

TRATAMENTO DO PRURIDO APÓS ADMINISTRAÇÃO DE MORFINA EM RAQUIANESTESIA

Allana Dzieciol Martins¹, Isabela Fernandes Cracco¹, Isadora Hensel Schila¹, Luiz Henrique Andriolli Della tonia ¹, Oscar Lazzarin Alonso², Rafael Teruel Berto ³.

¹ Acadêmico do Curso de Medicina, Centro Universitário de Maringá- UNICESUMAR.

² Médico Anestesiologista no Hospital Santa Rita de Maringá.

³ Médico residente em Anestesiologia pelo hospital Santa Rita de Maringá.

RESUMO

O prurido é um efeito colateral bastante comum dos opióides, principalmente quando administrados por via subaracnóidea. A prevenção e o tratamento são desafios até os dias atuais, pois em inúmeros procedimentos, o uso do bloqueio de neuroeixo associado ao uso de opióide é indicado para prevenir dor pós-operatória. Algumas classes de fármacos com diferentes alvos terapêuticos foram e ainda continuam sendo testados para controlar o prurido sem perder a analgesia adequada para o paciente. O objetivo é descrever os recursos terapêuticos de prevenção e tratamento do prurido provocado pela morfina em raquianestesia, por meio da revisão bibliográfica. Apesar de todo arsenal disponível, o que deve ser levado em consideração é que existe fármacos que podem amenizar o efeito colateral, sem perder a qualidade da analgesia. Dessa forma, ainda não existe um consenso sobre o tratamento do prurido resultante da administração de morfina em raquianestesia.

PALAVRAS- CHAVE: Anestesia; Efeitos colaterais; Opióides.

1 INTRODUÇÃO

O controle da dor aguda no âmbito das situações peri operatórias é obtido através de analgesia multimodal, isso significa que é feita a administração de duas ou mais drogas com diferentes mecanismos de ação para a obtenção de analgesia (MILLER,2012).

Os efeitos colaterais considerados como clássicos da administração de opióides são: náuseas, vômitos, retenção urinária e depressão respiratória . No entanto, o efeito colateral mais comum quando administrados por raquianestesia é a manifestação de prurido. Sendo as regiões mais comuns a face, pescoço e tórax superior (RAFFAELI, W et al.,2006).

As opções farmacológicas para o tratamento do prurido provenientes da administração de opióides no neuroeixo são: antagonistas do receptor 5-HT3 (serotonina), antagonistas dos receptores opióides, agonista-antagonistas mistos dos receptores opióides, antagonistas dos receptores D2 da dopamina, anti-histamínicos, propofol, gabapentina e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (KOLM, A et al.,2006).

O objetivo é descrever os recursos terapêuticos de prevenção e tratamento do prurido provocado pela morfina em raquianestesia.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 MÉTODO DE BUSCA

Para execução dessa revisão bibliográfica foram utilizados artigos da base de dados *Scielo*, *PubMed*, *UpToDate* que continham as palavras- chave: *prurido*, *morfina* e *raquianestesia*. Aqueles mais relevantes e convenientes com o objetivo do trabalho foram utilizados como base para desenvolvimento da narrativa e escrever este trabalho.

3 RESULTADO E DISCUSSÕES

O termo opióide refere-se a todos os compostos derivados do Ópio retirado do suco da papoula (*Papaver somniferum*). Os opiáceos incluem os derivados naturais como a morfina, assim como muitas drogas semissintéticas. A primeira referência ao ópio é encontrada nos escritos de Teofrasto, no século III a.C. Entretanto, a morfina só começou a ser empregada na anestesia por volta de 1960, quando ela foi utilizada de forma endovenosa para permitir que o paciente tolerasse o tubo traqueal sem reflexo de tosse e com desconforto mínimo.

A partir disso, iniciou-se com o tempo a “curiosidade” para empregá-la de outras formas além da habitual (endovenosa). A identificação dos receptores opiáceos, de seus ligantes endógenos e a demonstração do potente efeito analgésico da morfina na substância cinzenta peri-aquedutal foram passos fundamentais para o entendimento da farmacologia desse grupo de analgésicos. Porém, foi só em 1973 que Pert e Snider identificaram no corno posterior da medula os receptores opióides e, alguns anos mais tarde, Wang descreveu o uso intratecal/raquianestesia de morfina para controle da dor.

