

Náuseas e Vômitos em Anestesia: Fisiopatologia e Tratamento*

Wilson Andrade Carvalho, TSA¹, Pedro Thadeu Galvão Vianna TSA², José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA²

Carvalho WA, Vianna PTG, Braz JRC - Náuseas e Vômitos em Anestesia: Fisiopatologia e Tratamento

Carvalho WA, Vianna PTG, Braz JRC - Nausea and Vomiting in Anesthesia: Pathophysiology and Treatment

UNITERMOS - COMPLICAÇÕES: náusea, vômito

KEY WORDS - COMPLICATIONS: nausea, vomiting

Náuseas, vômitos e dor constituem as complicações mais freqüentemente observadas no pós-operatório com anestesia geral, regional ou local. Mais recentemente, com a introdução das novas drogas anestésicas e de potentes antieméticos, foi constatada uma substancial redução na incidência das náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) que no passado atingia percentagens de até 75-80%¹. Apesar deste avanço terapêutico as náuseas e vômitos ainda determinam significativa morbidade pós-operatória, correspondendo, na atualidade, a uma incidência em torno de 25-30% em adultos e até 38% em crianças, podendo representar incidência bem mais elevada dependendo de características relacionadas com o paciente, o procedimento cirúrgico, a técnica anestésica e as drogas utilizadas na anestesia^{2,3}.

A ocorrência de náuseas e vômitos no paciente cirúrgico traz diversas conseqüências de ordem médica e econômica, contribuindo para uma recuperação mais prolongada e conseqüentemente uma maior permanência no leito hospitalar. Representa, sem dúvida, um efeito colateral desagradável e angustiante para o paciente.

Episódios violentos de vômitos podem estar associados à laceração esofágica, resultando em hemorragia (síndrome de Mallory-Weiss) ou em rotura do esôfago (síndrome de Boerhaave). Podem também ocasionar fratura de costelas, herniação gástrica, fadiga muscular, tensão em fios de sutura da ferida cirúrgica, com risco de deiscência, notadamente nas cirurgias abdominais.

Uma das mais sérias conseqüências dos vômitos, com elevada taxa de mortalidade, é a pneumonia aspirativa. A aspiração pode ocorrer em anestesia geral, seja durante a indução ou na recuperação, quando os reflexos laringeos e de fechamento da glote encontram-se deprimidos. Ou ainda nas intoxicações exógenas com depressão do SNC, nos comatosos, nos traumas, nos afogamentos e nos idosos. A aspiração do conteúdo gástrico ácido promove a síndrome de Mendelson, que se caracteriza inicialmente por broncoespasmo difuso, hipoxemia, evoluindo posteriormente para edema pulmonar. As complicações pulmonares dependem da quantidade aspirada e da acidez do material. Nos casos mais graves a aspiração envolve volume superior a 25 ml do conteúdo gástrico com pH inferior a 2,5⁴⁻⁶.

As conseqüências metabólicas do vômito grave incluem anorexia, desidratação e desequilíbrio eletrolítico, que são mais freqüentes em pacientes idosos, debilitados e em crianças, principalmente após jejum prolongado.

FISIOPATOLOGIA

Náusea é definida como uma desagradável sensação subjetiva, referida na faringe e abdome superior, associada com o desejo de vomitar ou com a sensação de que o ato do vômito é iminente. Pode ser breve ou prolongada, ocorrendo geralmente em "ondas" e precede o episódio de vômito ou ocorre isoladamente⁷. É usualmente acompanhada da perda do tono gástrico, contração duodenal e refluxo do conteúdo intestinal para o estômago¹.

Vômito é conceituado como uma expulsão forçada do conteúdo gástrico através da boca e é usualmente, mas nem sempre, precedido por vômitos secos em que não ocorre expulsão do conteúdo gástrico. É acompanhado por forte e sustentada contração dos músculos abdominais, abaixamento do diafragma e abertura do cárdia^{1,7,8}.

Vômito seco é definido como contrações espasmódicas e rítmicas dos músculos respiratórios incluindo o diafragma, músculos da parede torácica e parede abdominal, sem a expulsão do conteúdo gástrico¹.

O ato do vômito envolve uma seqüência de eventos ou fases consecutivas que podem ser divididas em fases de pré-ejeção, de ejeção e de pós-ejeção.

A fase de pré-ejeção ou fase prodrômica é caracterizada por sensação de náusea, juntamente com sinais autonômicos,

* Trabalho realizado no Curso de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP) e na Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA

1. Professor Titular de Farmacologia da Universidade de Santa Cruz (BA), Professor Adjunto de Farmacologia e Toxicologia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia e da Escola de Medicina e Saúde Pública (Salvador-BA), Médico Anestesiologista do GPA (Salvador-BA) e Doutorando do Curso de Pós-Graduação em Anestesiologia da FMB-UNESP.

2. Professor Titular do Departamento de Anestesiologia da FMB-UNESP

Apresentado em 13 de abril de 1998

Aceito para publicação em 14 de agosto de 1998

Correspondência para: Dr. Wilson Andrade Carvalho
Av. Augusto Lopes Pontes, 641/301 - Costa Azul
41740-170 Salvador, BA

como salivacão, deglutição, palidez e taquicardia. Nesta fase de pré-ejeção os sinais de sudorese fria, vasoconstricção cutânea e dilatação pupilar são mediados pelo simpático, enquanto a salivacão é mediada pelo parassimpático. A fase de pré-ejeção é usualmente, mas não invariavelmente, seguida pela fase de ejeção. A fase de ejeção é representada pelo vômito seco e o vômito propriamente dito. O vômito seco é caracterizado por movimentos inspiratórios rítmicos e sincrônicos do diafragma, músculos abdominais e intercostais externos, enquanto a boca e a glote permanecem fechadas. Quando a porção antral do estômago se contrai a porção proximal se relaxa, mediada por nervos aferentes vagais que ativam neurônios pós-ganglionares da parede do estômago e o conteúdo gástrico oscila entre o estômago e o esôfago. Estes neurônios provavelmente tem como neurotransmissores o polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP) ou o óxido nítrico. Durante o vômito seco os músculos abdominais e o diafragma contraem sincronicamente, enquanto a porção hiatal do diafragma não se relaxa, concorrendo elevação da pressão intra-abdominal associada a redução na pressão intra-torácica. Em contraste, durante o ato do vômito o relaxamento do hiato diafragmático permite a transferência da pressão intra-abdominal para o tórax. A contração dos músculos reto abdominais e do oblíquo externo da parede anterior do abdome, o relaxamento do esfíncter esofágico, o aumento da pressão intra-torácica e intra-gástrica, a peristaltese reversa e a abertura da glote e da boca, resultam na expulsão do conteúdo gástrico, constituindo o ato do vômito propriamente dito. A contração retrógrada está sob o controle vagal e o neurotransmissor envolvido é a acetilcolina. Os dois eventos motores que ocorrem no intestino são de particular interesse no reflexo do vômito - o relaxamento gástrico servindo para confinar ao estômago a toxina ingerida oralmente, e a contração intestinal retrógrada para retornar qualquer conteúdo gástrico contaminado para o estômago e mais facilmente disponível para ejeção. A fase de pós-ejeção consiste de respostas autonômicas e viscerais que promovem o retorno do organismo a uma fase quiescente com ou sem náuseas residuais^{1,7,9}.

O mecanismo do reflexo do vômito envolve três grandes componentes: os detectores ou aferentes eméticos, um mecanismo central de integração do reflexo e uma via eferente ou motora (Figuras 1 e 2)¹⁰.

Como a função precípua do reflexo do vômito é a de proteção contra a ingestão acidental de toxinas ou de alimentos contaminados, não é surpreendente que o estômago e o intestino tenham sistemas de detecção capazes de ativar o reflexo. O nervo vago é o principal aferente dos estímulos eméticos produzidos no aparelho gastrointestinal seguido do aferente simpático. Estimulação elétrica do aferente vagal abdominal é capaz de induzir vômitos dentro de 20 segundos. Dois tipos principais de aferentes vagais estão envolvidos na resposta emética: I) Mecanorreceptores localizados na parede muscular do intestino podendo ser ativados por contração ou distensão do aparelho gastrointestinal. A distensão do antro gástrico ou do intestino delgado proximal pode induzir náuseas e vômitos por estimulação destes receptores. II) Qui-

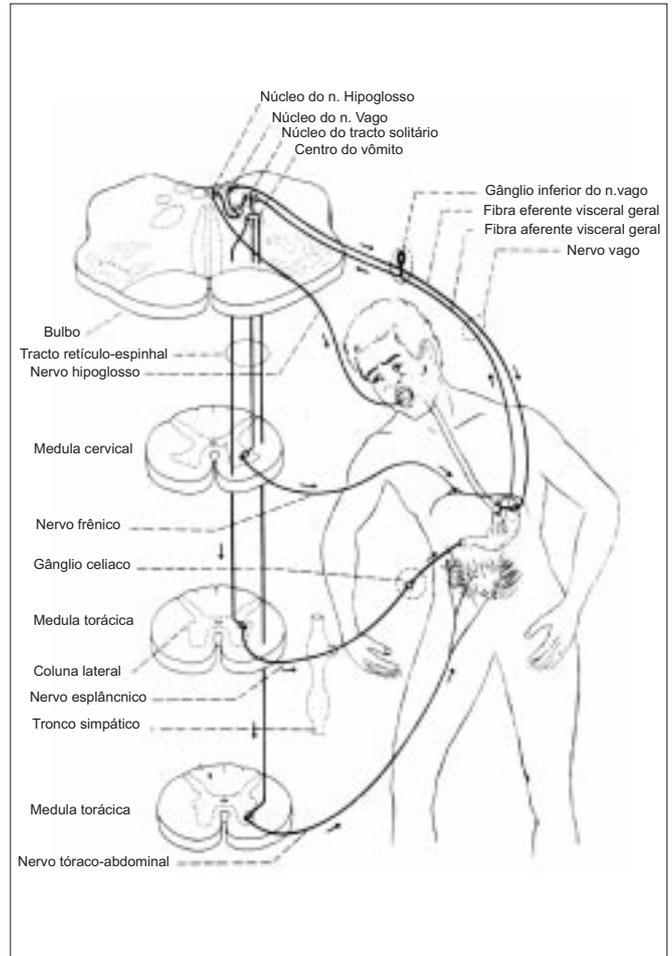


Figura 1 - Representação Esquemática do Reflexo do Vômito

miorreceptores, localizados na mucosa da parte mais alta do intestino, monitoriza diversas alterações que ocorrem no ambiente intraluminal. Estes receptores respondem a irritação da mucosa, a soluções ácidas, alcalinas e hipertônicas, temperatura, irritantes (sulfato de cobre) e a alguns fármacos, como por exemplo, a cisplatina e os anestésicos^{7,11-13}. Os estímulos eméticos desencadeados em vísceras abdominais e transmitidos através de aferentes vagais e simpáticos são de grande interesse em anestesiologia e incluem principalmente tração visceral, obstrução intestinal, inflamação aguda (como apendicite), inflamação aguda de vísceras não intestinais acompanhada por íleo (como na pancreatite e colecistite), dor visceral, desordens funcionais gastrointestinais (aerofagia), irritação da mucosa gastrointestinal e nas doenças cardíacas (como no infarto agudo do miocárdio ou na insuficiência cardíaca congestiva). Um fator comum na maioria destas situações é o retardo no esvaziamento gástrico resultando em distensão gástrica, que não somente representa importante estímulo para o vômito, como também predispõe à regurgitação e aspiração, com conseqüências bastante graves para o paciente⁹.

