

Marcio Leal Horta

**Efeito da alizaprida intravenosa sobre o  
prurido provocado pela morfina  
administrada por via subaracnóidea**

*Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de  
Botucatu, UNESP, para a obtenção do título de  
Doutor em Anestesiologia.*

Orientador: Prof. Titular Pedro Thadeu Galvão Vianna

Botucatu

2002

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ELZA NUMATA

Horta, Marcio Leal

Efeito da alizaprida intravenosa sobre o prurido provocado pela morfina administrada por via subaracnóidea / Marcio Leal Horta. – 2002.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2002.

Orientador: Pedro Thadeu Galvão Vianna

1. Morfina - Efeitos colaterais

CDD 615.782

Palavras-chave: Anestesia subaracnóidea; Alizaprida; Opióides; Complicações; Prurido

A minha esposa,

Maria Júlia

A meus filhos,

Bernardo, Rogério, Cristina, Lúcia e Raquel

# AGRADECIMENTOS

Ao concluir a Pós-Graduação em Anestesiologia na Faculdade de Medicina de Botucatu, fica um misto de sentimentos. À alegria de atingir uma meta se mistura a tristeza da perda da convivência mais próxima de um ambiente tão sadio, que, seguramente, me deu muito mais do que eu merecia e era capaz de receber. Ao fazer esses agradecimentos, evito a citação de nomes, o que seria uma obrigação de justiça. Perdoem-me, mas cito apenas alguns por circunstâncias especiais. Só encontrei dedicação, apoio, boa-vontade e competência em todos os setores onde convivi.

Ao Professor Titular Pedro Thadeu Galvão Vianna, que sempre soube mesclar a figura do mestre brilhante e entusiasmado, do orientador seguro e objetivo, com a do amigo disponível e compreensivo.

A todo o pessoal do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, tanto docentes como funcionários, que nunca me faltaram com o apoio e a amizade. Sempre fui atendido com grande presteza, boa vontade e eficiência. Esse agradecimento se estende também aos funcionários da Pós-Graduação e da Biblioteca, atenciosos, disponíveis, eficientes no exercício de sua importante função.

A todos os professores que ministraram as disciplinas durante o curso, pela dedicação e pela disponibilidade em vir compartilhar seus conhecimentos. Em especial agradeço à Professora Doutora Ione Pellegatti

Lemonica, de cujo entusiasmo e apoio se originou a publicação de um trabalho em colaboração na Revista Brasileira de Anestesiologia.

Aos colegas dos diversos cursos, pelo companheirismo, ajuda e a sólida amizade que construímos. Às direções atuais e passadas da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas e do Hospital Universitário São Francisco de Paula, da UCPel, pelo apoio que recebi no meu trabalho.

Aos doutores (então acadêmicos) Camile do Amaral Camargo, Cheila Mayorca de Faria, Giovani Roman, Renata Machado Volpato, Tatiana Kauffmann Papaleo, e ao doutorando Alexandro Irala Nunes, membros do grupo encarregado de acompanhar e avaliar as pacientes desta pesquisa, pela seriedade, esforço, dedicação e entusiasmo demonstrados durante todo o desenvolvimento do trabalho.

*“Exclua-se o ópio, que o próprio criador parece prescrever ..., excluam-se alguns específicos que não foi nossa arte que descobriu ... e eu creio firmemente que se toda a farmacopéia, como agora utilizada, pudesse ser lançada ao fundo do mar, seria tanto melhor para a humanidade e tanto pior para os peixes.”*

Sir Oliver Wendell Holmes, 1860

# SUMÁRIO

## **Lista de figuras**

## **Lista de tabelas**

### **1 – INTRODUÇÃO, 1**

- 1.1 - Ópio: antigo, mas sempre atual, 1
- 1.2 - Importância do prurido provocado pelos opióides, 2
- 1.3 - Incidência do prurido provocado pelos opióides, 4
- 1.4 - Aspectos neurofisiológicos do prurido, 6
- 1.5 - Mecanismo de aparecimento do prurido provocado pelos opióides, 9
- 1.6 - Tratamento do prurido provocado pelos opióides, 13
- 1.7 – Alizaprida, 20

### **2 - REVISÃO DA LITERATURA, 23**

### **3 – OBJETIVOS, 27**

### **4 – METODOLOGIA, 28**

- 4.1 - Aspectos éticos, 28
- 4.2 - Critérios de inclusão das pacientes na pesquisa, 28
- 4.3 - Pessoal envolvido na pesquisa, 29
- 4.4 - Número de pacientes por grupo e alocação dos casos, 30
- 4.5 - O ato anestésico, 31
- 4.6 - Dados avaliados, 34

4.7 - A avaliação pós-operatória, 35

4.8 - Análise estatística, 36

## **5 – RESULTADOS, 37**

5.1 - Dados demográficos, 37

5.2 – Hidratação, 38

5.3 - Hipotensão arterial, 38

5.4 – Prurido, 40

5.5 - Outras complicações, 42

5.5.1 - Complicações transoperatórias, 42

5.5.2 - Complicações pós-operatórias, 43

## **6 – DISCUSSÃO, 45**

6.1 - Efeito da alizaprida sobre o prurido, 45

6.2 - Considerações farmacodinâmicas, 49

## **7 – CONCLUSÕES, 52**

## **8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS, 53**

**Anexo, 69**

**Resumo, 70**

**Abstract, 71**

## **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1** – Estrutura geral das benzamidas substituídas (a) e das metoxibenzamidas (b), 21

**Figura 2** – Estruturas químicas da metoclopramida (a) e da alizaprida (b),  
22

**Figura 3** – Incidência de prurido segundo o grupo experimental, 41

## LISTA DE TABELAS

- TABELA 1** – Características gerais das pacientes, 37
- TABELA 2** – Volumes de solução de Ringer com lactato infundidos durante o período transoperatório, 38
- TABELA 3** – Incidência de hipotensão arterial no período transoperatório, 38
- TABELA 4** – Utilização de metaraminol no período transoperatório, 40
- TABELA 5** – Modificação, pelo uso da alizaprida intravenosa, da incidência de prurido provocado pela administração de 0,2 mg de morfina por via subaracnóidea, 40
- TABELA 6** – Modificação dos dados da Tabela 5 pelo agrupamento das categorias de prurido “Moderado” e “Intenso”, 41
- TABELA 7** – Efeitos colaterais observados no período transoperatório. Na última linha, é mostrado o total de pacientes que apresentaram algum tipo de complicação, 43
- TABELA 8** – Efeitos colaterais observados no período pós-operatório. Na última linha, é mostrado o total de pacientes que apresentaram algum tipo de complicação, 44
- TABELA 9** – Incidência de prurido, na experiência do autor, com a utilização de 2 mg de morfina por via peridural, 46
- TABELA 10** – Incidência de prurido, na experiência do autor, com a utilização de 0,2 mg de morfina por via subaracnóidea, 46

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Ópio: antigo, mas sempre atual

O uso do ópio é mencionado no papiro de Ebers, datado de cerca de 1550 a. C. (Litter, 1964), o que o torna uma das medidas terapêuticas mais antigas conhecidas pela espécie humana. E, ao longo de sua história, nunca teve sua eficácia contestada. Pelo contrário, em 1860, quando se iniciava o desenvolvimento da medicina experimental e os métodos terapêuticos em vigor sofriam franco descrédito, um dos nomes mais importantes desse período, Sir Oliver Wendell Holmes (Apud Rocha e Silva, 1968), ao expressar toda essa postura de ruptura com o passado, destacava o ópio como exceção ao caos terapêutico.

Hoje, ao lado dos alcalóides naturais do ópio, temos, disponíveis para uso, um grande número de drogas, semi-sintéticas ou sintéticas, com atividades agonista, agonista parcial e/ou antagonista sobre os receptores opióides reconhecidos, que são utilizadas em diversas indicações, sendo a mais relevante a analgesia. E, embora haja um número crescente de categorias de drogas úteis no controle da dor, esse grupo se constitui no maior e,

em termos gerais, o mais eficaz com essa finalidade. Porém, ao lado dessa importante capacidade analgésica, aparecem reações adversas (Duthie & Nimmo, 1987) que, embora controláveis, podem trazer problemas relevantes, pois algumas podem ser fatais, como a depressão respiratória, ou trazer conseqüências graves do ponto de vista individual e social, como a dependência. Outras, ainda, embora não tão graves, podem perturbar o paciente, comprometendo o seu necessário repouso. Nessa última categoria, enquadra-se o prurido (Hales, 1980).

## **1.2 Importância do prurido provocado pelos opióides**

A demonstração, em ratos, da grande eficácia analgésica da morfina administrada por via subaracnóidea (Yaksh & Rudy, 1976 e Wang, 1977) estimulou a experimentação humana, utilizando-se tanto a via subaracnóidea como a via peridural. Os relatos iniciais de uso humano de morfina por via peridural (Behar et al., 1979) e subaracnóidea (Wang et al., 1979) estimularam um grande número de trabalhos com a utilização da morfina em circunstâncias e em dosagens as mais variadas. Samii et al. (1979) chegaram a administrar, por via subaracnóidea, a dose de 20 mg de morfina, diluída em solução hiperbárica (e não relatam efeitos

colaterais com essa dose!). Simultaneamente a esses relatos de potente efeito analgésico, foram aparecendo relatos de efeitos colaterais, que impuseram a necessidade de estudos sobre os graus de eficácia e de segurança do uso espinhal da morfina. Yaksh (1981), em extensa revisão dos dados iniciais da literatura, mostrou a grande eficácia analgésica da morfina utilizada por essas vias, fornecendo importante base para que seu uso se tornasse cada vez mais difundido, a ponto de, atualmente, o uso das vias espinhais ser forma comum de emprego dos opióides para o controle de dores de maior intensidade. Por outro lado, a demonstração da melhor analgesia por essas vias já sugeria a possibilidade de uma diferença quantitativa com relação aos efeitos, desejados ou não, dos opióides, em função da via de administração. O próprio Yaksh (1981), mencionando a vantagem do efeito seletivo sobre a dor, com ausência de efeitos sobre funções motoras ou simpáticas, descrevia uma “síndrome de efeitos colaterais”, consistindo de prurido, retenção urinária, náuseas e depressão respiratória. Hoje está clara a existência dessa diferença – apenas quantitativa – e, embora com incidência muito variada na literatura, o prurido é reconhecido como o efeito colateral mais freqüente no uso peridural ou subaracnóideo dos opióides (Lema, 1996). Daí a importância do estudo de drogas que possam impedir o seu aparecimento.

### 1.3 Incidência do prurido provocado pelos opióides

Numa avaliação comparativa, Rosen et al. (1983), trabalhando com 10 pacientes por grupo, não encontraram nenhum caso de prurido usando 7,5 mg de morfina por via intramuscular, enquanto, por via peridural, encontraram 1 caso utilizando 2 mg, 5 casos com o emprego de 5 mg e 4 casos com a injeção de 7,5 mg. Ballantyne et al. (1988) revisaram a prevalência de prurido em 52 trabalhos publicados, em que os opióides foram utilizados por via peridural ou subaracnóidea, e encontraram uma variação de 0 a 100% na incidência de prurido. Os autores não discutiram os fatores dessa grande variação, mas estimaram uma prevalência média do prurido de 8,5% num total de 15.272 pacientes em que foi usada a via peridural, e de 46% num total de 264 pacientes em que a via subaracnóidea foi usada. Além disso, compararam essa incidência com a relatada para o uso intramuscular, de cerca de 1%. Em revisão mais recente, Kjellberg & Tramèr (2001) encontraram uma prevalência de cerca de 60%, que não foi dependente da dose nem do tipo de via espinhal utilizada (peridural ou subaracnóidea). Em trabalhos realizados em nosso Serviço, em cesarianas, utilizando a morfina na dose de 2 mg por via peridural (Horta & Horta, 1993;

Horta et al., 1996; Horta et al., 2000c), a incidência de prurido – sem levar em consideração a sua intensidade – foi de 69%, num total de 123 pacientes. Por outro lado, em 63 pacientes obstétricas em que a morfina foi utilizada por via subaracnóidea, na dose de 0,2 mg (Horta et al., 2000a), a incidência de prurido foi de 89%. Essa diferença é significativa ( $p < 0,01$ ).

