosenblum F, Bartkowsky R, Lessin J et al - Ondansetron: a new, effective anti-emetic prevents postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, 1991; 72: S230.