A Morfina é considerada um opióide natural da classe dos fenantrenos, tendo característica físico-química de uma base fraca. Apresenta tempo de concentração plasmática dependente de via de administração, sendo a difusão pela barreira hematoencefálica uma via lenta.

Devido a essas características a Morfina apresenta um início de ação tardio, maior duração no bloqueio da via de nocicepção e uma incidência superior de alguns efeitos colaterais, sendo que o prurido surge tipicamente após 3-7 horas da injeção de morfina.

A morfina age nos receptores opióides, que diferem entre si nas propriedades farmacológicas, em sua característica de distribuição pelo sistema nervoso central e periférico, além disso, variando também em sua afinidade com os peptídeos opióides. Os agonistas dos receptores de opióides são conhecidos por modular a transmissão sináptica através de efeitos pré e pós-sinápticos no sistema nervoso central.

O receptor μ tem a morfina como padrão de ligante exógeno, e apresenta atuação de agonista desse receptor. Foi identificado dois subtipos, o $\mu 1$ e o $\mu 2$. Quando estimulados, o $\mu 1$ produz analgesia e seus ligantes endógenos são a metionina, leucina e encefalinas. O subtipo $\mu 2$ não possui (aparentemente) ligantes endógenos, sendo responsável por depressão respiratória, bradicardia, dependência física, euforia e obstipação intestinal.

A ligação ao receptor dos opióides atua como agonista. Seu mecanismo molecular de analgesia ocorre pela ligação ao receptor da proteína G, a partir desta ligação acontece a inibição da ação da adenilciclase, diminuindo a síntese de AMP cíclico intracelular, e com isso leva ao aumento a condutância de íon potássio para dentro da célula. Essa alteração no balanço iônico da célula que leva a inativação dos canais de cálcio controlados por voltagem.

O corno dorsal da medula espinal é o local onde ocorre a ação analgésica dos agonistas receptores de opióides. Estímulos aferentes convergem no corno dorsal, onde ocorrem as principais sinapses do primeiro e segundo neurônio até o trato espinotalâmico. Os agonistas dos receptores opióides ajudam a suprimir a entrada da percepção dolorosa na via nociceptiva aferente nos sítios de origem da dor por meio da modulação da liberação de peptídeos.

A morfina produz analgesia por se ligar aos receptores opióides nas laminae II e IV do corno dorsal da medula espinal e à substância gelatinosa de Rolando, diminuindo dessa maneira a liberação de neurotransmissores excitatórios da via da dor, sendo eles: acetilcolina, dopamina, noradrenalina, adrenalina e substância P.

Desse modo, a raquianestesia está entre as técnicas mais comumente usadas uma vez que ela bloqueia a percepção dolorosa de ascender na via nociceptiva. Ela pode ser feita com uma única dose de anestésico local ou associada aos opióides, proporcionando uma excelente fase operatória e uma adequada analgesia pós-operatória.

Os opióides administrados por via intratecal parecem modular seletivamente as fibras A e C. Eles ligam-se também a receptores específicos denominados μ , delta e kappa, modificam a recepção, transdução e transmissão do sinal nociceptivo. A farmacocinética dos opióides na medula espinal depende de um movimento de transferência do opióide dentro do líquido cerebroaquidiano (LCR) em sentido cefálico, sendo determinada pela propriedade físico-química dos opióides e pela dinâmica do LCR. Esse representa um compartimento que passa a apresentar gradientes cefalocaudais, principalmente após administração lombar. O movimento cefálico dos opióides no liquor é resultado do fluxo de massa da droga no sentido caudal-cefálico, das alterações da pressão dentro do tórax como resultado da respiração, facilitando o fluxo cefálico do LCR, da expansão e do relaxamento do cérebro, que ocorrem como resultado do ciclo cardíaco. Esses mecanismos ajudam a criar um movimento de transferência do opióide dentro do LCR em sentido cefálico.

