

Artigo de Revisão

Farmacologia e Emprego Clínico do Ondansetron*

Március Vinícius M. Maranhão, TSA¹; Ricardo Barbosa Viana²;
João Eduardo Almeida Melo²; Maria Soraia Elias Pereira²; Patrícia Fernanda S. Farias²;
Ana Cecília Melo S. Sarubbi²; Janine Veruska de Aquino Silva²

Maranhão MVM, Viana RB, Melo JEA, Pereira MSE, Farias PFS, Sarubbi ACMS, Silva JVA - Pharmacology and Clinical Use of Ondansetron

KEY WORDS: PHARMACOLOGY: antiemetics, ondansetron

Ondansetron, juntamente com o granisetron e tropisetron, é classificado como antagonista seletivo do receptor 3 da serotonina (5-HT₃), cuja principal propriedade farmacológica é ser um potente antiemético.

Utilizado inicialmente na profilaxia e terapêutica das náuseas e vômitos associadas à quimioterapia antineoplásica e radioterapia, o ondansetron passou a ser empregado com sucesso na prevenção e tratamento das náuseas e vômitos pós-operatório (NVPO).

A etiologia das NVPO é multifatorial. Características dos pacientes, agentes anestésicos utilizados, tipo de cirurgia e fatores pós-operatórios podem contribuir para maior incidência de NVPO. Embora apresente controvérsias, dois mecanismos (um central e um periférico) têm

sido responsabilizados pela ocorrência das NVPO. Distensão intestinal ou manipulação durante cirurgia abdominal podem ativar a via vagal aferente através da liberação de serotonina, desencadeando o reflexo emetizante. Anestésicos e analgésicos podem estimular diretamente a zona do gatilho emetizante no Sistema Nervoso Central provocando náuseas e vômitos¹.

O objetivo deste artigo é fazer uma revisão dos principais aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do ondansetron, com especial ênfase na prevenção e tratamento das náuseas e vômitos pós-operatório (NVPO).

FARMACOCINÉTICA

O ondansetron é o cloridrato de 1,2,3,9 - tetra - hidro - 9 metil 3[(2 metilimidazol - il) metil] apresentando a fórmula C₁₈H₁₉N₃O, HCl, 2H₂O com peso molecular de 365,8 daltons. A figura 1 mostra a estrutura química da droga.

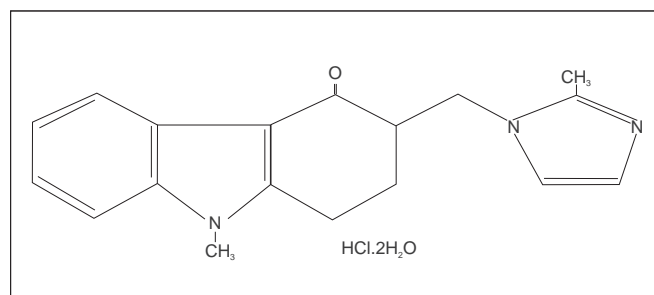


Fig 1 - Estrutura química do ondansetron

* Trabalho realizado na Disciplina de Farmacologia - ICB - Universidade de Pernambuco (FESP-UPE), CET/SBA do Hospital da Restauração e Hospital Getúlio Vargas e no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE

1 Professor Auxiliar de Farmacologia - Instituto de Ciências Biológicas - Universidade de Pernambuco (FESP-UPE), Co-responsável pelo CET/SBA do Hospital da Restauração e Hospital Getúlio Vargas. Anestesiologista do Hospital Universitário Oswaldo Cruz

2 ME₂ do CET/SBA

Correspondência para Március Vinícius M. Maranhão
Rua Manoel Bernardes 134 Apto 702 - Madalena
50710-350 Recife, PE

Apresentado em 20 de novembro de 1995

Aceito para publicação em 25 de janeiro de 1996

© 1996, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

O fármaco é comercializado em comprimidos de 8 mg e preparações para uso por via venosa ou muscular, em solução aquosa isotônica contendo 2 ou 4 mg/ml, com pH de 3,5 pela presença de citrato de sódio ou ácido cítrico monohidratado, com validade de uso por três anos. É compatível com soluções de cloreto de sódio a 0,9%, glicose a 5% e Ringer com lactato. As injeções venosas devem ser administradas lentamente ou por infusão².

