LÉIA ALESSANDRA PINTO YAMADA

Avaliação de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, história de tabagismo e uso crônico de opioides como fatores de risco para náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) de pacientes oncológicos: estudo observacional prospectivo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. Hazem Adel Ashmawi

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**SÃO PAULO
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Yamada, Léia Alessandra Pinto

Avaliação de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, história de tabagismo e uso crônico de opioides como fatores de risco para náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) de pacientes oncológicos : estudo observacional prospectivo / Léia Alessandra Pinto Yamada. -- São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Anestesiologia.

Orientador: Hazem Adel Ashmawi.

Descritores: 1.Tratamento farmacológico 2.Náusea 3.Vômito 4.Neoplasias 5.Anestesia 6.Valor preditivo dos testes 7. Fatores de risco 8.Período perioperatório

USP/FM/DBD-208/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

*O período de maior ganho em
conhecimento e experiência é o
período mais difícil na vida de alguém.*

Dalai Lama

*Dedico este trabalho à minha família,
pelo apoio, amor incondicional e
compreensão em todos os momentos
desta jornada.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Hazem Adel Ashmawi**, pela oportunidade, dedicação e colaboração com o meu aprendizado científico.

À **Dra. Angela Maria Sousa**, pela oportunidade em desenvolver a tese, permitindo a coleta dos dados juntamente com a equipe do grupo de dor do ICESP.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

À Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia do Departamento de Anestesiologia da FMUSP, **Profa. Dra. Maria José Carmona**, pela consideração e confiança em mim depositada.

À **equipe do grupo de dor (CMTD) - ICESP**, pela imensa ajuda na coleta do banco de dados.

Aos **pacientes do ICESP**, que gentilmente cederam um pouco de seu tempo para a realização da minha pesquisa.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	7
3	REVISÃO DA LITERATURA	9
3.1	Definição	11
3.2	Etiologia e mecanismo	12
3.3	Fatores de risco para NVPO	15
3.4	Náuseas e vômitos na população oncológica.....	19
4	MÉTODOS	21
4.1	Ética	22
4.2	Tipo de estudo	22
4.3	Local do estudo	22
4.3.1	Período da coleta de dados.....	23
4.4	Amostra.....	23
4.4.1	Critérios de inclusão	23
4.4.2	Critérios de exclusão	24
4.5	Registros dos dados.....	24
4.6	Reduções de viés	24
4.7	Fatores preditivos estudados	24
4.8	Análise estatística.....	25
5	RESULTADOS	27
6	DISCUSSÃO.....	34
7	CONCLUSÕES	44
8	ANEXO	46
9	REFERÊNCIAS	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT ₃	-	Receptores serotoninérgicos tipo 3
AIC	-	<i>Akaike Information Criterion</i>
ASA	-	Sociedade Americana de Anestesia
CMTD	-	Centro Multidisciplinar de Tratamento da Dor
CO	-	Monóxido de carbono
CV	-	Centro do vômito
CYP	-	Citocromo P450
D ₂	-	receptor dopaminérgico tipo 2
H ₁	-	receptor histamínico tipo 1
IC	-	Intervalo de confiança
ICESP	-	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IMC	-	Índice de massa Corporal
INCA	-	Instituto Nacional de Controle do Câncer
M ₁	-	receptor muscarínico tipo 1
NK-1	-	receptor de neurocinina tipo 1
NTS	-	Núcleo do trato solitário
NV	-	Náuseas e vômitos
NVIQ	-	Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia
NVPO	-	Náuseas e vômitos no pós-operatório
OR	-	<i>Odds ratio</i>
PO	-	Pós-operatório
QT	-	Quimioterapia
RPUBS	-	http://rpubs.com/gabrielmng/Leia2017b .
RR	-	Risco relativo
SAMBA	-	Sociedade de Anestesia Ambulatorial
SO	-	Sala de operação
SRA	-	Sala de recuperação anestésica
TCLE	-	Termo de consentimento livre e esclarecido

USP - Universidade de São Paulo
UTI - Unidade de terapia intensiva
ZGQ - Zona de gatilho quimiorreceptor

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tipo de procedimento cirúrgico e probabilidade correspondente de NVPO	29
Tabela 2 - Comparação das características pré-operatórias de pacientes com e sem NVPO	30
Tabela 3 - Fatores de risco de acordo com a técnica anestésica correspondente de NVPO	31
Tabela 4 - Seleção de um novo modelo de regressão logística múltipla de preditor de NVPO.....	33

RESUMO

Yamada LAP. *Avaliação de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, história de tabagismo e uso crônico de opioides como fatores de risco para náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) de pacientes oncológicos: estudo observacional prospectivo [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2018.