Outro fator apontado como importante na variação da incidência do prurido é a cirurgia realizada, sendo relatada uma incidência maior em cesarianas. Essa afirmativa, largamente encontrada na literatura (Bromage, 1981; Chaney, 1995; Borgeat & Stirnemann, 1999), baseia-se na comparação dos resultados de estudos realizados em pacientes obstétricas com os de outros estudos, feitos em quaisquer outros tipos de cirurgia. Não encontramos, na literatura, estudos comparativos com a utilização concomitante da morfina em pacientes submetidas a cesarianas ou a outros tipos de cirurgia. Em estudo comparando a incidência do prurido em pacientes submetidas a cesarianas com a incidência em quaisquer outros tipos de cirurgia, Horta et al. (2000a) encontraram incidência significativamente maior em pacientes submetidas a cesarianas, corroborando essa afirmativa.

#### 1.4 Aspectos neurofisiológicos do prurido

O prurido pode ser definido como “uma sensação subjetiva, desagradável e irritante, a partir das camadas superficiais da pele e mucosas, e que provoca o impulso de se coçar” (Kam & Tan, 1996). Ele pode ser desencadeado por diversos agentes químicos, tais como histamina, neuropéptides e serotonina, que estimulam receptores nociceptivos polimodais, localizados na junção dermo-epidérmica, ligados a aferentes primários amielínicos finos (fibras C). Essas fibras, penetrando na medula, seguem pelo trato de Lissauer e fazem sinapse, na substância gelatinosa, com neurônios de segunda ordem. Mas elas também se ligam a interneurônios espinhais inibidores que, além das fibras C, estão ligados a fibras aferentes A e a vias descendentes. O ato de coçar, estimulando as fibras A, provoca, através dos interneurônios, inibição das fibras C, com alívio do prurido (Kam & Tan, 1996). Forma-se, portanto, um mecanismo semelhante ao mecanismo do portão com relação à dor.

Os neurônios secundários seguem um caminho semelhante ao do estímulo doloroso: cruzam a comissura anterior e, pelo trato espinotalâmico, vão à formação reticular e à região

periaqueductal, onde fazem sinapse com neurônios que se projetam para o tálamo e cortex cerebral. Pode haver integração e modulação em estruturas centrais, reduzindo a sensação de prurido.

Na porção mais cranial da medula (em torno de C3 e C4) e porção caudal do bulbo, existe uma continuidade entre o trato de Lissauer, a substância gelatinosa e o núcleo do tracto espinhal do nervo trigêmeo, e essa é uma zona muito rica em receptores opióides. Já se propôs a existência, no assoalho do quarto ventrículo, limitado cranialmente pelos núcleos vestibulares e cocleares e caudalmente pelo pedúnculo cerebelar inferior, de um “centro do prurido”, sensível aos opióides, o qual teria papel integrador no reflexo do prurido (Boyle, 1995). A divisão oftálmica do núcleo do tracto espinhal do nervo trigêmeo, que é a mais caudal, fornece substrato para a constatação, amplamente mencionada na literatura (Bromage et al., 1982; Scott & Fisher, 1982), de que o prurido provocado pelos opióides se manifesta muito tipicamente nos olhos e no nariz.

Algumas substâncias, como a substância P e as prostaglandinas E1 e E2 parecem exercer papel modulador em relação ao prurido.

Segundo Greaves & Wall (1996), a capacidade de localizar os estímulos na pele deve-se, em grande parte, a circuitos

inibitórios medulares que bloqueiam os impulsos não provenientes do ponto máximo de estimulação. Estímulos muito localizados não são suficientemente extensos para gerar essa inibição, produzindo sensações marcantes; e a sensação de prurido ocorreria quando grupos bem localizados de fibras da pele são intensamente excitadas. Por isso, a estimulação de uma área extensa de pele, por exemplo, pelo atrito do ato de coçar ou de esfregar, gera uma área central de inibição que abole o prurido. A partir desses fatos, esses autores propõem que, além da excitação local de um pequeno número de fibras, o prurido possa ser conseqüente a distúrbios nos mecanismos centrais inibitórios, mesmo sem haver estímulo da periferia. Dessa forma, o prurido guardaria semelhança com a dor pelo fato de que essas sensações dependem dos mesmos neurônios, mas há diferença no fato de que dependem de mecanismos centrais diferentes, tanto excitatórios quanto inibitórios.

Por outro lado, o prurido é um sintoma subjetivo, de difícil avaliação, e tão sujeito a uma série de influências psicogênicas que Greaves & Wall (1996) chegam a afirmar que ele é “socialmente infeccioso” e pode ser causado até pela expectativa. Isso ocorre a tal ponto que, repetindo esses autores, poderíamos

afirmar que o leitor possivelmente já esteja se coçando, embora nada tenha sido feito para provocar o problema.

### **1.5 Mecanismo do aparecimento do prurido provocado pelos opióides**

Embora esteja claro que o prurido provocado pelos opióides seja de natureza central, algumas explicações sobre o seu mecanismo, mesmo superadas, ainda são motivo de confusão e interpretações errôneas, razão pela qual merecem menção.

Reiz & Westberg (1980), embora reconhecendo que o uso da morfina sem conservante reduziu muito, mas não aboliu o prurido, demonstram uma polarização entre as hipóteses de liberação de histamina e de efeito dos conservantes, ao afirmarem textualmente que “o prurido não foi afetado pelos anti-histamínicos e foi provavelmente causado pelos conservantes, e não pela liberação de histamina”. Atualmente a maioria dos opióides é utilizada sem conservantes, o que não impede que o prurido continue presente, às vezes com intensidade e frequência bastante significativas.

McQuay et al. (1980) sugeriram que a histamina fosse a responsável, mas mostraram dúvida quanto a isso, ao reconhecerem que “o prurido foi apenas fracamente aliviado pela clorfeniramina, tanto por via oral como parenteral”.

Hermens et al. (1985) mostraram que a naloxona, embora não libere histamina, não impeça sua liberação pelos opióides, e nem tenha efeito anti-histamínico, antagoniza muito eficazmente o prurido provocado pela morfina. Mostraram também que opióides incapazes de liberar histamina, como o fentanil, provocam igualmente o prurido. Korsh et al. (1987) mostraram que não existe correlação entre os níveis sanguíneos de histamina e a intensidade do prurido.

Já foi mencionado que a freqüência de aparecimento do prurido, tanto quando se utiliza a via peridural como a subaracnóidea, é muito mais alta do que a freqüência com que ele aparece quando a via intramuscular é utilizada. Por outro lado, quando se utilizam as mesmas quantidades de morfina pelas vias intramuscular, peridural e subaracnóidea, os níveis máximos sanguíneos são sempre mais elevados quando a via intramuscular é utilizada (Chauvin et al, 1981). Se somarmos a esse dado o fato de que as doses de morfina utilizadas pelas vias peridural e – principalmente – subaracnóidea são muito menores do que as doses utilizadas por via intramuscular, chegamos à conclusão de que as vias espinhais causam concentrações sanguíneas muito menores de morfina (e, portanto, menos liberação de histamina). Entretanto, produzem incidência muito mais elevada de prurido.

Portanto, como explicação da ocorrência desse efeito colateral, a ação dos conservantes adicionados ou a liberação de histamina não satisfazem. Quando muito, pode-se atribuir à liberação de histamina a vermelhidão e o prurido que eventualmente aparecem no local da injeção intramuscular (Gutstein & Akil, 2001), mas não o prurido que aparece com mais de uma hora de latência, começando pela área de inervação do nervo trigêmeo e podendo generalizar-se, como foi muito bem descrito por vários autores, especialmente Bromage et al. (1982) e Scott & Fischer (1982).

Embora, em 1938, Mehes já houvesse descrito o aparecimento de prurido após injeção de morfina e derivados na cisterna magna de gatos, houve uma certa demora em se admitir que o prurido provocado pelos opióides – especialmente se usados por via espinhal – pudesse depender de ação sobre o sistema nervoso central.

Bromage et al. (1982) sugerem que o prurido seja uma manifestação conseqüente à penetração da morfina em centros moduladores localizados na região cervical da medula, com ampla projeção no sistema nervoso central, atingindo os pedúnculos cerebrais e o quarto ventrículo.

Scott & Fisher (1982) sugerem um mecanismo reflexo encefalinérgico com uma passagem por um centro bulbar, com íntima ligação funcional com o núcleo do nervo trigêmeo.

Woolf (1981) e Yaksh & Harty (1988) mostraram que a morfina, usada em altas doses por via subaracnóidea, pode provocar hiperestesia e alodínia, que não são antagonizadas pelos antagonistas dos opióides e não são causadas pela encefalina nem por alguns opióides. Esses achados levantaram a hipótese de que o prurido pudesse também ser uma forma de hiperexcitabilidade do sistema nervoso central provocada pela morfina. Por outro lado, Oliveras et al. (1986), administrando microdoses de morfina na coluna posterior do bulbo de macacos, obtiveram analgesia e prurido facial, que foram antagonizados pela naloxona. Thomas et al. (1992), usando a mesma técnica de microinjeção na coluna posterior do bulbo, obtiveram prurido facial em macacos com o uso da morfina e da [D-Ala-N-Me-Phe,Gly-ol] encefalina (DAMGO), que é um agonista seletivo dos receptores opióides  $\mu$ . Os agonistas seletivos dos receptores  $\kappa$  e  $\delta$  foram inativos. Esse efeito foi antagonizado pela naloxona e respondeu mal à administração de clorciclizina (Thomas et al., 1993b). Repetindo essa mesma técnica em ratos, Thomas & Hammond (1995) encontraram resultados

idênticos aos que haviam sido encontrados em macacos. Ainda utilizando a técnica de injeção de microdoses de morfina (5  $\mu\text{g}$ ) na coluna posterior do bulbo de macacos, Thomas et al. (1993a) mostraram que o aparecimento do prurido era reduzido tanto pela administração intramuscular de naloxona (0,5  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) quanto de morfina (1,0  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ). Ocorreu, portanto, com relação ao prurido, fato semelhante ao que ocorre com relação a náuseas e vômitos: os opióides apresentam um duplo efeito, com o aparecimento de estimulação e de inibição. Esses dados mostram que o prurido depende de uma ação associada aos receptores  $\mu$ , provavelmente localizados na coluna posterior do bulbo. Entretanto, o mecanismo íntimo do prurido ainda está longe de ser esclarecido. E, se, como Greaves e Wall (1996) sugerem, o prurido depende de um mecanismo central de hiperexcitabilidade, o fato de que a naloxona inibe o prurido e não inibe outras manifestações de hiperexcitabilidade, como a hiperestesia e a alodínia, mostra que são fenômenos de naturezas e, portanto, de mecanismos distintos.

## **1.6 Tratamento do prurido provocado pelos opióides**

Como o prurido provocado pelos opióides depende de interação com receptores  $\mu$ , tanto a naloxona (Dailey et al., 1985) como a naltrexona (Abboud et al., 1990a; Abboud et al., 1990b) e o nalmefene (Holden Ko & Naughton, 2000) são capazes de impedir o seu aparecimento, pois são antagonistas competitivos da morfina, atuando sobre receptores opióides  $\mu$ . Entretanto, Rawal et al. (1986) mostraram que a analgesia provocada pela morfina, usada por via peridural, era comprometida, de forma dose-dependente, pela infusão intravenosa de naloxona. A naltrexona, usada por via oral, comprometeu a analgesia provocada pela morfina, tanto quando utilizada por via peridural (Abboud et al., 1990a) como por via subaracnóidea (Abboud et al., 1990b). O nalmefene também comprometeu a analgesia quando foi utilizado como preventivo do prurido (Holden Ko & Naughton, 2000).