Após administração oral o ondansetron é rapidamente absorvido, embora o metabolismo hepático de primeira passagem reduza sua biodisponibilidade (cerca de 60% do fármaco atinge a circulação sistêmica). Quando administrado na dose de 8 mg por via oral, em voluntários sadios, apresenta pico plasmático de 30 ng/ml após duas horas. Níveis plasmáticos máximos de 80 ng.ml⁻¹ são encontrados com uma dose de 8 mg por via venosa. Apresenta ligação a proteínas plasmáticas (70 a 76%)^{2,3}. O volume de distribuição é de 1,8 L.kg⁻¹⁴. Apresenta intenso metabolismo hepático. Inicialmente ocorre hidroxilação seguida de conjugação com glicuronídeos e sulfatos. O principal metabólito é o 8 hidroxiondansetron que, embora seja farmacologicamente ativo, não foi detectado na circulação sistêmica após a administração oral ou venosa da droga³. Menos de 5% é eliminado sob a forma inalterada, principalmente por via renal^{2,3}. A depuração sistêmica total é de 0,38 L.h⁻¹.kg⁻¹³. Após uma dose oral ou venosa a meia vida de eliminação é de 3,5 horas, que não se modifica após administração oral repetida^{2,3}. A administração intramuscular do ondansetron é bem tolerada, produzindo níveis plasmáticos similares a administração venosa.

Estudo realizado para observar os aspectos farmacocinéticos da droga, com relação a idade e o sexo, em pacientes que receberam uma dose oral única de 8 mg ou 0,15 mg.kg⁻¹, venoso por infusão, mostrou que a depuração é reduzida com o aumento da idade, havendo um aumento da biodisponibilidade devido a uma redução no metabolismo hepático de primeira passagem, com prolongamento da meia vida de

eliminação para 5,4 horas em pacientes com mais de 75 anos. Esta alteração farmacocinética é bem tolerada pelo idoso, não havendo necessidade de ajuste nas doses. Com relação ao sexo não existe alterações significativas na farmacocinética, embora a eliminação da droga ocorra mais lentamente na mulher³.

Estudo realizado em pacientes portadores de hepatopatias moderadas e graves, nos quais foi empregado o fármaco na dose de 8 mg, por via venosa, revelou uma redução de 50% na depuração, nos portadores de hepatopatias moderadas, e de até 80% nos pacientes que apresentavam doença hepática grave, o que elevou a meia vida da droga para 9 e 21 horas, respectivamente, não devendo ultrapassar a dose de 8 mg em 24 horas nos hepatopatas graves³.

A farmacocinética do ondansetron foi estudada em pacientes que receberam 16 mg da droga por via oral, antes do procedimento cirúrgico sob anestesia geral. Foi administrado com a pré-medicação, associado ao diazepam ou tamazepam, uma hora antes da anestesia, que foi realizada com o uso do tiopental, óxido nítrico, enflurano ou isoflurano, fentanil, atracúrio ou alcurônio, neostigmina e morfina venosa para analgesia pós-operatória. Este estudo mostra um aumento na meia vida de eliminação da droga (5-6 horas), embora os autores acreditem que esta alteração tenha decorrido pelas alterações no metabolismo, fluxo sanguíneo e volume de distribuição que ocorrem após procedimentos cirúrgicos, não havendo necessidade de alterar a dose em pacientes submetidos a anestesia geral³.

FARMACODINÂMICA

Embora se discuta o mecanismo de ação pelo qual o ondansetron exerceria sua ação antiemética, acredita-se que a droga atue de duas maneiras: no sistema nervoso central e periferi-

camente. Os receptores tipo 3 da serotonina (5-HT₃) estão localizados no sistema nervoso central, na área de alta densidade na zona postrema e no núcleo do trato solitário (NTS). Perifericamente são encontrados nos nervos vago, esplênico e nas paredes do intestino delgado⁵⁻⁸. É conhecido que em cirurgias abdominais, a manipulação do trato intestinal pode provocar lesão das células enterocromafins no intestino delgado, com liberação de serotonina que estimularia receptores 5-HT₃, que através da via vagal aferente enviaria estímulo para o núcleo do trato solitário, na zona quimiorreceptora, no assoalho do IV ventrículo, iniciando o reflexo emetizante⁵. Pelo mesmo mecanismo a distensão do trato intestinal pelo óxido nítrico poderia lesar a mucosa intestinal induzindo a liberação de serotonina, provocando estimulação vagal aferente desencadeando NVPO⁷. Além deste mecanismo periférico, estímulos devidos à manipulação cirúrgica e agentes anestésicos poderiam atuar centralmente na zona postrema e núcleo do trato solitário, provocando reflexo do vômito. Agentes anestésicos como enflurano, halotano e óxido nítrico podem estimular os receptores 5-HT₃, na zona quimiorreceptora emetizante, causando NVPO, podendo o ondansetron bloquear os receptores 5-HT₃ no sistema nervoso central, contribuindo para o efeito antiemético profilático da droga⁵. Concluindo, o ondansetron exerceria sua atividade antiemética bloqueando os receptores 5-HT₃ no sistema nervoso central e no trato intestinal.

