

Prevalência do Prurido durante Tratamento Profilático de Náuseas e Vômitos Induzidos por Morfina Peridural no Pós-Operatório de Cesarianas: Comparação entre Ondansetron e Metoclopramida*

Décio Owczarzac Junior, TSA¹, Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, TSA¹,
Márcia Regina Ghellar, TSA¹, Mônica Maria Semeghini²

RESUMO

Owczarzac Jr D, Oliveira Filho GR, Ghellar MR, Semeghini MM - Prevalência de Prurido durante Tratamento Profilático de Náuseas e Vômitos Induzidos por Morfina Peridural no Pós-Operatório de Cesarianas: Comparação entre Ondansetron e Metoclopramida

Justificativa e Objetivos - O ondansetron pode aliviar o prurido induzido por colestase e insuficiência renal crônica. O objetivo deste estudo foi avaliar a ocorrência e intensidade de prurido, náuseas e vômitos subsequentes à administração peridural de morfina, em pacientes submetidas a cesarianas que receberam tratamento profilático com ondansetron ou metoclopramida.

Método - Foram estudadas 90 gestantes de termo, estado físico ASA I e II, submetidas a cesarianas sob anestesia peridural com lidocaína 2% com adrenalina 1:200.000. Após secção do cordão umbilical, as pacientes receberam 2 mg de morfina através do cateter peridural. Simultaneamente as pacientes do Grupo M (n=45) receberam 10 mg de metoclopramida i.v., seguidas de 10 mg i.v. de 6 em 6 horas por 24 horas, enquanto as pacientes do Grupo O (n=45), receberam 8 mg de ondansetron, seguidas de 8 mg i.v. de 8 em 8 horas até se completarem 24 horas. As pacientes foram visitadas 8 horas (V1) e 24 horas (V2) após a cirurgia e foram atribuídos escores baseados em intensidade de náusea, vômitos e prurido.

Resultados - Não foi observada sedação em nenhuma paciente. A prevalência de náuseas e/ou vômitos diferiu significativamente entre os grupos em V1, bem como em V2. A intensidade de náuseas e vômitos foram menores no Grupo O. Nenhuma das pacientes deste grupo apresentou vômito. A prevalência de prurido foi semelhante entre os grupos em V1, entretanto, em V2 foram significativamente menores no Grupo O. A intensidade do prurido foi menor no Grupo O, em V2.

Conclusões - O ondansetron mostrou-se mais eficaz em reduzir a intensidade de náuseas e vômitos nas primeiras 24 horas e atenuou a intensidade e a prevalência do prurido entre a 8ª e 24ª hora do pós-operatório de cesarianas.

UNITERMOS – ANALGÉSICOS, Opióide: morfina; ANTIEMÉTICOS: ondansetron, metoclopramida; CIRURGIA, Obstétrica: cesariana; COMPLICAÇÕES: náuseas, vômitos, prurido; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: peridural

SUMMARY

Owczarzac Jr D, Oliveira Filho GR, Ghellar MR, Semeghini MM - Prevalence of Pruritus during Prophylactic Treatment of Epidural Morphine-Induced Nausea and Vomiting in the Postoperative Period of Cesarean Sections: Comparison between Ondansetron and Metoclopramide

Background and Objectives - Ondansetron may relieve cholestasis and chronic renal failure-induced pruritus. The aim of this study was to evaluate the prevalence and intensity of pruritus, nausea and vomiting after epidural morphine in patients submitted to cesarean section who were prophylactically treated with ondansetron or metoclopramide.

Methods - Ninety healthy and at term pregnant women, physical status ASA I and II, undergoing cesarean section under epidural anesthesia with 2% lidocaine and 1:200,000 epinephrine were included in the study. After umbilical cord section, patients received 2 mg morphine through the epidural catheter. Simultaneously, Group M (n=45) patients received 10 mg intravenous metoclopramide followed by 10 mg intravenously every 6 hours for 24 hours, while Group O (n=45) patients received 8 mg ondansetron followed by 8 mg intravenously every 8 hours for 24 hours. Patients were evaluated 8 hours (V1) and 24 hours (V2) after surgery and scores were attributed based on nausea, vomiting and pruritus intensity.

Results - No sedation was observed in all patients. The prevalence of nausea and/or vomiting was significantly different between groups at V1 and V2. Nausea and vomiting scores were significantly lower in Group O with no vomiting episodes. Prevalence of pruritus did not differ between groups at V1, but were significantly lower at V2 in Group O. Pruritus scores were lower in Group O at V2.