Outro problema relevante com relação aos antagonistas dos narcóticos é que são descritas, com a naloxona, reações colaterais que, embora raras, são de grande gravidade, pois podem levar até à morte (Pallasch & Gill, 1981).

Outra tentativa de tratar o prurido provocado pelos opióides é a utilização de drogas com efeitos mistos, isto é, que atuem como antagonistas para os receptores  $\mu$  e agonistas para os

outros receptores opióides. A expectativa, nessa tentativa, é de que, como a analgesia não depende apenas dos receptores  $\mu$ , a estimulação adicional desses outros receptores possa preservar a analgesia, contornando, assim, a desvantagem dos antagonistas puros. A literatura não é uniforme com relação aos resultados dessa abordagem. Por exemplo, Wang et al. (1998) relatam, com o uso da nalbufina, inibição do prurido, sem interferência na analgesia, mas Kendrick et al. (1996) encontraram, em pacientes que usaram doses mais elevadas de nalbufina, “escores de dor compatíveis com reversão da analgesia”. Na maioria dos trabalhos realizados utilizando essa estratégia para evitar o prurido, ou o tratamento foi ineficaz ou houve redução da analgesia.

Em função desses problemas, muitas outras drogas têm sido tentadas, todas com resultados controversos, pois enquanto alguns pesquisadores relatam sucesso, outros, o insucesso. Essas divergências, muitas vezes, têm fundamento na metodologia empregada para a avaliação do prurido e nos critérios para definir o que seria um resultado satisfatório (Horta, 2000), mas deixam aberto o campo para a busca de agentes mais eficazes e com menos efeitos colaterais.

Assim, são mencionados na literatura:

**ANTI-HISTAMÍNICOS** – Fruto da crença inicial de que o prurido provocado pelos opióides se devesse à liberação de histamina. Há diversos relatos de casos na literatura, com menção de que o prurido foi tratado com algum agente anti-histamínico, e em alguns casos são relatados maus resultados (Reiz & Westberg, 1980; McQuay et al., 1980), mas outros autores relatam bons resultados (Weddel & Ritter, 1981), sem, entretanto, uma explicação clara do que seriam os resultados satisfatórios ou os insatisfatórios. Eldor et al. (1994) relatam eficácia da prometazina. Entretanto, não foi descrita pelos autores a forma de alocação das pacientes para o tratamento, nem o cegamento de quem avaliou as pacientes no pós-operatório. Isto pode ter ocasionado viés de observação, causando o resultado observado. Além disso, mesmo que se admita a eficácia da prometazina, temos que levar em conta que hoje se reconhecem nos anti-histamínicos diversos efeitos farmacológicos independentes de interação com os receptores histaminérgicos.

**DROGAS COM ATIVIDADE ANTIEMÉTICA** – Há, na literatura, trabalhos afirmando efeito antiprurido de várias drogas que, atuando por mecanismos distintos, têm como característica comum, o fato de apresentarem efeito antiemético. Assim, temos:

- **Inibição de receptores 5-HT<sub>3</sub>**

**Ondansetron** - A interação entre morfina e receptores de serotonina já é conhecida há longa data. Gaddum & Piccarelli (1957) identificaram dois receptores diferentes para a serotonina, que eles chamaram de **D** (inibido pela **D**ibenzilina ou fenoxibenzamina) e **M** (inibido pela **M**orfina). Com a identificação dos vários tipos e subtipos de receptores da serotonina que hoje se conhecem (5HT1 a 5HT4, alguns com vários subtipos já reconhecidos), identifica-se os receptores M como sendo 5HT3, e os receptores D como correspondendo principalmente aos receptores 5HT2A (Sanders-Brush & Mayer, 2001). Mas muitas dúvidas ainda persistem. Em 1985, Richardson et al. identificaram, com base em afinidade de agonistas e antagonistas, três subtipos de receptores M que, entretanto, ainda não foram confirmados por estudos de clonagem.

Hoje dispomos do grupo das drogas bloqueadoras seletivas dos receptores 5HT3, das quais a mais estudada inicialmente foi o ondansetron. Essa droga foi introduzida em terapêutica como antiemético e, após relatos de caso mostrando efeito inibidor do prurido provocado pela morfina (Larijani et al., 1996), teve sua eficácia contra o prurido demonstrada em estudo prospectivo por Borgeat & Stirnemann (1999).

#### – Inibição de receptores dopaminérgicos

**Droperidol** – A sua eficácia para impedir o aparecimento do prurido provocado pela morfina foi demonstrada quando utilizado tanto por via peridural (Naji et al., 1990) como por via intravenosa (Horta & Horta, 1993). Entretanto, quando utilizado por via intravenosa, seu efeito protetor desaparece com o aumento da dose (Horta et al., 1996). Esse fato – sem explicação – é estranho, especialmente porque quando o droperidol foi utilizado em doses crescentes por via peridural, houve uma clara relação dose-efeito para a inibição do aparecimento do prurido provocado pela morfina (Horta et al., 2000c).

Wilder-Smith et al. (1994) mostraram uma redução da duração da analgesia pelo sufentanil quando associado ao droperidol, sendo ambos utilizados por via peridural. Admitem a possibilidade de que esse efeito seja consequência da redução da atividade dopaminérgica em vias antinociceptivas descendentes da medula. Açam que essa redução de duração do efeito não foi observada com a morfina porque ela apresenta, por via peridural, efeito muito intenso, que se prolonga por tempo longo. Em aparente oposição a esses dados, alguns autores, como Bach et al. (1986), relatam potenciação do efeito analgésico da morfina pelo droperidol. Esses trabalhos foram feitos em pacientes cancerosos e é muito possível que essa “potenciação” observada seja, na realidade, uma

tranqüilização de um paciente, vítima de dor intensa, modificando assim sua reação à dor, com conseqüente redução da necessidade de analgésicos.

Hytel & Arnt (1987), estudando a ligação de drogas aos receptores D1, mostraram que os neurolépticos se ligam razoavelmente aos receptores D1. Entre as drogas testadas, o grupo das butirofenonas foi o menos potente, e, dentro do grupo, o droperidol foi um dos mais fracos.

Por outro lado, os neurolépticos provocam aumento dos metabólitos da dopamina e da noradrenalina, que se deve à maior liberação desses agentes no sistema nervoso central, em conseqüência do bloqueio dos receptores da dopamina (Seeman, 1987).

Mas a inibição de receptores dopaminérgicos não é, por si só, uma expectativa de inibição do prurido, pois a metoclopramida, que também inibe receptores dopaminérgicos (Laville & Margarit, 1982), não tem efeito antiprurido (Horta et al., 2000b). Segundo Hytel & Arnt (1987), o grupo das benzamidas tem ligação ainda mais fraca que o das butirofenonas aos receptores D1, e, entre as drogas testadas nesse grupo, a metoclopramida foi uma das que tiveram ligação mais fraca, podendo, portanto, ser desconsiderada.

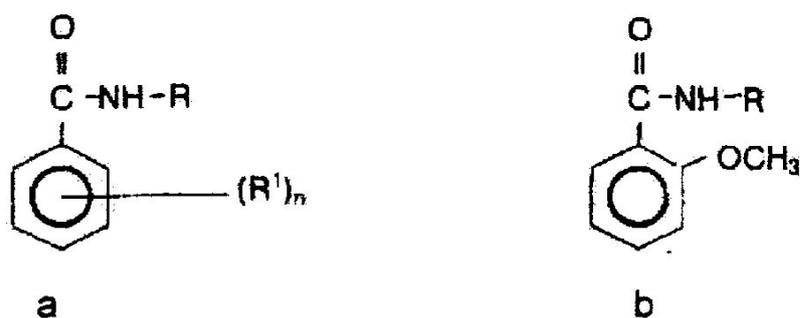
### – Outras drogas

**Propofol** – Há, ainda, drogas que atuam por mecanismo não bem esclarecido, como o propofol em doses sub-hipnóticas.

O propofol apresenta, em doses sub-hipnóticas, efeitos antiprurido e antiemético, que duram bem mais que seu efeito hipnótico (Borgeat et al., 1992a, b). Já foi demonstrado (Cavazzuti et al., 1991) que ele produz inibição neuronal difusa no sistema nervoso central, e que ele atua tanto na coluna posterior como na anterior da medula. Esse poderia ser o mecanismo desses dois efeitos inibitórios. Mas DiFlorio (1993) relata elevação significativa dos níveis de prolactina e aparecimento de sintomas dependentes de bloqueio de receptores dopaminérgicos D2 no sistema nervoso central, que ocorrem com o propofol, mas não com o tiopental. Essa inibição é, portanto, independente do efeito hipnótico e poderia explicar o efeito antiprurido do propofol. Por outro lado, em células isoladas de neuroblastoma de camundongo, o propofol produziu bloqueio dos receptores 5HT<sub>3</sub>, sendo, nesse aspecto, o mais potente de todos os anestésicos gerais estudados (Barann et al., 1993).

## 1.7 Alizaprida

A introdução de um grupamento metoxi na posição 2 das benzamidas (Figura 1-a) dá origem às metoxibenzamidas (Figura 1-b).

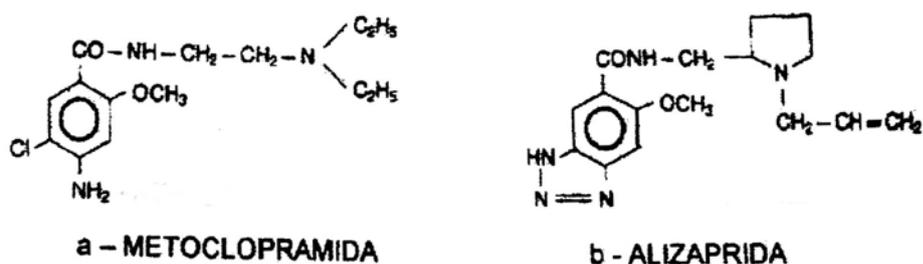


**Figura 1** – Estrutura geral das benzamidas substituídas (a) e das metoxibenzamidas (b)

A primeira droga introduzida em uso terapêutico, como antiemética, no grupo das metoxibenzamidas, foi a metoclopramida (Justin-Besançon et al., 1964) (Figura 2-a). O sucesso dessa droga levou ao aparecimento de várias outras, como bromoprida, cisaprida, domperidona, sulpiride, tiaprida, sultoprida, etc. (Buna et al., 1996; Pessoa & Coelho, 1998), que apresentam em comum a capacidade de bloquear receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Em função de detalhes estruturais e de maior ou menor afinidade por esses e por outros receptores, essas drogas apresentam diferentes aplicações terapêuticas devido à maior

intensidade de diferentes efeitos: antipsicótico, antiemético, antidiscinético, anti-hipertensivo e pró-cinético.

A esse grupo das metoxibenzamidas pertence a alizaprida (Figura 2-b).



**Figura 2** – Estruturas químicas da metoclopramida (a) e da alizaprida (b).

Embora já houvesse sido demonstrado que a metoclopramida não atua sobre o prurido provocado pela morfina (Horta et al., 2000b), a gama de efeitos diferentes que aparece nas drogas desse grupo foi a motivação para a avaliação da alizaprida com relação a esse efeito colateral.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

A alizaprida foi introduzida em terapêutica em virtude de sua atividade antiemética, conseqüente à sua capacidade de bloquear os receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, impedindo tanto o efeito da bromocriptina como o da apomorfina sobre a motilidade intestinal (Dhasmana et al., 1993). Sua atividade antiemética tem sido estudada em diversas situações:

Girard et al. (1982) mostraram sua eficácia, na dose média diária de 125 mg, em pacientes portadores de síndromes dispépticas de etiologias diversas, indo desde a hérnia hiatal ou a estenose de esôfago, até a intolerância gástrica a drogas, tais como as sulfonamidas ou os digitálicos.

