

# Profilaxia Antiemética em Cirurgia de Abdome Agudo. Estudo Comparativo entre Droperidol, Metoclopramida, Tropisetron, Granisetron e Dexametasona\*

## *Prophylactic Antiemetic Therapy for Acute Abdominal Surgery. A Comparative Study of Droperidol, Metoclopramide, Tropisetron, Granisetron and Dexamethasone*

Víctor Contreras-Domínguez<sup>1</sup>, Paulina Carbonell-Bellolio<sup>2</sup>

### RESUMO

Contreras-Domínguez V, Carbonell-Bellolio P — Profilaxia Antiemética em Cirurgia de Abdome Agudo. Estudo Comparativo entre Droperidol, Metoclopramida, Tropisetron, Granisetron e Dexametasona.

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) gira em torno de 30%. A profilaxia de NVPO foi objeto de múltiplos estudos, tanto para tentar diminuir esse problema como para comparar o índice custo-benefício do tratamento utilizado. Esse estudo comparou a eficácia de cinco fármacos antieméticos em apendicectomia.

**MÉTODO:** Estudo clínico prospectivo controlado, duplamente encoberto de 150 pacientes ASA I e II com IMC < 30, submetidos a apendicectomia. Os pacientes foram divididos em seis grupos: Grupo 1 (n = 25): 5 mL solução fisiológica a 0,9%; Grupo 2 (n = 25): droperidol 0,625 mg; Grupo 3 (n = 25): metoclopramida 20 mg; Grupo 4 (n = 25): tropisetron 5 mg; Grupo 5 (n = 25): granisetron 1 mg; Grupo 6 (n = 25): dexametasona 4 mg. A monitoração foi realizada com ECG, PANI, SpO<sub>2</sub>, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>, analisador de gases anestésicos e estimulador de nervo periférico. Foi avaliada a presença de NVPO, complicações e o grau de satisfação nas primeiras 48 horas.

**RESULTADOS:** O droperidol apresentou incidência 4% de NVPO, os grupos de granisetron, tropisetron e metoclopramida apresentaram 12% de NVPO (p < 0,05). O grupo de dexametasona apresentou 24% e o controle 28% de NVPO.

**CONCLUSÕES:** Na profilaxia de NVPO em apendicectomia de urgência o uso de baixas doses de droperidol foi mais efetivo que o dos outros fármacos.

\*Recebido do (Received from) Serviço de Urgências, Hospital Clínico Regional de Concepción, Universidade de Concepción, Concepción, Chile

1. Serviço de Urgência e Anestesiologia, Hospital Clínico Regional de Concepción; Professor Assistente de Anestesiologia, Universidade de Concepción, Chile

2. Serviço de Anestesiologia, Hospital Traumatológico de Concepción, Chile

Apresentado (Submitted) em 13 de dezembro de 2006

Aceito (Accepted) para publicação em 22 de outubro de 2007

Endereço para correspondência (Correspondence to):

Dr. Víctor Contreras-Domínguez

Hospital Clínico Regional de Concepción

Calle San Martín, 1436

Concepción, Chile

E-mail: viccontredom@yahoo.com; dr.vcontreras@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2007

**Unitermos:** ANTIEMÉTICOS: dexametasona, droperidol, granisetron, metoclopramida, tropisetron; CIRURGIA: apendicectomia, urgência; COMPLICAÇÕES: náusea, vômito.

### SUMMARY

Contreras-Domínguez V, Carbonell-Bellolio P — Prophylactic Antiemetic Therapy for Acute Abdominal Surgery. A Comparative Study of Droperidol, Metoclopramide, Tropisetron, Granisetron and Dexamethasone.

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** It is calculated that the incidence of postoperative nausea and vomiting (PONV) is approximately 30%. The prophylaxis of PONV has been the subject of several studies, both to decrease this problem and to compare the cost-benefit ration of the treatment used. The objective of this study was to compare the efficacy of 5 antiemetic drugs with a control group in emergency appendectomy.

**METHODS:** A controlled, double-blind, prospective study with 150 patients, ASA I and II, BMI < 30, undergoing appendectomy, was undertaken. Patients were divided in six groups: Group 1 (n = 25): 5 mL of normal saline; Group 2 (n = 25): 0.625 mg of droperidol; Group 3 (n = 25): 20 mg of metoclopramide; Group 4 (n = 25): 5 mg of tropisetron; Group 5 (n = 25): 1 mg of granisetron; Group 6 (n = 25): 4 mg of dexamethasone. Monitoring included ECG, non-invasive blood pressure, O<sub>2</sub> saturation, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>, anesthetic gas analyzer and peripheral nerve stimulator. The presence of PONV, complications and the degree of satisfaction in the first 48 hours were evaluated.

**RESULTS:** The incidence of PONV in the droperidol group was 4% while in the granisetron, tropisetron and metoclopramide groups it was 12% (p < 0.05). The dexamethasone group had a 24% incidence and the control group 28%.

**CONCLUSIONS:** Low doses of droperidol were more effective in the prophylaxis of PONV in emergency appendectomy than the other drugs.

**Key Words:** ANTIEMETICS: dexamethasone, droperidol, granisetron, metoclopramide, tropisetron; COMPLICATIONS: nausea, vomiting; SURGERY: appendectomy, emergency.

### INTRODUÇÃO

As náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) são os sintomas mais comuns e desagradáveis que ocorrem após procedimento cirúrgico com anestesia geral<sup>1</sup>, sendo objeto

de diversos estudos<sup>2</sup>. A disponibilidade de novos fármacos antieméticos, antagonistas seletivos de receptores 5-hidroxitriptamina tipo 3 (5-HT<sub>3</sub>), a partir da primeira metade da década de 1990, trouxe para o debate a utilidade de seu uso profilático em intervenções cirúrgicas ambulatoriais efetivas ou de urgência. Os aspectos estudados foram a eficácia da profilaxia de NVPO, benefícios para os pacientes e custos<sup>3-7</sup>.

Alguns fármacos de uso clássico na profilaxia de NVPO, como o droperidol, com uso extenso e seguro por mais de 30 anos<sup>8,9</sup>, foram questionados pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) dos Estados Unidos, com relação a riscos potenciais de disritmias cardíacas com QT longo. White e col. estudaram a profilaxia e o tratamento de NVPO, com diferentes fármacos, em pacientes operados em regime ambulatorial. Eles concluíram que baixas doses de droperidol e dexametasona isolada ou associada à antagonistas 5-HT<sub>3</sub> foram úteis<sup>12,13</sup>.

Além da eficácia os custos gerados pela profilaxia ou tratamento de NVPO são importantes para os pacientes e para o sistema de saúde<sup>14-16</sup>.

O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia de fármacos na profilaxia de NVPO em pacientes submetidos a apendicectomia de urgência, comparando medicamentos clássicos com os de introdução mais recentes na farmacopéia. Para tanto, foram considerados incidência de NVPO e número de episódios, comparando o efeito de 5 fármacos em dose única e placebo.