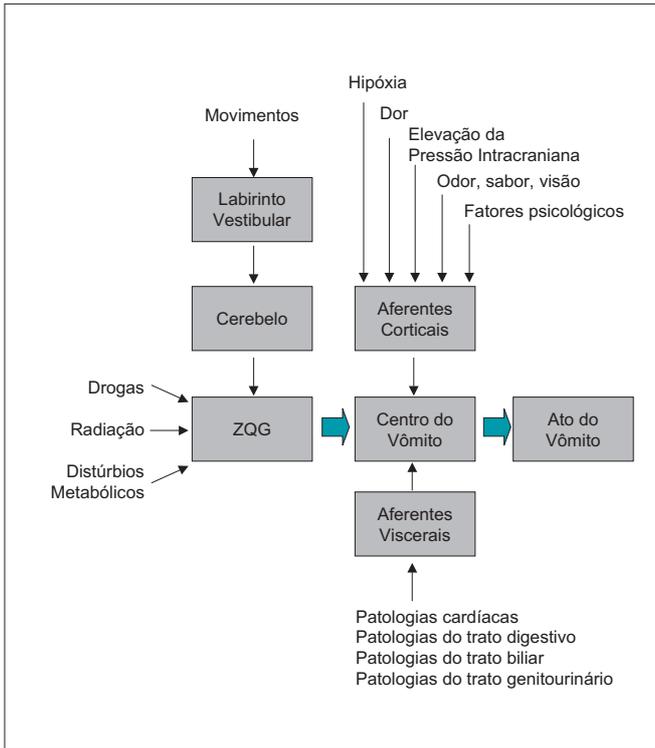


Figura 2 - Arco Reflexo do Vômito⁹ - ZQG - Zona Quimiorreceptora de Gatilho

A informação detectada no trato gastrointestinal é transmitida através de aferentes do nervo vago para o núcleo do trato solitário (NTS) e para a área postrema no sistema nervoso central (SNC) (Figura 2)⁷.

Foi também descrito detector de estímulos aferentes no tronco cerebral que por sua vez é capaz de estimular diretamente o centro do vômito. Wang e Borison¹⁴ demonstraram que a aplicação de diversos estímulos pode ativar diretamente células da área postrema, denominada de *zona quimiorreceptora de gatilho* (ZQG). A área postrema no homem é representada por uma estrutura em forma de U, com poucos milímetros de comprimento e localizada na extremidade caudal do quarto ventrículo. A área postrema é altamente vascularizada e os vasos terminam em capilares altamente fenestrados, facilitando a penetração de substâncias circulantes no cérebro. Como não existe uma efetiva barreira hematoencefálica nesta região, a ZQG pode ser facilmente ativada por substâncias químicas ou toxinas circulantes no sangue ou no fluido cerebrospinal. A ZQG, é portanto, o local de ação de drogas como apomorfina, morfina e digitálicos que chegam a esta região através da corrente sanguínea. É provável que as substâncias endógenas produzidas na uremia e em outros distúrbios clínicos estimulem o vômito por atuação sobre a ZQG. A ZQG também encontra-se envolvida na mediação das cinetoses (Figura 3)¹³.

Alguns centros corticais superiores, entre os quais o centro visual e a porção vestibular do VIII par craniano, também representam importantes aferências de estímulo do reflexo do vômito. O aparelho vestibular é importantíssimo na indução de vômitos por estímulos de movimento, as denominadas ci-

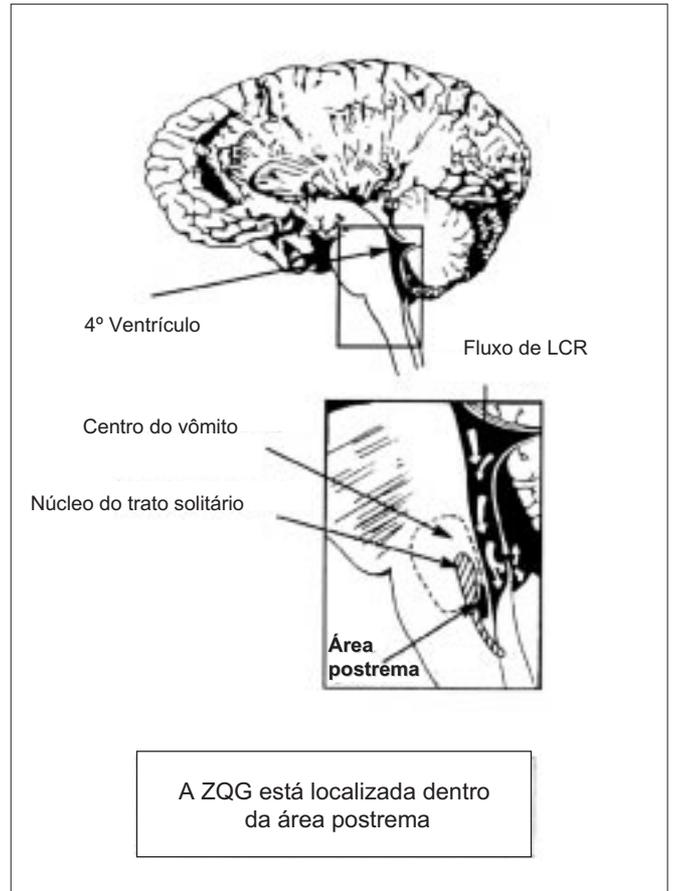


Figura 3 - A Localização Autônômica da Área Postrema e a Região do Centro do Vômito

netoses. Distúrbios orgânicos, tais como grave hipotensão, cefaléia (enxaqueca), hipóxia, elevação da pressão intracraniana, são capazes de estimular a via aferente cortical. Do mesmo modo, determinados estímulos, como movimento, otite média, alterações vasculares do labirinto e tumores, são capazes de promover impulsos vestibulares que passam através do nervo auditivo para o cerebelo e então para a ZQG e finalmente para o centro do vômito. Acredita-se que o movimento de remoção do paciente da mesa cirúrgica para a SRPA e posteriormente para o leito, particularmente quando imobilizado por longo período em determinada postura, pode desencadear estímulo do sistema vestibular contribuindo para uma maior indução de vômitos no pós-operatório imediato. Estímulos visuais, olfativo e proprioceptivos podem também estimular a via aferente cortical desencadeando vômitos (Figura 2)^{7,9}.

Desse modo, diversos estímulos, centrais ou periféricos, podem desencadear o reflexo do vômito, incluindo aferentes autonômicos provenientes da faringe, trato gastrointestinal e mediastino, bem como de estruturas centrais como aferentes corticais, porção vestibular do VIII par craniano e ZQG.

O estímulo aferente uma vez produzido pode então ativar o *centro do vômito*, localizado na formação reticular parvocelular do bulbo, próximo ao trato solitário no núcleo motor dorsal do décimo par craniano. Alguns estudos tem demonstra-

do que o centro do vômito mantém conexões neuroanatômicas com as vias motoras e diversos núcleos centrais responsáveis pela coordenação da resposta eferente motora e visceral do reflexo do vômito, envolvendo diversos efetores, incluindo as musculaturas do trato respiratório, gastrointestinal e abdominal. Os componentes motores do reflexo do vômito são mediados por nervos autonômicos e somáticos. A coordenação dos componentes motores do reflexo do vômito ocorre no tronco cerebral, onde se originam os neurônios motores do vago que inervam o trato gastrointestinal e o coração, mais precisamente no núcleo motor dorsal do vago e núcleo ambíguo. Adicionalmente, os grupos respiratórios dorsal e ventral que regulam o nervo frênico e consequentemente a atividade motora do diafragma, estão também localizados no tronco cerebral. O núcleo do trato solitário (NTS) é provavelmente o maior núcleo de integração das aferências do reflexo do vômito. O centro do vômito na formação reticular bulbar coordena efetores somáticos e viscerais em conformidade com o tipo de informação sensorial que recebe do NTS e da área postrema. Os estímulos eferentes deixam o centro do vômito através do V, VII, IX, X e XII pares cranianos até o trato gastrointestinal superior e, através dos nervos espinais, até o diafragma e músculos abdominais. Importantes funções são controladas pelos NTS, além de sua participação como centro de integração de aferências do vômito. Entre estas destacam-se principalmente a regulação da salivação, sabor, deglutição, respiração, tosse, pressão sanguínea, frequência cardíaca, motilidade gastrointestinal e secreções, estado de alerta, secreção hormonal, balanço hídrico e regulação da glicemia^{7-9,15}.

Estimulação elétrica do centro do vômito e do trato solitário causa vômito imediato. Ablação do centro do vômito abole a resposta emética da apomorfina e da estimulação química direta (Sulfato de Cobre)¹.

