

ONDANSETRONA ORAL NA PREVENÇÃO DE NÁUSEAS E VÔMITOS PÓS-OPERATÓRIOS

ELAINE MILANI LEWASCHIW, IRLA ABADIA PEREIRA, JOSÉ LUIZ GOMES DO AMARAL*

Trabalho realizado na disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de São Paulo, SP

RESUMO - OBJETIVOS. Em passado não remoto, a incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) ainda alcançava 40% a 50%. Publicações mais recentes indicam que a frequência desta complicação ainda é considerável: 20% a 30%. O presente estudo teve como objetivo avaliar, em pacientes submetidos à anestesia geral, o impacto da administração oral de ondansetrona na incidência de NVPO.

MÉTODOS. Foram incluídos 178 pacientes em estudo prospectivo, randomizado, controlado e duplo-cego, divididos em dois grupos (ondansetrona=89 e placebo= 89), utilizando-se comprimidos de dissolução oral rápida, especialmente preparados para este estudo. A medicação foi administrada entre 30 e 60 minutos antes da indução anestésica. Anotou-se fatores que pudessem influenciar o evento, como gênero, idade, antecedentes de discinesia ou NVPO, tabagismo, tipo de cirurgia,

índice de massa corpórea, reversão do bloqueio neuromuscular com neostigmine e intensidade da dor pós-operatória.

RESULTADOS. Não houve diferença significativa entre os grupos referentes aos fatores anotados, exceto tabagismo e índice de massa corpórea, que prevaleceu no grupo placebo. Estes fatores não interferiram na análise dos resultados. Observou-se NVPO em 23 (26%) pacientes do grupo ondansetrona e 38 (43%) pacientes do grupo placebo ($p < 0,05$).

CONCLUSÕES. A ondansetrona, 16 mg por via oral, administrada no pré-operatório reduz significativamente a incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório. A simplicidade de administração e o baixo custo desta apresentação justificam a opção por esta via de administração.

UNITERMOS: Náuseas. Vômitos. Antieméticos. Ondansetrona.

INTRODUÇÃO

Náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) - fenômenos referidos como "os grandes pequenos problemas"¹ - em passado não remoto alcançavam elevada incidência: 28,5% a 80% para náuseas e 50% a 66%^{2,3} para vômitos. Publicações mais recentes indicam que a frequência desta complicação ainda é considerável: 20% a 30%^{4,5}, podendo atingir 54% em amigdalectomias infantis⁶ e variando de 50% a 56% em procedimentos laparoscópicos^{7,8,9}. Este fato deve-se provavelmente ao impacto positivo de mudanças na prática anestésica. Aqui, entre outros avanços relevantes, destacam-se a atenção ao controle da ansiedade pré-operatória, a analgesia pós-operatória e a introdução de novos agentes anestésicos. Ainda assim, e, sobretudo na presença de fatores predisponentes, justifica-se considerar a administração profilática de antieméticos.

Durante anos, NVPO foram considerados efeitos inerentes à aplicação de anestésicos ou

complicações "menores" da anestesia¹⁰. Entretanto, deste problema originam-se diversos outros: hipocalcemia, alcalose hipoclorêmica, desidratação, Síndrome de Mallory-Weiss, broncoaspiração¹¹, deiscência de suturas¹², sangramento intraocular e cutâneo, admissão hospitalar após cirurgias ambulatoriais¹³, desconforto psicológico e prolongamento da internação¹⁴, com aumento de custos, tanto para o hospital como para o paciente¹⁵.

Intervenções físicas, como acupuntura¹⁶, acupressão^{17,18}, estimulação de baixa-freqüência¹⁹, bem como diversos agentes farmacológicos como os fenotiazínicos proclorperazina²⁰⁻²², prometazina²³⁻²⁵ e perfenazina^{26,27}; os butirofenônicos haloperidol²⁸⁻³¹ e droperidol^{25,32-39}; os anti-histamínicos difenidramina (dimenidrato)^{40,41}; hidroxizina^{42,43} e ciclizina^{44,47}; dentre os anticolinérgicos, a escopolamina^{23,48,50}; os benzamídicos como a metoclopramida^{33,37,51-57} e domperidona^{33,37,58-61}; a alizaprida⁶²⁻⁶⁵; os corticosteróides^{33,66-76}; a efedrina⁷⁷; o propofol⁷⁸⁻⁸⁴; os antiserotonérgicos ondansetrona^{8,13,20,39,41,45,46,56,81,85-97}, a granisetrona^{66,67,98-100} e a tropisetrona^{93,96,101-103}; a ramosetrona¹⁰⁰ e a dolasetrona¹⁰⁴ têm sido empregados com sucesso na prevenção de NVPO.

Dessas múltiplas possibilidades, a ondansetrona, pela efetividade^{88,92} e menores efeitos

colaterais^{3,8,13,86,91}, encontra-se entre os agentes mais largamente empregados no controle de NVPO. Apesar de apresentar resultado mais eficaz que a metoclopramida^{3,7,13,56,85,87,91,105}, o custo elevado das preparações intravenosas de ondansetrona tem ainda limitado sua utilização^{81,106,107}.