O líquido cefalorraquidiano (LCR) é formado principalmente no plexo coróide dos ventrículos cerebrais. Cerca de 500 ml de liquor podem ser secretados em 24 horas, sendo absorvido nas vilosidades aracnóideas, pelos vasos linfáticos perineurais e veias do parênquima cerebrospinal.

A combinação de doses baixas de anestésicos locais e baixas doses de opióides tem se mostrado superior à utilização dos anestésicos locais isoladamente. A morfina é a droga mais utilizada no mundo para essa associação.

O espaço subaracnóideo pode ser abordado por duas vias: a mediana e a paramediana. Para a realização da punção, independente da via, o paciente pode ser posicionado em decúbito lateral ou sentado, cuja escolha depende da indicação e da conduta pessoal do anestesiológico. Pela via mediana a agulha quando inserida deve atravessar a pele, tecido subcutâneo, ligamento supraespinhoso, ligamento interespinhoso, ligamento amarelo, espaço peridural, dura-máter e membrana subaracnóidea. Pela via paramediana ou lateral a agulha atravessa a pele, o tecido subcutâneo, a musculatura paravertebral, o ligamento amarelo, a dura-máter e a membrana subaracnóidea. Ao perfurar a dura-máter pode-se sentir um clique. Após essa etapa o mandril deve ser retirado e então aguardar o gotejamento do LCR. A punção de maneira segura deve ser feita nos espaços L3-L4 e L4-L5.

A raquianestesia é considerada uma técnica muito explorada por sua simplicidade, baixo custo, baixa toxicidade e elevada eficácia e por isso o seu uso aumentou consideravelmente nos últimos anos. Contudo, alguns efeitos colaterais têm limitado o seu uso, sendo que os mais frequentes são o prurido, a náusea, o vômito e a retenção urinária. Esses efeitos indesejáveis, embora de pouca morbidade, proporcionam desconforto aos pacientes e podem prolongar o período de internação.

O mecanismo responsável pelo seu desenvolvimento não está plenamente esclarecido, entretanto acredita-se que a dor e o prurido são transmitidos pela mesma população de neurônios sensitivos, nomeadamente fibras nervosas desmielinizadas (fibras tipo C). O mecanismo central do prurido induzido por opióides via intratecal ou peridural está provavelmente relacionado com a ascensão cefálica do opióide no LCR e subsequente interação com o corno dorsal medular e núcleo espinal do trigêmeo onde estão presentes receptores opióides. Isto explica a afecção pruriginosa predominante nas áreas faciais inervadas pelo nervo trigêmeo, particularmente na divisão oftálmica.

Os receptores opióides μ em neurônios espinais e tronco cerebral, assim como receptores serotoninérgicos também estão envolvidos no mecanismo de prurido. Os receptores seriam a via dominante na mediação deste fenômeno. Apesar dos opióides poderem promover a liberação de histamina pelos mastócitos ao ativarem o receptor H1 nas fibras tipo C específicas, é pouco provável que seja este o processo por detrás do prurido em doentes submetidos a morfina raquidiana. O papel da histamina na patogênese deste tipo de prurido é muito pequeno, já que opióides administrados por via

intratecal ou peridural não provocam liberação de histamina.

A serotonina atuando via receptor 5-HT₃ está também implicada no desenvolvimento de prurido associado a opióides neuroaxiais. A morfina pode ativar os receptores 5-HT₃ por meio de um mecanismo independente dos receptores opióides. Logo, é possível a irritação direta dos receptores de serotonina no corno dorsal da medula por injeção subaracnóidea de morfina.

A qualidade da analgesia e a incidência dos efeitos colaterais podem variar de acordo com a dose de morfina intratecal usada. Dentre os efeitos colaterais, somente prurido teve incidência significativamente maior quando aumentada a dose. Uma incidência de 70% das pacientes elegeram a dor como o principal causador de desconforto, seguida de dificuldade miccional (15%) e prurido (12%) usando uma dose de 50 mcg intratecal. Em outro grupo, usando a dose de 100 mcg, o principal causador de desconforto também foi dor, sendo a queixa de 38% das pacientes, seguida de prurido (32%) e dificuldade miccional (16%).