Foram também pesquisados efeitos adversos dos fármacos, fatores de risco associados, uso de morfina no pós-operatório e grau de satisfação dos pacientes.

## MÉTODO

Com a prévia aprovação do Comitê de Ética da instituição, foi projetado um estudo clínico, prospectivo, duplamente encoberto e com distribuição aleatória dos pacientes. Foram estudados 150 pacientes adultos, estado físico ASA I e II estáveis, entre 18 e 65 anos, com índice de massa corporal (IMC) inferior a 30, operados de apendicectomia no Serviço de Urgência do Hospital Clínico Regional de Concepción, Chile, entre dezembro de 2003 e fevereiro de 2006. Todos os pacientes deram seu consentimento por escrito para participar no estudo. Todos foram operados com anestesia geral balanceada (AG). Antes da indução da anestesia os pacientes foram distribuídos nos 6 grupos de estudo de acordo com lista gerada por computador:

- Grupo 1 (n = 25) – 5 mL de solução fisiológica a 0,9% (SF);
- Grupo 2 (n = 25) – droperidol 0,625 mg diluídos em 5 mL de SF;
- Grupo 3 (n = 25) – metoclopramida 20 mg em 5 mL de SF;

- Grupo 4 (n = 25) – tropisetron 5 mg em 5 mL de SF;
  - Grupo 5 (n = 25) – granisetron 1 mg em 5 mL de SF;
  - Grupo 6 (n = 25) – dexametasona 4 mg em 5 mL de SF.
- Todos os pacientes estavam em jejum há no mínimo 6 horas e receberam medicamento por via venosa de acordo com o grupo a que pertenciam, 5 minutos antes da indução da anestesia.

A monitoração foi realizada com ECG, PANI, SpO<sub>2</sub>, capnografia, analisador de gases anestésicos (Monitor Cardiacap 5-Datex-Ohmeda, GE Healthcare, Helsinque, Finlândia), estimulador do nervo periférico (TOF Watch S® – Organon, Ltda., Dublin, Irlanda). Os pacientes receberam oxigênio 100% durante 5 minutos.

A indução da AG foi realizada com lidocaína (1 mg.kg<sup>-1</sup>), fentanil (2 µg.kg<sup>-1</sup>), tiopental sódico (4 mg.kg<sup>-1</sup>), atracúrio (0,4 mg.kg<sup>-1</sup>). A manutenção da anestesia foi feita com mistura de oxigênio e óxido nitroso (1:1) e isoflurano na concentração entre 1 e 1,2 MAC.

Foi administrado adicionalmente 1-2 µg.kg<sup>-1</sup> de fentanil se a pressão arterial sistólica ou média aumentasse em 20% acima da basal. A temperatura foi monitorada com sensor nasofaríngeo e em todos os pacientes foi instalada sonda nasogástrica.

Antes do término da anestesia, foi esvaziado o estômago em todos eles. Não foram utilizados fármacos para reverter o bloqueio neuromuscular. Foi registrada a duração total de cada procedimento.

Durante o período intra-operatório, os pacientes foram hidratados com solução de Ringer com lactato (12 mL.kg<sup>-1</sup>).

Os pacientes foram tratados através de laparotomia clássica de Mc Burney e operados pelos mesmos cirurgiões.

Durante o pós-operatório imediato todos os pacientes foram monitorados com ECG, PANI, oxímetro de pulso por, pelo menos, três horas desde sua entrada na unidade e até o momento de sua alta.

As indicações pós-operatórias foram padronizadas na totalidade dos pacientes. A analgesia pós-operatória foi obtida com dipirona em infusão, diclofenaco por via muscular e morfina por via venosa de acordo com a demanda, se a dor ultrapassava 30 mm na Escala Visual Analógica (VAS, 0 = sem dor e 100 = dor máxima). Foi administrada ranitidina (50 mg) por via venosa em intervalos regulares durante 48 horas. O tratamento de resgate para náuseas e vômitos do pós-operatório foi ondansetron 4 mg por via venosa (Izofran®, GlaxoSmithKline).

O acompanhamento pós-operatório foi realizado por outro anesthesiologista, que desconhecia o fármaco administrado no paciente. Foi registrada a presença ou a ausência (incidência) de NVPO; nos pacientes que apresentaram NVPO, registrou-se o número de episódios (frequência) de cada um deles e sua intensidade durante as primeiras 48 horas do pós-operatório, necessidade de tratamento de resgate, o consumo de morfina pós-operatória, as reações adversas presentes tais como cefaléias, tonturas, sinais extrapira-

midais e ardência ou prurido perianal. Foram registrados também os fatores de risco para NVPO: ser fumante, antecedentes de NVPO prévios, sexo feminino e uso de morfina pós-operatória. O grau de satisfação dos pacientes foi avaliado realizando uma enquete com o paciente em 48 horas mediante uma escala que classificava o tratamento em: excelente, muito bom, bom, regular ou ruim.

A análise de poder do estudo determinou que seriam necessários 20 pacientes em cada grupo para ter 90% de probabilidade ( $\beta = 0,1$ ) de detectar uma diminuição relativa de 50% da incidência de náuseas e/ou vômitos pós-operatórios, considerando a incidência basal de NVPO em nossa instituição de 70%, com intervalo de confiança de 95% ( $\alpha = 0,05$ ). Para outorgar maior validade estatística aos resultados, decidiu-se incluir 25 pacientes em cada grupo.

Os resultados obtidos foram analisados usando o teste exato de Fisher ( $\chi^2$ ) para os parâmetros demográficos qualitativos e o teste de Wilcoxon para os dados quantitativos. Foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis para a análise das variáveis não-paramétricas entre os grupos, considerando-se um valor de  $p < 0,05$  como significativo. A análise foi feita com Epi-Info versão 6.0 (Center for Disease Control, World Health Organization, Suíça).

## RESULTADOS

Não foram encontradas diferenças significativas com relação ao sexo, IMC, duração da anestesia e ao consumo de morfina pós-operatória, entre os grupos (Tabela I).

A incidência de fatores de risco para NVPO não foi significativa e sua proporção para cada um dos grupos está na tabela II.

O grupo em que foi realizada profilaxia com droperidol apresentou incidência de NVPO de 4%, em comparação com os grupos nos quais foram utilizados granisetron, tropisetron e metoclopramida, em que a incidência de NVPO foi de 12% ( $p < 0,05$ ). A incidência de NVPO no grupo dexametasona foi de 24% e no grupo-controle de 28% ( $p < 0,005$  em relação ao grupo droperidol) (Tabela III). A frequência da ocorrência de náuseas foi significativamente maior no grupo-controle *versus* grupo droperidol ( $p < 0,0001$ ) e os grupos metoclopramida, tropisetron e granisetron ( $p < 0,001$ ). A frequência de vômitos foi muito maior no grupo-controle *versus* grupo droperidol ( $p < 0,01$ ) e os grupos metoclopramida, tropisetron e granisetron ( $p < 0,02$ ). Um paciente do grupo-controle apresentou vômitos intensos, às 12 horas no pós-operatório, com relação ao início de sua realimentação.