Por outro lado, Diehl (1992) e Szelenyi et al. (1994) referem menor eficácia da alizaprida no tratamento de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia antineoplásica, quando comparados com os inibidores dos receptores 5HT<sub>3</sub>.

A alizaprida foi utilizada como antiemético em diversas pesquisas clínicas, obtendo-se boa tolerância:

Casanova (1980), usando doses diárias de 200 a 300 mg em adultos, chama a atenção para a ausência de efeitos

colaterais importantes e ressalta a eficácia deste fármaco no tratamento do vômito pela apomorfina.

Cupissol et al. (1982) utilizaram doses de alizaprida que variaram de 600 a 900 mg, no período de um dia, em pacientes adultos portadores de neoplasias, aos quais estava sendo administrada a cisplatina. Neste estudo, não há menção de efeitos colaterais.

Joss et al. (1985) utilizaram doses de até  $8 \text{ mg.kg}^{-1}$  de alizaprida, por infusão intravenosa, em pacientes submetidos a quimioterapia antineoplásica. Estas doses foram repetidas por até 5 vezes com intervalos de 2 horas. Nessas condições de utilização, os autores consideram satisfatória a dose de  $4 \text{ mg.kg}^{-1}$ . Relatam, como efeitos tóxicos mais importantes, a hipotensão arterial, a sudorese profusa, o tremor e a dispnéia.

Usando esquema semelhante de dosagem da alizaprida (com intervalos de 2 horas, foram feitas 5 administrações de  $4 \text{ mg.kg}^{-1}$  i.v.) em 42 pacientes, Huys et al. (1985) relatam, como principais efeitos colaterais, o aparecimento de diarreia (moderada: 12 casos; grave: 2 casos), de hipotensão (moderada: 2 casos; grave: 1 caso) e de sinais extrapiramidais (moderados: 1 caso; graves: 1 caso).

Vanacker & Van Aken (1988) administraram em 85 mulheres submetidas a diversas cirurgias, três doses intravenosas de 50 mg, com intervalos de 4 horas, e relataram apenas “pequenas alterações da pressão arterial” (não informam valores).

Stienstra et al. (1997), comparando a dose de 100 mg de alizaprida com a de 8 mg de ondansetron e 1 mg de droperidol em pacientes submetidas a cirurgias ginecológicas, não encontraram diferença entre os tratamentos e relatam que “os escores de sedação foram semelhantes”.

Por outro lado, Gabellini et al. (1994) relataram um caso de aparecimento de síndrome neuroléptica maligna causada pela alizaprida. Tratava-se de paciente com 27 anos, do sexo masculino, viciado em heroína e portador de AIDS, que havia apresentado um quadro semelhante, de difícil regressão, após uso, por 30 dias, da dose diária de 20 mg de clotiapida, para tratar um quadro de insônia e agitação. Após 14 dias de tratamento, o quadro clínico do paciente ficou estável, e, 20 dias após, foi utilizada no paciente a alizaprida, na dose única diária de 150 mg. No terceiro dia de tratamento, o paciente apresentou, novamente, a síndrome neuroléptica maligna, que regrediu com 5 dias de tratamento. Um mês após, o paciente faleceu em consequência de uma pneumonia.

Pesquisando nas bases de dados Medline (1960 a 2001) e Ovid (1988 a 2001), usando os termos “alzapride and pruritus”, “alzapride and morphine” e “alzapride and opioids”, não encontramos nenhum trabalho em que tenha sido usada a alzaprida no combate ao prurido, seja ele induzido por opióides ou conseqüente a qualquer outra alteração orgânica.

Os resultados preliminares desta pesquisa foram publicados nos resumos de comunicações da Reunião Anual de 2001 (New Orleans) da Associação Americana de Anestesiologia (Horta et al., 2001).



### 3 OBJETIVOS

Nosso trabalho tem como objetivos:

1. Verificar se a alizaprida interfere no aparecimento do prurido provocado pela utilização de morfina, na dose de 0,2 mg, por via subaracnóidea.
2. Comparar os dados farmacodinâmicos da alizaprida e de outras drogas que atuam sobre o prurido provocado pelos opióides, com a finalidade de tentar obter esclarecimentos sobre o mecanismo de aparecimento desse sintoma.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Aspectos éticos

Esta pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) e da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas, e pela Comissão de Ética do Hospital Universitário São Francisco de Paula, da Universidade Católica de Pelotas, e todas as pacientes deram seu consentimento livre e esclarecido por escrito, de acordo com o formulário apresentado no ANEXO. As pacientes sempre receberam a garantia de que todas as suas informações seriam sigilosamente guardadas e de que a eventual negativa em participar da pesquisa, não iria modificar a rotina do seu atendimento médico.

### 4.2 Critérios de inclusão das pacientes na pesquisa

Usando uma metodologia duplo-cega, foram incluídas neste estudo 84 pacientes submetidas a cesarianas, com estado físico classificado nas categorias I ou II da Associação Americana

de Anestesiologia (ASA), independentemente da razão para a indicação cirúrgica, e que não se enquadrassem nos critérios de exclusão.

Foram critérios de exclusão das pacientes:

1. Anestesia insuficiente para a realização da cirurgia;
2. Incapacidade de informar;
3. Uso recente de opióides ou de outras drogas capazes de provocar depressão respiratória, as quais ainda pudessem estar atuando;
4. História de qualquer tipo de intolerância às drogas a serem utilizadas;
5. Qualquer patologia cutânea provocando prurido;
6. Hiperemese;
7. Recusa de participação na pesquisa;
8. Estado físico da paciente não-enquadrável nas classes I e II da ASA.

#### **4.3 Pessoal envolvido na pesquisa**

Participou desta pesquisa, juntamente com o autor, um grupo de acadêmicos de Medicina da Universidade Católica de

Pelotas (UCPEL). Em dezembro de 1999, no início da pesquisa, todos os alunos tinham o quarto ano médico concluído ou em vias de conclusão. Foi realizado um período inicial de treinamento e observação de conduta, quando os casos estudados foram desprezados. A pesquisa iniciou-se a partir do momento em que se considerou o grupo como apto, tanto do ponto de vista técnico como com relação à sua conduta diante dos pacientes. O autor realizou todas as anestésias e as administrações de drogas no Bloco Cirúrgico. O grupo de acadêmicos foi responsável pelas avaliações das pacientes no período pós-operatório.

#### **4.4 Número de pacientes por grupo e alocação dos casos**

Com base em resultados anteriores, para avaliação do efeito do droperidol intravenoso (Horta & Horta, 1993), foi calculado, de acordo com Pocock (1983), que 32 seria o número necessário de pacientes por grupo para uma significação de 95% e um poder de 80%, para os trabalhos posteriores de avaliação do droperidol. Esse número foi arredondado, como margem de segurança, para 35 casos por grupo. Esse foi o número de pacientes por grupo nos trabalhos utilizando a morfina por via peridural e o droperidol por via intravenosa ou peridural (Horta et al.,

1996; Horta et al., 2000c). Como não se tinha uma avaliação controlada do uso subaracnóideo de morfina e nem havia referência na literatura sobre o uso da alizaprida no combate ao prurido, partiu-se do pressuposto de que, para a alizaprida, os valores deveriam ser semelhantes, e se acrescentou, para controle de eventuais influências não-previsíveis, uma margem adicional de 20%, chegando-se ao número de 42 pacientes por grupo para este trabalho.

A partir de uma tabela de números aleatórios, foi feita uma tabela de alocação dos casos, distribuindo-se as 84 pacientes em dois grupos de 42. Essa tabela de alocação era de conhecimento apenas do autor, que, no momento da anestesia, conferia o tratamento a ser recebido pela paciente. Logo após o nascimento, o Grupo ALIZAPRIDA recebia uma injeção intravenosa de 50 mg de alizaprida, e o Grupo CONTROLE recebia uma injeção intravenosa de 10 mg de metoclopramida. Este fármaco foi utilizado no grupo controle porque, como ficou demonstrado (Horta et al., 2000b) que ele não interfere no aparecimento do prurido, ele poderia, nesse aspecto, fazer o papel de placebo, sem aumentar o risco de as pacientes apresentarem náuseas e vômitos durante a cirurgia e no período pós-operatório imediato.

#### 4.5 O ato anestésico

Quando as pacientes chegavam à sala de cirurgia, era feita punção venosa e iniciada a infusão de solução de Hartman (Ringer com lactato) e administrados, pela via intravenosa, 50 µg de fentanil. O valor total do volume de solução eletrolítica infundido era anotado até serem alcançados os três momentos utilizados como referência: a punção lombar, o nascimento e o final do ato cirúrgico.

Todas as pacientes foram anestesiadas por via subaracnóidea, sendo sempre feita a punção lateral, geralmente no espaço L3-L4, com a utilização de uma agulha de Quincke calibre 22, com o bisel dirigido para dentro do ângulo agudo formado entre a agulha e a pele (Hatfalvi, 1995). A anestesia era feita em injeção única, lenta (cerca de 30 segundos), com a paciente sentada ao longo da mesa, utilizando-se solução contendo 2 ml (100 mg) de lidocaína hiperbárica a 5%, à qual eram acrescentados 0,2 mg de morfina (diluídos, sem acréscimo de conservantes, em 1 ml de água destilada).

Após a realização da anestesia, a posição da paciente retornava ao decúbito dorsal e, para tentar evitar possíveis

conseqüências da compressão aortocava (Camann & Ostheimer, 1990), era estabelecido o deslocamento uterino para a esquerda por meio de calço sob a nádega ou pelo deslocamento manual, ou, ainda, por ambos os métodos. Quando ocorria hipotensão arterial – pressão sistólica abaixo de 90 mm Hg ou abaixo de 70% do valor normal da paciente (Glosten, 2000) – que persistia apesar da tentativa de melhorar o deslocamento uterino, era administrado, por via intravenosa, metaraminol, em doses de 1 mg, repetidas quantas vezes se fizessem necessárias. A partir da abertura do útero, o deslocamento uterino era suspenso. Como a causa principal de hipotensão até o nascimento é a compressão da veia cava, procuramos distinguir entre a hipotensão ocorrida até o nascimento (que chamamos de “**inicial**”), para a qual só utilizávamos o agente simpaticomimético quando o deslocamento uterino não se mostrava eficaz, e a hipotensão ocorrida após o nascimento (que chamamos de “**tardia**”), para a qual sempre administrávamos o metaraminol. Após o nascimento, utilizávamos ocitocina (doses variando de acordo com a solicitação do cirurgião – em geral, 15 unidades no soro). Logo após o nascimento da criança, era feita a injeção intravenosa de 50 mg de alizaprida (grupo ALIZAPRIDA) ou de 10 mg de metoclopramida (grupo CONTROLE), de acordo com a tabela de alocação de casos.

Todas as crianças foram avaliadas segundo o índice de Apgar, no primeiro e quinto minutos, tendo sido feita essa avaliação, na quase totalidade dos casos, por um pediatra presente na sala.

#### **4.6 Dados avaliados**

O prurido era classificado de acordo com a seguinte escala (Horta, 1996):

##### **AUSENTE**

**LEVE** Restrito a uma área, tal como face ou braços, e não perturbando a paciente. Frequentemente só relatado após pergunta específica;

**MODERADO** Afetando uma área maior, como face e braços, face e superfície anterior do tórax, mas não perturbando muito a paciente e, portanto, não havendo indicação de tratamento;

**INTENSO** Extenso ou generalizado, frequentemente perturbando a paciente a ponto de se indicar o tratamento.

Para enquadramento da paciente quanto à intensidade do prurido, era considerada a maior intensidade observada ou relatada.