EFEITOS EM ÓRGÃOS E SISTEMAS

Sistema Cardiovascular

Em voluntários saudáveis, a infusão intravenosa de 16 mg de ondansetron, durante cinco minutos, não provocou alteração na pressão arterial, frequência cardíaca, débito cardíaco (não

invasivo) e eletrocardiograma³. Alguns autores relatam que a estimulação dos receptores 5-HT₃ poderia causar vasodilatação. Logicamente a utilização de um antagonista do receptor 5-HT₃ deveria produzir um aumento na pressão arterial e uma diminuição reflexa da frequência cardíaca. Entretanto, estudo realizado em 71 pacientes que receberam ondansetron em dose de 1, 4 ou 8 mg, por via venosa, durante dois minutos, não encontrou alterações na frequência cardíaca e na pressão arterial sistólica e diastólica².

Em outro artigo foram estudados 580 pacientes submetidas a procedimentos ginecológicos, sob anestesia geral, que receberam ondansetron profilático na dose de 1, 4 e 8 mg, por via venosa, imediatamente antes da indução da anestesia, que foi realizada com barbitúricos (tiopental, tioamilal ou metoxiexital), narcóticos (fentanil ou alfentanil), bloqueador neuromuscular (succinilcolina, atracúrio ou vecurônio), óxido nítrico, isoflurano, neostigmina ou edrofônio, atropina ou glicopirrolato, também não foram observadas alterações no ritmo e frequência cardíaca, bem como na pressão arterial sistólica e diastólica quando comparados com o grupo controle⁹.

Com o emprego de 16 mg de ondansetron, por via oral, para profilaxia das NVPO em pacientes submetidas a anestesia geral com diazepam ou tamazepam, tiopental, óxido nítrico, isoflurano, fentanil, atracúrio, vecurônio, atropina e neostigmina, para procedimentos ginecológicos, foram observados aumentos na pressão arterial sistólica, diastólica e média. Entretanto estes aumentos não excederam 5 mmHg¹⁰. Estabilidade de pressão arterial também foi encontrado em 500 pacientes, que receberam anestesia geral, para cirurgia ambulatorial, nos quais foi empregado o antiemético em doses de 1, 4 e 8 mg, por via venosa, para tratamento das NVPO¹¹.

Diversos outros estudos, em pacientes acordados ou sob anestesia geral, comprovam que o ondansetron não provoca efeitos adversos no sistema cardiovascular¹²⁻¹⁷.

Sistema respiratório

O ondansetron não interfere na resposta ventilatória associada ao aumento da PaCO₂³. Da mesma maneira não potencializa nem inibe a depressão respiratória produzidas por doses de 5 µg.kg⁻¹ de alfentanil, quando empregado em doses de 8 e 16 mg, por via venosa³. Outros trabalhos confirmam a ausência de efeitos respiratórios adversos com o uso da droga^{9,14,17,18}.

Sistema hematopoético

Estudo em voluntários que receberam 16 mg da droga, por via venosa, nos quais foram realizados diversos testes para avaliar a função hematológica, mostrou que o ondansetron não apresenta efeito significativo nos parâmetros associados com a função hemostática durante 48 horas após sua administração³. Resultado semelhante foi encontrado em outro trabalho, no qual o fármaco foi utilizado em doses de 1, 4 e 8 mg, por via venosa, para profilaxia das NVPO⁹. Outros estudos utilizando diferentes doses e vias de administração, confirmam a ausência de efeitos adversos sobre o sistema hematopoético produzidos pelo ondansetron¹⁰⁻¹¹.