Não foram observadas reações adversas a medicamentos em qualquer paciente que participou desse estudo. Não houve incidência de disritmias no período intra nem pós-operatório.

Tabela I – Dados Demográficos, Duração do Procedimento Cirúrgico e Consumo de Morfina nas Primeiras 48 Horas Pós-operatórias nos Seis Grupos

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6	Valor p
Idade (anos)*	27,8 ± 3,7	26,5 ± 3,1	28,5 ± 2,8	25,6 ± 3,4	31,1 ± 3,6	34,2 ± 4,3	0,34
Sexo (M/F)	12 / 13 (48%)	13 / 12 (52%)	14 / 11 (56%)	12 / 13 (48%)	14 / 11 (56%)	11 / 14 (44%)	0,49
IMC*	27,6 ± 3,1	25,8 ± 2,3	26,8 ± 3,2	24,4 ± 3,7	27,6 ± 2,9	28,2 ± 3,1	0,63
Duração cirúrgica* (min)	47,2 ± 5,4	43,7 ± 6,1	56,8 ± 6,5	59,2 ± 2,6	48,7 ± 7,2	55,3 ± 3,8	0,82
Consumo de morfina (mg/48 h)*	5 ± 3	3 ± 3	4 ± 3	5 ± 2	6 ± 4	3 ± 3	0,55

\* Valores expressos em Média ± DP.

IMC – índice de massa corporal.

Grupo 1 ( $n = 25$ ) – 5 mL de solução fisiológica a 0,9%; Grupo 2 ( $n = 25$ ) – droperidol 0,625 mg; Grupo 3 ( $n = 25$ ) – metoclopramida 20 mg;

Grupo 4 ( $n = 25$ ) – tropisetron 5 mg; Grupo 5 ( $n = 25$ ) – granisetron 1 mg, Grupo 6 ( $n = 25$ ) – dexametasona 4 mg.

Tabela II – Fatores de Risco para Êmese nos Seis Grupos

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6	Valor p
Tabagismo	32%	28%	36%	36%	32%	40%	0,66
Gênero feminino	52%	48%	44%	52%	44%	56%	0,15
Histórico prévio NVPO	4%	4%	0%	0%	4%	8%	0,09

Valores expressos em percentuais.

Grupo 1 ( $n = 25$ ) – 5 mL de solução fisiológica a 0,9%; Grupo 2 ( $n = 25$ ) – droperidol 0,625 mg; Grupo 3 ( $n = 25$ ) – metoclopramida 20 mg;

Grupo 4 ( $n = 25$ ) – tropisetron 5 mg; Grupo 5 ( $n = 25$ ) – granisetron 1 mg, Grupo 6 ( $n = 25$ ) – dexametasona 4 mg.

Tabela III – Incidência de NVPO nos Seis Grupos

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6
Incidência NVPO	28%*	4%	12% #	12% #	12% #	24%*

Valores expressos em percentuais.

\* p < 0,005 Grupo 1 e Grupo 6 vs Grupo 2.

# p < 0,05 Grupo 3, Grupo 4 e Grupo 5 vs Grupo 2.

Grupo 1 (n = 25) – 5 mL de solução fisiológica a 0,9%; Grupo 2 (n = 25) – droperidol 0,625 mg; Grupo 3 (n = 25) – metoclopramida 20 mg;

Grupo 4 (n = 25) – tropisetron 5 mg; Grupo 5 (n = 25) – granisetron 1 mg, Grupo 6 (n = 25) – dexametasona 4 mg.

Tabela IV – Grau de Satisfação dos Pacientes nos Seis Grupos

	Excelente	Muito Bom	Bom	Regular	Ruim
Grupo 1	3 (12)	3 (12)	10 (40)	4 (16)	5 (20)
Grupo 2	15 (60)	6 (24)	2 (8)	1 (4)	1 (4)
Grupo 3	13 (52)	5 (20)	4 (16)	1 (4)	2 (8)
Grupo 4	13 (52)	6 (24)	2 (8)	–	3 (12)
Grupo 5	11 (44)	7 (28)	4 (16)	2 (8)	1 (4)
Grupo 6	6 (24)	6 (24)	12 (48)	2 (8)	4 (16)

Valores expressos em número de pacientes e em percentuais.

Grupo 1 (n = 25) – 5 mL de solução fisiológica a 0,9%; Grupo 2 (n = 25) – droperidol 0,625 mg; Grupo 3 (n = 25) – metoclopramida 20 mg;

Grupo 4 (n = 25) – tropisetron 5 mg; Grupo 5 (n = 25) – granisetron 1 mg, Grupo 6 (n = 25) – dexametasona 4 mg.

rio imediato. O grau de satisfação experimentado pelos pacientes está na tabela IV, sendo este semelhante nos pacientes que receberam droperidol, tropisetron e granisetron.

## DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo clínico prospectivo, controlado, duplamente encoberto de 150 pacientes demonstraram que na profilaxia de NVPO pós-apendicectomia, o uso de uma dose única e mínima de droperidol foi mais eficaz e proporcionou um excelente grau de satisfação nos pacientes com relação a fármacos de última geração ou placebo.

As NVPO continuam sendo uma das causas mais comuns de complicação após anestesia. Muitas vezes, limitam o tempo de alta dessa unidade de cuidados pós-cirúrgicos e também são responsáveis pelas novas hospitalizações de pacientes tratados cirurgicamente em regime ambulatorial<sup>17,18</sup>.

Gan T e col.<sup>19</sup> demonstraram que os custos associados a tratamento antiemético efetivo superam os 100 dólares americanos. Porém, mais de um quarto do total dos pacientes que apresentam NVPO continuam com tais sintomas durante as primeiras 24 horas<sup>20</sup>.