Assim, considerando as características farmacocinéticas favoráveis^{108,109}, o menor custo e a conveniência da administração oral, busca-se, através deste estudo, avaliar a efetividade da ondansetrona oral na prevenção de NVPO.

OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo avaliar, em pacientes submetidos à anestesia geral, o impacto da administração oral de ondansetrona na incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório imediato.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo clínico controlado, comparativo, randomizado e duplo cego.

Após aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética do Hospital São Paulo - Escola Paulista de Medicina/UNIFESP, e da assinatura do consentimento pós-informado, foram incluídos

*Correspondência:

Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva
Rua Napoleão de Barros, 715 - 4º andar
CEP: 04024-900 - São Paulo - SP
Tel/Fax: 5576-4069

no estudo 278 pacientes com idade entre 8 e 40 anos, candidatos a uma das seguintes cirurgias: oftalmológica, otorrinolaringológica, ginecológica abdominal ou abdominal videossistida. Não foram incluídos pacientes com intolerância à ondansetrona e, posteriormente à inclusão, foram excluídos os submetidos a anestesia com duração além de 3 horas e aqueles em quem não foi possível aplicar integralmente o presente protocolo.

Tanto a ondansetrona quanto o placebo utilizados foram formulados em comprimidos de dissolução oral instantânea, de forma que sua utilização não interferisse no jejum pré-operatório. Essas formulações, às quais se acrescentou sabor morango, foi especialmente produzida para este estudo (Vonan Dissolução Instantânea, Biolab Sanus Indústria Farmacêutica Ltda).

As preparações de ondansetrona (16 mg) ou placebo foram veiculadas em envelopes identificados através de código numérico e administradas via oral entre 30 e 60 minutos antes da anestesia. Elas foram divididas em lotes de 20 unidades, contendo em igual número os que possuem ondansetrona ou placebo. Os investigadores apenas conheceram a natureza das preparações ao abrirem os envelopes de decodificação da medicação. Foram assim constituídos os dois grupos de estudo, grupo O (ondansetrona) e grupo P (placebo).

A avaliação e preparo pré-operatórios, a assistência anestésica, bem como os cuidados pós-operatórios, foram semelhantes a todos os pacientes incluídos neste estudo, não diferindo da rotina adotada no Serviço. Adotou-se a monitorização rotineiramente indicada para as situações clínicas que se apresentaram, constando de cardioscopia, oximetria de pulso e esfigmomanometria automática. Todos os pacientes foram intubados e ventilados mecanicamente no intra-operatório. Beneficiaram-se de anestesia balanceada, incluindo isoflurano, opióides e bloqueadores neuromusculares adespolarizantes. A hidratação e reposição volêmica foram providas com solução salina. Ao final do procedimento, interrompeu-se a administração dos agentes inalatórios, reverteu-se, quando necessário, o bloqueio neuromuscular com neostigmina precedida de atropinização. Uma vez as condições clínicas encontrando-se estáveis e satisfatórias, procedeu-se a desintubação, sendo o paciente

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes conforme o tipo de operação nos grupos ondansetrona (O) e placebo (P)

Tipo de operação	Grupo O	Grupo P	p	Total
Otorrinolaringológica	55	49	0,45	104
Oftalmológica	10	10	0,81	20
Videolaparoscópica	21	28	0,31	49
Ginecológica abdominal	03	02	1,00	05
Total	89	89	—	178

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes de acordo com os fatores que pudessem influenciar NVPO

	Grupo O (n = 89)	Grupo P (n = 89)	Total	Significância
Idade^a (anos)	20 ± 10	21 ± 9	∅	p = 0,06
mínimo e máximo	8 - 40	8 - 40	∅	
Gênero				p = 0,17
Masculino	39	29	68	
Feminino	50	60	110	
Estado Físico				p = 0,70
ASA I	71	74	145	
ASA II	18	15	33	
Discinesia	03	07	10	p = 0,33
Uso de neostigmine	33	34	67	p = 0,95
Dor intensa	07	10	17	p = 0,61
Tabagismo	04	13	17	*p = 0,04
IMC ^a	21 ± 4	^A 22 ± 5	∅	*p = 0,05
mínimo e máximo	13 - 34	14 - 34	∅	

^a Valores expressos pela Média ± Desvio padrão; O = Ondansetrona; P = Placebo; * Valores considerados significativos

encaminhado à sala de recuperação pós-anestésica. Daí os doentes foram levados para as enfermarias e acompanhados durante 12 horas.

A aplicação deste protocolo de pesquisa não afetou negativamente o tratamento anestésico ou cirúrgico proposto em função da situação clínica dos pacientes nele incluídos, assim como não trouxe risco ou desconforto.

O estado físico da população estudada foi caracterizado conforme a classificação proposta pela Sociedade Americana de Anestesiologistas. Foi avaliada a incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios, anotados os fatores que se conhecem possam influenciar o evento em questão. Incluem-se aqui gênero, idade, antecedentes de discinesia ou NVPO, tabagismo, local da operação (como cirurgia abdominal, extra-abdominal, do ouvido médio, e instrumentação/manipulação dos músculos extrínsecos do olho), o

índice de massa corporal, a intensidade da dor pós-operatória e a reversão do bloqueio neuromuscular com neostigmina. Estas associações, voltadas para a comparabilidade dos grupos de estudo, bem como a comparação dos efeitos da ondansetrona com os do placebo, foram estudadas por meio de análise de variância (teste-t; para dados intervalares) e de contingência (Qui-quadrado; para variáveis nominais).