A neurofarmacologia do centro do vômito e das vias aferentes e eferentes do arco reflexo não é bastante, ou suficientemente, conhecida, porém vários receptores e neurotransmissores já foram caracterizados nestas regiões, possibilitando um melhor entendimento do mecanismo das drogas antieméticas. Entre tais neurotransmissores encontrados em regiões cerebrais envolvidas no reflexo do vômito destacam-se principalmente a acetilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina (5-HT), histamina, GABA, endorfinas e várias neurofissinas. Embora não tenha ainda sido possível estabelecer as interrelações e papéis precisos desses neurotransmissores e seus receptores no complexo mecanismo do vômito, sabemos que muitas drogas antieméticas exercem seus efeitos através de ação nestes receptores. A área postrema do tronco cerebral é rica em receptores dopaminérgicos, opióides e serotoninérgicos (notadamente o receptor 5-HT₃). O núcleo do trato solitário é rico em receptores para encefalina, histamina, noradrenalina e em receptores colinérgicos muscarínicos. Estes receptores e mediadores exercem importante papel na transmissão dos impulsos eméticos para o centro do vômito. Os agonistas dopaminérgicos, como a apomorfina, são eméticos, enquanto os antagonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos muscarínicos e

antihistaminicos H₁ possuem propriedades antiemética de intensidade variável. Os receptores dopaminérgicos do estômago parecem mediar a inibição da motilidade gástrica e devem participar de reflexos que provocam relaxamento da porção proximal do estômago e retardo do esvaziamento gástrico em resposta à distensão gástrica alimentar, constituindo o fundamento básico da utilização da metoclopramida como antiemético e principalmente como pró-cinético. As ações da acetilcolina e da histamina em seus respectivos receptores parecem ser mais importantes nas cinetoses (enjôo de viagem), porque as fibras colinérgicas e histaminérgicas parecem estar envolvidas na transmissão do estímulo emético do aparelho vestibular para o centro do vômito. A importância dos antagonistas muscarínicos e antihistaminicos H₁ no tratamento das cinetoses provem da presença de receptores colinérgicos e histaminérgicos no aparelho vestibular. O uso de agentes quimioterápicos e de radioterapia para o tratamento do câncer parece liberar a 5-Hidroxitriptamina (5-HT ou serotonina) das células enterocromafins da mucosa gastrointestinal que pode então estimular receptores serotoninérgicos (5-HT₃) nas terminações aferentes, gerando estímulos aferentes para o centro do vômito, como também estimular diretamente a ZQG na área postrema do tronco cerebral, rica em receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos. Os antagonistas dos receptores 5-HT₃, como a ondansetrona, constituem os antieméticos mais potentes entre as drogas conhecidas até o momento, com importante aplicação em anestesiologia e em quimioterapia (Quadro I)^{1,16,17}.

FATORES PREDISPOANTES ASSOCIADOS COM NÁUSEAS E VÔMITOS

Diversos fatores podem contribuir, em variável intensidade, para a ocorrência de náuseas e vômitos durante a anestesia ou no pós-operatório. Tais fatores podem estar relacionados com características do paciente, natureza da doença cirúrgica ou doenças coexistentes, do procedimento cirúrgico, da técnica anestésica utilizada e de fatores pós-operatórios. Entre os fatores relacionados com o paciente destacam-se idade, sexo, obesidade, ansiedade, presença de estômago cheio, redução da velocidade de esvaziamento gástrico e susceptibilidade à cinetoses.^{1,2,18-20} Em relação ao sexo foi constatado uma maior prevalência no sexo feminino, notadamente durante o período menstrual²⁰.

A incidência de NVPO se altera com a idade, sendo bem maior em pacientes pediátricos do que nos adultos. Dentro da população pediátrica na dependência do procedimento cirúrgico, apresenta-se bastante baixa, da ordem de 5% em crianças com idade inferior a 12 meses, eleva-se em seguida para cerca de 20% em crianças de até 5 anos e alcança um pico em torno de 34-51% na faixa etária de 6 a 16 anos^{1,21}.

Foi constatada correlação positiva entre obesidade e incidência de náuseas e vômitos em pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas. A maior incidência de vômitos tem sido atribuída à maior deposição dos agentes anestésicos em tecido adiposo, como também devido ao maior volume

Quadro I - Receptores de Atuação das Drogas Antieméticas (Watcha & White, 1992)

Grupo Farmacológico (droga)	Receptor			
	Dopaminérgico	Colinérgico Muscarínico	Histaminérgico (H1)	Serotoninérgico (5-HT3)
Fenotiazinas	++++	+	++	-
◆ Flufenazina	++++	++	++++	+
◆ Proclorperazina	++++			
Butirofenonas				
◆ Droperidol	++++	-	+	+
◆ Haloperidol	++++	-	+	-
◆ Domperidona	++++			
Antihistamínicos				
◆ Difenidramina	+	++	++++	-
◆ Prometazina	++	++	++++	-
Anticolinérgicos				
◆ Escopolamina	+	++++	+	-
Benzamidas				
◆ Metoclopramida	+++	-	+	++
Antiserotoninérgico				
◆ Ondansetrona	-	-	-	++++
◆ Granisetrona	-	-	-	++++
◆ Zacoprida	-	-	-	++++
◆ Dolasetrona	-	-	-	++++
Antidepressivos Tricíclos				
◆ Amitriptilina	+++	+++	++++	-
◆ Nortriptilina	+++	++	+++	-

residual gástrico, maior incidência de refluxo esofágico em doenças biliares e gastrointestinais nos obesos. Além disso, os pacientes obesos apresentam maior dificuldade de vias aéreas para ventilação com máscara e intubação traqueal^{1,5}.

A incidência de náuseas e vômitos também é mais elevada nas situações clínicas em que a motilidade e o esvaziamento gástrico encontram-se reduzidos. Essas condições clínicas incluem: obstrução gastrointestinal, estenose pilórica, doenças do colágeno (esclerodermia), endocrinopatias (diabetes), neuropatias, miopatias, distrofia muscular de Duchenne, uremia, aumento da pressão intracraniana, peritonite, colecistite crônica e gravidez. O tempo de esvaziamento gástrico também encontra-se prolongado nas seguintes situações: trauma, presença de dor, ansiedade, medo, ingestão de álcool e analgésicos, gravidez, parto, hipotensão, condições intrabdominais que possam desenvolver íleo paralítico ou obstrução e grande ingestão de alimentos, principalmente os gordurosos^{2,8,22-24}.

A presença de alimentos no estômago encontra-se geralmente associada à maior incidência de náusea e vômitos, tanto na indução da anestesia, quanto no período pós-operatório. O alimento é capaz de induzir uma ativação dos aferentes vagais abdominais, bem como a liberação de diversos hormônios, alguns dos quais são capazes de ativar ou sensibilizar a área postrema central e assim estimular o reflexo do vômito. A ocorrência de vômitos durante a fase de indução da anestesia geral no homem, pode ser diminuída usando-se a técnica de intubação em seqüência rápida com-

binada com a manobra de Sellick de pressão sobre a cricóide até a intubação do paciente e insuflação do balonete do tubo traqueal^{6,7}.

Algumas situações clínicas também podem estar associadas à maior incidência de náuseas e vômitos, incluindo a doença de Addison, doença de Menière, meningite, elevação da pressão intracraniana, enxaqueca, menstruação, percepção de sabor ou odor desagradável, distúrbios vestibulares²⁵.

O procedimento cirúrgico também influencia a incidência de vômitos, independentemente da técnica anestésica usada. A duração e localização da cirurgia e o posicionamento do paciente são fatores importantes. As cirurgias intra-abdominais e pélvicas, particularmente as ginecológicas envolvendo técnicas laparoscópicas, estão geralmente associadas a elevada incidência de NVPO. A manipulação do intestino durante a cirurgia abdominal ou a distensão causada por procedimentos como a laparoscopia (onde o dióxido de carbono é utilizado para distender o peritônio) pode estimular os mecanorreceptores e os mecanismos que deflagram a estimulação dos aferentes vagais que se destinam ao centro do vômito.^{2,26-28} As cirurgias abdominais (intestinais e da vesícula biliar) têm uma incidência de vômitos em torno de 70%, comparada com 15% para as cirurgias da parede abdominal. As cirurgias ginecológicas apresentam em geral uma incidência de 40 a 77%, bem mais elevada quando comparada com as cirurgias de cabeça e pescoço (25-33%)^{2,7,21}. Sintomas eméticos são bastante freqüentes em litotripsia com ondas de choque extracorpóreas, em cirurgias de cabeça e pesco-

ço, estômago, duodeno e vias biliares. Em crianças ocorre elevada incidência de vômitos em cirurgia de estrabismo, orquidopexia, otoplastia e cirurgia de ouvido médio^{1,2,27}.

A técnica anestésica empregada e o uso de medicamentos no pré-operatório, seja como pré-anestésicos ou na terapêutica de outras doenças coexistentes, contribuem substancialmente para a maior incidência de vômitos.

As drogas mais freqüentemente associadas a uma maior incidência de vômitos são representadas principalmente por digitálicos, apomorfina, opióides, ipeca, ingestão de álcool e uso de quimioterápicos. Entre estes, os mais emetogênicos são os quimioterápicos usados no tratamento antineoplásico. Entre os quimioterápicos, os de maior potencial emetogênico são cisplatina, dacarbazina, mustina, doxurubicina e ciclofosfamida. A cisplatina é a de maior potencial do grupo. A procarbazina e a mitomicina C são consideradas de ação emetogênica moderada, enquanto a vincristina, vimblastina, bleomicina, 6-mercaptopurina, metotrexato e 5-fluorouracil como as de menor potencial. O uso de determinados medicamentos ou de outras substâncias, relacionados ou não com o tratamento de doenças pré-existentes ao procedimento cirúrgico, contribui de forma significativa para maior freqüência de vômitos. A radioterapia, também usada no tratamento do câncer, representa outra importante causa.

Elevadas doses do agente quimioterápico ou sua associação aumentam consideravelmente a incidência de vômitos. As náuseas e vômitos iniciam geralmente dentro das primeiras quatro horas da administração do quimioterápico, alcançam um pico nas primeiras 4 a 10 horas e começam a reduzir nas 12 a 24 horas seguintes; embora, em alguns casos, possam persistir durante dias. Algumas drogas, como a mustina (mecloretamina), podem causar náuseas e vômitos dentro de 30 minutos e outras como a ciclofosfamida, podem produzir o máximo de náuseas e vômitos entre 12 e 24 horas após a administração. A administração do quimioterápico à noite, antes de dormir, diminui também a incidência de náuseas e vômitos quando comparada com a administração pela manhã^{18,19}.

A técnica anestésica empregada também influencia a incidência de sintomas eméticos, sendo menos freqüente em anestesia regional que em anestesia geral. Na maioria das vezes o anestesista utiliza sedação venosa durante o bloqueio regional a fim de promover ansiólise, amnésia, prevenir movimentos espontâneos ou ainda produzir analgesia com a finalidade de minimizar o desconforto do paciente devido ao posicionamento por longos períodos. As drogas utilizadas nestas circunstâncias podem aumentar a incidência de náuseas e vômitos¹.

O bloqueio de nervos periféricos ou de plexos nervosos geralmente apresentam menor incidência de náuseas e vômitos do que nos bloqueios peridural e intratecal. A hipotensão arterial observada nestas duas últimas modalidades de bloqueio, ocasionada por bloqueio do sistema nervoso simpático, contribui para a maior freqüência de náuseas e vômitos. Tem sido também observado que a administração de oxigênio a 100% através de cateter nasal, reduz a incidência de

náuseas e vômitos, sugerindo que a hipoxemia também contribui para a estimulação do centro do vômito. A adição de adrenalina à mistura do anestésico local, bem como o nível atingido pelo bloqueio (>T5) estão geralmente associados a maior incidência de vômitos nos bloqueios espinhais^{1,29,30}.