Introdução: Náuseas e vômitos pós-operatórios são queixas importantes no período pós-operatório e seu controle adequado em pacientes oncológicos ainda é um desafio. Na avaliação de fatores de risco relacionados à NVPO é importante melhorar a estratificação dos pacientes a serem submetidos à anestesia e cirurgia, de maneira a propor intervenções que diminuam a NVPO. Neste estudo avaliou-se as variáveis náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ), o uso crônico de opioides prévio à cirurgia, a história detalhada de tabagismo e o processo de cessação do tabagismo no período anterior à cirurgia em pacientes oncológicos. **Métodos:** Foi realizado um estudo observacional, prospectivo de 1829 pacientes oncológicos submetidos à cirurgia oncológicas de médio e grande porte entre maio de 2014 e novembro de 2015 no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Brasil. NVPO foram avaliados nas primeiras 24 horas de pós-operatório. Os dados foram obtidos por meio de entrevistas e de consulta aos prontuários. Foi realizada análise bivariada para estudar os potenciais fatores associados à NVPO. A análise de regressão logística múltipla identificou um novo modelo para previsão de NVPO através do estado de tabagismo detalhado. **Resultados:** A incidência global de NVPO foi de 30,8%. Houve correlação entre NVPO e as variáveis sexo feminino, idade, não tabagismo, NVIQ e história de cinetose. O risco de NVPO em fumantes foi de 14,1%, de 18,1% naqueles que pararam de fumar até um mês, 24,7% naqueles que pararam de fumar entre um mês e seis meses, 29,4% naqueles que pararam de fumar há mais de seis meses e 33,9% naqueles que nunca fumaram. Esta correlação gerou um novo modelo preditor para previsão de NVPO incluindo o histórico de tabagismo detalhado ao invés da variável dicotômica usada pelo modelo de Apfel, curva ROC com modelo de Apfel - AUC: 63,7% e novo modelo: 67,9%. Não foi encontrada relação entre o tipo de cirurgia e uso opioide crônico com NVPO. **Conclusão:** As variáveis sexo feminino, idade, não tabagismo, NVIQ, história prévia de cinetose foram confirmadas como fatores de risco para NVPO e um novo modelo preditor foi identificado pela associação entre NVPO e a história tabágica na população oncológica.

Descritores: tratamento farmacológico; náusea; vômito; neoplasias; anestesia; valor preditivo dos testes; fatores de risco; período perioperatório.

ABSTRACT

Yamada LAP. *Evaluation of nausea and vomiting induced by chemotherapy, history of smoking and chronic use of opioids as risk factors for postoperative nausea and vomiting (PONV) of oncological patients: observational prospective study* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Introduction: Nausea and vomiting are the main sources of discomfort in the postoperative period and their adequate control in oncological patients is still defiant. During the evaluation of PONV risk factor it is important to better stratify the patients to be submitted to anesthesia and surgery, in order to propose interventions that lead to the decrease in PONV. In this study, we evaluated chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV), chronic use of opioid prior to surgery and the detailed history of smoking and of smoking quitting in oncological patients. **Methods:** This was an observational prospective study of 1829 oncological patients submitted to surgery from May 2014 and November 2015 in the Institute of Cancer of the State of São Paulo (ICESP), Brazil. PONV was evaluated in the first 24 hours after surgery. The data was obtained by interviews and medical records consultation. Bivariate analysis was performed to study potential factors associated to PONV. Multiple logistics analysis identified a new prediction model to PONV adding detailed smoking status. **Results:** Incidence of PONV was of 30.8%. There was correlation among PONV and female sex, age, non-smoking, CINV and previous motion sickness. Risk of PONV was of 14.1% in smokers, 18.1% in individuals that quit smoking in less than a month, 24.7% in individuals that quit smoking between one and six months, 29.4% in those who quit smoking more than six months and 33.9% in individuals that never smoked. This correlation generated a new PONV prediction model, including detailed smoking status rather than the Apfel dichotomous variable of smoking (yes/no), ROC curve using Apfel’s model – AUC – 63.7% and new model – 67.9%. There was no correlation between type of surgery, chronic opioid use and PONV. **Conclusion:** Female sex, age, non-smoking, CINV, previous motion sickness was confirmed as risk factors for PONV and a new PONV prediction model was identified through the association between PONV and the detailed history of smoking and smoking quitting in the oncological population.