Sistema hepático

A depuração da droga é sensivelmente diminuída em pacientes com moderada e grave disfunção hepática³. Alguns estudos mostram uma elevação significativa nas transaminases glutâmico-oxalacética, glutâmico-pirúvica e bilirrubina, em pequeno número de pacientes, acreditando os autores que estas alterações seriam decorrentes da doença de base ou do procedimento cirúrgico. O fato é controverso necessitando estudos adicionais para melhor interpretação^{9,10,18}.

Sistema nervoso central

Não foram observadas reações extrapiramidais com o uso da droga². Em pacientes sob anestesia geral não ocorreu prolongamento no tempo de recuperação^{2,9}. A função psicomotora não mostrou alterações quando o ondansetron foi utilizado em dose de 1, 4 e 8 mg, por via venosa, para prevenção das NVPO, avaliada através de testes de psicomotricidade². Cefaléia, sonolência, agitação e ansiedade tem sido relatados, entretanto sem diferença significativa quando comparado com o grupo controle^{2,9}.

Sistema renal

Não foi encontrada contra-indicação ao uso da droga em pacientes renais. Nestes pacientes não há necessidade de se ajustar a posologia. Foi observado lesão renal associada ao ondansetron em pacientes submetidos a quimioterapia antineoplásica com metotrexate ou cisplatina. Entretanto esta complicação parece estar relacionada a ação citotóxica dos antineoplásicos e não ao uso do ondansetron¹⁹.

Sistema gastrointestinal

Constipação com aumento do trânsito intestinal e queimação na região epigástrica tem sido observados, especialmente com doses maiores².

Reações de hipersensibilidade

Em pequeno número de pacientes que receberam ondansetron para profilaxia da emese em quimioterapia antineoplásica foram observadas reações benignas de hipersensibilidade^{18,19}.

Outros efeitos

Rubor, visão turva e prurido têm sido descritos^{3,20}.

Interações com drogas utilizadas em anestesia

O ondansetron foi estudado na profilaxia e tratamento das NVPO em pacientes sob anestesia geral, anestesia geral associada a bloqueio espinhal, raquianestesia e anestesia peridural. Com o uso de diazepam, fentanil, tiopental, óxido nitroso, isoflurano, vecurônio, alfentanil, atropina, neostigmina, morfina, succinilcolina, atracúrio, metoxixital, tiamilal, glicopirrolato, edrofônio, temazepam, enflurano, etomidato, propofol, mepivacaína e bupivacaína, não foram observadas interações medicamentosas entre estes fármacos e o ondansetron ^{3,12-14,17,20,21,23-27}.

EMPREGO CLÍNICO DO ONDANSETRON

1) Em situações especiais

Gravidez

Em animais de laboratório a droga não é teratogênica. Como inexistente estudo na espécie humana, deve-se avaliar o custo benefício de se utilizar esta droga na gravidez. O fármaco é excretado pelo leite materno, não devendo ser utilizado em mulheres que estão amamentando ².

Crianças

Watcha, estudando o emprego do ondansetron para prevenção das NVPO em crianças, utilizando doses de 10, 50 e 100 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, por via venosa, encontrou melhores resultados com a dose de 50 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ quando comparado com a dose de 10 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. Como não observou aumento da eficácia antiemética quando foi empregada a dose de 100 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, conclui que a dose ideal de ondansetron para pacientes pediátricos seria de 50 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ ²¹.

Calamandreia ²² utilizou o ondansetron profilaticamente em crianças submetidas a correção de hérnia ou orquidopexia sob anestesia peridural lombar ou sacra, utilizando a dose de 5 mg/m^2 , não observou a ocorrência de NVPO nos pacientes estudados. Em ambos os estudos não foram observados efeitos colaterais.

2) No controle e tratamento das NVPO

Ondansetron, por via venosa na profilaxia das NVPO

Este é a forma mais empregada do ondansetron na prevenção das NVPO. Diversos estudos comparativos ou não, utilizando doses de 1, 4, 6, 8 e 16 mg tem sido realizados com a finalidade de determinar a dose antiemética eficaz. Estes artigos mostram que a dose de 1 mg é ineficaz na profilaxia das NVPO. As doses de 4, 6, 8 e 16 mg mostram-se eficazes, entretanto sem mostrar diferenças clínicas e estatísticas quando comparadas entre si. Da mesma maneira não existe diferenças no que se refere a ocorrência de efeitos colaterais com as doses utilizadas, existindo um consenso de que a dose de 4 mg, por via venosa, imediatamente antes da indução da anestesia, seria a dose ideal ^{9,12-15,17,24,28-31}.