Um outro fator que tem contribuído para maior incidência de náuseas e vômitos nos bloqueios peridural e intratecal é a associação de opióides aos anestésicos locais aplicados por estas vias. Os opióides tem sido administrados por via peridural em dose única ou múltiplas, por infusão contínua ou através de PCA (Analgesia Controlada pelo Paciente), seja isoladamente ou associados a anestésicos locais e drogas alfa₂-agonistas, com excelentes resultados no tratamento da dor pós-operatória, da dor crônica e em anestesia. Porém, é bastante freqüente o surgimento de efeitos colaterais como náusea, vômitos, prurido e retenção urinária com o uso desta técnica. A utilização de morfina peridural na dose de 5 mg tem revelado incidência de náuseas e vômitos entre 20 e 40% dos pacientes, seja em cirurgia ou no tratamento da dor. Esta incidência, entretanto, é reduzida quando se utiliza agentes opióides mais lipossolúveis como fentanil e sufentanil, atribuindo-se este efeito a menor dispersão rostral dos opióides hidrossolúveis como a morfina. Uma grande vantagem do uso da morfina por via peridural, notadamente em terapia antálgica, é a longa meia vida quando comparada com outros opióides mais lipossolúveis, como o fentanil, que possuem meia vida bem mais curta³¹⁻³³.

A maior incidência de náuseas e vômitos, entretanto, tem sido observada em anestesia geral onde um grande número de drogas é utilizado, tanto na indução quanto na manutenção e despertar do paciente. A técnica de anestesia balanceada encontra-se associada à incidência mais elevada quando comparada com as técnicas inalatória e venosa total. A anestesia balanceada faz uso de drogas hipnóticas, relaxantes musculares, analgésicos opióides, anestésicos inalatórios, anticolinesterásicos e outras drogas, algumas delas com importante potencial emetogênico. Entre os agentes anestésicos venosos a cetamina e o etomidato são os que possuem maior atividade emetogênica, enquanto atribui-se ao propofol uma ação antiemética^{30,34-36}. O antagonismo do receptor dopaminérgico D₂ pelo propofol tem sido recentemente sugerida como possível mecanismo para o efeito antiemético³⁵. Entre os agentes inalatórios o óxido nítrico tem sido o mais comumente associado a náuseas e vômitos, atribuindo-se este efeito a estimulação do sistema nervoso simpático com conseqüente liberação de catecolaminas e alterações na pressão do ouvido médio, estimulando o sistema vestibular. Em cirurgias laparoscópicas sob anestesia geral com isoflurano/oxigênio e desflurano/oxigênio, a introdução de N₂O à mistura inalatória aumentou a incidência de náuseas e vômitos de 16 para 32% e de 8 para 24%, respectivamente, embora outros autores não tenham verificado esta associação^{30,37}. Não tem sido constatada diferença significativa em ação emética entre os diversos agentes inalatórios halogenados atualmente em uso²¹.

Os opióides são os agentes mais emetogênicos utilizados em anestesia e entre estes o tramadol, em doses elevadas,

ANTICOLINÉRGICOS

se destaca entre os demais. Atribui-se a atividade emetogênica dos opióides à estimulação direta da ZQG na área postrema³³.

DROGAS ANTIEMÉTICAS

Como acontece com outras complicações anestésicas, as causas de vômito associada a anestesia são diversas e com etiologia multifatorial. Portanto, a conduta inicial do anestesiológico deve incluir a identificação e avaliação de causa, começando pelas medidas profiláticas gerais e de correção de fatores desencadeantes, antes de considerar a utilização terapêutica de drogas antieméticas. A correção de determinados estímulos muito comuns nos procedimentos anestésicos, tais como hipotensão, hipovolemia, hipoxemia e dor é suficiente na maioria das vezes para a eliminação dos sintomas eméticos.

Por outro lado, aspectos relacionados com a preparação do paciente e da técnica anestésica devem ser considerados. O jejum adequado nas cirurgias eletivas, a preferência pela anestesia local, regional ou venosa total com propofol, o cuidado na ventilação do paciente durante a indução da anestesia geral a fim de evitar insuflação de ar e distensão do estômago, a opção pela técnica de indução em seqüência rápida com manobra de Sellick nas urgências e em pacientes considerados de estômago cheio, a utilização de sonda nasogástrica em pacientes com retardo no esvaziamento gástrico ou obstrução, precaução no sentido de evitar alterações bruscas na posição e de movimentação excessiva do paciente no pós-operatório imediato e alívio da dor pós-operatória, representam algumas condutas que devem ser levadas em consideração pelo anestesiológico a fim de prevenir a ocorrência de vômitos com risco de aspiração^{8,30}.

A profilaxia antiemética de rotina em pacientes submetidos a cirurgia eletiva não é indicada, uma vez que os sintomas eméticos são transitórios e pouco freqüentes. Entretanto, pequena proporção de pacientes, com maior risco de desenvolver náuseas e vômitos, se beneficia bastante da utilização de uma terapêutica antiemética profilática. Nestas situações clínicas o tratamento antiemético é essencial para diminuir o risco e conseqüências danosas resultantes de prolongados episódios de vômitos. Poderiam ser incluídos nesta situação os pacientes com importante história de cinetoses ou de vômitos pós-operatórios, procedimentos cirúrgicos associados a elevada incidência de náuseas e vômitos e crianças submetidas a cirurgia de estrabismo, otoplastia, orquidopexia e amigdalectomia. Recomenda-se também profilaxia antiemética em cirurgias de fratura de mandíbula nas quais o paciente mantém a boca ocluída por fios metálicos no pós-operatório, com impossibilidade de expulsão dos vômitos, aumentando o risco de aspiração^{1,8,9,21}.

Os principais grupos de drogas utilizadas no tratamento de NVPO são apresentados no Quadro II e de acordo com a atividade em receptores farmacológicos no Quadro I. Os parâmetros farmacocinéticos encontram-se apresentados na Tabela I.

As drogas com atividade antiemética mais importantes deste grupo incluem a atropina, hioscina (escopolamina) e o glicopirrolato. São antagonistas competitivos das ações da acetilcolina nos receptores colinérgicos muscarínicos, e sua ação antiespasmódica na fibra lisa gastrointestinal pode contribuir parcialmente para a atividade antiemética. A evidência da presença de receptores colinérgicos próximo ao centro emético e no aparelho vestibular pode explicar a particular eficácia destas drogas na prevenção das cinetoses. As drogas anticolinérgicas parecem reduzir a excitabilidade dos receptores do labirinto, reduzindo a condução nervosa na via vestibular cerebelar ou ainda reduzindo o recrutamento de estímulos na ZQG. Os efeitos farmacológicos incluem redução da sudorese, salivação, secreções brônquicas e da motilidade gastrointestinal e ações centrais. Doses mais elevadas causam midríase e elevação da freqüência cardíaca²⁵. As ações centrais da escopolamina são muito mais intensas do que com as da atropina nas doses usadas na prática clínica. A escopolamina pode ocasionar depressão do SNC caracterizada por sonolência, amnésia e fadiga, mas em alguns pacientes e em doses mais elevadas, pode produzir efeitos excitatórios evidenciados por excitação, agitação, alucinações e delírio³⁸⁻⁴⁰.

A escopolamina tem sido empregada pelas vias oral, muscular e transdérmica como antiemético e a atropina principalmente por via venosa. O glicopirrolato não possui propriedades antieméticas satisfatórias e não tem sido empregado com esta finalidade. A escopolamina apresenta ação antiemética superior a atropina e ao glicopirrolato.

A escopolamina tem apresentado eficácia no controle das cinetoses e reduz significativamente a incidência de náuseas e vômitos em pacientes cirúrgicos submetidos a procedimentos laparoscópicos em ginecologia com administração de morfina peridural^{41,42}. Utiliza-se em anestesia principalmente por via transdérmica, sob a forma de emplastro de 2,5 cm² aplicado na região mastóidea retro-auricular, contendo 1,5 mg de escopolamina, que é programada para liberar a droga na proporção constante de 5 µg.h⁻¹ durante três dias. Quando administrada associada à morfina IM, antes de cirurgia cardíaca, produz amnésia adicional e sedação. A dose recomendada para adulto nesta circunstância situa-se entre 0,3 - 0,4 mg por via muscular.

A escopolamina pode produzir diversos efeitos colaterais, incluindo boca seca, sedação, distúrbios visuais (ambliopia, midríase), alterações de memória, disforia e ocasionalmente confusão, desorientação e alucinações. Tais efeitos ocorrem menos freqüentemente quando a droga é administrada por via transdérmica sob forma farmacêutica de emplastos de liberação lenta. De forma semelhante à atropina, a escopolamina diminui a resistência das vias aéreas e aumenta o espaço morto anatômico no trato respiratório. Promove também midríase com cicloplegia, devendo-se ter precaução quando usada em pacientes com glaucoma, uma vez que a cicloplegia pode promover elevação na pressão intraocular.

Quadro II - Classificação das Drogas Antieméticas

<p>1. Anticolinérgicos muscarínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Escopolamina ◆ Benztropina <p>2. Antagonistas dopaminérgicos D2</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Fenotiazinas <ul style="list-style-type: none"> ◆ Clorpromazina ◆ Perfenazina ◆ Proclorperazina ◆ Trifluoperazina ◆ Derivados Benzimidazólicos <ul style="list-style-type: none"> ◆ Domperidona ◆ Butirofenonas <ul style="list-style-type: none"> ◆ Droperidol ◆ Haloperidol <p>3. Antagonistas D2 e 5-HT3</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Benzamidas ◆ Metoclopramida ◆ Trimetobenzamida <p>4. Antagonistas H1</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Difenidramina ◆ Meclizina 	<p>5. Antagonistas do receptor 5-HT3</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Ondansetrona ◆ Granisetrona ◆ Tropisetrona ◆ Dolasetrona ◆ Batanoprida ◆ Zacoprida <p>6. Canabinóides</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Dronabinol ◆ Nabilona <p>7. Corticosteróides</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Dexametasona ◆ Metrilprednisolona
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabela I - Parâmetros Farmacocinéticos das Drogas Antieméticas

Droga	Biodisponibilidade oral	Ligação às Proteínas Plasmáticas (%)	VD (litro/kg)	DEP (ml/min/kg)	t _{1/2} (horas)
Hioscina	-	-	1,2	15	2 - 4
Atropina	-	-	1,2	6	2 - 4
Metoclopramida	-	40 ± 4	3,4 ± 1,3	6,2 ± 1,3	4 - 5
Clorpromazina	32	95 - 98	21 ± 9	8,6 ± 2,9	30
Perfenazina	-	-	20,2	1,07	9,4
Proclorperazina	-	-	21	2,7	6,8
Droperidol	-	-	1,6	15	2
Domperidona	15	-	-	-	7 - 8
Difenidramina	61	78	4,5 ± 2,8	6,2 ± 1,7	8,5 ± 3,2
Ondansetrona	62	70 - 76	1,8 ± 0,5	5,9 ± 2,6	3,5 ± 1,2
Granisetrona	60	65 - 70	3,0 ± 1,5	11 ± 9	5,3 ± 3,5

VD = Volume de distribuição, DEP = Depuração, t_{1/2} = meia vida de eliminação

Embora a utilização profilática de escopolamina transdérmica tenha demonstrado redução significativa na incidência de náuseas e vômitos, com baixa frequência de efeitos colaterais, em pacientes adultos jovens submetidos a laparoscopia com anestesia geral, tem sido observado alucinações e extrema agitação em pacientes pediátricos e idosos^{40,42}. Os efeitos colaterais da atropina incluem boca seca, midríase, hipertermia (febre atropínica), agitação, delírio e efeitos cardiovasculares, notadamente taquicardia. Os efeitos cardiovasculares limitam bastante o uso da atropina como antiemético, principalmente em anestesiologia^{1,39}.