Nos casos de prurido moderado ou intenso, quando proposto e aceito pela paciente, ou por ela solicitado, o prurido era tratado com o uso intravenoso de 1,25 mg de droperidol.

Outros eventos pós-operatórios, quer fossem ou não conseqüências da cirurgia ou reações adversas esperadas da morfina ou da alizaprida (tais como náuseas e vômitos, constipação, depressão respiratória, tontura, sonolência, retenção urinária, ativação de herpes labial, etc.) também eram registrados. Quaisquer reações adversas eram consideradas como tendo ocorrido se fossem observadas diretamente ou relatadas pela paciente, mesmo que em apenas uma avaliação.

#### **4.7 A avaliação pós-operatória**

As pacientes eram avaliadas por, pelo menos, um dos acadêmicos participantes, que ignoravam o grupo experimental a que a paciente pertencia. A avaliação era feita pelo menos duas vezes nas primeiras 24 horas, e pelo menos uma vez por dia, nos dias subseqüentes, até a alta hospitalar. A avaliação das pacientes

constava de observação e de interrogatório sobre como estavam se sentindo e sobre a ocorrência de quaisquer sintomas. As informações colhidas eram anotadas em uma ficha cujos dados foram transferidos para uma planilha para lançamento em computador, a fim de se realizarem todas as análises estatísticas feitas neste estudo.

#### **4.8 Análise estatística**

As comparações entre médias foram feitas utilizando-se a análise de variância. Para as comparações entre porcentagens, foi utilizado o teste de qui-quadrado, tendo sido usada, no caso de tabelas 2 x 2, a correção de Yates. As diferenças foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Dados demográficos

A Tabela 1 apresenta as características gerais das pacientes. Não foi observada diferença significativa entre os grupos de estudo com relação à idade, antropometria e classificação do estado físico (ASA).

**Tabela 1** – Características gerais das pacientes

CARACTERÍSTICA	GRUPO	
	ALIZAPRIDA	CONTROLE
Idade (anos) *	27 (6)	28 (10)
Altura (cm) *	161 (7)	160 (7)
Peso (kg) *	74 (11)	71 (13)
Índice de massa corpórea *	28,7 (3,8)	27,8 (4,5)
ASA I / ASA II	26/16	27/15

n = 42 por grupo      \* Média (DP)      P > 0.05  
 Índice de massa corpórea = peso/(altura)<sup>2</sup> (Peso = kg ; Altura = m)

## 5.2 Hidratação

Na Tabela 2, são mostrados os volumes médios de solução de Ringer com lactato infundidos nas pacientes no período transoperatório. Houve tendência não-significativa de as pacientes do grupo ALIZAPRIDA receberem maior volume de solução de Ringer com lactato.

**Tabela 2** – Volumes de solução de Ringer com lactato infundidos durante o período transoperatório.

VOLUME, EM ml, INFUNDIDO ATÉ	GRUPO		MÉDIA GERAL	p
	ALIZAPRIDA	CONTROLE		
Punção	276 (140)	256 (128)	266 (134)	0,50
Nascimento	506 (156)	461 (151)	484 (154)	0,18
Final	1085(234)	985 (231)	1034 (233)	0,06

Média (DP)

## 5.3 Hipotensão arterial

**Tabela 3** – Incidência de hipotensão arterial no período transoperatório.

GRUPO	HIPOTENSÃO		
	AUSENTE	INICIAL	TARDIA
ALIZAPRIDA	34 (81)	6 (14)	4 (10)
CONTROLE	33 (79)	5 (12)	5 (12)
TOTAL	67 (80)	11 (13)	9 (11)

n (%) P > 0,05

A hipotensão arterial ocorreu em 8 pacientes do grupo ALIZAPRIDA e em 9 do grupo CONTROLE (Tabela 3). Como duas pacientes do grupo ALIZAPRIDA e uma do grupo CONTROLE apresentaram queda tanto “inicial” quanto “tardia” da pressão arterial, as somas dos números de casos ultrapassam 42 por grupo e as somas das porcentagens ultrapassam 100%. Não houve diferença entre o grupo controle e o tratado com alizaprida com relação à incidência de hipotensão arterial, em qualquer das fases consideradas.

Na Tabela 4, são mostradas as doses de metaraminol que foram administradas às pacientes para tratamento da hipotensão arterial. A dose máxima utilizada de metaraminol foi de 2 mg. A Tabela 4 mostra, ainda, para cada grupo, a dose média de metaraminol, nos casos em que se tornou necessária a utilização da droga. O total de pacientes que receberam metaraminol, em cada grupo, conforme mostrado na Tabela 4, é inferior ao total de pacientes que tiveram hipotensão arterial, de acordo com a Tabela 3. A razão dessa discrepância é que, em algumas pacientes, se conseguiu reequilibrar a pressão arterial apenas com a melhora do deslocamento uterino. Em nenhum desses aspectos houve diferença entre o grupo tratado com ALIZAPRIDA e o grupo CONTROLE.

**Tabela 4** – Utilização de metaraminol no período transoperatório.

GRUPO	NÚMERO DE PACIENTES QUE RECEBERAM METARAMINOL		DOSE MÉDIA (mg) UTILIZADA – Média (DP)
	1 mg	2 mg	
ALIZAPRIDA	2	5	1,7 (0,5)
CONTROLE	6	2	1,3 (0,5)

$p > 0,05$

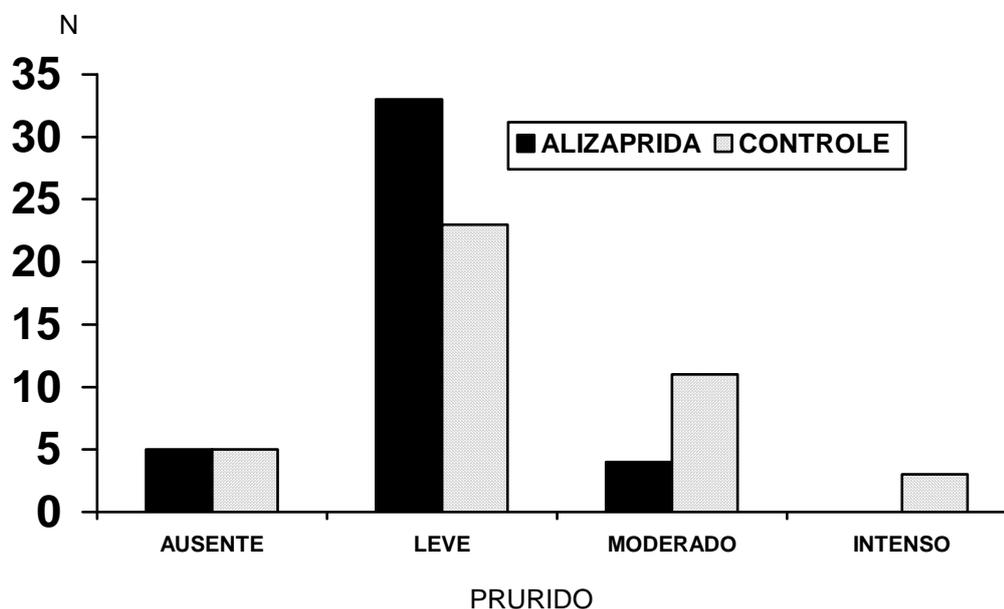
#### 5.4 Prurido

Com relação ao prurido, a Tabela 5 e a Figura 3 mostram os resultados obtidos com a utilização de alizaprida, na dose de 50 mg, por via intravenosa, logo após a retirada da criança. A diferença entre os dois grupos na incidência de prurido foi estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). A Tabela 5 mostra, ainda, que a incidência de prurido, não se considerando a intensidade, foi similar nos dois grupos, mas as pacientes que receberam alizaprida apresentaram menos prurido moderado ou intenso.

**Tabela 5** – Modificação, pelo uso da alizaprida intravenosa, da incidência de prurido provocado pela administração de 0,2 mg de morfina por via subaracnóidea.

GRUPO	PRURIDO			
	AUSENTE	LEVE	MODERADO	INTENSO
ALIZAPRIDA	5 (12)	33 (79)	4 (10)	0
CONTROLE	5 (12)	23 (55)	11 (26)	3 (7)

n (%)       $p < 0,05$



**Figura 3** – Incidência de prurido segundo o grupo experimental

Como houve uma incidência muito baixa de prurido intenso, agrupamos os pruridos moderado e intenso em uma só categoria e repetimos a análise, obtendo resultados semelhantes (Tabela 6).

**Tabela 6** – Modificação dos dados da Tabela 5 pelo agrupamento das categorias de prurido “Moderado” e “Intenso”.

GRUPO	PRURIDO		
	AUSENTE	LEVE	MODERADO / INTENSO
ALIZAPRIDA	5 (12)	33 (79)	4 (10)
CONTROLE	5 (12)	23 (55)	14 (33)

n (%)      p < 0,05

## **5.5 Outras complicações**

Outras complicações possíveis, tanto decorrentes da anestesia subaracnóidea como das demais drogas utilizadas, apresentaram uma incidência muito baixa, o que nos permite considerá-las em conjunto, apenas dividindo-as em trans e pós-operatórias.

### **5.5.1 *Complicações transoperatórias***

A Tabela 7 mostra as complicações observadas durante o ato cirúrgico, excetuando-se a hipotensão arterial. Como houve pacientes que apresentaram mais de um problema, a soma das complicações isoladamente é maior que o número de pacientes com alterações. Não houve diferença entre os dois grupos, tanto quando cada tipo de complicação foi analisado isoladamente, como quando se compararam os totais de pacientes, em cada grupo, que apresentaram algum tipo de complicação.

A análise dessa tabela mostra que 74% das pacientes do grupo tratado com alizaprida e 81% das pacientes do grupo controle não apresentaram qualquer tipo de complicação transoperatória, e que, analisados isoladamente, apenas náuseas e vômitos tiveram uma

incidência superior a 10%, e, mesmo assim, só no grupo que foi tratado com alizaprida. Entretanto, como mostra a Tabela 7, em nenhuma das situações as diferenças foram estatisticamente significativas. Conseqüentemente, essas diferenças observadas podem ser decorrentes do acaso.

**Tabela 7** – Efeitos colaterais observados no período transoperatório. Na última linha da tabela, é mostrado o total de pacientes que apresentaram algum tipo de complicação.

COMPLICAÇÃO	GRUPO		p
	ALIZAPRIDA	CONTROLE	
Tremor	4 (10)	0	0,12
Náuseas e vômitos	6 (14)	3 (7)	0,48
Queixa de dor	1 (2)	3 (7)	0,61
Sonolência	1 (2)	2 (5)	1,00
Pacientes com complicação	11 (26)	8 (19)	0,60

n (%)

### 5.5.2 Complicações pós-operatórias

A Tabela 8 mostra a incidência de efeitos colaterais observados no período pós-operatório, excetuando-se o prurido. Também neste item, a soma das pacientes que apresentaram cada tipo de complicação é maior que o total de pacientes que apresentaram alguma complicação, por ter havido pacientes que apresentaram mais de uma complicação.

**Tabela 8** – Efeitos colaterais observados no período pós-operatório. Na última linha da tabela, é mostrado o total de pacientes que apresentaram algum tipo de complicação.