Estudos comparativos entre o ondansetron e o droperidol mostram resultados conflitantes. Alon ²³ comparando o ondansetron (4 mg) e o droperidol (1,25 mg), utilizados por via venosa, conclui que o efeito antiemético profilático do droperidol é superior ao do ondansetron. Gan ³² comparando o ondansetron (4 mg) e o droperidol (1,25 mg), por via venosa, conclui que ambas as drogas são eficazes na prevenção das NVPO, não observando diferenças clínicas e estatísticas quando comparadas entre si. Em outro estudo comparativo utilizando-se ondansetron (8 mg) e o droperidol (1,25 mg), por via venosa, o ondansetron

mostrou ser mais eficaz do que o droperidol ²⁷. O ondansetron foi estudado comparativamente na dose de 4 mg por via venosa, isoladamente e associado à dexametasona (8 mg), tendo os autores concluído que a associação do ondansetron com a dexametasona é mais eficaz na profilaxia das NVPO, quando comparados com o uso do ondansetron isoladamente ³³. Estudos comparando o efeito antiemético profilático do ondansetron (4 e 8 mg) com a metoclopramida (10 mg), mostra que o ondansetron é clinicamente mais eficaz ^{22,27,34}.

Ondansetron, por via oral, na prevenção das NVPO

Mallins ³⁵, comparando o ondansetron 4 mg com a metoclopramida 10 mg, ambos por via oral, empregados sessenta minutos antes da indução de anestesia geral em pacientes submetidos a laparotomia ginecológica, observou uma diminuição significativa das NVPO com o uso do ondansetron.

Haigh ³⁶, utilizando doses crescentes de ondansetron (1, 8 e 16 mg) em pacientes submetidos a procedimentos ginecológicos, mostrou que a dose de 1 mg é ineficaz, e que as doses de 8 e 16 mg são eficazes, não mostrando diferenças significativas quando comparadas entre si. Em outro estudo o ondansetron foi empregado por via oral na dose de 8 mg em três momentos: uma hora antes do procedimento cirúrgico e duas doses com intervalos de 8 horas entre elas, mostrando importante atividade antiemética. A utilização do ondansetron na dose de 8 mg, por via oral, sessenta minutos antes da indução da anestesia geral, mostrou ser eficaz no controle das NVPO, quando comparados com o grupo controle ³⁷. Kenny ³⁸ empregando o ondansetron em doses de 1, 8 e 16 mg, por via oral, administrado uma hora antes da indução da anestesia geral, encontrou uma diminuição significativa das NVPO quando se utilizaram as doses de 8 e 16 mg sem diferenças clínicas importantes quando comparadas entre si.

Leeser ³⁹ utilizando ondansetron 16 mg, por via oral, sessenta minutos antes da anestesia geral em pacientes submetidas a procedimentos ginecológicos, encontrou uma diminuição significativa na incidência de NVPO quando comparado ao grupo controle. Apesar do pequeno número de artigos com a utilização oral do ondansetron na prevenção das NVPO, quando comparado com sua utilização venosa, as doses de 8 e 16 mg são eficazes, não mostrando diferenças clínicas significativas em sua ação antiemética, assim a dose de 8 mg, utilizada sessenta minutos antes do procedimento anestésico-cirúrgico é a dose ideal.

Ondansetron, por via venosa, no tratamento das NVPO

Claybon ⁴⁰, empregando o ondansetron nas doses de 1, 4 e 8 mg, por via venosa, em dose única, para tratamento das NVPO, mostrou que as doses de 4 e 8 mg são eficazes, não mostrando diferenças entre si. Scuderi ¹⁶, utilizando o ondansetron nas doses de 1, 4 e 8 mg no tratamento das NVPO, encontrou importante ação antiemética no grupo ondansetron quando comparado ao grupo placebo, não existindo diferenças clínicas significativas quando comparadas as três doses entre si. Em outro estudo com a mesma metodologia, a dose de 4 mg mostrou ser mais eficaz ⁴¹. Outro estudo não comparativo mostra que a dose de 8 mg, por via venosa, apresentou importante atividade antiemética quando comparado ao grupo controle ⁴². A observação dos trabalhos realizados com o emprego do ondansetron no tratamento das NVPO mostra que a dose de 4 mg é eficaz. Entretanto em pacientes de difícil controle pode ser necessário a utilização da dose de 8 mg.