Em um interessante artigo especial, publicado por Gan e col.<sup>21</sup>, divulgado consenso no manuseio de NVPO. Dentro das recomendações básicas para reduzir a incidência desse problema, incluem-se o uso de propofol para a

indução e a manutenção da AG, evitar a administração de óxido nítrico e de anestésicos voláteis, como também diminuir o uso de opióides no intra e pós-operatórios. Nos pacientes estudados, não foi utilizado propofol como indutor e na manutenção da anestesia para que não influísse no estudo. Além disso, seu preço mais elevado, em relação aos outros agentes indutores, pode influir no custo do tratamento seja no sistema público de saúde ou no privado. Entre os medicamentos utilizados para a profilaxia de NVPO, o droperidol tem sido muito utilizado na prática clínica, sendo as baixas doses (inferiores a 1 mg) as mais usadas, com bons resultados<sup>8,22,23</sup>. Recentemente, o FDA fez uma advertência sobre o uso do droperidol. Essa advertência baseia-se em eventos que podem produzir um risco de morte associados à QT longo e *torsades de pointes*. Essa advertência tem como base a publicação de dez casos clínicos associados ao seu uso (1,25 mg ou menos), em um período superior a 30 anos de prescrição do fármaco<sup>11</sup>. É interessante destacar que, ao revisar a literatura, não há relatos publicados, que associem o uso de droperidol em doses pequenas para manuseio de NVPO, disritmias cardíacas, QT longo e parada cardíaca<sup>24</sup>. Recentemente, Zhang e col.<sup>25</sup> demonstraram num estudo eletrofisiológico em voluntários sadios, a falta de influência de baixas doses de droperidol na incidência de disritmias e na extensão do QT. Esses resultados são corroborados pelos trabalhos de Charbit<sup>26</sup> e White<sup>27</sup>.

Considerando essas duas últimas publicações, as baixas doses de droperidol seriam a primeira escolha para a profilaxia e o controle de NVPO. Na série de pacientes estudados, com apendicite aguda, doença comum entre as urgências cirúrgicas, o droperidol demonstrou ser o fármaco mais efetivo na profilaxia de NVPO, obtendo significativas vantagens na redução da incidência desse fenômeno, com relação ao granisetron, tropisetron e à metoclopramida ( $p < 0,05$ ), e também com relação à administração de dexametasona e placebo ( $p < 0,005$ ). A frequência de náuseas e vômitos naqueles pacientes que apresentaram esse desagradável sintoma, foram bem menores nos grupos droperidol ( $p < 0,0001$ ), metoclopramida, tropisetron e granisetron ( $p < 0,001$ ) com relação ao grupo placebo. Abreu e col.<sup>28</sup> comprovaram esses resultados numa série de 100 pacientes operadas por videolaparoscopia ginecológica, em que o droperidol apresentou a mesma incidência de náuseas que o ondansetron.

A administração de metoclopramida 20 mg, por via venosa, na profilaxia de NVPO, ao fim de colecistectomia laparoscópica foi comparável à administração de 8 mg de ondansetron<sup>29</sup>. Na série estudada a incidência NVPO foi de 12% quando os pacientes receberam como profilaxia metoclopramida (209 mg), granisetron e tropisetron.

A eficiência dos antagonistas 5-HT<sub>3</sub> foi estudada principalmente em profilaxia de NVPO em procedimentos cirúrgicos efetivos<sup>30-32</sup>. Os custos associados à administração desses fármacos não são um problema menor. Sua utilização não deveria ser a primeira escolha em detrimento dos classicamente utilizados na profilaxia de NVPO, dada a controvérsia sobre a relação custo-benefício tanto em intervenções cirúrgicas de urgência como eletivas. Os novos fármacos 5-HT<sub>3</sub> deveriam ser utilizados como segunda opção para o tratamento das NVPO, quando houvesse falha com os medicamentos tradicionais, já que o custo dos últimos é menor. Nos pacientes com fatores de risco para NVPO e com antecedentes documentados de fracasso na eficácia profilática dos medicamentos habituais, poderia ser considerada prevenção com fármacos antagonistas 5-HT<sub>3</sub>.

A dexametasona demonstrou ser mais efetiva ao ser administrada antes do início da indução da AG<sup>33</sup>. Pequenas doses de dexametasona (2,5–5 mg) foram validadas como efetivas para a profilaxia de NVPO<sup>34,35</sup>. Os riscos inerentes à administração desse fármaco corticosteróide incluem infecção e supressão adrenal entre outros. Até o momento, não foi demonstrada a incidência de complicações após a administração de *bolus* único de dexametasona<sup>36</sup>. O grupo de pacientes que recebeu dexametasona apresentou alta incidência de NVPO, somen-

te comparável ao grupo que recebeu placebo. Com base nesse resultado seu uso habitual é desaconselhável, principalmente quando houver quadro infeccioso grave associado.

A etiologia multifatorial das NVPO é bem conhecida, relacionada com os quatro tipos de neurotransmissores que modulam a ação na zona quimiorreceptora de gatilho na área postrema: dopamina, serotonina, histamina e acetilcolina. O droperidol e a metoclopramida são fármacos antagonistas dos receptores dopaminérgicos e que agem no sistema nervoso central. Esses estimulam a excitabilidade da zona quimiorreceptora bulbar (zona de gatilho) responsável pelos vômitos. O tropisetron e o granisetron são antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> e agem inibindo a ação da serotonina, liberada das células enterocromafins do trato gastrointestinal, sobre esse receptor localizado nas terminações de fibras aferentes que caminham pelo vago e dirigem-se para a área postrema do núcleo do trato solitário, responsáveis pela êmese. No caso da dexametasona, embora o seu mecanismo não seja conhecido, supõe-se que pudesse ocorrer pelo antagonismo de prostaglandinas ou pela diminuição da secreção de serotonina intestinal<sup>37</sup>. É difícil, do ponto de vista farmacocinético, argumentar sobre a superioridade do droperidol com relação aos fármacos anti 5-HT<sub>3</sub>, porém diversos autores o confirmam, bem como os resultados do presente estudo. Recentemente, Muñoz e col.<sup>38</sup> mostraram a maior eficácia do droperidol no tratamento da êmese pós-operatória em comparação com a dexametasona e com o ondansetron.

Entre os diversos fatores que influenciam na incidência de NVPO está a hidratação perioperatória<sup>39</sup>. Maharaj e col.<sup>40</sup> demonstraram a utilidade de uma adequada e generosa hidratação pré-operatória com uma solução cristalóide balanceada (2 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> de Ringer e lactato) para diminuir a incidência, a frequência e a gravidade das NVPO em pacientes com alto risco de apresentarem êmese pós-operatória. No presente estudo para que essa variável não influísse nos resultados a hidratação intra-operatória foi padronizada com 10-12 mL.kg<sup>-1</sup> de Ringer com lactato para todos os 150 pacientes. No pós-operatório a hidratação constou de 25 a 30 mL.kg<sup>-1</sup> de fluidos nas 48 horas.

Na profilaxia de NVPO para apendicectomia de urgência por laparotomia de McBurney, foi mais efetiva a administração de baixas doses de droperidol comparada à utilização de fármacos de última geração, como também em comparação com a administração de dexametasona e placebo. Na série de 150 pacientes, não foi observada qualquer reação adversa a medicamentos, nem a presença de disritmias no período perioperatório.

## ***Prophylactic Antiemetic Therapy for Acute Abdominal Surgery. A Comparative Study of Droperidol, Metoclopramide, Tropisetron, Granisetron and Dexamethasone***

Víctor Contreras-Domínguez, M.D. Ph. D; Paulina Carbonell-Bellolio, M.D.