COMPLICAÇÃO	GRUPO		p
	ALIZAPRIDA	CONTROLE	
Cefaléia	1 (2)	1 (2)	1,00
Sonolência	1 (2)	1 (2)	1,00
Náuseas e vômitos	6 (14)	9 (21)	0,57
Tontura	5 (12)	4 (10)	1,00
Tremor	2 (5)	0	0,47
Pacientes com complicação	14 (33)	13 (31)	1,00

n (%)

A tabela mostra que cerca de 70% das pacientes (28 pacientes do grupo tratado com alizaprida e 29 pacientes do grupo controle) não apresentaram qualquer complicação pós-operatória, exceto o prurido. Merece menção, entre essas complicações, o fato de que houve apenas um caso de cefaléia em cada grupo, mas sem as características da cefaléia por hipotensão liquórica e de que a incidência de sonolência também foi baixa, com um caso em cada grupo. Em nenhum aspecto considerado, a diferença entre os dois grupos foi significativa.

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 Efeito da alizaprida sobre o prurido

A alizaprida mostrou-se eficaz na redução da intensidade do prurido provocado pela morfina utilizada por via subaracnóidea. No grupo tratado com alizaprida, não houve redução na incidência de prurido, mas ocorreu significativa redução do número de pacientes apresentando prurido intenso ou moderado.

A comparação desses dados com os resultados obtidos anteriormente com o droperidol (Horta & Horta, 1993; Horta et al. 1996; Horta et al., 2000c), pode sugerir que a alizaprida seja menos eficaz. Entretanto, para essa comparação, há um problema importante: nos trabalhos com o droperidol, a morfina foi utilizada por via peridural, enquanto no presente trabalho ela foi administrada por via subaracnóidea. Os dados da literatura (Ballantyne et al., 1988) indicam uma incidência maior de prurido quando a morfina é utilizada por via subaracnóidea, e os nossos resultados confirmaram essa afirmativa.

**Tabela 9** – Incidência de prurido, na casuística do autor, com a utilização de 2 mg de morfina por via peridural.

PRURIDO					
TRABALHO	N	AUSENTE	LEVE	MODERADO	INTENSO
Horta & Horta, 1993	53	14 (26)	21 (40)	15 (28)	3 (6)
Horta et al., 1996	35	13 (37)	10 (29)	7 (20)	5 (14)
Horta et al., 2000c	35	11 (31)	8 (23)	8 (23)	8 (23)
<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>38 (31)</b>	<b>39 (32)</b>	<b>30 (24)</b>	<b>16 (13)</b>

N(%)

**Tabela 10** – Incidência de prurido, na casuística do autor, com a utilização de 0,2 mg de morfina por via subaracnóidea.

PRURIDO					
TRABALHO	N	AUSENTE	LEVE	MODERADO	INTENSO
Horta et al., 2000a	63	7 (11)	32 (51)	17 (27)	7 (11)
Este trabalho	42	5 (12)	23 (55)	11(26)	3 (7)
<b>TOTAL</b>	<b>105</b>	<b>12 (11)</b>	<b>55 (52)</b>	<b>28 (27)</b>	<b>10 (10)</b>

N(%)

Nos três trabalhos em que o droperidol foi utilizado, a incidência de prurido, sem quantificar a sua intensidade, foi de 69% em 123 pacientes do grupo controle (Tabela 9). No presente trabalho, em que a morfina foi administrada por via subaracnóidea, a incidência de prurido foi de 88%. Essa porcentagem é semelhante ao valor de 89%, encontrado em outra pesquisa (Horta et al., 2000a). Fazendo um estudo comparativo, pelo teste de qui-quadrado, dos valores da Tabela 10 (uso subaracnóideo da morfina) com os valores da Tabela 9 (uso peridural da morfina), foi obtido um valor de  $p < 0,001$ . Esse valor de

p se mantém tanto quando a comparação entre as duas vias de administração é feita considerando-se apenas a presença ou a ausência de prurido, como quando é utilizado o critério de classificar o prurido em quatro categorias (ausente, leve, moderado, intenso). Essa comparação poderia sofrer a crítica de considerar grupos obtidos em momentos distintos, portanto em circunstâncias potencialmente diferentes. Entretanto, a observação das incidências de prurido apresentadas nas Tabelas 9 e 10 mostra que elas são, em cada tabela, bastante semelhantes. Isto significa que, para cada via de administração da morfina, a incidência de prurido em épocas distintas e em populações distintas de pacientes, avaliadas por pessoas diferentes, não se alterou de forma significativa. A conclusão disso é que o fator realmente importante é a via de administração da morfina, pois os dados se repetem de forma bem razoável ao longo do tempo (o que, também, demonstra a precisão da metodologia adotada na avaliação do prurido). Portanto, essa diferença de vias de administração da morfina inviabiliza a tentativa de comparar, com base nos dados disponíveis, as eficácias de alizaprida e droperidol, no combate ao prurido provocado pela morfina.

Por outro lado, não houve, com a alizaprida, alteração na incidência de qualquer efeito colateral, como aconteceu com o droperidol (Horta et al., 1996; Horta et al., 2000c). Não houve aumento

da incidência de hipotensão arterial, tanto daquela classificada neste estudo como “inicial”, como da classificada como “tardia”. Também não houve modificação das quantidades de agente simpaticomimético (no presente trabalho, foi utilizado o metaraminol) necessárias para a correção da pressão arterial. Entretanto, a Tabela 4 mostra que a dose média de metaraminol utilizada no grupo de pacientes que receberam alizaprida foi maior que a dose média nas pacientes do grupo controle. Essa diferença pode não ter sido significativa em virtude do baixo número de pacientes em que foi necessário utilizar a droga, mas pode indicar uma tendência à hipotensão arterial, que poderia se manifestar mais claramente com a utilização de doses mais elevadas ou em pacientes com maior susceptibilidade à queda da pressão arterial. Essa tendência, considerando-se que a alizaprida bloqueia receptores dopaminérgicos, é esperada.

Foi utilizada nas pacientes a dose única intravenosa de 50 mg de alizaprida. Considerando-se que o peso das pacientes variou entre 48 e 103 quilos, a dose por quilo de peso corpóreo ficou entre 0,5 e 1,0 mg.kg<sup>-1</sup>, com uma média de 0,7 mg.kg<sup>-1</sup>. Esses valores estão muito abaixo dos valores relatados na literatura: Casanova (1980) utilizou doses diárias de 200 a 300 mg em adultos e chamou a atenção para a ausência de efeitos colaterais; Cuppissol et al.(1982) utilizaram, em pacientes adultos portadores de neoplasias e em uso de cisplatina,

doses diárias de 600 a 900 mg, sem menção de efeitos colaterais; Joss et al. (1985) chegaram a utilizar, também em pacientes submetidos a quimioterapia antineoplásica, por via intravenosa, até  $8 \text{ mg.kg}^{-1}$ , em doses repetidas por até 5 vezes com intervalos de 2 horas, e consideraram, nessas condições de repetição, satisfatória a dose de  $4 \text{ mg.kg}^{-1}$ , o que corresponde a uma dose total de até  $20 \text{ mg.kg}^{-1}$ , administrada ao longo de 8 horas.

Portanto, pode-se afirmar que a alizaprida é eficaz na redução da intensidade do prurido provocado pela morfina, em doses relativamente baixas e muito bem toleradas, e que provavelmente ela possa ser utilizada, na prevenção ou no tratamento do prurido, em doses maiores do que as que foram utilizadas neste trabalho, sem aumentar no paciente o risco de efeitos colaterais.

## **6.2 Considerações farmacodinâmicas**

Laville & Margarit (1982) mostraram que, comparada com a metoclopramida, a alizaprida apresenta menor toxicidade e muito maior eficácia para antagonizar os efeitos eméticos, tanto da apomorfina (que atua sobre receptores dopaminérgicos D2) como dos alcalóides do ergot (que atuam sobre receptores dopaminérgicos D2 e serotoninérgicos). Por outro lado, a alizaprida apresentou muito menos

efeitos centrais, como a catalepsia e a redução da atividade motora espontânea (que dependem de receptores D2).

A primeira dificuldade para a interpretação desses dados é que os receptores D1 e D2, em alguns aspectos, apresentam muita interação (o SK&F38393 – agonista D1 – só produz movimentos rotatórios em camundongos se também for administrado o LY171555, que é agonista D2), e em outros apresentam até efeitos opostos (a discinesia por efeito do SK&F38393 aparece melhor se se bloqueiam os receptores D2 com o sulpiride) (Seeman, 1987). A segunda dificuldade reside na multiplicidade dos receptores dopaminérgicos centrais já identificados, mas ainda sem um papel funcional bem esclarecido. Já foram identificados, em estudos de clonagem, 5 subtipos de receptores dopaminérgicos, denominados D1 a D5, os quais são subdivididos em duas famílias, encabeçadas, respectivamente, pelos dois receptores mais antigos e mais estudados: a família D1, que engloba os receptores D1 e D5; e a família D2, com os receptores D2, D3 e D4, sendo que o receptor D2 apresenta duas isoformas (Bloom, 2001).

O estudo desses novos receptores tem levado a algumas revisões de conceitos. Por exemplo, a clozapina, cujo efeito central foi atribuído à ação sobre receptores D1 (Coward et al., 1989) em virtude de sua fraca atuação sobre receptores D2, tem seu efeito atribuído hoje à interação com receptores D4 (Castro e Silva, 1998).

Com relação aos neurolépticos, seu efeito central se deve fundamentalmente à ação sobre receptores D2, mas também atuam, alguns com razoável potência, sobre receptores D1. Isso ocorre com o droperidol (Hyttel & Arnt, 1987), que tanto tem efeito antiemético como inibidor do prurido provocado pela morfina (Naji et al., 1990).

Finalmente, não podemos deixar de mencionar o possível papel de receptores 5HT3. A demonstração do efeito do propofol sobre receptores 5HT3 (Barann et al., 1993) e o efeito antiprurido do ondansetron sugerem o envolvimento desses receptores. Entretanto, a metoclopramida, cuja ligação aos receptores M da serotonina foi demonstrada por Fozard & Mobarok Ali (1973), não interfere no aparecimento do prurido (Horta et al., 2000b).

Esses dados indicam uma interação bastante intensa entre receptores dopaminérgicos e opióides. Fica, entretanto, difícil sugerir qual o principal receptor dopaminérgico. A comparação da metoclopramida com a alizaprida sugere que possa haver subtipos de receptores D2, ou que essa classificação ainda deva ser revista. Talvez nessas hipóteses esteja o caminho para o esclarecimento da interação entre o prurido e os receptores dopaminérgicos, opióides e, talvez, serotoninérgicos.

## 7 CONCLUSÕES

Nossos resultados permitem-nos concluir que:

1. A alizaprida, utilizada por via intravenosa na dose de 50 mg, reduz a intensidade do prurido provocado pela morfina, administrada por via subaracnóidea, na dose de 0,2 mg.
2. Nas condições de utilização e de observação desta pesquisa, não se pode atribuir à alizaprida o aparecimento de nenhum efeito colateral.
3. A análise dos diversos fármacos cuja atividade sobre o prurido já foi demonstrada sugere que haja, na gênese do prurido provocado pela morfina, uma interação entre receptores opióides  $\mu$ , dopaminérgicos D2 e, possivelmente, serotoninérgicos 5HT<sub>3</sub>.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS\*

ABBOUD, T. K., AFRASIABI, A., DAVIDSON, J., ZHU, J., REYES, A., KHOO, N., STEFFENS Z. Prophylactic oral naltrexone with epidural morphine: effect on adverse reactions and ventilatory responses to carbon dioxide. *Anesthesiology*, v. 72, p. 233-7, 1990a.

ABBOUD, T. K., LEE, K., ZHU, J., REYES, A., AFRASIABI, A., MANTILLA M., STEFFENS Z., CHAI, M. Prophylactic oral naltrexone with intrathecal morphine for cesarean section: effects on adverse reactions and analgesia. *Anesth. Analg.*, v. 71, p. 367-70, 1990b.