Conclusions - Ondansetron showed to be more effective in reducing postoperative nausea and vomiting and in attenuating pruritus between the 8th and the 24th postoperative hours following cesarean section.

KEY WORDS – ANALGESICS, Opioid: morphine; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: epidural; ANTIEMETICS: ondansetron, metoclopramide; COMPLICATIONS: nausea, vomiting, pruritus; SURGERY, Obstetric: cesarean section

Náuseas, vômitos, sedação, depressão respiratória e prurido são complicações da analgesia pós-operatória com morfina administrada por via peridural¹. A metoclopramida, o ondansetron e o droperidol são freqüentemente utilizados para profilaxia e tratamento de náuseas e vômitos

* Trabalho realizado na Maternidade Dr. Carlos Corrêa e no Hospital Governador Celso Ramos. CET/SBA Integrado de Anestesiologia da SES-SC

1. Instrutor do CET/SBA

2. ME₂ do CET/SBA

Apresentado em 04 de janeiro de 1999

Aceito para publicação em 23 de fevereiro de 1999

Correspondência para Dr. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho

Rua José Cândido Silva, 179/402

88075-250 Florianópolis, SC

E-mail: grof@th.com.br

© 1999, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

causados por opióides peridurais. O droperidol reduz a prevalência de prurido em gestantes submetidas a analgesia pós-operatória com morfina peridural². O ondansetron, antagonista de receptores de 5-hidroxitriptamina, tipo 3 (5-HT₃), alivia o prurido que acompanha a colestase e a uremia³. Este estudo comparou a prevalência e a intensidade de prurido durante os tratamentos antieméticos profiláticos com metoclopramida e com ondansetron no período pós-operatório de cesarianas em pacientes submetidas a analgesia peridural com morfina.

MÉTODO

Com a aprovação da Comissão de Ética do Hospital e consentimento das pacientes, foram estudadas 90 gestantes de termo, com idades entre 15 e 37 anos, estado físico ASA I e II, submetidas a cesarianas e divididas em dois grupos: Grupo M (n = 45) e Grupo O (n = 45). Os monitores utilizados foram cardioscópio, oxímetro de pulso e monitor não invasivo, automático, de pressão arterial, por método oscilométrico. Após infusão venosa de 500 ml de solução fisiológica, as pacientes foram posicionadas em decúbito lateral esquerdo, sendo instalado cateter peridural através do espaço L₂-L₃. Doses fracionadas de lidocaína 2% com adrenalina 1:200.000 foram administradas até ser obtida anestesia no dermatomo T₄. Episódios hipotensivos, considerados como decréscimo de 30% dos níveis iniciais de pressão arterial sistólica, foram corrigidos com efedrina, em doses de 5 a 10 mg, por via venosa.

Após ligadura e secção do cordão umbilical, as pacientes receberam 2 mg de morfina através do cateter peridural. Simultaneamente, foram administrados, por via venosa, 10 mg de metoclopramida às pacientes do Grupo M ou 8 mg de ondansetron, às do Grupo O, segundo sorteio prévio, e apresentadas em seringas preparadas sem o conhecimento do anestesiológista responsável. Ambos os grupos receberam injeções venosas das mesmas drogas, nas mesmas doses a intervalos de 6 horas (metoclopramida) ou de 8 horas (ondansetron), durante as próximas 24 horas.

Um investigador, não ciente do tratamento utilizado, visitou as pacientes 8 horas (V1) e 24 horas (V2) após a administração da primeira dose da droga, para avaliar a ocorrência e intensidade de: a) náuseas e vômitos (0 = ausentes, 1 = apenas náuseas, 2 = menos de três episódios de vômitos, 3 = mais de três episódios de vômitos, 4 = vômitos necessitando tratamento com naloxona), b) prurido (0 = ausente, 1 = presente, sem escarificações, 2 = presente, com escarificações) e c) sedação (0 = ausente, 1 = paciente sonolenta, 2 = paciente sonolenta, despertando ao comando verbal, 3 = paciente dormindo, não despertando ao comando verbal ou estimulação da glabella).