Descriptors: drug therapy; nausea; vomiting; neoplasms; anesthesia; predictive value of tests; risk factors; perioperative period.

1 INTRODUÇÃO

A ocorrência de náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) é uma frequente preocupação em pacientes cirúrgicos, estando entre as complicações mais comuns e menos desejáveis após a realização de cirurgias e anestесias (Watcha e White, 1992; Kovac, 2000; Apfel *et al.*, 2002; Eberhart *et al.*, 2002).

Apesar das técnicas mais modernas de anestesia que utilizam anestésicos com potencial emetogênico reduzido, NVPO ainda são manifestações rotineiras. Em pacientes a serem submetidos à procedimentos cirúrgicos sob diferentes tipos de anestesia e não tratados com antieméticos profiláticos, a incidência de NVPO fica ao redor de 30% (Gan *et al.*, 2007 e 2014). Na sala de recuperação anestésica (SRA), a incidência de NVPO é de cerca de 10% (Lerman, 1992), podendo variar de 20% a 30% durante as primeiras 24 horas após a cirurgia (Franck *et al.*, 2010) e chegando até 70% a 80% dos pacientes com alto risco para NVPO (Apfel *et al.*, 1999; Gan *et al.*, 2003; Apfel *et al.*, 2004; Chiravalle e MacCaffrey, 2005; Cotton *et al.*, 2007).

Náuseas e vômitos no pós-operatório são definidos como a ocorrência destes fenômenos nas primeiras 24 horas após a realização de um procedimento cirúrgico (Apfel *et al.*, 2002b e 2002c). São fenômenos de causa multifatorial (Palazzo e Strunin, 1984; Camu *et al.*, 1992; Watcha e

White, 1992; Scuderi *et al.*, 2000) e podem ser desencadeados pela ativação de diversos receptores periféricos e/ou centrais (Gan, 2006). Envolvem fatores de risco relacionados ao paciente, às técnicas anestésicas e aos procedimentos cirúrgicos (Palazzo e Strunin, 1984; Koivuranta *et al.*, 1997; Apfel *et al.*, 1999 e 2012). Existem fortes evidências de que as características relacionadas ao paciente e à anestesia são fatores de risco independentes para NVPO (Apfel *et al.*, 2012).

NVPO têm impacto negativo na recuperação pós-anestésica e, além do desconforto causado pela náusea e/ou vômito, podem levar a complicações como pneumonia aspirativa, deiscência de sutura, laceração esofágica, desequilíbrio hidroeletrolítico e sangramento (Palazzo e Evans, 1993; Koivuranta *et al.*, 1997; Apfel *et al.*, 1999; Macario *et al.*, 1999; Rowbotham, 2005; Gan, 2006). Há também o ônus econômico, devido à possibilidade de estadia hospitalar prolongada, maior tempo na sala de recuperação pós-anestésica e necessidade de internação após procedimentos ambulatoriais (Gold *et al.*, 1989; Gan *et al.*, 2014; Horn *et al.*, 2014; SAMBA, 2015). A sua redução pode ter um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes bem como na gerência financeira hospitalar, durante os primeiros dias de recuperação cirúrgica (Pan *et al.*, 2008).

Em função dos impactos deletérios, têm sido elaboradas diretrizes para a prevenção e o tratamento NVPO, sendo a profilaxia antiemética em pacientes com risco justificável uma das estratégias utilizadas (Apfel *et al.*, 1999; Watcha, 2000; Apfel *et al.*, 2002b; Gan *et al.*, 2003; Apfel *et al.*, 2004; Gan *et al.*, 2007; Eberhart e Morin, 2011; Gan *et al.*, 2014; SAMBA, 2015).

Para identificar os pacientes com maior risco de ocorrência de NVPO, há na literatura médica inúmeros modelos preditores publicados, que foram testados e aprovados em versões simplificadas, e que vêm sendo utilizados com frequência para orientação da administração profilática dos antieméticos (Koivuranta *et al.*, 1997; Apfel *et al.*, 1999; Weilbach *et al.*, 2006, Eberhart e Morin, 2011).

A partir da identificação dos pacientes de alto risco, há uma melhora no tratamento de NVPO com a utilização de estratégias de profilaxia multimodal (Scuderi *et al.*, 2000; Gan *et al.*, 2007; SAMBA, 2015) diminuindo consideravelmente sua ocorrência (Gan *et al.*, 2014).