### **INTRODUCTION**

Nausea and vomiting are the most common and unpleasant symptoms affecting patients after surgeries under general anesthesia<sup>1</sup> and for this reason have been the subject of several studies<sup>2</sup>. The development of new antiemetic drugs, selective antagonists of 5-hydroxytryptamine type 3 receptors (5-HT<sub>3</sub>) in the first half of the decade of 1990 raised the question whether prophylaxis of PONV for outpatient elective surgery or emergency surgery is successful, benefits patients and is cost effective<sup>3-7</sup>.

The use of some classical drugs for the prophylaxis of PONV, including droperidol, has been questioned by the Food and Drug Administration (FDA) of the United States due to the potential risk of cardiac arrhythmias by increasing the QT interval, although it has been used extensively for more than 30 years and proven to be safe<sup>8,9</sup>. Other publications have argued whether the FDA recommendations are justified<sup>10</sup> or if this institution has reviewed the cases it refers to as a basis for its questioning<sup>11</sup>. White et al. studied extensively the use of different drugs in both the prophylaxis and treatment of PONV in outpatient surgeries and concluded that low doses of droperidol, or dexamethasone alone or associated with 5 HT<sub>3</sub> antagonists<sup>12,13</sup>, are useful.

On the other hand, the costs associated with the prophylaxis or treatment of PONV is very important on therapeutic decision-making both for patients and institutions<sup>14-15</sup>.

It seemed interesting to study the prophylaxis of PONV in patients undergoing emergency appendectomy to compare the efficacy of the classical antiemetic drug and drugs of the last generation. The objective of this study was to evaluate the efficacy on reducing the incidence as well as the number of episodes of PONV of a single dose of five antiemetic drugs in patients undergoing emergency appendectomy with general balanced anesthesia versus placebo; risk factors associated with PONV, the incidence of side effects, postoperative use of morphine and the degree of patient satisfaction were also evaluated.

### **METHODS**

After approval by the Ethics Commission of the institution, a double-blind, randomized, prospective clinical study was

undertaken with 150 adult patients, ASA I and II, stable, ages between 18 and 65 years, with body mass index (BMI) below 30, undergoing appendectomy at the Emergency Service of the Hospital Clínico Regional de Concepción, Chile, from December 2003 to February 2006. All patients signed an informed consent. They were operated under balanced general anesthesia (GA). Before induction, patients were randomly assigned to one of six groups:

- Group 1 (n = 25) – 5 mL of normal saline (NS)
- Group 2 (n = 25) – droperidol 0.625 mg in 5 mL of NS
- Group 3 (n = 25) – metoclopramide 20 mg in 5 mL of NS
- Group 4 (n = 25) – tropisetron 5 mg in 5 mL of NS
- Group 5 (n = 25) – granisetron 1 mg in 5 mL of NS
- Group 6 (n = 25) – dexamethasone 4 mg in 5 mL of NS

The drug studied or placebo was administered 5 minutes before induction. All patients were fasting for at least six hours before the procedure.

Upon arrival to the operating room and before induction, patients were monitored with ECG, non-invasive blood pressure, SpO<sub>2</sub>, capnography and anesthetic gas analyzer with a Cardiocap 5® monitor (Datex – Ohmeda, GE Healthcare, Helsinki, Finland). A neuromuscular relaxation TOF Watch® monitor (Organon, Ltda., Dublin, Ireland) was placed and patients received 100% oxygen for 5 minutes.

Anesthesia was induced with lidocaine (1 mg.kg<sup>-1</sup>), fentanyl (2 µg.kg<sup>-1</sup>), thiopental sodium (4 mg.kg<sup>-1</sup>) and atracurium (0.4 mg.kg<sup>-1</sup>). Patients were intubated and anesthesia was maintained with 50% O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O and isoflurane to maintain MAC between 1,0 a 1,2.

Fentanyl, 1-2 µg.kg<sup>-1</sup>, was administered if systolic or mean blood pressure showed a 20% increase over baseline values. A nasopharyngeal probe was used to monitor body temperature and a nasogastric tube was introduced in all patients. Before the end of the anesthesia, the stomach of all patients was emptied. Drugs were not used to reverse the neuromuscular blockade. The total duration of each procedure was also recorded.

During the intraoperative period, patients received Ringer's lactate, 12 mL.kg<sup>-1</sup>. Patients underwent the classical McBurney laparotomy and the same surgeons performed all the surgeries.

In the immediate postoperative period, monitoring consisted of ECG, non-invasive blood pressure and pulse oximetry for at least three hours, from admission to the recovery room until the discharge from the unit.

Postoperative procedures were standardized for all patients. Postoperative analgesia consisted of parenteral infusion of metamizol, intramuscular diclofenac sodium, and intravenous morphine as needed whenever pain was greater than 30 mm in the Visual Analog Scale (VAS, 0 = absence of pain and 100 = the worse pain possible). Intravenous ranitidine (50 mg) was administered for 48 hours. Ondansetron, 4 mg IV (Izofran®, GlaxoSmithKline) was administered as rescue therapy of PONV.

Postoperative follow-up was done by another anesthesiologist, who did not know which drug was given to the patient. The presence or absence (incidence) of PONV was recorded. When the patient experienced PONV, the number of episodes (frequency) and their severity in the first 48 hours, rescue therapy indicated, postoperative consumption of morphine, side effects (headache, nausea, extrapyramidal signs and perianal burning or pruritus) were recorded. Risk factors for PONV were also evaluated: smoking, history of PONV, female gender, and postoperative administration of morphine. The degree of patient satisfaction was evaluated by asking patients, 48 hours after the procedure, how they would classify the treatment: excellent, very good, good, regular, or bad.

Analysis of study power determined that each group should be composed of 20 patients for a 90% probability ( $\beta = 0.1$ ) of detecting a 50% relative reduction in the incidence of postoperative nausea and/or vomiting, considering that the incidence of PONV in our institution is 70%, with a confidence interval of 95% ( $\alpha = 0.05$ ). To aggregate more statistic validity to the results of the study, it was decided to include 25 patients in each study group.

Results were analyzed using the Fisher exact test ( $\chi^2$ ), for qualitative demographic parameters and the Wilcoxon test for quantitative parameters. The Kruskal-Wallis test was used for the non-parametric analysis among the different groups, considering a  $p < 0.05$  as statistically significant. The Epi-Info 6.0 (Centers for Disease Control, World Health Or-

ganization, Switzerland) software was used for the statistical analysis.

## RESULTS

There were no statistically significant differences regarding gender, BMI, duration of anesthesia and postoperative morphine consumption among the study groups (Table I). The incidence of PONV was not significant and Table II shows the incidence for each study group.