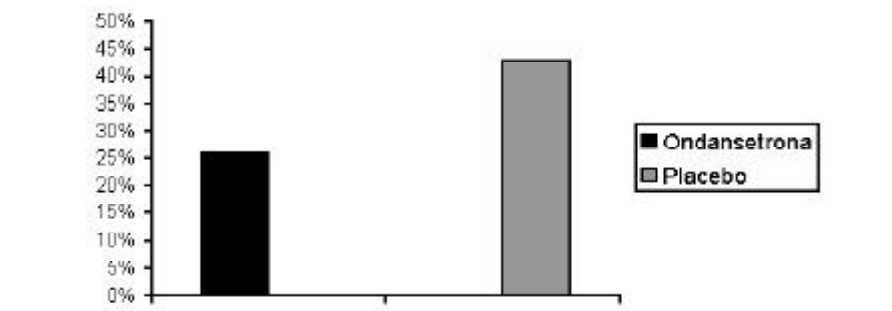
RESULTADOS

Cento e setenta e oito pacientes fizeram parte da avaliação final, 89 em cada um dos grupos de estudo.

Não houve diferença significativa entre os grupos com relação ao tipo de operação (Tabela 1), à idade, gênero, estado físico (ASA), antecedente de discinesia, tratamento com neostigmina e intensidade máxima de dor pós-operatória (Tabela 2). No grupo P

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes conforme incidência de NVPO nos grupos ondansetrona (O) e placebo (P) (p=0,04)

	Grupo O (n=89)	Grupo P (n=89)	Total	Significância
NVPO	23 (26%)	38 (43%)	61 (34%)	p= 0,04

Gráfico 1 - Incidência (%) de NVPO nos pacientes tratados com ondansetrona ou placebo (n=178)

encontrou-se maior incidência de tabagismo que no grupo O (13 x 04 pacientes; p=0,04) e o índice de massa corporal foi discretamente maior no grupo P (23 ± 5 x 21 ± 4; p=0,05).

Em 61 pacientes observou-se NVPO. Eles distribuíram-se 23 no Grupo O e 38 no Grupo P. Assim, a incidência de NVPO no grupo tratado com ondansetrona oral foi 26%, enquanto, no grupo placebo, alcançou 43%, e esta diferença mostrou-se significativa (p=0,04) (Tabela 3 e Gráfico 1). Nenhum dos pacientes referiu cefaléia.

DISCUSSÃO

A ondansetrona intravenosa, administrada no pré-operatório ou no intra-operatório tem-se mostrado eficaz na prevenção de NVPO tanto em adultos como em crianças^{8,13,56,85,87,89-92,110,111}. São, todavia, relativamente poucos os estudos que tratam da eficácia da ondansetrona oral na prevenção de NVPO^{6,7,112-117}. No presente estudo, buscou-se confirmar a eficácia da administração oral pré-operatória deste fármaco em intervenções com duração não superior a 3 horas. Ele foi, portanto, aplicado em uma população de maior risco de NVPO, incluídos nele pacientes que se beneficiaram de operações otorrinolaringológicas, oftalmológicas, videolaparoscópicas e ginecológicas abertas. A maioria dos pacientes era do gênero feminino (110 mulheres e 68 homens). Os grupos de estudo foram comparáveis com relação aos fatores de risco para NVPO exceto no que

tange ao tabagismo. O impacto do tabagismo nos resultados não favoreceu o grupo tratado com ondansetrona^{14,118}, visto que se encontrou maior incidência de tabagistas no grupo placebo, onde esta complicação foi mais frequentemente encontrada. Apesar de termos uma diferença estatisticamente significativa em relação ao IMC, que foi superior no grupo P, esta desigualdade não foi clinicamente significativa.

A ondansetrona é completa e rapidamente absorvida no trato gastrointestinal, e não apresenta efeito acumulativo após repetidas doses. Apresenta biodisponibilidade de 59% a 67% após a primeira passagem^{109,119}. O pico de concentração plasmática é de meia a duas horas após a ingestão. Isto é insignificamente aumentado quando a ondansetrona é administrada após uma refeição e não é influenciado por administração concomitante com antiácidos. A ondansetrona é amplamente distribuída (seu volume de distribuição é de aproximadamente 160 L) e possui ligação protéica moderada (70% a 76%). Noventa e cinco por cento da droga é metabolizada no fígado e eliminada via renal. Os metabólitos não são ativos¹⁰⁸.

A opção por via oral no pré-operatório requer a solução de três problemas:

- 1) Garantir níveis plasmáticos de ondansetrona adequados após a passagem hepática;
- 2) Garantir que estes níveis estejam presentes no pós-operatório imediato, e que não tenham decaído a ponto de se tornarem inefetivos;

- 3) Evitar acrescentar volume relevante ao conteúdo gástrico.

