



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTIGO CIENTÍFICO

# Ondansetrona reduz a dor da injeção de etomidato: estudo randômico controlado<sup>☆</sup>

Omid Azimaraghi<sup>a</sup>, Yasaman Aghajani<sup>a</sup>, Maziar Molaghadimi<sup>a</sup>, Malihe Khosravi<sup>a</sup>, Kobra Eslami<sup>b</sup>, Fatemeh Ghadimi<sup>b</sup> e Ali Movafegh<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Hospital Dr. Ali Shariati, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Irã

<sup>b</sup> Centro de Desenvolvimento de Pesquisas, Hospital Dr. Ali Shariati, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Irã

<sup>c</sup> Departamento de Anestesiologia e Tratamento Intensivo, Hospital Dr. Ali Shariati, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Irã

Recebido em 9 de abril de 2013; aceito em 10 de junho de 2013

Disponível na Internet em 7 de março de 2014

### PALAVRAS-CHAVE

Etomidato;  
Ondansetrona;  
Dor

### Resumo

**Justificativa e objetivo:** etomidato causa dor quando administrado por via intravenosa. Neste estudo buscamos determinar se o pré-tratamento com ondansetrona reduz a dor causada pela injeção de etomidato.

**Métodos:** neste estudo clínico randômico, duplo-cego e controlado por placebo, 20 pacientes de ambos os sexos, entre 18 e 50 anos, estado físico ASA I ou II, candidatos a procedimentos cirúrgicos eletivos que exigiam mais de um acesso intravenoso, foram incluídos. Ao darem entrada na sala de cirurgia, duas cânulas de calibre 22 foram inseridas nas veias do dorso de ambas as mãos. Após a infusão de 100 mL de solução salina normal em ambas as linhas de acesso intravenoso, a drenagem venosa das mãos foi ocluída até o meio do braço com o uso de um torniquete elástico. Os pacientes receberam 8 mg (2 mL) de ondansetrona em uma das mãos e 2 mL de solução salina a 0,9% na outra mão ao mesmo tempo. O torniquete foi removido após um minuto e 2 mg (1 mL) de etomidato foram administrados na mesma proporção simultaneamente nas linhas intravenosas. Pediu-se aos pacientes que dessem pontos à dor em cada mão, com base em uma escala verbal analógica (EVA).

**Resultados:** avaliamos 20 pacientes (homens = 55%, mulheres = 45%). A média de idade e de peso foi de  $37,5 \pm 13,1$  anos e  $67,7 \pm 7,3$  kg. A média do escore EVA para dor causada pela injeção de etomidato após a pré-administração de ondansetron IV foi de  $1,5 \pm 1,2$ , que foi menor em comparação com a pré-administração de placebo ( $3,2 \pm 2,8$ ,  $p < 0,05$ ).

**Conclusão:** este estudo mostra que o pré-tratamento com ondansetrona IV reduz significativamente a dor causada pela injeção de etomidato.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<sup>☆</sup> Registro do estudo: Irct.ir identifier: IRCT201106125140N4.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [movafegh@tums.ac.ir](mailto:movafegh@tums.ac.ir), [ali.movafegh@gmail.com](mailto:ali.movafegh@gmail.com) (A. Movafegh).

## Introdução

Vários agentes foram usados para a indução de anestesia intravenosa (IV); contudo, alguns dos efeitos colaterais induzidos por diferentes drogas limitam o seu uso.<sup>1</sup>

Etomidato é um agente anestésico intravenoso que pode ser administrado durante a indução da anestesia geral ou para sedação em procedimentos de curta duração.<sup>1</sup> Formulado com propilenoglicol, pode lesionar o endotélio vascular e produzir dor.<sup>2</sup> É famoso por sua estabilidade cardiovascular; porém a dor da injeção e vômitos no pós-operatório são dois efeitos adversos desagradáveis atribuíveis a essa droga.<sup>3</sup>

A ampla distribuição dos receptores 5-hidroxitriptamina (5-HT<sub>3</sub>) no corpo humano forneceu a base para a pesquisa de ondansetrona, como um antagonista dos receptores 5-HT<sub>3</sub> de serotonina em novas aplicações, embora os resultados nem sempre tenham sido consistentes.<sup>4,5</sup>

O desfecho primário do estudo foi determinar o efeito de ondansetrona na prevenção da dor causada pela injeção de etomidato durante a indução da anestesia.