As drogas hidrofílicas, entre elas a morfina, apresentam maior latência, menor potência, maior tempo de ação e maior incidência de efeitos colaterais tardios. Apresentam ainda maior difusão rostral, levando conseqüentemente a maior possibilidade de depressão respiratória. Por apresentar essas características físico-químicas esse opióide hidrofílico, tem um início de ação lento cerca de 30 -60 minutos para analgesia pós operatória prolongada.

Atualmente não existe um consenso quanto a dose correta e segura da morfina por via subaracnóidea, não sendo bem estabelecida para os diversos tipos de cirurgias. É de concordância entre os especialistas que doses de morfina sem conservantes na faixa de 100-200 mcg oferecem uma prolongada analgesia mediada pela medula espinhal por até 24 horas, sendo amplamente utilizada para procedimentos que envolvem regiões de abdome inferior e extremidades inferiores. Em doses de 300-500 mcg a ocorrência de efeitos colaterais aumenta significativamente e se manifestam como náusea, vômito, retenção urinária e prurido. A posologia recomendada pela via intratecal é de 0,1 a 0,4 mg com a dose máxima de 10ug/kg, com início de ação após 30 minutos e duração de 6 – 24 horas.

Após a administração da anestesia as manifestações clínicas iniciais do bloqueio subaracnóideo são observados em poucos minutos nos membros inferiores manifestando-se como formigamento, sensação de aquecimento, seguidos de perda da sensibilidade nociceptiva e da sensação tátil e, por fim, a instalação do bloqueio motor.

A analgesia pós-operatória possibilita uma recuperação mais rápida do paciente e proporciona um maior grau de satisfação dos pacientes, além disso, reduz o tempo de internação. Por esse motivo, entende-se a importância de uma criteriosa avaliação da dor de forma sistemática e proporcionar analgesia multimodal melhorando os resultados cirúrgicos, reduz a morbidade e diminui o tempo de internação.

3.1 PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO PRURIDO

O prurido é de difícil tratamento e se apresenta refratário às terapias antipruríticas convencionais. Dessa forma, ainda não existe um consenso sobre o tratamento do prurido resultante da administração de morfina em raquianestesia.

A liberação de histamina não é a origem do prurido, isso se deve ao fato de que os opiáceos não liberam a histamina que produziria o prurido. Estudos experimentais em macacos sugerem que o prurido intratecal induzida pela morfina é mediado pelo receptor μ .

O prurido facial pode não ser necessariamente uma manifestação de ação direta de opióides no nível do núcleo trigeminal, mas sim, pode refletir a transmissão neural desencadeada por opióides em um local distante. O motivo pelo qual a face é acometida

com prurido mesmo após a administração de opiáceos na coluna não é completamente esclarecido.

Acreditando que a prevenção é melhor do que a cura, os autores Kumar e Singh recomendam o uso de doses analgésicas mínimas de opióides, bem como a administração de opióides neuroaxiais em combinação com um anestésico local, de modo a oferecer uma analgesia satisfatória com uma menor incidência de prurido.

Os agonistas totais como a nalbufina, atuam nos receptores opióides κ e é antagonista parcial do μ . Por isso, é interessante a coadministração com a morfina, que preserva as propriedades analgésicas desta e simultaneamente inibe a sua ação nos receptores μ e nos respectivos efeitos colaterais indesejáveis.

Outra opção seria o uso dos antagonistas puros dos opióides, como a naloxona, que atua sobre os receptores opióides μ , tendo sido um dos mais consistentes na atenuação do prurido. No entanto, pode apresentar o efeito indesejado de reverter ou reduzir a analgesia, por isso não são considerados ideais agentes terapêuticos. Recomenda-se uma dose EV de 0.251 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ que parece ser a mais eficaz sem afetar a analgesia.

Os antagonistas dos receptores 5-HT₃ como o ondansetron, têm sido usados para a prevenção da náusea e vômitos no pós-operatório, embora existam indícios que também tem um efeito antiprurítico.

O ondansetron é um fármaco que além da sua ligação com o receptor da serotonina, pode também estabelecer ligação com os receptores opióides μ como antagonista, por esse motivos o autor Szarvas afirma que o ondansetron aparenta ser um dos agentes antipruríticos mais promissores, uma vez que, além de apresentar efeitos colaterais mínimos também não afeta a qualidade da analgesia e ainda previne e trata náuseas e vômitos.