Em voluntários normais, encontrou-se, após injeção intravenosa de 8 mg, pico de concentração plasmática entre 67,9 e 139,9 ng/mL, meia-vida de eliminação entre 2,7 e 5,8 h^{119,120} e depuração plasmática entre 0,262 e 0,381 L/h/kg¹⁰⁸. Após a administração oral de 8 mg, encontrou-se pico de concentração plasmática entre 22,0 e 48,4 ng/mL, e tempo máximo para pico de concentração plasmática entre 1,7 e 2,2h. A meia-vida de eliminação oscilou entre 2,4 e 5,8 h^{119,120}, e a depuração plasmática de 0,249 a 0,403 L/h/kg¹⁰⁸. Os picos de concentração plasmática tendem a ser mais elevados e a depuração mais lenta em idosos^{108,120} e nas mulheres¹⁰⁸. Assim, a disponibilidade de 16 mg deste fármaco após a administração oral equivale a 8 mg em injeção intravenosa¹⁰⁸. Em razão do exposto, nesta investigação optou-se por veicular a ondansetrona em comprimidos de dissolução instantânea e definiu-se 16 mg de ondansetrona, dose que se mostrou efetiva no presente estudo e em outros encontrados na literatura^{112,114,116}.

CONCLUSÃO

Ondansetrona, 16 mg, por via oral, administrada no pré-operatório reduz significativamente a incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios.

Em relação à apresentação parenteral, a efetividade, o baixo custo e a simplicidade de administração da apresentação de ondansetrona de dissolução rápida para uso oral, bem como sua ampla aceitação tanto por pacientes adultos como pediátricos devido ao agradável sabor morango, justificam a opção por esta via de administração.

Conflito de interesse: não há.

SUMMARY

THE EFFECT OF ORAL ONDANSETRON IN THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING

OBJECTIVES. Not so many years ago, the incidence of postoperative nausea and vomiting used to reach 40% to 50%. More recent publications indicate that this complication still reaches considerable frequency: 20 to 30%. The present study had the objective of evaluating the impact of oral administration of ondansetron on the incidence of postoperative

nausea and vomiting among patients submitted to general anesthesia.

METHODS. This was a prospective, randomized, controlled, double-blind study. It included 178 patients divided into two groups: Ondansetron ($n = 89$) and Placebo ($n = 89$). Fast-dissolving oral tablets specially prepared for this study were utilized. The medication was administered between 60 and 30 minutes before anesthesia was induced. Factors with possible influence on the event were noted down, such as gender, age, history of dyskinesia or postoperative nausea and vomiting, smoking, type of surgery, body mass index, reversal of neuromuscular blockade using neostigmine, and the severity of postoperative pain.

RESULTS. There was no significant difference between the characteristics of the groups regarding the factors annotated, except in relation to smoking and body mass index, which were greater in the Placebo group. These factors did not interfere in the analysis of the results. Postoperative nausea and vomiting were observed in 23 patients (26%) of the Ondansetron group and 38 patients (43%) of the Placebo group ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS. Ondansetron, 16 mg orally, administered before the operation significantly reduced the incidence of postoperative nausea and vomiting. The simplicity of administration and low cost of this presentation justify the choice of this administration route. [Rev Assoc Med Bras 2005; 51(1): 35-40]

KEY WORDS: Nausea. Vomiting. Antiemetics. Ondansetron.