Os autores concluem que o ondansetron, na dose de 4 mg, por via venosa, é um potente antiemético com excelente eficácia na profilaxia e tratamento das NVPO. O mesmo ocorre quando a droga é utilizada por via oral na dose de 8 mg na prevenção das NVPO, devendo ser utilizada de

rotina em pacientes pertencentes aos grupos de alto risco de desenvolverem NVPO.

O ondansetron apresenta como vantagem a baixa incidência de efeitos colaterais, quando comparado com os antieméticos de utilização mais antiga, que provocam reações extrapiramidais, sonolência e disforia. A principal desvantagem do ondansetron é o seu elevado custo.

Maranhão MVM, Viana RB, Melo JEA, Pereira MSE, Farias PFS, Sarubbi ACMS, Silva JVA - Farmacologia e Emprego Clínico do Ondansetron

UNITERMOS: FARMACOLOGIA: antieméticos, ondansetron

REFERÊNCIAS

01. Rosem M - Incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting. Abstract Book. 10th World Congress of Anaesthesiologists, The Netherlands, June 1992;34.
02. Russel D, Kenny GNC - 5-HT₃ antagonists in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, 1992; 69:63S-68S.
03. Baber N, Palmer JL, Frazer NM et al - Clinical pharmacology of ondansetron in postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol*, 1992;9 (Supl 6):11-18.
04. Smith G, McKenzie R - Chairmen's summary. *Eur J Anaesthesiol*, 1992;9(Supl 6):67-69.
05. Rudd JA, Naylor RJ - Pharmacology of ondansetron. *Eur J Anaesthesiol*, 1992;9(Supl 6):3-10.
06. Hindle AT - Recent developments in the physiology and pharmacology of 5-hydroxytryptamine. *Br J Anaesth*, 1994;73:395-407.
07. Burce KT, Tyers MB - The role of 5-HT in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, 1992;69(Supl 1):60S-62S.
08. Naylor RJ, Thall FC - The physiology and pharmacology of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 1994;49(Supl):2-5.
09. Kovac A, McKenzie R, O'Connor TO et al - Prophylactic intravenous ondansetron in female outpatients undergoing gynaecological surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 1992;9(Supl 6):37-47.
10. Helmers J H - Oral ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol*, 1992;9(Supl 6):49-54.
11. DuPen S, Scuderi P, Wetchler B et al - Ondansetron in the treatment of postoperative nausea and vomiting in ambulatory outpatients: a dose comparative stratified multicentre study. *Eur J Anaesthesiol*, 1992;9(Supl 6):55-62.
12. Guo XY, Ye TH, Luo AL - Ondansetron in postoperative nausea and vomiting. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih*, 1994;32:435-437.
13. Rodrigo MR, Campbell RC, Chow J et al - Ondansetron for prevention of postoperative nausea and vomiting following minor oral surgery: a double blind randomized study. *Anaesth Intens Care*, 1994;22:576-579.
14. Khalil SN, Kataria B, Pearson K et al - Ondansetron prevents postoperative nausea and vomiting in women outpatients. *Anesth Analg*, 1994;79:845-851.
15. McKenzie R, Kovac A, O'Connor T et al - Comparison of ondansetron versus placebo to prevent postoperative nausea and vomiting in women undergoing ambulatory gynaecologic surgery. *Anesthesiology*, 1993;78:21-28.
16. Scuderi P, Wetchler B, Sung YF et al - Treatment of postoperative nausea and vomiting after outpatient surgery with the 5-HT₃ antagonist. *Anesthesiology*, 1993;78:15-20.
17. Bodner M, White PF - Antiemetic efficacy of ondansetron after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg*, 1991;73:250-254.
18. Castle WM, Jukes AJ, Griffiths CJ et al - Safety of ondansetron. *Eur J Anaesthesiol*, 1992;9(Supl 6): 63-66.
19. Plosker GL, Milne RJ - Ondansetron a pharmacoeconomic and quality of life evaluation of 5-HT₃ antiemetic activity in patients receiving cancer chemotherapy. *Pharmacoeconomics*, 1992;2:285-304.
20. Heim C, Munzer T, Listy O - Ondansetron versus droperidol: postoperative treatment against nausea and vomiting. Comparison of action, adverse effects and acceptance by gynecologic patients. *Anaesthesist*, 1994;43:504-509.
21. Watcha MF, Bras PG, Cieslak GD et al - The dose-response relationship of ondansetron in preventing postoperative emesis in pediatric patients undergoing ambulatory surgery. *Anesthesiology*, 1995;82:47-52.