The droperidol group had an incidence of 4% of PONV, while in the granisetron, tropisetron and metoclopramide groups it was 12% ( $p < 0.05$ ). The dexamethasone group had an incidence of 24% of PONV and the control group 28% ( $p < 0.005$  when compared to the droperidol group) (Table III). The frequency of nausea was significantly greater in the control group when compared with the droperidol group ( $p < 0.0001$ ) and metoclopramide, tropisetron and granisetron groups ( $p < 0.001$ ). The frequency of vomiting was significantly higher in the control group when compared with the droperidol group ( $p < 0.01$ ) and metoclopramide, tropisetron, and granisetron groups ( $p < 0.02$ ). One patient in the control group developed severe vomiting 12 hours after the surgery, which was associated with the introduction of feeding.

Side effects of the drugs were not observed in this study. Intra and postoperative cardiac arrhythmias were not detected. Table IV shows the degree of patient satisfaction, which was similar for the droperidol, tropisetron, and granisetron groups.

Table I – Demographic Data, Duration of the Surgery, and Consumption of Morphine in the First 48 Postoperative Hours in All Six Groups

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6	p
Age (years)*	27.8 ± 3.7	26.5 ± 3.1	28.5 ± 2.8	25.6 ± 3.4	31.1 ± 3.6	34.2 ± 4.3	0.34
Gender (M/F)	12 / 13 (48%)	13 / 12 (52%)	14 / 11 (56%)	12 / 13 (48%)	14 / 11 (56%)	11 / 14 (44%)	0.49
BMI*	27.6 ± 3.1	25.8 ± 2.3	26.8 ± 3.2	24.4 ± 3.7	27.6 ± 2.9	28.2 ± 3.1	0.63
Duration of the surgery* (min)	47.2 ± 5.4	43.7 ± 6.1	56.8 ± 6.5	59.2 ± 2.6	48.7 ± 7.2	55.3 ± 3.8	0.82
Morphine consumption (mg/48 h)*	5 ± 3	3 ± 3	4 ± 3	5 ± 2	6 ± 4	3 ± 3	0.55

\* Values expressed as Mean ± SD.

(M/F): ratio between males (M) and females (F); BMI – Body mass index.

Group 1 ( $n = 25$ ) – 5 mL of normal saline; Group 2 ( $n = 25$ ) – droperidol, 0.625 mg; Group 3 ( $n = 25$ ) – metoclopramide, 20 mg; Group 4 ( $n = 25$ ) – tropisetron, 5 mg; Group 5 ( $n = 25$ ) – granisetron, 1 mg, Group 6 ( $n = 25$ ) – dexamethasone, 4 mg.

Table II – Risk Factor for Vomiting in all Six Groups

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6	p
Smoking	32%	28%	36%	36%	32%	40%	0,66
Gender Female	52%	48%	44%	52%	44%	56%	0,15
History of PONV	4%	4%	0%	0%	4%	8%	0,09

Values expressed as percentage.

Group 1 ( $n = 25$ ) – 5 mL of normal saline; Group 2 ( $n = 25$ ) – droperidol, 0.625 mg; Group 3 ( $n = 25$ ) – metoclopramide, 20 mg; Group 4 ( $n = 25$ ) – tropisetron, 5 mg; Group 5 ( $n = 25$ ) – granisetron, 1 mg, Group 6 ( $n = 25$ ) – dexamethasone, 4 mg.

Table III – Incidence of PONV in the Study Groups

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6
Incidence of PONV	28%*	4%	12%#	12%#	12%#	24%*

Values expressed as percentages.

\* p < 0,005 Group 1 and Group 6 vs Group 2.

# p < 0,05 Group 3, Group 4 and Group 5 vs Group 2.

Group 1 (n = 25) – 5 mL of normal saline; Group 2 (n = 25) – droperidol, 0.625 mg; Group 3 (n = 25) – metoclopramide, 20 mg; Group 4 (n = 25) – tropisetron, 5 mg; Group 5 (n = 25) – granisetron, 1 mg, Group 6 (n = 25) – dexamethasone, 4 mg.

Table IV – Degree of Patient Satisfaction

	Excellent	Very Good	Good	Regular	Bad
Group 1	3 (12)	3 (12)	10 (40)	4 (16)	5 (20)
Group 2	15 (60)	6 (24)	2 (8)	1 (4)	1 (4)
Group 3	13 (52)	5 (20)	4 (16)	1 (4)	2 (8)
Group 4	13 (52)	6 (24)	2 (8)	–	3 (12)
Group 5	11 (44)	7 (28)	4 (16)	2 (8)	1 (4)
Group 6	6 (24)	6 (24)	12 (48)	2 (8)	4 (16)

Values expressed as number of patients and percentages.

Group 1 (n = 25) – 5 mL of normal saline; Group 2 (n = 25) – droperidol, 0.625 mg; Group 3 (n = 25) – metoclopramide, 20 mg; Group 4 (n = 25) – tropisetron, 5 mg; Group 5 (n = 25) – granisetron, 1 mg, Group 6 (n = 25) – dexamethasone, 4 mg.

## DISCUSSION

The results of this double-blind, randomized, clinical study with 150 patients, demonstrated that one small dose of droperidol is more effective in the prophylaxis of nausea and vomiting after appendectomy, with a high degree of patient satisfaction when compared with newer drugs or placebo. Postoperative nausea and vomiting are one of the most frequent post-anesthetic complications. They are a frequent cause of delayed discharge from the recovery room and are also responsible for re-hospitalizations after early discharge of patients undergoing outpatient surgeries<sup>17,18</sup>.

Gan et al.<sup>19</sup>, demonstrated that the costs associated with an effective antiemetic therapy surpass US\$ 100.00. However, in more than one fourth of all patients with PONV symptoms persist during the first 24 hours<sup>20</sup>.

An interesting study by Gan et al.<sup>21</sup>, consensus forms were generated for the management of PONV. Among the basic recommendations to reduce the incidence of this problem is the use of propofol for induction and maintenance of GA, avoiding the use of nitrous oxide and volatile anesthetic agents and minimizing the intra and postoperative use of opioids. In this study, propofol was not used for induction and/or maintenance of general anesthesia; this was done to avoid the influence of this parameter in the results. Besides, since it is much more expensive than other drugs that induce general anesthesia, one has to think carefully whenever choosing this type of medication, such as

alkylphenol, due to a considerable increase in hospital pharmacy costs and, in private practice, for patients.