REFERÊNCIAS

- Kapur PA. The big "little problem". *Anesth Analg* 1991;73:243-5.
- Van Oss GECJM, Rachmat Y, Booi LHDJ, Crull JF. Continuous infusion of etomidate as a method for out patient anesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg* 1980;31(1):39-44.
- Martins RS, Martins ALC, Grillo F, Bortolozzo CR. Prevenção de náuseas e vômitos no pós-operatório com ondansetron: comparação com prometazina. *Rev Bras Anesthesiol* 1995;45(4):253-8.
- Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology* 1992;77:162-84.
- Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000;59(2):213-43.
- Splinter WM, Baxter MRN, Gould HM, Hall LE. Oral ondansetron decreases vomiting after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth* 1995; 42(4): 277.
- Malins AF, Field JM, Nesling PM, Cooper GM. Nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy: comparison of premedication with oral ondansetron, metoclopramide and placebo. *Br J Anaesth* 1994; 72(2):231-3.
- Suen TKL, Gin TA, Chen PP, Rowbottom YM, Critchley LAH, Ray AK. Ondansetron 4 mg for the prevention of nausea and vomiting after minor laparoscopic gynaecological surgery. *Anesth Intensive Care* 1994;22:142-6.
- Watts SA. A randomized double-blinded comparison of metoclopramide, ondansetron and cyclizine in day-case laparoscopy. *Aust Soc Anaesth* 1996;24:546-51.
- Forrest JB, Cahalan MK, Rehder K, Goldsmith CH, Levy WJ, Strunin L, et al. Multicenter study of general anesthesia II. Results. *Anesthesiology* 1990;72:262-8.
- Palazzo MGA, Strunin L. Anaesthesia and emesis. I: etiology. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31:178-87.
- Carvalho WA, Vianna PTG, Braz JRC. Náuseas e vômitos em anestesia: fisiopatologia e tratamento. *Rev Bras Anesthesiol* 1999; 49(1):65-79.
- Helmy SAK. Prophylactic anti-emetic efficacy of ondansetron in laparoscopic cholecystectomy under total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia* 1999; 54:266-96.
- Ku CM, Ong BC. Postoperative nausea and vomiting: a review of current literature. *Singapore Med J* 2003;44:366-74.
- Hirsch J. Impact of postoperative nausea and vomiting on the surgical setting. *Anaesthesia* 1994;49(Suppl):30-3.
- Somri M, Vaida S, Sabo E, Yassain G, Gankin I, Gaitini LA. Acupuncture versus ondansetron in the prevention of postoperative vomiting. A study of children undergoing dental surgery. *Anaesthesia* 2001;56(10):927-32.
- Harmon D, Ryan M, Kelly A, Bowen M. Acupressure and prevention of nausea and vomiting during and after spinal anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth* 2000; 84(4):463-7.
- Schlagel A, Boehler M, Pühringer F. Korean hand acupressure reduces postoperative vomiting in children after strabismus surgery. *Br J Anaesth* 2000;85(2):267-70.
- Zárate E, Mingus M, White PF, Chiu JW, Scuderi P, Loskota W, et al. The use of transcutaneous acupoint electrical stimulation for preventing nausea and vomiting after laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2001; 92:629-35.
- Van den Berg AA. Comparison of ondansetron and prochlorperazine for the prevention of nausea and vomiting after adenotonsillectomy. *Br J Anaesth* 1996;76:449-51.
- Williams PI, Smith M. An assessment of prochlorperazine buccal for the prevention of nausea and vomiting during intravenous patient-controlled analgesia with morphine following abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesth* 1999;16(9):638-45.
- Morgan RJ, Synold T, Carr BI, Doroshow JH, Womack EP, Shibata S, et al. Continuous infusion prochlorperazine: pharmacokinetics, antiemetic efficacy, and feasibility of high-dose therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001;47(4):327-32.
- Tarkkila P, Törn K, Tuominen M, Lindgren L. Premedication with promethazine and transdermal scopolamine reduces the incidence of nausea and vomiting after intratecal morphine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;36:983-6.
- Khalil S, Philbrook L, Rabb M, Wells L, Aves T, Villanueva G, et al. Ondansetron/promethazine combination or promethazine alone reduces nausea and vomiting after middle ear surgery. *J Clin Anesth* 1999;11:596-600.
- Kreisler NS, Spiekermann BK, Ascari CM, Rhyne HA, Kloth RL, Sullivan LM, et al. Small-dose droperidol effectively reduces nausea in a general surgical adult patient population. *Anesth Analg* 2000;91:1256-61.
- Desilva PH, Darvish AH, McDonald SM, Cronin MK, Clark K. The efficacy of prophylactic ondansetron, droperidol, perphenazine, and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting after major gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1995;81(1):139-43.
- Steinbrook RA, Gosnell JL, Freiburger D. Prophylactic antiemetics for laparoscopic cholecystectomy: a comparison of perphenazine, droperidol plus ondansetron, and droperidol plus metoclopramide. *J Clin Anesth* 1998;10(6):494-8.
- Tornetta FJ. Antiemetic effectiveness of haloperidol in human volunteers challenged with apomorphine. Guest discussion. *Anesth Analg* 1971;50(6):1024-9.
- Tornetta FJ. Double-blind evaluation of haloperidol for antiemetic activity. *Anaesth Analg* 1972; 51(6):964-7.
- Barton, Libonati M, Cohen PJ. The use of haloperidol for treatment of postoperative nausea and vomiting: a double-blind placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 1975;42(4):508-12.
- Eberhart LHJ, Mauch M, Morin AM, Wulf H, Gisdner G. Impact of a multimodal anti-emetic prophylaxis on patient satisfaction in high-risk patients for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2002;57:1022-7.
- Tornetta FJ. Comparison of droperidol, diazepam, and hydroxyzine hydrochloride as premedication. *Anesth Analg* 1977;56(4):496-500.
- Korttila K, Kauste A, Auvinen J. Comparison of domperidone, droperidol and metoclopramide in the prevention and treatment of nausea and vomiting after balanced general anesthesia. *Anaesthesia and Analgesia* 1979; 58(5):396-400.
- Abramowitz MD, Oh TH, Epstein BS, Ruttiman UE, Friendly DS. The antiemetic effect of droperidol following outpatient strabismus surgery in children. *Anesthesiology* 1983; 59: 579-83.
- O'Donovan N, Shaw J. Nausea and vomiting in day-case dental anaesthesia: The use of