BACH, V., CARL, P., RAVLO, O., CRAWFORD, M. E., WERNER, M. Potentiation of epidural opioids with epidural droperidol. *Anaesthesia*, v. 41, p. 1116-9, 1986.

BALLANTYNE, J. C., LOACH, A. B., CARR, D. B. Itching after epidural and spinal opiates. *Pain*, v. 33, p. 149-60, 1988.

---

\*UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA. Coordenadoria Geral de Bibliotecas. **Normas para publicações da UNESP**. São Paulo: Editora UNESP, 1994. v. 2: Referências Bibliográficas. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. List of journals indexed in Index Medicus. Washington, 1997. 240p.

BARANN, M., GÖTHERT, M., FINK, K., BÖNISCH, H. Inhibition by anaesthetics of  $^{14}\text{C}$ -guanidinium flux through the voltage-gated sodium channel and the cation channel of the  $5\text{HT}_3$  receptor of N1E-115 neuroblastoma cells. *Naunym-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, v. 347, p. 125-32, 1993. BEHAR, M., OLSHWANG, D., MAGORA, F., DAVIDSON, J. T. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet*, v. i, p. 527-8, 1979.

BLOOM, F. E. Neurotransmission and the central nervous system. In: HARDMAN, J. G., LIMBIRD L. E. (Eds.). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2001, chap. 12, p. 293-320.

BORGEAT, A., STIRNEMANN, H.-R. Ondansetron is effective to treat spinal or epidural morphine-induced pruritus. *Anesthesiology*, v. 90, p. 432-6, 1999.

BORGEAT, A., WILDER-SMITH, O. H. G., SAIHAH M., RIFAT, K. Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth. Analg.*, v. 74, p. 539-41, 1992a.

- BORGEAT, A., WILDER-SMITH, O. H. G., SAIHAH M., RIFAT, K. Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus induced by epidural and intrathecal morphine. *Anesthesiology*, v. 76, p. 510-2, 1992b.
- BOYLE, R. K. A review of anatomical and immunological links between epidural morphine and herpes simplex labialis in obstetric patients. *Anaesth. Intensive Care*, v. 23, p. 425-32, 1995.
- BROMAGE, P. R. The price of intraspinal narcotic analgesia: basic constraints. *Anesth. Analg.*, v. 60, p. 461-3, 1981.
- BROMAGE, P. R., CAMPORESI, E. M., DURANT, P. A. C., NIELSEN, C. H. Rostral spread of epidural morphine. *Anesthesiology*, v. 56, p. 431-6, 1982.
- BUNA, M., AARON, J.-J., PROGNON, P., MAHUZIER, G. Effects of pH and solvent on the fluorescence properties of biomedically important benzamides. Application to determination in drugs and in human urine. *Analyst*, v. 121, p. 1551-6, 1996.
- CAMANN, W. R., OSTHEIMER, G. W. Physiological adaptations during pregnancy. *Int. Anesthesiol. Clin.*, v. 28, p. 2-10, 1990.
- CASANOVA, P. Étude de l'activité d'un nouvel antiémétique, l'alizapride. *Ann. Gastroenterol. Hepatol.*, v. 16, p. 381-6, 1980.

- CASTRO E SILVA, E. Neurotransmissão aminérgica central. In: SILVA, P. *Farmacologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1998. cap. 29, p. 253-70.
- CAVAZZUTI, M., PORRO, C. A., BARBIERI, A., GALETTI, A. Brain and spinal cord metabolic activity during propofol anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, v. 66, p. 490-5, 1991.
- CHANEY, M. A. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can. J. Anaesth.*, v. 42, p. 891-903, 1995.
- CHAUVIN, M., SAMII, K., SCHERMANN, J. M., SANDOUK, P., BOURDON, R., VIARS, P. Plasma concentration of morphine after I. M., extradural and intrathecal administration. *Br. J. Anaesth.*, v. 53, p. 911-3, 1981.
- COWARD, D. M., IMPERATO, A., URWYLER, S., WHITE, T.G. Biochemical and behavioural properties of clozapine. *Psychopharmacology*, v. 99, p. S6-12, 1989.
- CUPISSOL, D., FAVIER, F., FAVIER, C., SERROU, B. Évaluation d'un nouvel anti-émétique, l'alizapride, em cancérologie. *Sem. Hop.*, v. 58, p. 1370-3, 1982.

DAILEY, P. A. , BROOKSHIRE, G. L., SHNIDER, S. M., ABBOUD, T. K., KOTELKO, D. M., NOUEIHID, R., THIGPEN, J. W., KHOO, S. S., RAYA, J. A., FOUTZ S. E., BRIZGYS, R. V., GOEBELSMANN, U., LO, M.-W. The effects of naloxone associated with the intrathecal use of morphine in labor. *Anesth. Analg.*, v. 64, p. 658-66, 1985.

DHASMANA, K. M., VILLALÓN, C. M., ZHU, Y. N., PARMAR, S. S. The role of dopamine (D2),  $\alpha$  and  $\beta$ -adrenoreceptor receptors in the decrease in gastrointestinal transit induced by dopamine and dopamine-related drugs in the rat. *Pharmacol. Res.*, v. 27, p. 335-47, 1993.

DIEHL, V. Fractionated chemotherapy – granisetron or conventional antiemetics? *Eur. J. Cancer*, v. 28A, suppl. 1, p. S21-8, 1992.

DiFLORIO, T. Is propofol a dopamine antagonist? *Anesth. Analg.*, v. 77, p. 200-1, 1993.

DUTHIE, D. J. R., NIMMO, W. S. Adverse effects of opioid analgesic drugs. *Br. J. Anaesth.*, v. 59, p. 61-77, 1987.

- ELDOR, J., FISHELEV, V., LEVINE, S., GUEDJ, P., DUDAKOVA, I.  
Prevention of epidural morphine pruritus by intramuscular promethazine in parturients. *Reg. Anesth.*, v. 19, p. 433-4, 1994.
- FOZARD, J. R., MOBAROK ALI, A. T. M. Blockade of neuronal tryptamine receptors by metoclopramide. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 49, p. 109-12, 1978.
- GABELLINI, A. S., PEZZOLI, A., De MASSIS, P., CASADEI, G., GRILLO, A., SACQUEGNA, T. Neuroleptic malignant syndrome in an AIDS patient: clinical and pathological findings. *Ital. J. Neurol. Sci.*, v. 15, p. 293-5, 1994.
- GADDUM, J. H., PICARELLI, Z. P. Two kinds of tryptamine receptor. *Br. J. Pharmacol.*, v. 12, p. 323-8, 1957.
- GIRARD, D., SALLES, E., BEL, A. Étude des effets d'un nouveau benzamide, l'alizapride, dans les nausées et les vomissements en médecine interne. *Sem. Hop.*, v. 58, p. 353-6, 1982.
- GLOSTEN, B. Anesthesia for obstetrics. In: MILLER, R. D. (Ed.) *Anesthesia*. 5. ed. New York: Churchill-Livingstone, 2000. v. 2, chap. 57, p. 2024-68.

GREAVES, M. W., WALL, P. D. Pathophysiology of itching. *Lancet*, v. 348, p. 938-40, 1996.

GUTSTEIN, H. B., AKIL, H. Opioid analgesics. In: HARDMAN, J. G., LIMBIRD L. E. (Eds.) *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2001. chap. 23, p. 569-619.

HALES, P. Pruritus after epidural morphine. *Lancet*, v. ii, p. 204, 1980.

HATFALVI, B. I. Postulated mechanisms for postdural puncture headache and review of laboratory models. *Reg. Anest.*, v. 20, p. 329-36, 1995.

HERMENS, J. M., EBERTZ, J. M., HANIFIN, J. M., HIRSHMAN, C.A. Comparison of histamine release in human skin mast cells induced by morphine, fentanyl, and oxymorphone. *Anesthesiology*, v. 62, p. 124-9, 1985.

HOLDEN KO, M. C., NAUGHTON, N. N. An experimental itch model in monkeys. Characterization of intrathecal morphine-induced scratching and antinociception. *Anesthesiology*, v. 92, p. 795-805, 2000.

HORTA, M. L. Escala para a avaliação do prurido provocado pela morfina. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, v. 46, supl. 21, p. CBA 045, 1996.

HORTA, M. L. *Droperidol como inibidor do prurido provocado pela morfina, utilizando-se ambos por via peridural*. Botucatu, 2000. 67 p. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

HORTA, M. L., HORTA, B. L. Inhibition of epidural morphine-induced pruritus by intravenous droperidol. *Reg. Anesth.*, v. 18, p. 118-20, 1993.

HORTA, M. L., RAMOS, L., GONÇALVES, Z. R., OLIVEIRA, M. A. D., TONELLOTTO, D., TEIXEIRA, J. P. S., MELO, P. R. M. Inhibition of epidural morphine-induced pruritus by intravenous droperidol. The effect of increasing the doses of morphine and of droperidol. *Reg. Anesth.*, v. 21, p. 312-7, 1996.

HORTA, M. L., FARIA, C. M., CAMARGO, C. A., VOLPATO, R. M. Influência do tipo de cirurgia sobre o prurido provocado pela morfina subaracnóidea. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, v. 50, supl. 25, p. CBA 034B, 2000a.

HORTA, M. L., FARIA, C. M., NUNES, A. I., PAPALEO, T. K. Influência da metoclopramida sobre o prurido provocado pela morfina

subaracnóidea. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, v. 50, supl. 25, p. CBA 034A, 2000b.

HORTA, M. L., RAMOS, L., GONÇALVES, Z. R. The inhibition of epidural morphine-induced pruritus by epidural droperidol. *Anesth. Analg.*, v. 90, p. 638-41, 2000c.

HORTA, M. L., VIANNA, P. T. G., FARIA, C. M., VOLPATO, R. M. PAPALETTO, T. K. et al. Inhibition of spinal morphine-induced pruritus by intravenous alizapride. *Anesthesiology*, v. 95, Abstract A-882, 2001.

HUYS, J., TROCH, M., BOURGUIGNON, R. P., SMETS, PH. High-dose alizapride versus high-dose domperidone: a double blind comparative study in the management of cis-platinum-induced emesis. *Curr. Med. Res. Opin.*, v. 9, p. 400-6, 1985.

HYTTEL, J., ARNT, J. Characterization of binding of <sup>3</sup>H-SCH 23390 to dopamine D1 receptors. Correlation to other D-1 and D-2 measures and effect of selective lesions. *J. Neural Transm.*, v. 68, p. 171-89, 1987.

JOSS, R. A., GALEAZZI, R. L., BISCHOFF, A. K., BRUNNER, K. W. Alizapride, a new substituted benzamide, as an antiemetic during

cancer chemotherapy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v. 27, p. 721-5, 1985.

JUSTIN-BESANÇON, L., LAVILLE, Cl., THOMINET, M. Le métoclopramide et ses homologues. Introduction à leur étude biologique. *C. R. Acad. Sci.*, v. 258, p. 4384-6, 1964.

KAM, P. C. A., TAN, K. H. Pruritus – itching for a cause and relief? *Anaesthesia*, v. 51, p. 1133-8, 1996.

KENDRICK, W. D., WOODS, A. M., DALY, M. Y., BIRCH, R. F. H., DiFAZIO, C. Naloxone versus nalbupine infusion for prophylaxis of epidural morphine-induced pruritus. *Anest. Analg.*, v. 82, p. 641-7, 1996.

KJELLBERG, F., TRAMÈR, M. R. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *Eur. J. Anaesthesiol.*, v. 18, p.346-57, 2001.

KORSH, J., RAMANATHAN, S., PARKER, F., TURNDORF, H. Systemic histamine release by epidural morphine. *Anesthesiology*, v. 67, suppl., p. A445, 1987.