BENZAMIDAS

As principais drogas deste grupo que tem sido avaliadas como antieméticas incluem: metoclopramida, domperidona, cisaprida, alizaprida, cleboprida, trimetobenzamida e levosulpirida.

A metoclopramida é a droga mais importante e eficaz do grupo desenvolvida na França no início da década de 1960. É uma benzamida de ação central e periférica. Por ação central bloqueia os receptores dopaminérgicos na ZQG, desenvolvendo ação antiemética. A atividade antidopaminérgica

na hipófise posterior promove hiperprolactinemia. A domperidona também possui atividade antidopaminérgica central, elevando os níveis plasmáticos de prolactina, enquanto a cisaprida é destituída desta atividade. Além disso, a metoclopramida possui ação anti-serotoninérgica. Perifericamente a metoclopramida aumenta o tônus do esfíncter esofágico inferior, aumenta as contrações antrais, relaxa o piloro e aumenta a peristalse do esôfago até o intestino delgado proximal, acelerando o esvaziamento do conteúdo gástrico e reduzindo o refluxo do duodeno e estômago para o esôfago^{1,25,43}.

Os efeitos de cisaprida sobre a motilidade gástrica e do intestino delgado são bastante semelhantes aos da metoclopramida e da domperidona, exceto no colon onde, ao contrário destas duas últimas drogas, pode aumentar a motilidade colônica, as vezes causando diarreia. Em íleo isolado de rato a cisaprida exerce atividade anti-serotoninérgica nos receptores 5-HT₂^{44,45}.

A hipomotilidade gástrica com retardo no esvaziamento gástrico constitui importante componente de alguns distúrbios gastrointestinais que geralmente cursam com alguns sintomas como náuseas, vômitos, pirose, indigestão e desconforto pós-prandial. O refluxo gastroesofágico geralmente está também presente. O tratamento clínico destes distúrbios inclui o uso de um agente pró-cinético, como a metoclopramida, domperidona ou cisaprida. A hipomotilidade pode também ser resultante do uso de drogas, como os opióides, ou de intervenções cirúrgicas envolvendo o trato gastrointestinal^{1,43}.

A metoclopramida tem sido largamente usada pelas vias oral, muscular e venosa nas seguintes situações: prevenção e tratamento dos vômitos do pós-operatório, acelerando o esvaziamento gástrico, redução da incidência de vômitos durante o primeiro estágio do parto, dispepsias e como pró-cinético em alguns distúrbios de hipomotilidade gástrica. A metoclopramida tem sido usada isoladamente ou associada a outros antieméticos, e principalmente a corticosteróides (dexametasona e prednisolona) no tratamento das náuseas e vômitos provocados pela quimioterapia e radioterapia¹⁹. A trimetobenzamida tem ação antiemética menor do que a metoclopramida, mas pode ser administrada por via retal em crianças. A cisaprida é uma benzamida com acentuado efeito procinético no aparelho gastrointestinal secundário à liberação de acetilcolina pelo plexo mioentérico. Possui maior atividade na reversão da estase gástrica induzida pela morfina do que a metoclopramida e não se encontra associada a efeitos extrapiramidais. A alizaprida e a cleboprida são antieméticos mais potentes do que a metoclopramida^{1,8,25,46,47}.

A dose recomendada de metoclopramida para profilaxia e tratamento dos vômitos no pós-operatório para adultos e crianças, tem sido de 0,1 a 0,2 mg.kg⁻¹. Dose por via venosa única de 10 a 20 mg tem sido comumente empregada como antiemético em anestesia de adultos. Considerando a curta meia-vida da metoclopramida, nos procedimentos cirúrgicos de duração mais longa, a droga deverá ser preferencialmente administrada imediatamente antes e no final da cirurgia a fim

de assegurar o efeito antiemético nas quatro horas seguintes do pós-operatório. Para o tratamento do refluxo gastroesofágico e da gastroparesia diabética recomenda-se a utilização de 10 a 15 mg administrados 30 minutos antes das refeições e ao deitar. Na profilaxia e tratamento de vômitos desenvolvidos no curso do tratamento com quimioterápicos e na radioterapia a metoclopramida é administrada em doses de 1 a 3 mg.kg⁻¹ por via venosa meia hora antes e doses subsequentes 1,5 e 3,5 horas após a quimioterapia. A metoclopramida tem sido associada a um corticóide para o tratamento dos vômitos da quimioterapia ou ainda combinada a um corticosteróide, a um benzodiazepínico e a um agente antimuscarínico ou a um canabinóide e a um antagonista H₁ nos esquemas altamente emetogênicos. Levitt e col⁴⁷ observaram que, em mulheres portadoras de câncer de mama e em uso de ciclofosfamida, mototrexato e fluorouracila, a eficácia antiemética da associação de metoclopramida com dexametasona foi superior à ondansetrona.

As reações extrapiramidais representam os efeitos colaterais mais importantes da metoclopramida, especialmente em elevadas doses venosas. Estes efeitos podem ser tratados pela administração de difenidramina ou benzotropina. As reações extrapiramidais causadas por elevadas doses de metoclopramida, tem sido observada principalmente no tratamento de vômitos associados à quimioterapia e radioterapia, particularmente em pacientes jovens⁴⁸. Outros efeitos centrais incluem sonolência (10% dos pacientes), tontura e ansiedade. A hiperprolactinemia é outro efeito colateral importante que pode levar a galactorréia, hipersensibilidade mamária e irregularidades menstruais. A síndrome neuroleptica maligna, usualmente associada com drogas neurolepticas como as fenotiazinas e butirofenonas, pode também ocorrer em pacientes tratados com metoclopramida^{1,39,49}. Alguns efeitos cardiovasculares tem sido também observados após a utilização de 10 mg de metoclopramida venosa e incluem hipotensão, elevação de frequência cardíaca, taquicardia supraventricular e mais raramente bradicardia. Disritmias cardíacas graves tem sido também observadas com o uso endovenoso de altas doses de domperidona no tratamento de vômitos durante quimioterapia³⁹.

FENOTÍAZINAS

As fenotiazinas possuem estrutura tricíclica e pertencem ao grupo de drogas neurolepticas usadas principalmente como antipsicóticos. O uso destas drogas teve início na década de 1950 pelo cirurgião francês Laborit, com a finalidade de proteger os pacientes dos riscos da anestesia. Laborit e Huguenard procuravam uma técnica anestésica capaz de produzir uma *hibernação artificial* sem causar depressão circulatória e respiratória. O objetivo era usar drogas que produzissem um bloqueio dos mecanismos celulares, autonômicos e endócrinos, normalmente ativados em situações de estresse, como ocorre durante o ato cirúrgico. Inicialmente Laborit utilizou um anti-histamínico, a prometazina, e posteriormente a clorpromazina, um dos primeiros neurolepticos fenotiazínicos.

cos sintetizado por Charpentier (1949- 1950). Em seguida foi tentado por eles um *coquetel lítico* contendo um analgésico opióide (meperidina), um neuroléptico (clorpromazina), um anti-histamínico (prometazina) e um anticolinérgico (atropina)⁵⁰.

Em 1952 os psiquiatras franceses Delay e Deniker introduziram a clorpromazina no tratamento dos pacientes psicóticos.

Os fenotiazínicos mais usados como antieméticos são a perfenazina, procloperazina e em menor grau a clorpromazina, tietilperazina, trifluperazina e dixirazina.

A ação antiemética dos neurolépticos decorre principalmente de seus efeitos bloqueadores sobre os receptores dopaminérgicos D₂. Além da ação sobre os receptores dopaminérgicos D₂ os neurolépticos exercem ação anticolinérgica sobre os receptores muscarínicos, bloqueadora dos receptores alfa-adrenérgicos e alguns possuem ação anti-histamínica H₁ e sedativa.

A clorpromazina possui importante atividade antiemética e foi durante muito tempo utilizada com esta finalidade, principalmente em anesthesiologia. Entretanto, os efeitos sedativos, de hipotensão e extrapiramidais tem limitado o uso desta droga como antiemético em anestesia.

A proclorperazina e a perfenazina são as drogas fenotiazínicas mais popularmente utilizadas para a profilaxia e tratamento de náuseas e vômitos associados com anestesia. Além de demonstrarem boa atividade no combate aos vômitos induzidos pelos opióides, a proclorperazina aumenta o tono do esfíncter esofágico inferior⁵¹. Loeser e col⁵² demonstraram que a proclorperazina era bastante efetiva no tratamento dos vômitos associados à anestesia, porém o início de ação após a administração muscular de 10 mg da droga ficou entre meia e uma hora sendo efetiva somente por um período de quatro horas. Perclorperazina na dose de 10 mg por via muscular ou venosa tem sido recomendada para o tratamento ou profilaxia de vômitos após anestesia. A perfenazina na dose de 5 mg por via muscular demonstrou eficácia antiemética após o uso de opióides. Mais recentemente recomenda-se o uso de dixirazina, uma fenotiazina com menor ação sedativa, como antiemético para crianças submetidas a cirurgia de estrabismo¹.

Uma das grandes limitações do uso das fenotiazinas como antieméticos são os efeitos colaterais. Os mais importantes relacionam-se com os sistemas nervoso central, endócrino, cardiovascular, hepático, hematológico e sistema nervoso autônomo. Os efeitos neurológicos são os mais importantes e freqüentes e incluem distonia aguda, acatisia, parquinsonismo, discinesia tardia a síndrome neuroléptica maligna. O efeito cardiovascular mais freqüente é a hipotensão postural, podendo resultar em síncope. Os efeitos hematológicos são mais raros e incluem discrasias sangüíneas leves com leucopenia, eosinofilia e agranulocitose. Icterícia colestática é outro efeito importante, felizmente raro. A hiperprolactinemia constitui importante efeito endócrino observado principalmente com a clorpromazina. Os efeitos anticolinérgicos são principalmente boca seca, visão turva e constipação.