O teste *t* de Student para amostras independentes foi utilizado para comparar idade, peso e altura, entre os grupos. Os escores de náuseas, vômitos, sedação e prurido foram comparados, entre os grupos, pelo teste de Mann-Whitney e em cada grupo, entre os momentos do estudo, pelo teste de Wilcoxon para medidas repetidas. As ocorrências de náuseas/

vômitos e prurido foram comparadas pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates e as chances relativas de ocorrência de náuseas/vômitos e prurido foram estimadas entre os tratamentos. Valores de *p* < 0,05 foram considerados significativos.

RESULTADOS

Idade e peso foram significativamente maiores nas pacientes do Grupo M (Tabela I).

Não ocorreu sedação em nenhum dos grupos, nos dois momentos de observação (escores = 0, em todas as pacientes).

Tabela I - Dados Demográficos (Média ± DP)

	Grupo M	Grupo O
Idade (anos)	27,57 ± 5,72*	25,04 ± 5,00
Peso (kg)	79,65 ± 12,89*	74,35 ± 11,61
Altura (m)	1,61 ± 0,06	1,61 ± 0,06

* *p* < 0,05 entre os grupos

Os escores de prurido não diferiram entre os grupos, nas primeiras oito horas. Entretanto, nas próximas 16 horas foram significativamente menores no Grupo O (ondansetron). Os escores de vômitos foram menores no Grupo O, em ambos os momentos de avaliação (Tabela II).

Tabela II - Escores de Náuseas e/ou Vômitos e Prurido - Mediana (mínimo, máximo)

	Grupo M	Grupo O
Vômitos V1	0 (0,3)	0 (0,1) *
Vômitos V2	0,5 (0,3)	0 (0,1) *
Prurido V1	1 (0,2)	1 (0,2)
Prurido V2	1 (0,2)	1 (0,1) * #

* *p* < 0,05 entre os grupos;

p < 0,05 em relação aos escores de prurido de V1, no mesmo grupo

A prevalência de prurido não diferiu, entre os grupos, nas primeiras oito horas do período de observação. Nas 16 horas subseqüentes, foi significativamente menor no Grupo O. A prevalência de náuseas e vômitos foi significativamente menor no Grupo O, durante todo o período de observação (Tabela III).

Tabela III - Prevalências de Náuseas e/ou Vômitos e Prurido

	Grupo M (%)	Grupo O (%)	CR(IC 95%)
Vômitos V1	46,66*	17,77	3,93 (1,36-11,62)
Vômitos V2	48,88*	6,66	14,00 (3,41-46,46)
Prurido V1	71,11	57,77	ns
Prurido V2	66,66*	15,55	10,57 (3,45-33,69)

* *p* < 0,05 entre os grupos; ns = não significante; CR = chance relativa; IC95% - intervalo de confiança de 95%

DISCUSSÃO

A morfina, por via peridural, tem sido amplamente empregada em obstetria. Paralelamente à analgesia, podem ocorrer

rer náuseas e vômitos, retenção urinária, depressão respiratória e prurido^{1,4}, este particularmente comum, chegando à prevalência de 100%, em alguns estudos^{6,7}.

Embora os mecanismos envolvidos na gênese do prurido causado pela morfina peridural ainda não tenham sido completamente esclarecidos, a excitação de receptores μ em neurônios não relacionados à nocicepção e em neurônios motores relacionados a reações de retirada, tem sido responsabilizada pelos dois componentes do prurido: a sensação propriamente dita e a resposta motora de coçar, respectivamente. Reforçando esta hipótese está o efeito anti-pruriginoso dos antagonistas de receptores μ . Por ação em neurônios espinhais, a morfina causa supressão de reflexos induzidos pela dor. Por outro lado, causa excitação de neurônios não nociceptivos, responsáveis pelo aparecimento da zona de hiperalgesia ou prurido na periferia da região lesada. Assim, o prurido pode resultar da facilitação de reflexos medulares protetores, mediada pela ação de opióides sobre receptores μ , em neurônios não nociceptivos. A morfina administrada no espaço peridural difunde-se através do líquido e estimula receptores opióides em neurônios não nociceptivos do tronco cerebral, causando, assim, prurido facial⁷⁻¹⁰.

É possível que a dor e o prurido sejam controlados por mecanismos similares ou que o prurido represente uma forma específica de dor, pois ambos evocam respostas motoras (retirada e coçar, respectivamente), são conduzidos pelo mesmo tipo de fibras nervosas e não foram encontradas diferenças morfológicas entre os receptores para a dor e o prurido^{9,10}.