A profilaxia antiemética tem muitos benefícios, mas alguns pesquisadores defendem que o seu uso indiscriminado, sem considerar os riscos ao paciente, pode ser prejudicial devido aos possíveis efeitos adversos dos fármacos envolvidos (Tramer *et al.*, 1997). Por esse motivo, é importante a avaliação do paciente, do procedimento cirúrgico e da técnica anestésica para a correta indicação da terapia antiemética profilática para NVPO (Lages *et al.*, 2005; Scuderi, 2010; Apfel *et al.*, 2012).

No contexto de pacientes oncológicos, a incidência geral de náuseas e vômitos pós-operatórios não difere da população não oncológica. No entanto, uma parcela significativa dessa população é submetida à quimioterapia, algumas vezes, previamente à cirurgia. A incidência de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) varia entre 70% e 90% a depender do esquema de quimioterápicos utilizado e dos fatores de risco intrínsecos do paciente (Habib e Itchon-Ramos, 2004; Hesketh, 2008).

Apesar do progresso alcançado pela combinação de fármacos antieméticos considerados potentes (antagonistas serotoninérgicos e corticosteroides), as náuseas e os vômitos incontroláveis ainda permanecem um grande desafio numa parcela desses indivíduos, mesmo em condições ideais de assistência (Hesketh, 2008). Alguns autores encontraram associação entre as ocorrências de NVIQ e de NVPO (Oddby-Muhrbeck *et al.*, 2013; da Silva *et al.*, 2015).

Portanto, em instituições que lidam com o perfil de pacientes cirúrgicos oncológicos, é razoável inferir que o manejo de NVPO permaneça como um grande desafio por se tratar de uma população constantemente submetida as cirurgias, ao uso de medicamentos quimioterápicos (da Silva *et al.*, 2015), ou a radioterapia (Emami *et al.*, 2015) e ao inadequado controle algico.

Na população de pacientes oncológicos é frequente a utilização de opioides, por tempo prolongado, superior a 3 meses, no período pré-operatório, caracterizando-os como usuários crônicos deste grupo farmacológico (Voscopoulos e Lema, 2010). O uso de opioides é necessário pela ocorrência de dor provocada pela neoplasia maligna, diante do avanço da doença, da invasão tecidual, ou, em função, da realização de procedimentos ou tratamentos que causam dor, a exemplo da radioterapia, quimioterapia, punções, entre outros.

O tabagismo é um fenômeno sociocultural que tem impacto na saúde. Está relacionado ao câncer, doenças cardiovasculares e doenças crônicas pulmonares, podendo gerar outros eventos danosos à saúde como catarata,

fratura de quadril, diminuição da fertilidade feminina e do estado geral de saúde (PDQ Screening and Prevention Editorial Board; 2018). Por outro lado, o tabagismo é um fator de proteção contra NVPO (Apfel *et al.*, 1998a), mas pouco se conhece como a história tabágica interfere sobre esta entidade.

Entretanto, há dúvidas em relação ao comportamento das NVPO em relação a alguns fatores comuns nos portadores de neoplasias malignas como o efeito do uso crônico de opioides no período pré-operatório e a transição entre o estado de tabagismo e não tabagismo, que são os ex-fumantes com diferentes tempos de cessação do ato de fumar, o que motivou a realização do presente estudo.

2 OBJETIVO

Este trabalho teve como objetivo:

Avaliar o tabagismo e a cessação do tabagismo, as náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e o uso crônico de opioides como preditores de NVPO em pacientes submetidos às cirurgias oncológicas.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Em 2012, estima-se que houve 359,5 milhões de cirurgias no mundo, representando um aumento de 38% em relação ao número de cirurgias realizadas em 2004 (Weiser *et al.*, 2016). O elevado número de cirurgias realizadas, juntamente com o aumento porcentual que vem ocorrendo ao longo do tempo, torna importante o estudo das complicações que ocorrem no período pós-operatório, onde as náuseas e vômitos assumem lugar importante. Os pacientes identificam NVPO como uma das mais temidas complicações do período pós-cirúrgico, superando inclusive o temor em relação à dor pós-operatória (Samuels, 2013; Gan *et al.*, 2014).

Apesar da introdução de novos agentes anestésicos com menor potencial emetogênico, a incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios continua entre 30% a 50% dos pacientes, em geral e até 70% a 80% nos pacientes de alto risco (Apfel *et al.*, 2004; Chiravalle e MacCaffrey, 2005; Cotton *et al.*, 2007). Em pacientes oncológicos submetidos à cirurgia está em torno de 26% (da Silva *et al.*, 2015).