Muitos casos de reações extrapiramidais, especialmente em pacientes jovens, foram relatados com a perfenazina, e menos freqüentemente com a proclorperazina, quando usados principalmente como antieméticos em anestesia³⁹. Prometazina e benzatropina são efetivas no tratamento desses efeitos extrapiramidais⁵³.

BUTIROFENONAS

O haloperidol e droperidol são butirofenonas com propriedades neurolépticas semelhantes as fenotiazinas usadas principalmente para o tratamento da esquizofrenia, psicoses e como antieméticos. O droperidol é a droga com maior potencial antiemético e a mais utilizada, notadamente no tratamento de náuseas e vômitos associados a anestesia.

A ação antiemética desses fármacos, de forma semelhante às fenotiazinas, se deve ao efeito bloqueador dos receptores dopaminérgicos D₂. Diferem, porém destas por possuírem ações anticolinérgicas, anti-histamínicas e antiadrenérgicas menos pronunciadas. O bloqueio alfa-adrenérgico moderado produz hipotensão.

Baixas doses de droperidol (10-20 µg.kg⁻¹) tem sido usadas com sucesso em procedimentos cirúrgicos associados com uma incidência moderada de vômitos (ex. laparoscopia), porém tem demonstrado limitada eficácia para procedimentos mais emetogênicos, como no estrabismo e na quimioterapia¹. A dose recomendada do droperidol como antiemético em anestesia é de 1,25 mg em dose única por via venosa, aplicada no início ou final da cirurgia, considerando sempre a meia-vida da droga. A administração muscular tem demonstrado também bons resultados ou ainda a combinação das vias muscular e venosa no momento da indução anestésica. A dose recomendada para criança é de 50-75 µg.kg⁻¹ por via venosa⁵⁴⁻⁵⁶.

Barrow e col (1994)⁵⁷ demonstraram que o droperidol (1,25 mg) adicionado à morfina em uma bomba de PCA (analgesia controlada pelo paciente) é bastante eficaz no controle de náuseas e vômitos de pós-operatório de histerectomia abdominal.

O droperidol, assim como outros neurolépticos, produzem um estado no qual o paciente apresenta indiferença ao meio, redução da atividade motora e da ansiedade. Associado ao fentanil o droperidol produz um estado de analgesia neuroléptica, a denominada neuroleptoanalgesia. A neuroleptoanalgesia é utilizada na realização de uma série de procedimentos diagnósticos e cirúrgicos de pequeno porte, que incluem cirurgias oftalmológicas, endoscopia, estudos radiológicos, curativos de queimados, curetagem uterina, etc. O Inoval® contém uma proporção de 50 µg de fentanil e 2,5 mg de droperidol para cada mililitro da solução⁵⁰.

Os efeitos colaterais das butirofenonas são muito similares aos das fenotiazinas, porém causam menor sedação e hipotensão. Doses elevadas ou repetidas de droperidol produzem mais freqüentemente efeitos extrapiramidais, hipotensão e sedação.

ANTI-HISTAMÍNICOS

Os anti-histamínicos com ação bloqueadora sobre os receptores H_1 são os que apresentam propriedades antieméticas e incluem os seguintes grupos: etanolaminas (difenidramina e dimenidrinato) piperazinas (ciclizinas e buclizina), alquilaminas (clorfeniramina) e fenotiazinas (prometazina).

Embora os receptores H_1 possam ser encontrados no núcleo vestibular lateral, no núcleo do trato solitário e também no núcleo motor dorsal do vago, não há evidências de que a histamina sirva como um neurotransmissor no arco reflexo do vômito. É possível que a atividade antimuscarínica de alguns dos antagonistas do receptor H_1 (prometazina) represente um importante papel no mecanismo antiemético.

Os anti-histamínicos são compostos particularmente úteis na profilaxia e tratamento das cinetoses e nos vômitos que ocorrem em cirurgias do ouvido médio. A ciclizina, cinarizina, prometazina, difenidramina e dimenidrinato são os mais usados nas cinetoses e nos distúrbios do aparelho vestibular.

A prometazina e difenidramina são úteis nas náuseas associadas à doença de Menière e outros distúrbios do labirinto. Na vômitos induzida pela quimioterapia inclui-se geralmente um anti-histamínico na terapia combinada a outros antieméticos a fim de reduzir os efeitos colaterais extrapiramidais dos antagonistas D_2 ^{1,8,25}.

O efeito colateral mais freqüente nas doses habituais de uso é a sedação. Outros efeitos incluem lassidão, visão turva, diplopia, boca seca, euforia, incoordenação, ataxia, midríase, discrasias sangüíneas e reações de hipersensibilidade.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS

A 5-hidroxitriptamina (5-HT), geralmente denominada de serotonina, é um autacóide obtido a partir do triptófano e armazenado nas células cromafins do trato gastrointestinal, nas plaquetas circulantes e no sistema nervoso central. É degradada no organismo, principalmente pela monoaminoxidase (MAO) formando o ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) que é excretado na urina. As ações do 5-HT incluem: aumento da motilidade gastrointestinal, contração de musculatura lisa brônquica e uterina, dilatação e aumento da permeabilidade vascular, agregação plaquetária, estimulação de nociceptores e ativação de neurônios do SNC. As vias serotoninérgicas centrais encontram-se associadas no controle do apetite, na indução e regulação dos padrões de sono, humor, alucinações, comportamento estereotipado, percepção e sensibilização de nociceptores (hiperalgesia) e na produção de náuseas e vômitos induzidos por determinadas drogas e radiação.

Os receptores de 5-HT são classificados em três grupos principais, a saber: 5-HT₁, 5-HT₂ e 5-HT₃. Os receptores 5-HT₁ são ainda divididos em quatro subtipos denominados de A, B, C e D (5-HT₁ A-D). O receptor 5-HT₁ ocorre principalmente no SNC, neurônios entéricos e vasos sangüíneos. Os

efeitos relacionados com estes receptores incluem relaxamento da musculatura lisa intestinal e vascular, taquicardia e hipotensão. Os receptores 5-HT₂ estão presentes no SNC, músculo liso e plaquetas. Estão envolvidos na agregação plaquetária, vasoconstricção, hipertensão, aumento da contratilidade da musculatura lisa e alterações comportamentais. Os receptores 5-HT₃ situam-se no sistema nervoso periférico e central. No SNC os receptores 5-HT₃ podem ser encontrados principalmente na área postrema e núcleo do trato solitário. Periféricamente estes receptores estão presentes, principalmente, nas terminações aferentes vagais. Os receptores 5-HT₃ estão implicados no mecanismo da dor, náuseas e vômitos, na bradicardia reflexa, na ansiedade e na depressão. Evidências experimentais indicam que o receptor 5-HT₃ está diretamente ligado aos canais iônicos da membrana, notadamente os de cálcio e possivelmente não envolve segundo mensageiro em seu mecanismo de transdução de sinal^{17,58,59}.

Estudos experimentais e clínicos revelam que os antagonistas dos receptores 5-HT₃ exercem importantes ações centrais e podem ser potencialmente úteis no tratamento da ansiedade, disfunção cognitiva, nocicepção, enxaqueca, aversão, psicose, depressão, estados de dependência a drogas e em náuseas e vômitos⁶⁰⁻⁶².

A demonstração da elevada seletividade e da potente atividade antiemética dos antagonistas do receptor 5-HT₃ em animais experimentais e no homem, despertou considerável interesse na utilização terapêutica desses fármacos. Atualmente são clinicamente utilizados antagonistas seletivos do receptor 5-HT₃ no controle e profilaxia das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia e radioterapia em pacientes portadores de neoplasias e nas náuseas e vômitos do pós-operatório. Entre os antagonistas do receptor 5-HT₃ destacam-se principalmente a ondansetrona, granisetrona, batanoprida, zacoprida, tropisetrona e dolasetrona^{17,58}. A maior experiência clínica em anestesia é com a ondansetrona.

A ondansetrona e outras drogas do grupo são antagonistas altamente seletivos dos receptores da 5-HT (5-HT₃) encontrados no sistema nervoso central, notadamente na área postrema e no núcleo do trato solitário, e periféricamente nas terminações parassimpáticas do trato gastrointestinal (aferentes vagais). O receptor 5-HT₃ atua como um canal iônico operado por ligante. O aumento do ciclo de produção e liberação de 5-HT das células enterocromafins do intestino delgado durante o tratamento com cisplatina, sugere que esta resposta também contribua para o efeito emético, possivelmente iniciando o reflexo do vômito pela ativação de fibras aferentes vagais que, por seu turno, promoveria a liberação de 5-HT na área postrema. É provável que estes antagonistas possam também agir periféricamente no trato gastrointestinal bloqueando a ativação dos aferentes vagais e conseqüentemente inibindo o reflexo do vômito^{58,63}.

Os antagonistas do receptor 5-HT₃ são indicados na prevenção e tratamento das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, radioterapia e pós-operatório.

Diversos estudos multicêntricos tem demonstrado a superioridade da ondansetrona e granisetrona, quando comparados a outros antieméticos, no controle das náuseas e vômitos de pacientes em uso de quimioterapia ou radioterapia⁶⁴⁻⁶⁸.

Para pacientes em uso de quimioterapia ou radioterapia recomenda-se uma dose inicial de 8 mg de ondansetrona, administrada por via oral ou venosa, imediatamente antes do tratamento, seguida de 8 mg por via oral, duas ou três vezes ao dia. Para esquemas altamente emetogênicos dá-se preferência a via venosa, aumentando-se o número de doses subseqüentes ou ainda associando-se à dexametasona (20 mg).⁵⁸ A granisetrona tem sido administrada por via venosa na dose de 40 µg.kg⁻¹⁶⁹ ou em dose única de 3 mg por via venosa imediatamente antes de iniciar a quimioterapia⁶⁸. No tratamento ou profilaxia das NVPO, após anestesia regional ou geral, a ondansetrona tem demonstrado superioridade quando comparada à metoclopramida e ao droperidol^{67,70-74}.