## Métodos

### Ética

Este estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética Institucional da Tehran University of Medical Sciences (nº 91/201/22501) em 15/01/2013 e pela Secretaria Iraniana de Estudos Clínicos (IRCT ID: IRCT201106125140N4). Consentimento informado assinado foi obtido de todos os participantes.

### População de pacientes

Neste estudo clínico, duplo cego, randômico e controlado por placebo, foram incluídos 20 pacientes de ambos os sexos, entre 18 e 50 anos, estado físico I ou II, de acordo com a classificação da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA), candidatos a procedimentos cirúrgicos eletivos que requeriam mais de um acesso intravenoso.

Os critérios de exclusão foram pacientes com história de tromboflebite ou doença vascular, dor crônica, diabetes *mellitus*, história de tumores ou queimaduras em quaisquer das mãos, história de dependência química ou qualquer contraindicação para a injeção de ondansetrona ou etomidato.

Na visita pré-operatória na noite anterior à cirurgia, todos os pacientes receberam explicações detalhadas sobre o uso da escala visual analógica (EVA) para dor (0 = nenhuma dor, 10 = dor mais intensa possível). Pré-medicações não foram administradas.

### Intervenção

Ao dar entrada na sala de cirurgia, todos os pacientes foram monitorados com eletrocardiograma (ECG), pressão arterial não invasiva e oximetria de pulso. Todos os medicamentos necessários foram preparados em seringas opacas por um anestesista que desconhecia a alocação dos pacientes e

os medicamentos administrados; portanto, tanto o anestesista quanto os pacientes desconheciam os tratamentos dos grupos.

Dois cânulas de calibre 22 foram inseridas nas veias do dorso de ambas as mãos. Solução salina (100 mL) foi administrada durante 10 minutos através de cada uma das cânulas. Com o uso de um torniquete elástico, a drenagem venosa de ambas as mãos foi ocluída até o meio do braço. Oito miligramas de ondansetrona (2 mL) foram administrados em uma das mãos e 2 mL de solução salina a 0,9% na outra, ao mesmo tempo. O torniquete foi removido após um minuto e 2 mg (1 mL) de etomidato foram administrados na mesma proporção, simultaneamente em ambas as mãos. Pedeu-se aos pacientes que dessem uma pontuação de 0 a 10 (0 = sem dor e 10 = dor mais intensa possível) para cada mão. Os efeitos adversos também foram registrados. A escolha da técnica usada para a indução da anestesia ficou a cargo do anestesista, com base em cada indivíduo. A intubação endotraqueal foi facilitada com 0,5 mg kg<sup>-1</sup> de atracúrio. Após a intubação traqueal, a anestesia foi mantida com isoflurano e N<sub>2</sub>O (50%); 0,1 mg kg<sup>-1</sup> de atracúrio e 1 µg kg<sup>-1</sup>. Fentanil foi administrado a cada meia hora. A ventilação foi ajustada para manter a normocapnia (pressão parcial de dióxido de carbono expirado 4,7-5,3 kPa).

### Estatística

Estimou-se que uma amostra de 20 pacientes (40 mãos) seria suficiente para detectar uma diferença de três pontuações na dor causada pela injeção de etomidato e um DP de 3,5, poder de 95% e nível de significância de 0,05.

A análise estatística dos resultados foi feita com o programa SPSS, versão 17.5 para Windows (SPSS Inc.). A intensidade da dor foi analisada com o teste *t* de Student para amostras pareadas. Um valor de *p* < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. O poder do estudo foi considerado em 20%.

### Resultados

Três pacientes entraram em sedação profunda após a injeção de etomidato e não conseguiram responder a qualquer estímulo, incluindo verbal. Portanto, esses três pacientes foram substituídos por novos casos. Foram incluídos no estudo 20 pacientes (homens = 55%, mulheres = 45%). A média das idades dos participantes foi de 37,5 ± 13,1 anos e a média dos pesos de 67,7 ± 7,3 kg. A média do escore EVA para dor causada pela injeção de etomidato após a pré-administração com ondansetrona IV foi de 1,5 ± 1,2, que foi menor comparada à pré-administração com placebo (3,2 ± 2,8; *p* < 0,05). Seis pacientes desenvolveram urticária após a administração de ondansetrona e antes da administração de etomidato. Não foram observadas complicações maiores ou qualquer ameaça à vida.

### Discussão

Neste estudo, o efeito de ondansetrona IV sobre a dor causada pela injeção de etomidato foi avaliado. Observamos que a administração de ondansetrona antes de etomidato reduz significativamente a dor causada pela injeção.