O droperidol é antagonista potente do receptor D₂ da dopamina e, quando administrado na forma endovenosa, apresenta também atividade junto dos receptores adrenérgicos α -1 e α -2, serotoninérgicos 5-HT₂, histaminérgicos H-1 e receptores opióides μ . Um exemplo seria a metoclopramida – um antagonista do receptor D₂ que tem-se revelado ineficaz para este efeito.

A proposta de uso de anti-histamínicos, antagonistas dos receptores H₁, têm pouco ou nenhum efeito no prurido induzido por opióides neuroaxiais. Neste tipo de prurido não ocorre liberação de histamina. Fármacos como a difenidramina, são utilizados por serem mais comuns, contudo é provável que sejam menos eficazes dos usados para tratar o prurido. Sua atuação se dá por oferecem algum conforto por meio da sedação, facilitando o sono mas não propriamente na prevenção e tratamento do prurido.

Os AINES tem seu papel no alívio da dor no pós-operatório bem estabelecido pela literatura, inibem as ciclooxigenases e a formação de prostaglandinas, apresentando-se como possível terapia profilática para o prurido. Tanto a administração EV de tenoxicam como a administração de diclofenaco por via retal se mostraram eficazes. De forma complementar atua reduzindo a necessidade de analgesia pós-operatória.

O propofol pode ser uma opção, uma vez que quando administrado provoca uma inibição da transmissão no corno dorsal medular, exercendo a sua ação antiprurítica através desta inibição. Ele foi considerado um tratamento eficiente para o prurido induzido pela morfina epidural ou raquidiana após cirurgia ginecológica e ortopédica. Doses sub-hipnóticas de propofol administradas em infusão contínua protegem de modo significativo contra o prurido associado ao uso de morfina por via raquidiana. Ainda são capazes de, mesmo que discretamente, atenuar náuseas e vômitos pós-operatórios.

A gabapentina é um anticonvulsivante análogo estrutural do ácido γ -amino butírico, sua administração pré-operatória previne o prurido induzido pela morfina intratecal em pacientes submetidos a cirurgias de membros inferiores com anestesia raquidiana. Sua atuação antiprurítica multimodal, que inclui redução da percepção do prurido a nível

central, ação moduladora na liberação de neurotransmissores diminuindo a excitabilidade dos neurônios espinais e supraespinais durante a transmissão, e a inibição espinal e supraspinal dos circuitos serotoninérgicos.

4 CONCLUSÃO

Com o passar das décadas a morfina utilizada por via subaracnóidea se tornou um procedimento habitual para os anestesiológicos, com o intuito de aliviar a dor pós operatória. Entretanto, seu uso no bloqueio de neuroeixo está relacionado a alguns efeitos colaterais, entre eles, prurido. Mesmo após anos de estudo, não existe um consenso em relação a dose correta de morfina que deve ser utilizada para atingir uma analgesia satisfatória, com o mínimo de efeitos colaterais. Na maioria dos estudos em que revisam o tratamento farmacológico do prurido provocado pela morfina subaracnóidea, concluíram que o droperidol era mais eficaz que qualquer outro fármaco, exceto os antagonistas da morfina.

Com droperidol na dose 2,5 mg, conseguiu reduzir a incidência de prurido após a utilização de opióide por via subaracnóidea. Doses maiores ou iguais a 5 mg não aumentaram a efetividade no tratamento desta complicação e a baixa incidência de sedação não comprovou ser este o mecanismo pelo qual o droperidol inibe o prurido.

A eficácia do ondansetron são contraditórias. Alguns trabalhos relatam a eficácia do ondansetron para tratar ou prevenir prurido. Também foi sugerido que o ondansetron reduz a gravidade do prurido sem reduzir sua incidência. Apesar de todo arsenal disponível, o que deve ser levado em consideração é que existem fármacos que podem amenizar o efeito colateral, sem perder a qualidade da analgesia. Desta forma, nos dias atuais, é inaceitável que nenhuma prevenção ou tratamento seja realizada a fim de diminuir os efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

AMARAL, José Luiz Gomes do; MALBOUISSON, Luiz Marcelo Sá. **Protocolos em anestesia/Departamento de anestesia e reanimação de Bictre; revisão científica**. 11. ed. Barueri: Manoel, 2009. Consultoria farmacológica Valter Garcia Santos. Tradução Marcos Ikeda.