- low-dose droperidol. *Anaesthesia* 1984; 39(12):1172-6.
36. Valanne J, Kortilla K. Effect of a small dose of droperidol on nausea, vomiting and recovery after outpatient enflurane anaesthesia. *Acta Anaesth Scand* 1985; 29(4):359-62.
 37. Madej TH, Simpson KH. Comparison of the use of domperidone, droperidol and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting following major gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 1986; 58(8):884-7.
 38. Koivuranta M, Lara E, Ranta P, Ravaska P, Alahuhta S. Comparison of ondansetron and droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic surgery in women. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:1273-9.
 39. Bugeo G, Gonzalez J, Asenjo C, De la Cuadra JC, Gajardo A, Castillo L, et al. Ondansetron and droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1999;83:813-4.
 40. Eberhart LHJ, Seeling W, Bopp TI, Morin AM, Georgieff M. Dimenhydrinate for prevention of pos-operative nausea and vomiting in female in-patients. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16(5):284-9.
 41. Welters ID, Menges T, Gräf M, Beikirch C, Menzebach A, Hempelmann G. Reduction of postoperative nausea and vomiting by dimenhydrinate suppositories after strabismus surgery in children. *Anesth Analg* 2000; 90(2):311-4.
 42. Snow JC. Hydroxyzine for postoperative nausea and vomiting following ophthalmologic surgery. *Anesth Analg* 1965;44(5):487-91.
 43. McKenzie R, Wadhwa RK, Uy NT, Phitayakorn P, Tantisira B, Sinchioco C, et al. Antiemetic effectiveness of intramuscular hydroxyzine compared with intramuscular droperidol. *Anesth Analg* 1981;60(11):783-8.
 44. Bonica JJ, Crepps W, Monk B, Bennett B. Postoperative nausea, retching and vomiting: evaluation of cyclizine (Marezine) suppositories for treatment. *Anesthesiology* 1958; 19:532-40.
 45. Cholwill JM, Wright W, Hobbs GR, Curran J. Comparison of ondansetron and cyclizine for prevention of nausea and vomiting after day-case gynaecological laparoscopy. *Br J Anaesth* 1999;83(4):611-4.
 46. Grimsehl K, Whiteside JB, Mackenzie N. Comparison of cyclizine and ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in day-case gynaecological surgery. *Anaesthesia* 2002;57:61-5.
 47. Nortcliffe SA, Shah J, Buggy DJ. Prevention of postoperative nausea and vomiting after spinal morphine for caesarean section: comparison of cyclizine, dexamethasone and placebo. *Br J Anaesth* 2003;90(5):665-70.
 48. Clissold SP, Heel RC. Transdermal hyoscine (Scopolamine): a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1985; 29(3):189-207.
 49. Aronson JK, Sear JW. Transdermal hyoscine (scopolamine) and postoperative vomiting. *Anaesthesia* 1986; 41(1):1-3.
 50. Kotelko DM, Rottman RL, Wright WC, Stone JJ, Yamashiro AY, Rosenblatt RM. Transdermal scopolamine decreases nausea and vomiting following cesarean section in patients receiving epidural morphine. *Anesthesiology* 1989; 71(5):675-8.
 51. Justin-Besaçon L, Laville C. Action antiémétique du métoclopramide vis-à-vis l'apomorphine et de l'hydergine. *C R Seances Soc Biol (Paris)* 1964; 158:723-7.
 52. Ellis FR, Spence AA. Clinical trials of metoclopramide (Maxolon) as an antiemetic in anaesthesia. *Anaesthesia* 1970;25(3):368-71.
 53. Pinder RM, Brogden RN, Sawyer PR, Speight TM, Avery GS. Metoclopramide: a review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs* 1976; 12(2):81-131.
 54. Diamond MJ, Keeri-Szanto M. Reduction of postoperative vomiting by preoperative administration of oral metoclopramide. *Can Anaesth Soc* 1980; 27(1):36-9.
 55. Gralla RJ. Metoclopramide. A review of antiemetics trials. *Drugs* 1983; 25(1):63-73.
 56. Morris RW, Aune H, Feiss P, Hanson A, Hasselstrom L, Maltby JR, et al. International, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of ondansetron vs metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15(1):69-79.