Among the medications used for the prophylaxis of PONV, droperidol has been widely used, especially in lower doses (below 1 mg IV), with good results<sup>8,22,23</sup>. Recently, the FDA issued a warning on droperidol, including this drug in a “black box”. This warning was based on events that might increase the risk of death associated with an increase in the QT interval and *torsades des points*. This warning was based on 10 reported cases associated with the use of this drug (approximately 1.25 mg) during more than 30 years that this medication has been used<sup>11</sup>. It is important to note that a review of the literature did not find any reported cases of arrhythmias, prolonged QT interval, or cardiac arrest associated with the use of low doses of droperidol in the management of PONV<sup>24</sup>. Recently, Zhang et al.<sup>25</sup> demonstrated, in an electrophysiological study with healthy volunteers, that low doses of droperidol did not influence the incidence of arrhythmias and prolongation of the QT interval. Those results are corroborated by the studies of Charbit<sup>26</sup> and White<sup>27</sup>. Considering those two reports, there are no doubts that low doses of droperidol should be the drug of choice for the management of PONV. In this current series of patients with acute appendicitis, a pathology prevalent in all surgical emergency services, droperidol was the most effective drug in the prophylaxis of PONV, demonstrating a significant advantage on reducing PONV when compared to granisetron, tropisetron and metoclopramide (p < 0.05) as well as



dexamethasone and placebo ( $p < 0.005$ ). The frequency of nausea and vomiting was much lower in the droperidol group ( $p < 0.0001$ ), and in the metoclopramide, tropisetron and granisetron groups ( $p < 0.001$ ) than in the placebo group. Abreu et al.<sup>23</sup> validated our results in a series of 100 patients undergoing gynecologic videolaparoscopy, in which the incidence of nausea was similar for droperidol and ondasetron.

The intravenous administration of 20 mg of metoclopramide IV for the prophylaxis of PONV at the end of laparoscopic cholecystectomy was comparable to the administration of 8 mg of ondasetron<sup>20</sup>. The incidence of PONV, in this study, was 12% with 20 mg of metoclopramide as well as with granisetron and tropisetron.

The efficacy of 5-HT<sub>3</sub> antagonists was studied fundamentally in the prophylaxis of PONV of elective surgeries<sup>30-32</sup>. The costs associated with the use of those drugs represent a minor problem. The use of latest generation drugs should not be the first choice in detriment of drugs classically used pathologies highly prevalent in emergency surgical services, as well as in elective surgeries, since scientific evidence is still controversial whether they have a better cost/benefit ratio. The new 5-HT<sub>3</sub> antagonists should be a second choice in the treatment of PONV, whenever traditional drugs with a much lower cost have failed. In patients with important risk factors for PONV, with well-documented susceptibility to PONV and failure of the usual antiemetic therapy, 5-HT<sub>3</sub> antagonists could be administered<sup>33</sup>.

Dexamethasone were more effective when administered before induction<sup>33</sup>. The effectiveness of small doses of dexamethasone (2.5 – 5 mg) in the prevention of PONV has already been validated<sup>34,35</sup>. The inherent risks of this drug include infection and adrenal suppression among others. There are no reports so far of complications associated with a single bolus of dexamethasone<sup>36</sup>. In this current series the incidence of PONV was increased in the dexamethasone group comparable only to the placebo group. Therefore, we do not recommend its use in the prophylaxis of PONV in this type of surgery, especially if associated with an infection.

The multifactorial etiology of PONV is well-known; it is related with four types of neurotransmitters that modulate the action in the posterior area of the chemoreceptor trigger zone: dopamine, serotonin, histamine, and acetylcholine. Droperidol and metoclopramide are dopaminergic receptor antagonists and exert their action in the central nervous system. They stimulate the excitability of the bulbar chemoreceptor zone (trigger zone) responsible for vomiting. Tropisetron and granisetron are antagonists of 5-HT<sub>3</sub> receptors; they inhibit the action of serotonin released from the enterochromaffin cells of the gastrointestinal tract on 5-HT<sub>3</sub> receptors on abdominal vagal afferent endings, those that end directly under the posterior area of the tractus solitarius, responsible for vomiting. As for dexamethasone, although its mechanism of action is not known, it is supposed that it is through the antagonism of prostaglandins or the reduction in the secre-

tion of intestinal serotonin<sup>37</sup>. Pharmacokinetically, it is hard to discuss the superiority of droperidol over anti-5-HT<sub>3</sub> drugs; however, several authors have confirmed it as well as the results of our study. Recently, Muñoz et al.<sup>38</sup> demonstrated the greater efficacy of droperidol on the treatment of postoperative vomiting when compared with dexamethasone and ondasetron.

Preoperative hydration is one of the factors that influence the incidence of PONV<sup>39</sup>. Maharaj et al.<sup>40</sup> demonstrated the usefulness of an adequate and generous preoperative hydration with a balanced saline solution (2 mL·<sup>-1</sup>kg·<sup>-1</sup>h<sup>-1</sup> of Ringer's lactate) in reducing the incidence, frequency and severity of PONV. In this study, to avoid the influence of this parameter on the results, intraoperative hydration was standardized with the administration of 10-12 mL·kg<sup>-1</sup> of Ringer's lactate to all patients. On the other hand, postoperatively, fluid intake was standardized at 25-30 mL·kg<sup>-1</sup>/day in the first 48 hours.

In the prophylaxis of PONV for McBurney laparotomy for emergency appendectomy, low doses of droperidol, along with last generation drugs, are more effective than dexamethasone and placebo. In this series of 150 patients, adverse reactions to the drugs or the presence of perioperative arrhythmias were not observed.

## REFERÊNCIAS – REFERENCES

1. Anonymous (editorial). Nausea and vomiting after general anaesthesia. *Lancet*, 1989;1:651-652.
2. Watcha MF, White PF — Post operative nausea and vomiting: Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology*, 1992;77: 162-184.
3. Naguib M, El Barky AK, Khoshim MHB — Prophylactic antiemetic therapy with ondasetron, tropisetron, granisetron and metoclopramide in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double blind comparison with placebo. *Can J Anaesth*, 1996;43:226-231.
4. Alon E, Kocian R, Nett Ph — Tropisetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in women undergoing gynecologic surgery. *Anesth Analg*, 1996;82:338-341.
5. Janknegt R, Pinkaers JWM, Rohof MHC — Double-blind comparative study of droperidol, granisetron and granisetron plus dexametasone as prophylactic anti-emetic therapy in patients undergoing abdominal gynaecological, breast or otolaryngological surgery. *Anaesthesia*, 1999;54:1059-1068.
6. Purhonen S, Kauko M, Koski E — Comparison of tropisetron, droperidol, and saline in prevention of postoperative nausea and vomiting after gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1997;84:662-67.
7. Jokela R, Koivuranta M — Tropisetron or droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999;43:645-50.
8. Henzi I, Sonderegger J, Tramer M — Systematic review: efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth*, 2000;47:537-51.
9. White PF — Droperidol: a cost-effective antiemetic for over 30 years! *Anesth Analg*, 2002;95:789-790.
10. Bailey P, Norton R, Karan S — The FDA droperidol warning: is it justified? *Anesthesiology*, 2002;97:288-289.