A serotonina promove anti-nocicepção por ação inibitória através de receptores 5-HT₃ pré-juncionais, em neurônios aferentes primários do corno posterior da substância cinzenta da medula espinhal¹¹. Entretanto, a serotonina possui ações diversas sobre o desencadeamento de prurido, dependendo do receptor estimulado. Por exemplo, a estimulação de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1D} é responsável pelo prurido causado pela injeção subcutânea de agonistas específicos (5-metoxitriptamina) e esta ação é atenuada por diversos compostos, entre eles a morfina, antagonistas adrenérgicos α_2 e naloxona¹². O ondansetron, um antagonista específico de receptores 5-HT₃, tem se mostrado efetivo no controle do prurido que acompanha a colestase, sugerindo um papel para a serotonina na gênese deste sintoma¹³.

A colestase induz prurido e hipoalgesia, revertidos por antagonistas de receptores μ , e isto tem sido atribuído ao aumento da neurotransmissão mediada pelo sistema opióide no sistema nervoso central. Evidências deste mecanismo incluem alívio do prurido após administração de naloxona, naltrexona ou nalmefeno, com desencadeamento de sintomas e sinais de abstinência de opióides em pacientes com colestase após administração destes antagonistas de receptores opióides¹⁴⁻¹⁶, diminuição da expressão de receptores opióides nas membranas cerebrais em modelos animais de colestase¹⁷, reversão de hipoalgesia induzida por colestase após a administração de naloxona em ratos¹⁸.

Na uremia, os níveis plasmáticos de histamina e serotonina encontram-se elevados e relacionam-se à presença de prurido, que é aliviado pela administração de ondansetron¹⁹.

Em comum com os estados de colestase e uremia, durante analgesia peridural com morfina, ocorrem aumento da atividade opióide no sistema nervoso central e do tônus serotoninérgico na medula²⁰. Assim, a eficácia do ondansetron em prevenir a ocorrência de prurido pode estar relacionada à sua ação antagonista sobre receptores 5-HT₃.

A eficácia do ondansetron no tratamento ou prevenção do prurido induzido pela morfina peridural ainda não foi objeto de estudo prospectivo, controlado com placebo e duplamente encoberto, embora tenha sido publicado um relato de quatro casos, em que o ondansetron aliviou o prurido em pacientes que receberam opióides²¹.

Com base nos cálculos de chances relativas, conclui-se que, entre a oitava e 24^a horas do pós-operatório de cesariana, em que morfina tenha sido administrada por via peridural, a chance de ocorrência de prurido em uma paciente que receba metoclopramida é 10,57 (3,45 – 33,69), vezes maior que outra, nas mesmas condições, que receba ondansetron. Entretanto, este estudo não permite identificar mecanismos responsáveis pelo efeito profilático do ondansetron sobre o prurido causado pela administração peridural de morfina.

RESUMEN

Owczarzak Jr D, Oliveira Filho GR, Ghellar MR, Semeghini MM - Prevalencia de Prurito durante Tratamiento Profilático de Náuseas y Vômitos Inducidos por Morfina Peridural en el Post-operatorio de Cesáreas: Comparación entre Ondansetron y Metoclopramida

Justificativa y Objetivos - El ondansetron pueden aliviar el prurito inducido por colestase e insuficiencia renal crónica. El objetivo de este estudio fue evaluar la ocurrencia e intensidad del prurito, náuseas y vômitos subsecuentes a la administración peridural de morfina, en pacientes sometidas a cesáreas que recibieron tratamiento profilático con ondansetron o metoclopramida.

Método - Fueron estudiadas 90 embarazadas a término, estado físico ASA I y II, sometidas a cesáreas bajo anestesia peridural con lidocaína 2% con adrenalina 1:200.000. Después de la sección del cordón umbilical, las pacientes recibieron 2 mg de morfina a través de catéter peridural. Simultáneamente las pacientes del Grupo M (n=45) recibieron 10 mg de metoclopramida i.v., seguidas por 10 mg i.v. de 6 en 6 horas durante 24 horas, mientras las pacientes del Grupo O (n=45), recibieron 8 mg del ondansetron, seguidas por 8 mg i.v. de 8 en 8 horas hasta completar 24 horas. Las pacientes se visitaron 8 horas (V1) y 24 horas (V2) después de la cirugía y se atribuyeron resultados teniendo por base la intensidad de náusea, vômito y prurito.