Anesthesia & Analgesia, [s.l.], v. 91, n. 1, p.172-175, jul. 2000. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/0000539-200007000-00032>.

BARASH, Paul et al. **Barash P. Clinical Anesthesia**. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, 2013.

BRIÃO, Fabio Ferreira da Cunha et al. Comparison of droperidol and ondansetron prophylactic effect on subarachnoid morphine-induced pruritus. **Brazilian Journal Of Anesthesiology (english Edition)**, [s.l.], v. 65, n. 4, p.244-248, jul. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjane.2013.11.005>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0104001414001444?via%3Dihub>>. Acesso em: 04 dez. 2016.

CANGIANI, Luiz M. **Tratado de anesthesiologia SAESP**. 7. ed. São Paulo: Sociedade de Anesthesiologia do Estado de São Paulo, 2011.

CAVALCANTI, Ismar Lima; CANTINHO, Fernando Antônio de Freitas; ASSAD, Alexandra (Ed.). **Medicina Perioperatória**. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2006.

CARVALHO, Francisco Amaral Egydio de; TENÓRIO, Sérgio B.. Estudo comparativo entre doses de morfina intratecal para analgesia após cesariana. **Brazilian Journal Of Anesthesiology**, [s.l.], v. 63, n. 6, p.492-499, nov. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2013.01.001>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034709413000330?via%3Dihub>>. Acesso em: 03 dez. 2016.

CHANEY, Mark A.. Side effects of intrathecal and epidural opioids. **Canadian Journal Of Anaesthesia**, [s.l.], v. 42, n. 10, p.891-903, out. 1995. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf03011037>.

CHARULUXANANAN, Somrat et al. Nalbuphine Versus Ondansetron for Prevention of Intrathecal Morphine-Induced Pruritus After Cesarean Delivery. **Anesthesia & Analgesia**, [s.l.], p.1789-1793, jun. 2003. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000066015.21364.7d>.

CHEN, Mao-kai et al. Dose-dependent attenuation of intravenous nalbuphine on epidural morphine-induced pruritus and analgesia after cesarean delivery. **The Kaohsiung Journal Of Medical Sciences**, [s.l.], v. 30, n. 5, p.248-253, maio 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kjms.2014.01.001>.

GANESH, Arjunan; MAXWELL, Lynne G. Pathophysiology and Management of Opioid-Induced Pruritus. **Drugs**, [s.l.], v. 67, n. 16, p.2323-2333, 2007. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200767160-00003>.

FINN, Kjellberg; MR, Tramèr. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. **European Journal Of Anaesthesiology**, Geneva, p.246-257, jun. 2001.

FINN, Kjellberg; MR, Tramèr. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. **European Journal Of Anaesthesiology**, Geneva, p.346-357, jun. 2001.

GEORGE, Ronald B.; ALLEN, Terrence K.; HABIB, Ashraf S.. Serotonin Receptor Antagonists for the Prevention and Treatment of Pruritus, Nausea, and Vomiting in Women Undergoing Cesarean Delivery with Intrathecal Morphine: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Anesthesia & Analgesia**, [s.l.], v. 109, n. 1, p.174-182, jul. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e3181a45a6b>.

GULHAS, Nurcin et al. Lornoxicam and ondansetron for the prevention of intrathecal fentanyl-induced pruritus. **Journal Of Anesthesia**, [s.l.], v. 21, n. 2, p.159-163, 30 maio 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-007-0503-4>.

HORTA, M.I. et al. Study of the prophylactic effect of droperidol, alizapride, propofol and promethazine on spinal morphine-induced pruritus. **British Journal Of Anaesthesia**, [s.l.], v. 96, n. 6, p.796-800, jun. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/ael072>.