11. Habib AS, Gan TJ — FDA black box warning on the postoperative use of droperidol: a review of the cases. *Anesth Analg*, 2003;96:1377-1379.
12. White PJ, Watcha MF — Postoperative nausea and vomiting, prophylaxis versus treatment. *Anesth Analg* 1999;89:1337-1339.
13. Coloma M, White PF, Markowitz SD — Dexametasona in combination with dolasetron for prophylaxis in the ambulatory setting. *Anesthesiology*, 2002;96:1346-1350.
14. Watcha MF — The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*, 2000;92:931-933.
15. Hill RP, Lubarsky DA, Phillips-Bute B — Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology*, 1998;68:731-738.
16. Tang J, Watcha MF, White PJ — A comparison of costs and efficacy of ondansetron and droperidol as prophylactic antiemetic therapy for elective outpatient's gynecologic procedures. *Anesth Analg*, 1996;83:304-313.
17. Gold BS, Kitz DS, Lecky JH — Unanticipated admission to the hospital following ambulatory surgery. *JAMA*, 1989;262:3008-3010.
18. Fortier J, Chung F, Su J — Unanticipated admission after ambulatory surgery: a prospective study. *Can J Anaesth*, 1998;45: 612-619.
19. Gan T, Sloan F, Dear G — How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg*, 2001;92:393-400.
20. Cohen MM, Duncan PG, De Boer DP — The postoperative interview: assessing risk factor for nausea and vomiting. *Anesth Analg*, 1994;78:7-16.
21. Gan T, Meyer T, Apfel C — Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, 2003; 97:62-71.
22. Domino KB, Anderson EA, Polissar NL — Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol, and metoclopramida for preventing postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesth Analg*, 1999;88:1370-1379.
23. Fortney JT, Gan TJ, Graczyk S — A comparison of the efficacy, safety, and patient satisfaction of ondansetron, versus droperidol as antiemetics for elective outpatients' surgical procedures. S3A-409 and S3A-410 study groups. *Anesth Analg* 1998;86: 731-738.
24. Gan TJ — Post-operative nausea and vomiting: can it be eliminated? *JAMA*, 2002;287:1233-1236.
25. Zhang Y, Lou Z, White PJ — A model for evaluating droperidol's effects on the median QT<sub>c</sub> interval. *Anesth Analg*, 2004;98:1300-1305.
26. Charbit B, Albaladejo P, Funk-Brentano C et al. — Prolongation of QTc interval alter postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. *Anesthesiology*, 2005;102: 1094-1100.
27. White PF, Song D, Abrao J et al. — Effect of low dose droperidol on the QT interval during and after general anesthesia. *Anesthesiology*, 2005;102:1101-1105.
28. Abreu MP, Vieira JL, Silva IF et al. — Eficácia do ondansetron, metoclopramida, droperidol e dexametasona na prevenção de náusea e vômito após laparoscopia ginecológica em regime ambulatorial. Estudo comparativo. *Rev Bras Anestesiol* 2006; 56:8-15.
29. Quaynor H, Reader JC — Incidence and severity of postoperative nausea and vomiting are similar after metoclopramide 20 mg and ondansetron 8 mg given by the end of laparoscopic cholecystectomies. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002;46:109-113.
30. Wilson AJ, Diemunsh P, Lindeque BJ — Single-dose iv granisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, 1996;76:515-518.
31. Mikawa K, Takao Y, Nishina K et al. — Optimal dose of granisetron for prophylaxis against postoperative emesis after gynecological surgery. *Anesth Analg*, 1997;85:652-661.
32. DiBriunji KM — Tropisetron. *Drugs* 1992;43:11-22.
33. Wang JJ, Ho ST, Tzeng JI et al. — The effect of timing of dexametasona administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, 2000; 91:136-139.
34. Liu K, Hsu CC, Chia YY — The effective dose of dexametasona for antiemesis after major gynecological surgery. *Anesth Analg*, 1999;89:1316-1318.
35. Wang JJ, Ho ST, Tzeng JI et al. — The use of dexametasona for preventing postoperative nausea and vomiting in females undergoing thyroidectomy: a dose-ranging study. *Anesth Analg*, 2000;91:1404-1407.
36. Henzi I, Walder B, Tramer MR — Dexametasona for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*, 2000;90:186-194.
37. Acalovschi I — Postoperative nausea and vomiting. *Curr Anaesth Crit Care* 2002;13:37-43.
38. Muñoz HR, Ibacache ME, Mertz VF — Eficacia de la dexametasona en el tratamiento agudo de náuseas y vómitos posoperatorios. Comparación con droperidol y ondansetrón. *Rev Med Chile*, 2006;134:697-702.
39. Ali SZ, Taguchi A, Holtmann B et al. — Effect of supplemental preoperative fluid on post-operative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 2003;58:775-803.
40. Maharaj CH, Kallam SR, Malik A et al. — Preoperative intravenous fluid therapy decreases postoperative nausea and pain in high risk patient. *Anesth Analg*, 2005;100:675-82.

**RESUMEN**

Contreras-Domínguez V, Carbonell-Bellolio P — Profilaxis Antiemética en Cirugía de Abdomen Agudo. Estudio Comparativo entre Droperidol, Metoclopramida, Tropisetron, Granisetron y Dexametasona.

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** La incidencia de náuseas y vómitos peri operatorios (NVPO) se estima en un 30%. La profilaxis de NVPO ha sido objetivo de múltiples estudios, tanto para intentar disminuir este problema como a su vez comparar índice costo-beneficio de la terapia utilizada. Este estudio evalúa la utilización de 5 fármacos antieméticos en relación a grupo control para apendicectomía de urgencia.

**MÉTODO:** Estudio clínico prospectivo controlado, doble ciego de 150 pacientes ASA I y II con IMC < 30, beneficiarios de apendicectomía. Los pacientes fueron divididos en seis grupos: Grupo 1 (n = 25): 5 ml solución salina; Grupo 2 (n = 25): droperidol 0,625 mg; Grupo 3 (n = 25): metoclopramida 20 mg; Grupo 4 (n = 25): tropisetron 5 mg; Grupo 5 (n = 25): granisetron 1 mg; Grupo 6 (n = 25): dexametasona 4 mg. El monitoreo se realizó con ECG, NIBP, SATO<sub>2</sub>, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>, analizador de gases anestésicos y ENP. Se evaluó la presencia de NVPO, complicaciones y grado de satisfacción en las primeras 48 horas.

**RESULTADOS:** Droperidol presentó un 4,0% de NVPO en comparación con los grupos de granisetron, tropisetron y metoclopramida que presentaron un 12,0% de NVPO (p < 0,05). El grupo de dexametasona presento 24,0% y el control un 28,0% de NVPO.

**CONCLUSIONES:** En la profilaxis para NVPO en la apendicectomía de urgencia se muestra más efectivo el uso de dosis bajas de droperidol en comparación con otros fármacos.