A ondansetrona tem demonstrado importante eficácia terapêutica, tanto em procedimentos ambulatoriais quanto em cirurgias de reconhecida elevada incidência de náuseas e vômitos, como acontece nas cirurgias ginecológicas⁷¹⁻⁷⁹. Diversos estudos clínicos, alguns multicêntricos, tem sido realizados com a finalidade de se estabelecer a dose de ondansetrona adequada para a profilaxia e tratamento das NVPO. A maioria concluiu pela dose de 4 mg por via venosa na indução da anestesia ou de 16 mg por via oral, administrada uma hora antes da indução da anestesia, quando for viável a utilização desta via, como na profilaxia da NVPO^{70,76-82}. Tramèr e col⁸³ realizaram um estudo de metanálise do uso da ondansetrona na profilaxia de NVPO, incluindo 53 trabalhos aleatórios, envolvendo 7.177 pacientes recebendo 24 diferentes doses de ondansetrona e 5712 pacientes controle, e concluíram que os melhores resultados foram obtidos com a dose venosa de 8 mg e de 16 mg por via oral em adultos. Recomenda-se atualmente que, na profilaxia das NVPO em pacientes adultos de ambos os sexos, a ondansetrona seja administrada por via oral na dose de 8 mg, uma hora antes da anestesia, seguida de outras duas doses orais de 8 mg em intervalos de 8 horas. Alternativamente pode-se optar por uma dose venosa única de 4 mg ou 8 mg administrada lentamente na indução da anestesia. Para o tratamento das náuseas e vômitos já estabelecidos recomenda-se a utilização de dose única de 4 mg por via venosa lenta^{58,76}.

Para pacientes pediátricos tem sido recomendada dose venosa única de ondansetrona de 50 µg.kg⁻¹ na indução da anestesia ou 0,15 mg.kg⁻¹ por via oral^{84,85}.

A granisetrona encontra-se disponível para uso oral e venoso, principalmente na profilaxia e controle do vômito induzido pela quimioterapia. Uma infusão venosa única de 10 µg.kg⁻¹ de granisetrona é efetiva na prevenção das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia com cisplatina. Uma outra alternativa é a administração oral de 1,0 mg duas vezes ao dia ou em dose única de 3 mg por via venosa, imediatamente antes de iniciar a quimioterapia^{43,68}. A experiência de uso da granisetrona em anestesia ainda é muito incipiente e

a dose recomendada é de 3 mg em administração única por via venosa.

A dolasetrona tem sido utilizada na prevenção e tratamento das náuseas e vômitos do pós-operatório (NVPO) e na quimioterapia. No tratamento ou prevenção do NVPO recomenda-se uma dose venosa única de 12,5 mg ou de 100 mg por via oral. Os efeitos colaterais mais comuns com o uso da dolasetrona incluem cefaléia, tontura e hipotensão. A droga pode provocar prolongamento no intervalo PR e QT e alongamento do complexo QRS no ECG, devendo ser administrada com precaução em pacientes que tenham ou possam desenvolver prolongamento dos intervalos de condução elétrica do miocárdio.

Tem sido descritos, com o uso da ondansetrona, sedação moderada, cefaléia, tontura, constipação, sensação de calor ou desconforto na região epigástrica e elevação transitória da alanina aminotransferase (ALT/TGP) e aspartato aminotransferase (AST/TGO)^{1,58,72,83}.

Em pacientes com alteração moderada a grave da função hepática recomenda-se não ultrapassar 8 mg da ondansetrona e observar atentamente os efeitos adversos da droga. Não foram observadas alterações nas funções cardiovasculares, respiratórias, renais e hematológicas em pacientes em uso de ondansetrona⁷².

CANABINÓIDES

Os canabinóides são potentes antieméticos e tem sido recentemente utilizados principalmente no controle de vômitos induzidos pela quimioterapia e em pacientes refratários a outros agentes antieméticos. O tetrahydrocannabinol é o derivado mais importante e o princípio ativo da maconha (marijuana). Canabinóides sintéticos, incluindo a nabilona e levonantradol, tem também sido avaliados. Os canabinóides não são igualmente efetivos contra todos os estímulos eméticos. Parece que o tetrahydrocannabinol não é muito eficaz no controle da vômitos do pós-operatório. Entretanto, a administração sublingual de tetrahydrocannabinol (dronabinol) parece produzir bons resultados no tratamento de náusea pós-operatória intratável com outros agentes^{8,19,25}.

Os problemas de solubilidade limitam o uso do tetrahydrocannabinol em formulação oral. Devido à variabilidade na absorção recomenda-se que os pacientes comecem com doses baixas (5 a 7,5 mg/m²), administradas a cada 4 ou 6 horas, na noite anterior ao início da quimioterapia¹⁹.

Não se conhece o verdadeiro mecanismo de ação desses agentes, embora se saiba que os princípios da marijuana tenham atividade adrenérgica⁸.

O interesse do potencial antiemético dos canabinóides e sua aplicação em anestesia tem diminuído em virtude da elevada incidência de efeitos colaterais, que incluem vertigem, tontura, ataxia, hipotensão postural, distúrbios da visão, sonolência, boca seca e reações disfóricas como medo, ansiedade, sensação de pânico e medo^{1,8,18,25}.

Além dos grupos citados outras drogas tem sido utilizadas como antieméticos, incluindo a efedrina, benzodiazepínicos e os corticosteróides. A efedrina é uma droga simpatomimé-

tica que pode prevenir a cinetose. Ela tem sido também utilizada no tratamento de vômitos secundários à hipotensão associada à anestesia peridural e subdural. A acupuntura é uma outra técnica não farmacológica que tem sido avaliada na prevenção de vômitos pós-operatórios e de outras etiologias, com grau variável de sucesso ¹.

TERAPÊUTICA ANTIEMÉTICA COMBINADA

Baseando-se na etiologia multifatorial das náuseas e vômitos do pós-operatório e principalmente na existência de diversos receptores e neurotransmissores envolvidos no reflexo do vômito, tem sido recentemente sugerida a combinação terapêutica de dois ou mais antieméticos de distintos mecanismos no tratamento dos casos refratários a monoterapia ou nas situações cirúrgicas de reconhecida incidência de vômitos.

A maior experiência com associação de antieméticos é em quimioterapia, com bons resultados terapêuticos nos programas quimioterápicos de elevado potencial emetogênico. As combinações mais conhecidas são com dexametasona + metoclopramida + difenidramina + lorazepam, de dexametasona + ondansetron ou ainda de metoclopramida + dexametasona e granisetrona + dexametasona ^{19,47,68}.

Em anestesia tem-se evitado as associações de antieméticos com a preocupação de maior ocorrência de efeitos colaterais aditivos sobre o SNC e assim retardar a alta hospitalar. Entretanto, mais recentemente foram realizados alguns estudos associando-se a metoclopramida com o droperidol (Doze e col 1987; Mecca, 1992) ^{6,86}, a ondansetrona com a dexametasona (McKenzie e col 1994) ⁸⁷ e ondansetrona com droperidol (Pueyeon e col 1996) ⁸⁸, com resultados superiores ao da utilização isolada dos antieméticos, sugerindo que nos casos refratários à monoterapia deve-se tentar uma destas associações já bastante consagradas em quimioterapia. Splinter & Rhine (1998) ⁸⁹ constataram que a combinação da ondansetrona em baixas doses de 50 µg.kg⁻¹ com 150 µg.kg⁻¹ de dexametasona é bastante efetiva na profilaxia antiemética de crianças submetidas a cirurgia de estrabismo. Por outro lado, outras combinações, como por exemplo, da metoclopramida e um antagonista do receptor 5-HT₃ deve ainda ser mais estudada, podendo vir a ser bastante promissora para pacientes de elevado risco de desenvolver vômitos no pós-operatório e nos casos refratários à monoterapia.

REFERÊNCIAS

01. Watcha MF, White PF - Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology*, 1992;77: 162-184.
02. Lerman J - Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, 1992;69 (Suppl.):24S-32S.
03. Hirsch J - Impact of postoperative nausea and vomiting in the surgical setting. *Anaesthesia*, 1994;49:30-33.
04. Priano LL - Trauma and Burns, em: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK - *Clinical Anaesthesia*, 2nd Ed, Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 1992;1417-1429.

05. Buckley FP - Anesthesia and obesity and gastrointestinal disorders. em: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK - *Clinical Anesthesia*, 2nd Ed, Philadelphia, JB Lippincott Company, 1992; 1169-1183.
06. Mecca RS - Postoperative recovery, em: Barash, PG, Cullen BF, Stoelting RK - *Clinical Anesthesia*, 2nd Ed, Philadelphia, JB Lippincott Company, 1992;1515-1546.
07. Andrews PLR - Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anesth*, 1992;69(suppl 1):2S-19S.
08. Palazzo MGA, Strunin L - Anaesthesia and emesis I: etiology, *Can Anaesth Soc J*, 1984;31 (2):178-187.
09. Orkin FK - Postoperative nausea and vomiting, em: Gravenstein N, Kirby RR - *Complications in Anaesthesiology*, 2nd Ed, Philadelphia Lippincott-Raven Publishers, 1996;691-699.
10. Machado A - *Neuronatoma funcional*. Rio de Janeiro, Livraria Atheneu, 1974;295.
11. Andrews PLR, Davis CJ, Bingham S et al - The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, *Pharmacology and plasticity*. *Can J Physiol Pharmacol*, 1990;68:325-345.
12. Grundy D, Blackshaw A, Andrews PLR - Neural correlates of the gastrointestinal motor changes in emesis, em: Tache Y, Wingate D - *Brain Gut. Interactions*. Boca Raton, Florida, CRC Press, 1991;325-338.
13. Naylor RJ, Inall FC - The physiology and pharmacology of postoperative nausea and vomiting, *Anaesthesia*, 1994;49:2-5.
14. Wang SC, Borison HE - A new concept of organization of the central emetic mechanism: Recent studies on the sites of action of apomorphine, copper sulfate and cardiac glycosides. *Gastroenterology*, 1952;22:1-12.
15. Borison HL, Borison R, McCarthy LE - Phylogenetic and neurologic aspects of the vomiting process, *J Clin Pharmacol*, 1981;21: 23S-29 S.
16. Andrews PLR, Rapeport WG, Sanger GJ - Neuropharmacology of emesis induced by anti-cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci*, 1988;9:334-340.
17. Bunce KT, Tyers MB - The role of 5-HT in postoperative nausea and vomiting, *Br J Anaesth*, 1992;69 (suppl. I):60S-62S.
18. Laszlo J - Nausea and vomiting as major complications of cancer chemotherapy, *Drugs*, 1983;25(suppl. I):1-7.
19. Triozzi PL, Laszlo J - Optimum management of nausea and vomiting in cancer chemotherapy, *Drugs*, 1987;34:136-149.
20. Beattie WS, Lindbland T, Buckley DN et al - The incidence of postoperative nausea and vomiting in women undergoing laparoscopy is influenced by the day of the menstrual cycle. *Can J Anesth*, 1991;38:298-302.
21. Kenny GNC - Risk factors for postoperative nausea and vomiting, *Anaesthesia*, 1994;49: 510.
22. Barohn RJ, Levine EJ, Olson JO et al - Gastric hypomotility in Duchenne muscular dystrophy, *N. Engl J Med*, 1988;319:15-18.
23. Read NW, Houghton LA - Physiology of gastric emptying and the pathophysiology of gastroparesis *Gastroenterol. Clin North Am*, 1989;18:359-373.
24. Varis K - Diabetic gastroparesis. *Scand J Gastroenterol*, 1989;24:897-903.
25. Stonham J, Ross S - Antiemetics. *Br J Hosp Med*, 1984;31: 354-359
26. Dawson B, Reed WA - Anaesthesia for day-care surgery: a symposium III. *Anaesthesia for adult surgical outpatients*. *Can Anaesth Soc J*, 1980;24:409-413.
27. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK - *Clinical Anaesthesia*, 2nd Ed, Philadelphia, JB Lippincott Company, 1992;615-635.
28. 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.