22. Calamandrei M, Andreuccetti T, Crescioli M et al - Effects of ondansetron and metoclopramide on postoperative nausea and vomiting after epidural anesthesia in children. *Can Anesthesiol*, 1994; 42:19-23.
23. Alon E, Biro P, Lenzlinger PM et al - Ondansetron as prophylaxis for postoperative nausea and vomiting. A prospective randomized double-blind comparative study with droperidol. *Anaesthesist*, 1994;43:500-503.
24. Suen TK, Gin TA, Chen PP et al - Ondansetron 4 mg for the prevention of nausea and vomiting after minor laparoscopic gynaecological surgery. *Anaesth Intens Care*, 1994;22:142-146.
25. Helmers JH , Briggs L, Abrahamsson J et al - A single IV dose of ondansetron 8 mg prior to induction of anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in gynaecological patients. *Can J Anaesth*, 1993;40:1155-1161.
26. Bouly A, Nathan N et al - Prevention of postoperative nausea and vomiting by ondansetron. *Ann Fr Anesth Reanim*, 11:496-501.
27. Alon E, Himmelseher S - Ondansetron in the treatment of postoperative vomiting: a randomized, double-blind comparison with droperidol and metoclopramide. *Anesth Analg*, 1992;75:561-565.
28. Pearman MH - Single dose intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 1994;49:11-15.
29. McKenzie R, Sharife-Azad S, Dershwitz M et al - A randomized double-blind pilot study examining the use of intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in female patients. *J Clin Anesth*, 1993;5:30-36.
30. Sung YF, Wetchler BV, Duncalf FD et al - A double-blind, placebo controlled pilot study examining the effectiveness of intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and emesis. *J Clin Anesth*, 1993;5:22-29.
31. Dershwitz M, Rosow CE, DiBiase PM et al - Ondansetron is effective in decreasing postoperative nausea and vomiting. *Clin Pharmacol Ther*, 1992; 52: 96-101.
32. Gan TJ, Collis R, Hetreed M - Double-blind comparison of ondansetron, droperidol and saline in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, 1994;72:544-547.
33. McKenzie R, Tantisira B, Karambecker DJ et al - Comparison of ondansetron with ondansetron plus dexamethasone in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Analg*, 1994; 79: 961-964.
34. Raphael JH, Norton AC - Antiemetic efficacy of prophylactic ondansetron in laparoscopic surgery: randomized double-blind comparison with metoclopramide. *Br J Anaesth*, 1993;71:845-848.
35. Mallins AF, Field JM, Nesling PM et al - Nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy: comparison of premedication with oral ondansetron, metoclopramide and placebo. *Br J Anaesth*, 1994;72:231-233.
36. Haigh CG, Kaplan LA, Durham JM et al - Nausea and vomiting after gynaecological surgery: a meta-analysis of factors affecting their incidence. *Br J Anaesth*, 1993;71:517-522.
37. Dupeyron JP, Conseiller C, Levarlet M et al - The effect of oral ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery performed under general anaesthesia. *Anaesthesia*, 1993;48:214-218.
38. Kenny GN, Dates JD et al - Efficacy of orally administered ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a dose ranging study. *Br J Anaesth*, 1992;68:466-470.
39. Leeser J, Lin H - Prevention of postoperative nausea and vomiting using ondansetron, a new, selective 5-HT₃ receptor antagonist. *Anesth Analg*, 1991;72:751-755.
40. Claybon L - Single dose intravenous ondansetron for the 24 hours treatment of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 1994;49 (Suppl):24-29.
41. DuPen S, Scuderi P, Wetchler B et al - Ondansetron in the treatment of postoperative nausea and vomiting in ambulatory outpatients: a dose comparative stratified, multicentre study. *Eur J Anesthesiol*, 1992;9(Supl 6):55-62.
42. Larijane GE, Gratz I, Afshar M et al - Treatment of postoperative nausea and vomiting with ondansetron: a randomized double-blind comparison with placebo. *Anesth Analg*, 1991:246-249.