- LARIJANI, G. E., GOLDBERG, M. E., ROGERS, K. H. Treatment of opioid-induced pruritus with ondansetron: report of four patients. *Pharmacotherapy*, v. 16, p. 958-60, 1996.
- LAVILLE, Cl., MARGARIT, J. Étude pharmacodynamique de l'alizapride. *Sem. Hop.*, v. 58, p. 323-31, 1982.
- LEMA, M. J. Opioid effects and adverse effects. *Reg. Anesth.*, v. 21, p. 38-42, 1996.
- LITTER, M. *Farmacología*. 3. ed. Buenos Aires: El Ateneo, 1964. p. 5.
- McQUAY, H. J., BULLINGHAM, R. E. S., EVANS, P. J. D., LLOYD, J. W., MOORE R. A. Demand analgesia to assess pain relief from epidural opiates. *Lancet*, v. i, p. 768-9, 1980.
- MEHES, J. Experimentelle untersuchungen über den juckreflex am tier. *Arch. F. Exper. Path. u. Pharmakol.*, v. 188, p. 650, 1938. Apud KOENIGSTEIN, H. Experimental study of itch stimuli in animals. *Arch. Derm. Syphild.*, v. 57, p. 828-49, 1948.
- NAJI, P., FARSCHTSCHIAN, M., WILDER-SMITH, O. H., WILDER-SMITH, C. H. Epidural droperidol and morphine for postoperative pain. *Anesth. Analg.*, v. 70, p. 583-8, 1990.

OLIVERAS, J.-L., MAIXNER, W., DUBNER, R., BUSHNELL, M. C., KENSHALO Jr, D. R., DUNCAN, G. H., THOMAS, D. A., BATES, R. The medullary dorsal horn: a target for the expression of opiate effects on the perceived intensity of noxious heat. *J. Neurosci.*, v. 6, p. 3086-93, 1986.

PALLASCH, T. J., GILL, C. J. Naloxone-associated morbidity and mortality. *Oral Surg.*, v. 52, p. 602-3, 1981.

PESSOA, M. G., COELHO, M. E. P. Farmacoterapia da motilidade do trato gastrointestinal superior. Antifiséticos. Anti-inflamatórios em gastroenterologia. Drogas usadas em afecções do pâncreas. In: SILVA, P. *Farmacologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1998. cap. 95, p. 899-906.

POCOCK, S. J. The size of a clinical trial. In: \_\_\_\_ *Clinical trials: a practical approach*. New York: John Wiley & Sons, 1983. chap. 12, p. 123-41.

RAWAL, N., SCHÖTT, U., DAHLSTRÖM, B., INTURRISI, C. E., TANDON, B., SJÖSTRAND, U., WENNHAGER, M. Influence of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression following epidural morphine. *Anesthesiology*, v. 64, p. 194-201, 1986.

REIZ, S., WESTBERG, M. Side-effects of epidural morphine. *Lancet*, v. ii, p. 203-4, 1980.

RICHARDSON, B. P., ENGEL, G., DONATSCH, P., STADLER, P. A. Identification of serotonin M-receptor subtypes and their specific blockade by a new class of drugs. *Nature*, v. 316, p. 126-31, 1985.

ROCHA E SILVA M. *Fundamentos da farmacologia e suas aplicações à terapêutica*. 2. ed. São Paulo: Edart, 1968. v.1, p.10.

ROSEN, M. A., HUGHES, S. C., SHNIDER, S. M., ABBOUD, T. K., NORTON, M., DAILEY, P. A., CURTIS, J. D. Epidural morphine for the relief of postoperative pain after cesarean delivery. *Anesth. Analg.*, v. 62, p. 666-72, 1983.

SAMII, K., FERET, J., HARARI, A., VIARS, P. Selective spinal analgesia. *Lancet*, v. i, p. 1142, 1979.

SANDERS-BRUSH, E., MAYER, S. E. 5-hydroxytryptamine (serotonin): receptor agonists and antagonists. In: HARDMAN, J. G., LIMBIRD L. E. (Eds.) *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2001. chap. 11, p. 269-90.

- SCOTT, P. V., FISCHER, H. B. J. Spinal opiate analgesia and facial pruritus: a neural theory. *Postgrad. Med. J.*, v. 58, p. 531-5, 1982.
- SEEMAN, P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse*, v. 1, p. 133-52, 1987.
- STIENSTRA, R., SAMHAN, Y. M., EL-MOFTY, M., De BONT, L. E. A., BOVILL, J. G. Double-blind comparison of alizapride, droperidol and ondansetron in the treatment of post-operative nausea. *Eur. J. Anaesthesiol.*, v. 14, p. 290-4, 1997.
- SZELENYI, I., HEROLD, H., GÖTHERT, M. Emesis induced in domestic pigs: a new experimental tool for detection of antiemetic drugs and for evaluation of emetogenic potential of new anticancer agents. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, v. 32, p. 109-16, 1994.
- THOMAS, D. A., HAMMOND, D. L. Microinjection of morphine into the rat medullary dorsal horn produces a dose-dependent increase in facial scratching. *Brain Res.*, v. 695, p. 267-70, 1995.
- THOMAS, D. A., WILLIAMS, G. M., IWATA, K., KENSHALO Jr, D. R., DUBNER, R. Effects of central administration of opioids on facial scratching in monkeys. *Brain Res.*, v. 585, p. 315-7, 1992.

THOMAS, D. A., WILLIAMS, G. M., IWATA, K., KENSHALO Jr, D. R.,  
DUBNER, R. Multiple effects of morphine on facial scratching in  
monkeys. *Anesth. Analg.*, v. 77, p. 933-5, 1993a.

THOMAS, D. A., WILLIAMS, G. M., IWATA, K., KENSHALO Jr, D. R.,  
DUBNER, R. The medulary dorsal horn. A site of action of  
morphine in producing facial scratching in monkeys.  
*Anesthesiology*, v. 79, p. 548-54, 1993b.

VANACKER, B., VAN AKEN, H. Alizapride in the prevention of  
postoperative vomiting. A double-blind comparison. *Acta  
Anaesthesiol. Belg.*, v. 39, p. 247-50, 1988.

WANG, J. J., HO, S. T., TZENG, J. I. Comparison of intravenous  
nalbuphine infusion versus naloxone in the prevention of epidural  
morphine-related side effects. *Reg. Anesth. Pain Med.*, v. 23, p.  
479-84, 1998.

WANG, J. K. Analgesic effect of intrathecally administered morphine.  
*Reg. Anesth.*, v. 2, p. 3, 1977.

WANG, J. K., NAUSS, L. A., THOMAS, J. E. Pain relief by intrathecally  
applied morphine in man. *Anesthesiology*, v. 50, p. 149-51, 1979.

WEDDEL, S. J., RITTER, R. R. Serum levels following epidural administration of morphine and correlation with relief of postsurgical pain. *Anesthesiology*, v. 54, p. 210-4, 1981.

WILDER-SMITH, C. H., WILDER-SMITH, O. H. G., FARSCHTSCHIAN, M., NAJI, P. Epidural droperidol reduces the side effects and duration of analgesia of epidural sufentanil. *Anesth. Analg.*, v. 79, p. 98-104, 1994.

WOOLF, C.J. Intrathecal high dose morphine produces hyperalgesia in the rat. *Brain Res.*, v. 209, p. 491-5, 1981.

YAKSH, T. L. Spinal opiate analgesia: characteristics and principles of action. *Pain*, v. 11, p. 293-346, 1981.

YAKSH, T. L., HARTY, G. J. Pharmacology of the allodynia in rats evoked by high dose intrathecal morphine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 244, p. 501-7, 1988.

YAKSH, T. L., RUDY, T. A. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science*, v. 192, p. 1357-8, 1976.

## ANEXO

### TERMO DE CONSENTIMENTO

A abaixo-assinada, \_\_\_\_\_, de agora em diante chamada **paciente**, com cirurgia prevista para a data de \_\_\_\_\_, e para a qual está indicada a técnica da raquianestesia, após devidamente esclarecida das vantagens e desvantagens da técnica proposta, declara que:

- aceita a utilização da técnica proposta e a adição de morfina ao anestésico utilizado;
- concorda em ser incluída no projeto de pesquisa que visa ao estudo da ação de drogas sobre o prurido provocado pela morfina;
- está ciente de que poderá ser utilizada substância sabidamente sem eficácia no combate ao prurido;
- está esclarecida de que, se o tratamento inicial tentado for insatisfatório, haverá nova tentativa de tratamento, se for vontade da paciente.

Fica claro que essa permissão é dada contra a garantia de que, em hipótese alguma, o nome da paciente será divulgado, ou que serão divulgados dados que possam levar à sua identificação. Fica também claro que essa permissão poderá ser cassada a qualquer momento, se assim for desejo da paciente, e que a administração de qualquer tratamento só será feita após concordância da paciente.

Pelotas, de \_\_\_\_\_ de 200\_\_

---

## RESUMO

**HORTA, M. L.** – Efeito da alizaprida intravenosa sobre o prurido provocado pela morfina administrada por via subaracnóidea. Botucatu, 2002, 71 p. Tese (Doutorado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP

Vários antieméticos têm sido utilizados contra o prurido provocado pela morfina, utilizada por via peridural ou por via subaracnóidea. As diferenças de perfil farmacodinâmico entre as diversas drogas do grupo das benzamidas substituídas motivaram o estudo da alizaprida, embora a metoclopramida já se houvesse mostrado inativa com relação a esse aspecto. Em estudo duplo-cego, foram estudadas 84 mulheres submetidas a cesariana sob anestesia subaracnóidea (100 mg de lidocaína pesada a 5% e 0,2 mg de morfina), distribuídas aleatoriamente em dois grupos de 42 pacientes. Logo após o nascimento da criança, eram injetados, por via intravenosa, 50 mg de alizaprida (Grupo Alizaprida), ou 10 mg de metoclopramida (Grupo Controle). No período pós-operatório, as pacientes foram avaliadas com relação ao prurido (ausente, leve, moderado ou intenso) ou a outros efeitos adversos. Para as comparações entre porcentagens, foi utilizado o teste do Qui-quadrado, com a correção de Yates no caso de tabelas 2 x 2. Para as comparações entre médias, foi utilizada a análise de variância. Os valores foram considerados significativos quando  $P < 0,05$ . A alizaprida, usada na dose de 50 mg por via intravenosa, produziu uma redução na intensidade do prurido ( $P < 0,05$ ), sem alteração da incidência de outros possíveis efeitos colaterais avaliados (hipotensão, sonolência, etc.).

**PALAVRAS-CHAVE:** Anestesia subaracnóidea, Alizaprida; Opióides; Complicações; Prurido

## ABSTRACT

**HORTA, M. L.** – The effect of intravenous alizapride on spinal morphine-induced pruritus. Botucatu, 2002, 71 p. Tese (Doutorado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP

Several antiemetic drugs have been shown to be effective against epidural or spinal morphine-induced pruritus. The pharmacodynamic differences among the drugs in the substituted benzamide group motivated the study of alizapride, though metoclopramide has already been shown not to alter this side effect. In a double-blind study, 84 women submitted to cesarean under spinal anesthesia (100 mg of 5% hyperbaric lidocaine plus 0,2 mg of morphine) were randomly divided into two groups of 42 patients. Just after birth, they were injected intravenously either 50 mg of alizapride (Alizapride group) or 10 mg of metoclopramide (Control group). In the postoperative period, they were assessed as for pruritus (absent, mild, moderate or severe) or any other side-effects. Percentages were compared using the chi-square test, with Yates correction in the case of 2 x 2 tables. Means were compared using the analysis of variance. Values were considered as significant when  $p < .05$ . Alizapride, in the conditions it was used, reduced severity of pruritus ( $p < .05$ ) without altering the incidence of any other assessed side effects (hypotension, somnolence, etc.).

**KEY WORDS:** Spinal block; Alizapride; Opioids; Complications; Pruritus