29. Ratra CK, Badola RP, Bhargava KP - A study of factory concerned in emesis during spinal anesthesia. *Br J Anaesth*, 1972;44:1208-1211.
30. Rabey PG, Smith G - Anaesthetic factors contributing to postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, 1992, 69 (suppl 1):40S-45S.
31. Fuller JG, McMorland GH, Douglas HMJ et al - Epidural morphine for analgesia after caesarean section: A report of 4880 patients. *Can J Anaesth*, 1990;37:636-640.
32. Carvalho WA - Fisiopatologia da Dor e Mecanismos de Analgesia, Salvador, Centro de Estudos e Treinamento (CET), Faculdade de Medicina da UFBA, 1997;73.
33. Carvalho WA, Viana W - Analgésicos opióides, em: Silva P - Farmacologia, 5ª Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1998; 411-428.
34. Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Suter PM - The nonhypnotic therapeutic applications of propofol. *Anesthesiology*, 1994;80: 642-656.
35. Smith I, White PF, Nathanson M et al - Propofol an update on its clinical use. *Anesthesiology*, 1994;81:1005-1043.
36. Gan FJ, Ginsberg B, Grant AP et al - Double blind, randomized comparison of ondansetron and intraoperative propofol to prevent postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*, 1996; 85:1036-1042.
37. Alexander G, Bellefleur J, Brown M - The role of nitrous oxide in postoperative nausea and vomiting with desflurane and isoflurane. *Anesthesiology*, 1995;83:127.
38. Pihlajamaki KK, Kanto JH, Oksman-Caldentey KM - Pharmacokinetics and clinical effects of scopolamine in caesarean section patients. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1991;59:259-262.
39. Rowbotham DJ - Current management of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, 1992;69 (suppl. I):465-495.
40. Brown JH, Taylor P - Muscarinic receptor agonists and antagonists. em: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB et al - The Pharmacological Bases of Therapeutics, 9th Ed, New York, Mc Graw-Hill, 1996;141-160.
41. Kotelko DM, Rottman RL, Wright WC et al - Transdermal scopolamine decreases nausea and vomiting following cesarean section in patients receiving epidural morphine. *Anesthesiology*, 1989;71:675-678.
42. Bailey PL, Streisand JB, Pace NL et al - Transdermal scopolamine reduces nausea and vomiting after outpatient laparoscopy. *Anesthesiology*, 1990;72:977-980.
43. Brunton LL - Agentes affecting gastrointestinal water flux and motility; Emesis and antiemetics; Bile acids and pancreatic enzymes, em: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB et al - The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed, New York, McGraw-Hill, 1996;917-936.
44. Moriarty KJ, Higgs NB, Wood Ford M et al - Inhibition of the effect of serotonin on rat ileal transport by cisapride: evidence in favour of the involvement of 5-HT₂ receptors. *Gut*, 1987;28: 844-848.
45. McCalluni RW, Prakash C, Campolirichards DM et al - Cisapride: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use as a prokinetic agent in gastrointestinal motility-disorders. *Drugs*, 1988;36:652-681.
46. Kits MG, Gralla RJ, Tyson LB - Improved control of cisplatin-induced emesis with high-dose metoclopramide and with combinations of metoclopramide, dexamethasone, and diphenhydramine. *Cancer*, 1985;55:527-534.
47. Levitt M, Warr D, Yelle L et al - Ondansetron compared with dexamethasone and metoclopramide as antiemetics in the chemotherapy of breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *N Engl J Med*, 1993;328: 5:1081-1084.
48. Kris MG, Tyson LB, Gralla RJ et al - Extrapyramidal reactions with high dose metoclopramide. *N Engl J Med*, 1983;30:433.
49. Friedman LS, Weinrauch LA, D'Elia JA - Metoclopramide - induced neuroleptic malignant syndrome. *Arch Int Med*, 1987;147.
50. Reves JG, Glass PSA - Anestésicos venosos não-barbitúricos. em: Miller RD - Anestesia, 3ª Ed, vol. 1, São Paulo, Editora Artes Médicas, 1993;243-279.
51. Desilva PHD, Darvish AH, McDonald SM et al - The Efficacy of prophylactic ondansetron, droperidol, perphenazine, and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting after major gynecologic Surgery. *Anesth Analg*, 1995;81:139-143.
52. Loeser EA, Bennett G, Stanley TH et al - Comparison of droperidol, haloperidol and prochlorperazine as postoperative antiemetics. *Can Anaesth Soc J*, 1979;26:125-127.
53. Bakowski MT - Advances in antiemetic therapy. *Cancer Treat Rev*, 1984;11:237-256.
54. Patton CM, Moon MR, Dannemiller FJ - The prophylactic antiemetic effect of droperidol. *Anesth Analg*, 1974;53:361-364.
55. Korttila K, Kauste A, Tuominen M et al - Droperidol prevents and treats nausea and vomiting after enflurane anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 1985;2:379-385.
56. Korttila K - The Study of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, 1992;69(suppl.): 205-235.
57. Barrow PM, Hughes DG, Redfern N et al - Influence of droperidol on nausea and vomiting during patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth*, 1994;72:460-461.
58. Russel D, Kenny GNC - 5-HT₃ Antagonists in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, 1992;69(suppl.1):63S-68 S.
59. Pratt GD, Bowery NG, Kilpatrick GJ et al - Consensus meeting agrees distribution of 5-HT₃ receptors in mammalian hindbrain. *Trends Pharmacol Sci*, 1990;11:135-136.
60. Jones BJ, Costall B, Domeney AM - The potential anxiolytic activity of GR 38032 F a 5-HT₃ receptor antagonist. *Br J Pharmacol*, 1988;93:985-993.
61. Barnes JM, Costall B, Coughlan J - The effect of ondansetron, a 5-HT₃ antagonist, on cognition in rodents and primates. *Pharmacol Biochem Behav*, 1990;35:955-962.
62. Greenshaw AJ, Behavioural pharmacology of 5-HT₃ receptor antagonists: a critical up date on therapeutic potencial. *Trends Pharmacol Sci*, 1993;14:265-270.
63. Blackwell CP, Harding SM - The Clinical pharmacology of ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1989;25:(Suppl. L): S21-S27.
64. Marschner N - Anti-emetic control with ondansetron in the chemotherapy of breast cancer: A review. *Eur J Cancer*, 1991;279: (suppl I):S15-S17.
65. Smith DB, Newlands ES, Rustin GJS et al - Comparison of ondansetron and ondansetron plus dexamethasone as antiemetic prophylaxis during cisplatin containing chemotherapy. *Lancet*, 1991;338:487-490.
66. Priestman TJ, Roberts JT, Lucreft H et al - Results of a randomise study of ondansetron and vomiting following high-dose upper abdominal irradiation. *Clin Oncol*, 1990;2:71-75.
67. 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.
68. Roila F, Ballatori E, DeAngels V et al - Dexamethasone, granisetron or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer *N Engl J Med*, 1995;332:15.
69. Bunce KT, Tyers MB, Beranek P - Clinical evaluation of 5-HT₃ receptor antagonists as anti-emetics. *Trends Pharmacol Sci*, 1991;12:46-48.

70. Kenny GNC, Oates JDL, Leeseer J et al - Efficacy of orally administered ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a dose ranking study, *Br J Anaesth*, 1992;68: 466-470.
71. McKenzie R, Kovac A, O'Connor T et al - Comparison of ondansetron versus placebo to prevent postoperative nausea and vomiting in women undergoing ambulatory gynecologic surgery. *Anesthesiology*, 1993;78:21-28.
72. Scuderi P, Wetchler B, Sung Y et al - Treatment of postoperative nausea and vomiting after outpatient surgery with the 5-HT₃ antagonist ondansetron. *Anesthesiology*, 1993;78:15-20.
73. 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.
74. Malins 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.
75. 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;40:12:1155-1161.
76. Joslyn AF - Ondansetron, Clinical development for postoperative nausea and vomiting: Current studies and future directions. *Anesthesia*, 1994;49:34-37.
77. Pearman MH - Single dose intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 1994;49:11-15.
78. Suen TKL, Gin TA, Chen PP et al - Ondansetron 4mg for the prevention of nausea and vomiting after minor Laparoscopic gynaecological surgery. *Anaesth Intens Care*, 1994;22:142-146.
79. Kovac AL, Pearman MH, Khalil SN et al - Ondansetron prevents postoperative emesis in male outpatients. *J Clin Anesth*, 1996;8:644-651.
80. Claibon L - Single dose intravenous ondansetron for the 24-hour treatment of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 1994;49:24-29.
81. Rust M, Cohen LA - Single oral dose ondansetron in the prevention of postoperative nausea and emesis. *Anaesthesia*, 1994;49:16-23.
82. Rung GW, Claybon L, Hord A et al - Intravenous ondansetron for postsurgical opioid-induced nausea and vomiting. *Anesth Analg*, 1997;84:832-838.
83. Tramer MR, Reynolds JM, Moore A et al - Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting. A quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology*, 1997;87:1277-1289.
84. Watcha, MF, Bras PJ, 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.
85. Rose JB, Brenn BR, Corddry DH et al - Preoperative oral ondansetron for pediatric tonsillectomy. *Anesth Analg*, 1996;82: 558-562.
86. Doze VA, Shafer A, White PF - Nausea and vomiting after outpatient anesthesia: Effectiveness of droperidol alone and in combination with metoclopramide. *Anesth Analg*, 1987; 66:S41.
87. McKenzie R, Tantisira B, Karambelkar DJ et al - Comparison of Ondansetron with ondansetron plus dexamethasone in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, 1994;79:961-964.
88. Pueyo FJ, Carrascosa F, Lopez L et al - Combination of ondansetron and droperidol in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, 1996;83:117-122.
89. Splinter WM, Rhine EJ - Low-dose ondansetron with dexamethasone more effectively decreases vomiting after strabismus surgery in children than does high-dose ondansetron. *Anesthesiology*, 1998;88:72-75.