Ondansetrona demonstrou ligar-se a receptores opioides- $\mu$  em seres humanos e ter atividade agonista.<sup>6</sup> Os receptores 5-hidroxitriptamina estão envolvidos nas vias nociceptivas, desempenham um papel pró-nociceptivo e medeiam os controles excitatórios descendentes que permitem aos neurônios medulares codificar totalmente os estímulos periféricos. Ondansetrona diminui a dor neuropática benigna crônica; esse efeito parece ser produzido por uma ação sobre os neurônios medulares que codificam e transmitem estímulos nociceptivos periféricos.<sup>7</sup>

Os receptores 5-hidroxitriptamina também são um alvo para os anestésicos locais. A capacidade da ondansetrona de bloquear os canais de sódio e o receptor 5-HT<sub>3</sub> aventou a hipótese de que ondansetrona tem propriedades antinociceptivas, provavelmente de modo semelhante aos anestésicos locais. Apesar de os anestésicos locais terem estruturas hidrofílicas e hidrofóbicas separadas por uma ligação intermediária amida ou éster, uma estrutura que ondansetrona não tem.<sup>8,9</sup>

Reduzir a dor causada pela injeção de anestésicos intravenosos tem sido o objeto de vários estudos. Muitas drogas foram usadas anteriormente para atenuar a dor causada pela injeção de propofol e rocuroônio. Lidocaína ou fentanil com anestésico local e propriedades sedativas são os medicamentos mais usados.<sup>10-13</sup> Quando comparado com tramadol, ondansetrona foi igualmente eficaz na prevenção da dor causada pela injeção de propofol, manteve as propriedades analgésicas de ondansetrona e foi superior por causa da prevenção de náuseas e vômitos no período pós-operatório.<sup>14</sup> Os efeitos de metoclopramida, flurbiprofenaxetil, granisetrona e cetamina para atenuar a dor causada pela injeção também foram previamente avaliados.<sup>15-19</sup>

A quantificação da dor é um grande desafio para os pesquisadores. A escala visual analógica (EVA) é um dos métodos mais usados, mas é subjetiva e difícil de avaliar quantitativa ou estatisticamente. Os níveis de dor relatados por indivíduos que usam a EVA são baseados nos limiares de cada um, que são desconhecidos e tornam os resultados completamente inadequados quando comparados. Assim como existe uma definição diferente de dor em culturas diferentes, também existe uma variabilidade individual. O limiar de cada indivíduo pode mudar de acordo com o estado emocional subjacente e a situação ambiental na qual a dor é avaliada.

Portanto, quando a dor é avaliada entre indivíduos diferentes, de regiões diferentes e em condições diferentes, os resultados não são confiáveis ou consistentes. Um sistema de "visão da dor" (Pain Vision) foi recentemente proposto para avaliar quantitativamente a dor causada pela remoção de materiais adesivos do curativo da ferida, que leva em consideração o limiar de dor de cada paciente.<sup>20</sup>

Acreditamos que uma nova forma de avaliação da dor foi apresentada neste estudo. Com esse método, uma das mãos de cada indivíduo é usada como grupo caso e a outra como grupo controle para a percepção da dor, o que reduz ou até elimina a intervariabilidade na percepção e os fatores de confusão. Em nosso trabalho anterior, no qual avaliamos o efeito de dexametasona sobre a dor causada pela injeção de cloridrato de diazepam,<sup>21</sup> também usamos esse método.

Deve-se notar que, até onde sabemos, em todas as avaliações anteriores da dor causada pela injeção o método de avaliação usado foi diferente de nosso estudo e a dor

durante a injeção foi avaliada entre indivíduos diferentes. Isso pode levar a resultados menos confiáveis.

Propomos o método usado no presente estudo como uma maneira nova e eficaz de avaliar a dor causada pela injeção de drogas. Atualmente, conduzimos uma série de ensaios clínicos com o uso do método mencionado e avaliamos o efeito de ondansetrona e granisetrona sobre a dor causada pela injeção de etomidato e propofol.

A questão sobre a dose eficaz de ondansetrona necessária para evitar a dor causada pela injeção de várias drogas permanece obscura. Urticária, desenvolvida em seis pacientes, foi o aspecto negativo da administração de ondansetrona, provavelmente relacionada aos conservantes usados, mas a duração foi curta e nenhuma complicação maior ocorreu em qualquer dos indivíduos.<sup>2</sup> Deve-se notar também que o efeito antiemético de ondansetrona pode ajudar a atenuar o efeito pós-operatório (náusea e vômito) de etomidato. Não foi possível medir essa variável, pois todos os pacientes receberam ondansetrona e não tínhamos um grupo controle.