Resultados - No se observó sedación en cualquier paciente. La prevalencia de náuseas e/o vômitos discordó significativamente entre los grupos en V1, así como en V2. La intensidad de náuseas y vômitos fueron más pequeños en el Grupo O. Ninguna de las pacientes de este grupo presentó vômito. La prevalencia del prurito era similar entre los grupos en V1, sin embargo, en V2, fueron significativamente más pequeños en el Grupo O. La intensidad del prurito era más pequeña en el Grupo O, en V2.

Conclusiones - El ondansetron se mostró más eficaz en reducir la intensidad de náuseas y vômitos en las primeras 24 horas y atenuó la intensidad y la prevalencia del prurito entre la 8^a y la 24^a hora del post-operatorio en cesáreas.

REFERÊNCIAS

01. Wittels B, Glosten B, Faure E et al - Opioid antagonist adjuncts to epidural morphine for postcesarean analgesia: maternal outcomes. *Anesth Analg*, 1993;77:925-932.
02. Horta ML, Horta BL - Inhibition of Epidural morphine-induced pruritus by intravenous droperidol. *Reg Anesth*, 1993;18:118-120.
03. Currow DC, Noble PD, Stuart-Harris RC - The clinical use of ondansetron. *Med J Aust*, 1995; 162:145-149.
04. Gambling DR, Howell P, Huber C et al - Epidural butorphanol does not reduce side effects from epidural morphine after cesarean birth. *Anesth Analg*, 1994;78:1099-1104.
05. Pfeifer B, Sernaker H, Terhorst U - Pain scores and ventilatory and circulatory sequelae of epidural morphine in cancer patients with and without prior narcotic therapy. *Anesth Analg*, 1988;67:838-842.
06. Rawal N, Schöt U, Dahlström B et al - Influence of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression following epidural morphine. *Anesthesiology*, 1986;64:194-201.
07. Thomas DA, Williams GM, Iwata K et al - The medullary dorsal horn. A site of action of morphine in producing facial scratching in monkeys. *Anesthesiology*, 1993;79:548-554.
08. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB - Itching after epidural and spinal opiates. *Pain*, 1988;33:149-160.
09. White MJ, Berghausen EJ, Dumont WS et al - Side effects during continuous epidural infusion of morphine and fentanyl. *Can J Anaesth*, 1992;39:576-582.
10. Thomas DA, Williams GM, Iwata K et al - Multiple effects of morphine on facial scratching in monkeys. *Anesth Analg*, 1993;77:933-935.
11. Foldes FF - Pain control with intrathecally administered opioids and other drugs. *Anaesthesiol Reanim*, 1991;16:287-298.
12. Berendsen HH, Broekkamp CL - A peripheral 5-HT_{1D}-like receptor involved in serotonergic induced hindlimb scratching in rats. *Eur J Pharmacol*, 1991;194:201-208.
13. Schworer H, Hartman H, Ramadori G - Relief of cholestatic pruritus by a novel class of drugs: 5-hydroxytryptamine type 3 (5-HT₃) receptor antagonists: effectiveness of ondansetron. *Pain*, 1995;61:33-37.
14. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL et al - Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Int Med*, 1995;123:161-167.
15. Wolfhagen FH, Sternieri E, Hop WC et al - Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 1997;113:1264-1269.
16. Bergasa NV, Schmitt JM, Talbot TL et al - Open-label trial of oral nalmeferene therapy for pruritus of cholestasis. *Hepatology*, 1998;27:679-684.
17. Bergasa NV, Rothman RB, Vergalla J et al - Central mu-opioid receptors are down-regulated in a rat model of cholestasis. *J Hepatol*, 1992;15:220-224.
18. Bergasa NV, Alling DW, Vergalla J et al - Cholestasis in the male rat is associated with naloxone-reversible antinociception. *J Hepatol*, 1994;20:85-90.
19. Balaskas EV, Bamihas GI, Karamouzis M et al - Histamine and serotonin in uremic pruritus: effect of ondansetron in CAPD-pruritic patients. *Nephron*, 1998;78:395-402.
20. Stamford JA - Descending control of pain. *Br J Anaesth*, 1995;75:217-227.
21. Larijani GE, Goldberg ME, Rogers KH - Treatment of opioid-induced pruritus with ondansetron: report of four patients. *Pharmacotherapy*, 1996;16:958-960.