 57. Fonseca NM, Cardoso RCGP. Prevenção de náuseas e vômitos com metoclopramida em pacientes submetidos à curetagem uterina sob anestesia geral. *Rev Bras Anestesiologia* 2001; 51(2):105-11.
 58. Zegveld C, Knape H, Smits J, Belopavlovic M, Caron D, Gallant J, et al. Domperidone in the treatment of postoperative vomiting: a double blind multicenter study. *Anesth Analg* 1978;57:700-3.
 59. Fragen RJ, Caldwell N. Antiemetic effectiveness of intramuscularly administered domperidone. *Anesthesiology* 1979;51(5):460-1.
 60. Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Domperidone: A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic. *Drugs* 1982;24:360-400.
 61. Champion MC, Hartnett M, Yen M. Domperidone, a new antagonist. *Can Med Assoc J* 1986; 135(5):457-61.
 62. Booi LHDJ, Rachmat S, Bulder ER. Alizapride in prevention of postoperative nausea and vomiting. *Neth J Surg* 1988;40:6-9.
 63. Vanacker B, Van Aken K. Alizapride in the prevention of postoperative vomiting: A double blind comparison. *Acta Anaesthesiol Belg* 1988;39(4):247-50.
 64. Dani R, Coelho RCL. Efeito antiemético da alizaprida – avaliação multicêntrica de 1945 casos. *Folha Med* 1990; 101(3):193-202.
 65. Stienstra R, Samhan YM, El-Mofty M, de Bont LEA, Bovill JG. Double-blind comparison of alizapride, droperidol and ondansetron in treatment of post-operative nausea. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14:290-4.
 66. Roila F. Dexametason, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 1995;332:1-5.
 67. Fuji Y, Sayito Y, Tanaka H, Toyooka H. Granisetron/dexamethasone combination for the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopy cholecystectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17:64-8.
 68. Goldman AC, Govindaraj S, Rosenfeld RM. A meta-analysis of dexamethasone use with tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123:682-6.
 69. Henzi I, Walder B, Tramer MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000;90:186-94.
 70. Thomas R, Jones N. Dexamethasone reduces nausea and vomiting after laparoscopy. *Br J Anaesth* 2000;85:328-9.
 71. Wang JJ, Ho ST, Lee SC, Liu YC, Ho CM. The use of dexamethasone for preventing postoperative nausea and vomiting in females undergoing thyroidectomy: a dose-ranging study. *Anesth Analg* 2000;91(6):1040-7.
 72. Wang JJ, Ho ST, Liu HS, Ho CM. Prophylactic antiemetic effect of dexamethasone in women undergoing ambulatory laparoscopic surgery. *Br J Anaesth* 2000;84:459-62.
 73. Wang JJ, Ho ST, Tzeng JL, Tang CS. The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2000;91:136-9.
 74. Aouad MT, Siddik SS, Rizk LB, Zaytoun GM, Baraka AS. The effect of dexamethasone on postoperative vomiting after tonsillectomy. *Anesth Analg* 2001;92(3):636-40.
 75. Coloma M, Duffy LL, White PF, Kendall Tongier W, Huber PJ. Dexamethasone facilitates discharge after outpatient anorectal surgery. *Anesth Analg* 2001;92(1):85-8.
 76. Wang JJ, Ho ST, Wong CS, Tzeng JL, Liu HS, Ger LP. Dexamethasone prophylaxis of nausea and vomiting after peridural morphine for post-cesarean analgesia. *Can J Anaesth* 2001; 48(2):185-90.
 77. Rothenberg DM, Parnass SM, Litwack K, McCarthy RJ, Newman LM. Efficacy of ephedrine in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1991; 72:58-61.
 78. Doze VA, Shafer A, White PF. Propofol-nitrous oxide versus thiopental-isoflurane-nitrous oxide for general anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:63-71.
 79. Korttila K, Östman P, Faure E, Apfelbaum JL, Prunskis J, Ekdawim M, et al. Randomized comparison of recovery after propofol-nitrous oxide versus thiopentone-isoflurane-nitrous oxide anaesthesia in patients undergoing ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:400-3.
 80. Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Saiah M, Rifat K. Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg* 1992;74(4):539-41.