Em conclusão, o resultado deste estudo mostrou que ondansetrona pode efetivamente reduzir a dor causada pela injeção de etomidato.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Bibliografia

1. Levins T. Etomidate in procedural sedation. *Air Med J*. 2011;30:45-8.
2. Doenicke AW, Roizen MF, Hoerneck R, et al. Solvent for etomidate may cause pain and adverse effects. *Br J Anaesth*. 1999;83:464-6.
3. McCollum JS, Dundee JW. Comparison of induction characteristics of four intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia*. 1986;41:995-1000.
4. Wilde MI, Markham A. Ondansetron - a review of its pharmacology and preliminary clinical findings in novel applications. *Drugs*. 1996;52:773-94.
5. Haus U, Späth M, Färber L. Spectrum of use and tolerability of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2004;119:12-8.
6. Gregory RE, Ettinger DS. 5 HT<sub>3</sub> receptor antagonists for the prevention of chemotherapy -induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs*. 1998;55:173-89.
7. Barann M, Göthert M, Fink K, et al. Inhibition by anaesthetics of 14C-guanidinium flux through the voltage-gated sodium channel and the cation channel of the 5-HT<sub>3</sub> receptor of N1E-115 neuroblastoma cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1993;347:125-32.
8. Ye JH, Mui WC, Ren J, et al. Ondansetron exhibits the properties of a local anesthetic. *Anesth Analg*. 1997;85:1116-21.
9. McClean GJ, Suzuki R, Dickenson AH. Does a single intravenous injection of the 5HT<sub>3</sub> receptor antagonist ondansetron have an analgesic effect in neuropathic pain? A double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Anesth Analg*. 2003;97:1474-8.
10. Ambesh SP, Dubey PK, Sinha PK. Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection: a randomized, controlled, double-blinded study. *Anesth Analg*. 1999;89:197-9.

11. Memiş D, Turan A, Karamanlioğlu B, et al. The prevention of pain from injection of rocuronium by ondansetron, lidocaine, tramadol, and Fentanyl. *Anesth Analg*. 2002;94:1517–20.
12. Ahmad N, Choy CY, Aris EA, et al. Preventing the withdrawal response associated with rocuronium injection: a comparison of fentanyl with lidocaine. *Anesth Analg*. 2005;100:987–90.
13. Reddy MS, Chen FG, Ng HP. Effect of ondansetron pretreatment on pain after rocuronium and propofol injection: a randomised, double-blind controlled comparison with lidocaine. *Anaesthesia*. 2001;56:902–5.
14. Memiş D, Turan A, Karamanlioğlu B, et al. The prevention of propofol injection pain by tramadol or ondansetron. *Eur J Anaesthesiol*. 2002;19:47–51.
15. Fujii Y, Itakura M. Comparison of lidocaine, metoclopramide, and flurbiprofenaxetil for reducing pain on injection of propofol in Japanese adult surgical patients: a prospective, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2008;30:280–6.
16. Fujii Y, Itakura M. Pretreatment with flurbiprofenaxetil, preceded by venous occlusion, and a mixture of flurbiprofenaxetil and propofol in reducing pain on injection of propofol in adult Japanese surgical patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2009;31:721–7.
17. Dubey PK, Prasad SS. Pain on injection of propofol: the effect of granisetron pretreatment. *Clin J Pain*. 2003;19:121–4.
18. Ahmed A, Sengupta S, Das T, et al. Pre-treatment with intravenous granisetron to alleviate pain on propofol injection: a double-blind, randomized, controlled trial. *Indian J Anaesth*. 2012;56:135–8.
19. Hwang J, Park HP, Lim YJ, et al. Preventing pain on injection of propofol: a comparison between peripheral ketamine pre-treatment and ketamine added to propofol. *Anaesth Intensive Care*. 2009;37:584–7.
20. Matsumura H, Imai R, Gondo M, et al. Evaluation of pain intensity measurement during the removal of wound dressing material using 'the Pain Vision™ system' for quantitative analysis of perception and pain sensation in healthy subjects. *Int Wound J*. 2012;9:451–5.
21. Movafegh A, Gharehdaghi FA, Khan ZH, et al. Dexamethasone dose attenuates pain on injection following diazepam hydrochloride. *Anesth Analg*. 2005;100:1548–9.