IATROU, Christos A. et al. Prophylactic Intravenous Ondansetron and Dolasetron in Intrathecal Morphine-Induced Pruritus: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. **Anesthesia & Analgesia**, [s.l.], v. 101, n. 5, p.1516-1520, nov. 2005. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000181338.35454.6a>.

IMBELLONI, Luiz Eduardo. **Raquianestesia**. Rio de Janeiro: Colina, 2013.

JITPAKDEE, Thanaporn; MANDEE, Sahatsa. Strategies for preventing side effects of systemic opioid in postoperative pediatric patients. **Pediatric Anesthesia**, [s.l.], v. 24, n. 6, p.561-568, 9 maio 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/pan.12420>.

KO, M.-c.; HUSBANDS, S. M.. Effects of Atypical μ -Opioid Receptor Agonists on Intrathecal Morphine-Induced Itch and Analgesia in Primates. **Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, [s.l.], v. 328, n. 1, p.193-200, 8 out. 2008. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET).
<http://dx.doi.org/10.1124/jpet.108.143925>.

KOLM, André et al. Profilaxia do prurido causado pela administração subaracnóidea de sufentanil: efeitos do droperidol, da nalbufina, do ondansetron e da combinação deles. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, [s.l.], v. 56, n. 1, p.28-33, fev. 2006. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1590/s0034-70942006000100004>.

KUMAR, Kamal; SINGH, Sudhaindu. Neuraxial opioid-induced pruritus: An update. **Journal Of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 29, n. 3, p.303-307, 2013. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-9185.117045>.

KUNG, A.t. et al. Prevention versus treatment of intrathecal morphine-induced pruritus with ondansetron. **International Journal Of Obstetric Anesthesia**, [s.l.], v. 23, n. 3, p.222-226, ago. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2014.04.007>.

MC, Ko (Ed.). **Itch Mechanisms and Treatment: Frontiers in Neuroscience**. Boca Raton: Crc Press/taylor & Francis, 2014

MILLER, Ronald D.. **Bases da anestesia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Campus/ Elsevier, 2012. Tradução Denise costa Rodrigues.

MILLER, Ronald D.. **Miller's anesthesia**. 8. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.

MACKEY, David C.; WASNICK, John D.. **Morgan and Mikhail's. Clinical Anesthesiology**. 5. ed. New York: Mcgraw-hill, Lange Medical Books, 2013.

RAFFAELI, W. et al. Opioid-related side-effects after intrathecal morphine. **European Journal Of Anaesthesiology**, [s.l.], v. 23, n. 7, p.605-610, jul. 2006. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1017/s026502150600038x>.

SANTOS, Carlos Henrique Marques dos et al. Raquianestesia com morfina versus raquianestesia sem morfina associada a bloqueio do nervo pudendo: avaliação da analgesia e complicações em hemorroidectomias. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, [s.l.], v. 29, n. 1, p.46-50, mar. 2009. FapUNIFESP (SciELO).
<http://dx.doi.org/10.1590/s0101-98802009000100006>.

SHEEN, Michael J. et al. Preoperative Gabapentin Prevents Intrathecal Morphine-Induced Pruritus After Orthopedic Surgery. **Anesthesia & Analgesia**, [s.l.], v. 106, n. 6, p.1868-1872, jun. 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e3181730130>.

SIDDIK-SAYYID, Sahar M. et al. Does Ondansetron or Granisetron Prevent Subarachnoid Morphine-Induced Pruritus After Cesarean Delivery? **Anesthesia & Analgesia**, [s.l.], v. 104, n. 2, p.421-424, fev. 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000253668.10453.de>.

S, Szarvas; D, Harmon; D, Murphy. Neuraxial opioid-induced pruritus: a review. **J Clin Anesth.**, Cork, p.234-239, maio 2003.

TAMDEE, Decha et al. A Randomized Controlled Trial of Pentazocine Versus Ondansetron for the Treatment of Intrathecal Morphine-Induced Pruritus in Patients Undergoing Cesarean Delivery. **Anesthesia & Analgesia**, [s.l.], p.1606-1611, out. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e3181b72e93>.

YEH, Heui-ming et al. Prophylactic Intravenous Ondansetron Reduces the Incidence of Intrathecal Morphine-Induced Pruritus in Patients Undergoing Cesarean Delivery.