81. Splinter WB, Rhine EJ, Roberts DJ. Vomiting after strabismus surgery in children: ondansetron versus propofol. *Can J Anaesth* 1997;44(8):825-9.
82. McCollum JSC, Miligan KR, Dundee JW. The antiemetic action of propofol. *Anaesthesia* 1988;43:239-40.
83. Gan TJ, El-Molen H, Ray J, Glass PSA. A randomized, double-blind comparison of two doses of propofol versus placebo. *Anesthesiology* 1999;90:1564-70.
84. Ganem EM, Fukushima FB, Silva DSM, Nakamura G, Castiglia YMM, Vianna PTG. Eficácia do propofol e da associação de propofol e dexametasona no controle de náuseas e vômitos no pós-operatório de laparoscopia ginecológica. *Rev Bras Anestesiologia* 2002;52(4):394-401.
85. Alon E, Himmelseher S. Ondansetron in the treatment of postoperative vomiting: a randomized, double-blind comparison with droperidol and metoclopramide. *Anesth Analg* 1992;75:561-5.
86. Scuderi P, Wetchler B, Sung YF, Mingus M, DuPen S, Claybon L, et al. Treatment of postoperative nausea and vomiting after outpatient surgery with the 5-HT₃ antagonist ondansetron. *Anesthesiology* 1993;78:15-20.
87. Furst SR, Rodarte A. Prophylactic antiemetic with ondansetron in children undergoing tonsillectomy. *Anesthesiology* 1994;81(4):799-803.
88. Joslyn AF. Ondansetron, clinical development for postoperative nausea and vomiting: current studies and futures directions. *Anaesthesia* 1994;49(Suppl):34-7.
89. McKenzie R, Kovac A, O'Connor T, Duncalf D, Angel J, Gratz I, et al. Comparison of ondansetron versus placebo to prevent postoperative nausea and vomiting in women undergoing ambulatory surgery. *Anesthesiology* 1993;78:21-8.
90. Chen PP, Chui PT, Gin T. Comparison of ondansetron and metoclopramide for the prevention of post-operative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1996;13:485-91.
91. Domino KB, Anderson EA, Polissar NL, Posner KL. Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol, and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1999;88:1370-9.
92. Figueredo E, Canosa L. Prophylactic ondansetron for postoperative emesis. Meta-analysis of its effectiveness in patients with previous history of post-operative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:637-44.
93. Koivuranta M, Ala-kokko TI, Jokela R, Ranta P. Comparison of ondansetron and tropisetron combined with droperidol for the prevention of emesis in women with a history of post-operative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:390-5.
94. Kovac AL, O'Connor TA, Perlman MH, Kekoler LJ, Edmondson D, Baughman VL, et al. Efficacy of repeat intravenous dosing of ondansetron in controlling postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Clin Anaesth* 1999;11:453-9.
95. Sadhasivam S, Saxena A, Kathirvel S, Kannan TR, Trikha A, Mohan V. The safety and efficacy of prophylactic ondansetron in patients undergoing modified radical mastectomy. *Anesth Analg* 1999;89:1340-5.
96. Tsui SL, Ng KF, Wong LC, Tang GW, Pun TC, Yang JC. Prevention of postoperative nausea and vomiting in gynaecological laparotomies: a comparison of tropisetron and ondansetron. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:471-6.
97. Warrick PD, Belo SE. Treating 'rebound' emesis following outpatient gynecologic laparoscopy: the efficacy of a two-dose regimen of droperidol and ondansetron. *J Clin Anesth* 1999;11:119-25.
98. Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H. Preoperative oral antiemetics for reducing postoperative vomiting after tonsillectomy in children: granisetron versus perphenazine. *Anesth Analg* 1999;88:1298-301.
99. Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H. Antiemetic efficacy of prophylactic granisetron compared with perphenazine for the prevention of post-operative vomiting in children. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16(5):304-7.
100. Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H. Ramosetron versus granisetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anesth* 1999;46:991-3.
101. Lee CR, Plosker GL, McTavish D. Tropisetron. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential as an antiemetic. *Drugs* 1993;46(5):925-43.
102. Scholz J, Hennes HJ, Steinfath M, Färber L, Schweiger C, Dick W, et al. Tropisetron or ondansetron compared with placebo for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15:676-85.
103. Jokela R, Koivuranta M. Tropisetron or droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesth Scand* 1999;43:645-50.
104. Balfour JA, Goa KL. Dolasetron. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of nausea and vomiting induced by chemotherapy, radiotherapy or surgery. *Drugs* 1997;54(2):273-98.
105. Loewen PS, Marra CA, Zed PJ. 5-HT₃ receptor antagonists vs traditional agents for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 2000;47(10):1008-18.
106. Fisher DM. The "big little problem" of postoperative nausea and vomiting. Do we know the answer yet? *Anesthesiology* 1997;87:1271-3.
107. Hill RP, Lubarsky DA, Phillips-Bute B, Fortney JT, Creed MR, Glass PSA, et al. Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology* 2000;92:958-67.
108. Roila F, Del Fávero A. Ondansetron clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1995;29(2):95.
109. Rojanasthien N, Manerot M, Kumsor NB. Pharmacokinetics and bioequivalence testing of generic ondansetron preparations in healthy Thai male volunteers. *Int J Pharmacol Ther* 1999;37(11):548-54.
110. Culy CR, Bhana N, Plosker GL. Ondansetron: a review of its use as an antiemetic in children. *Paediatr Drugs* 2001;3(6):441-79.
111. Gupta A, Wu CL, Elkassabany N, Krug CE, Parker SD, Fleisher LA. Does the routine prophylactic use of antiemetics affect the incidence of postdischarge nausea and vomiting following ambulatory surgery? *Anesthesiology* 2003;99:488-95.
112. Leeseer J, Lip H. Prevention of postoperative nausea and vomiting using ondansetron, a new, selective, 5-HT₃ receptor antagonist. *Anesth Analg* 1991;72(6):751-5.
113. Dupeyron JP, Conseiller C, Levarlet M, Hemmingsen C, Scheffer P, Pedersen FM, et al. The effect of oral ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery performed under general anaesthesia. *Anaesthesia* 1993;48:214-8.
114. Rust M, Cohen LA. Single oral dose ondansetron in the prevention of postoperative nausea and emesis. The European and US Study Groups. *Anaesthesia* 1994;49:16-23.
115. Rose JB, Brenn BR, Corddry DH, Thomas PC. Preoperative oral ondansetron for pediatric tonsillectomy. *Pediatr Anesth* 1996;82:558-62.
116. Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of post-operative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 1997;87(6):1277-89.
117. Gan TJ, Franiak R, Reeves J. Ondansetron orally disintegrating tablet versus placebo for the prevention of postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002;94:1199-200.
118. Apfel CC, Greim CA, Goepfert C, Usadle J, Sefrin P, Roewer N. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42(5):495-501.
119. Blackwell CP, Harding SM. The clinical pharmacology of ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:S25-27.
120. Colthup PV, Felgate CC, Palmer JL, Scully NL. Determination of ondansetron in plasma and its pharmacokinetics in the young and elderly. *J Pharm Sci* 1991;80(9):868-71.

Artigo recebido: 14/11/2003
 Aceito para publicação: 16/01/2004