Entre os estudos que diferenciam os fenômenos de náuseas e vômitos, a incidência de náuseas varia de 38% a 52% e os vômitos ocorrem entre 21% a 33%, nas primeiras 24 horas de pós-operatório (Apfel *et al.* 2002c). De acordo com Morino *et al.* (2013), a incidência de náuseas e vômitos foi de 40% e 22%, respectivamente. Destes, 24% dos pacientes utilizavam antieméticos.

Embora náuseas e vômitos tenham sido considerados durante muito tempo como parte de um mesmo processo, sabe-se que são dois eventos diferentes, que podem ser modificados por fármacos de modos distintos, sendo que alguns deles atuam preferencialmente no fenômeno da náusea e outros no controle dos vômitos (Golembiewski e O'Brien, 2002).

Náuseas e vômitos causam um impacto deletério ao paciente. Sua ocorrência pode levar a complicações que estão associadas ao aumento dos custos nos serviços de saúde devido a necessidade de permanência prolongada do paciente no hospital, pelo aumento de readmissões não planejadas ou atraso no retorno do trabalho e das atividades diárias de rotina (Odom-Forren *et al.*, 2013a e 2013b; Gan *et al.*, 2014).

3.1 Definição

Define-se náusea como uma sensação subjetiva desagradável, associada à vontade de vomitar (Sadhasivam *et al.*, 1999; Golembiewski e O'Brien, 2002). Manifesta-se, normalmente, como uma sensação na região da faringe e epigástrico, com ocorrência de refluxo do conteúdo gástrico após perda do tônus do esfíncter gastroesofágico e contrações duodenais.

O vômito é a expulsão forçada do conteúdo gástrico, através da contração da parede abdominal, abaixamento do diafragma e relaxamento da cárdia gástrica, com expulsão do conteúdo gástrico em direção à cavidade bucal, com componentes voluntários ou involuntários (Sadhasivam *et al.*, 1999).

Náuseas e vômitos pós-operatórios são definidos quando esses fenômenos ocorrem até 24 horas após o paciente ser submetido a um

procedimento cirúrgico (Apfel *et al.*, 2002b e 2002c). São classificados como precoces, quando ocorrem nas primeiras duas horas e tardios, quando ocorrem entre duas e 24 horas (Apfel *et al.*, 2002c), antecipatórios quando são desencadeados por lembranças de tratamentos ou ambientes do estímulo emetogênico e refratários, quando ocorrem mesmo após as medidas profiláticas e terapêuticas instituídas (Kris *et al.*, 2011).

3.2 Etiologia e mecanismo

Náuseas e vômitos pós-operatórios consistem em respostas a certos estímulos que podem existir antes, durante ou após a intervenção cirúrgica. Ainda hoje, os mecanismos que levam à náusea, em sua maior parte, permanecem obscuros, tendo a sua gênese, provavelmente, devido ao rompimento do padrão normal de contração e relaxamento gástricos, em resposta a estímulos em centros corticais superiores (Thompson, 1999; Cruthirds *et al.*, 2013). O reflexo de vômito, por sua vez, provavelmente, se origina no centro de vômito (CV) localizado no bulbo. Consiste em um processo complexo e ainda pouco esclarecido (Thompson, 1999).

Mesmo pouco compreendidos, as náuseas e os vômitos constituem duas entidades distintas, que, normalmente, ocorrem sequencialmente, mas também de forma isolada.

O CV pode ser ativado por diferentes vias: Vias aferentes viscerais periféricos (X par de nervo craniano), que transmitem o sinal dos mecanorreceptores e quimiorreceptores do trato gastrintestinal, respiratório e sistema cardiovascular, mediados pela serotonina. O labirinto vestibular (VIII

par de nervo craniano), que transmite sinais, mediados por histamina e acetilcolina, para a zona de gatilho quimiorreceptora (ZGQ), região adjacente ao núcleo do trato solitário (NTS), na área postrema, situada no assoalho do quarto ventrículo (Palazzo e Strunin, 1984; Watcha e White, 1992; Wurglics e Spiegl, 2007; Horn *et al.*, 2014). O córtex encefálico também ativa o CV através do cerebelo e sistema límbico, que parece exercer um papel na gênese da resposta aprendida de náuseas e vômitos antecipatórios e NTS. (Lages *et al.*, 2005; Cruthirds *et al.*, 2013).

Acredita-se que o complexo processo de êmese envolva neurônios de comando, que coordenam uma rede de conexões neurais, produzindo padrões rítmicos motores da musculatura respiratória, gastrointestinal e abdominal (Horn *et al.*, 2014). Apesar de não ter sido identificado o local onde os neurônios integram o estímulo sensitivo e que produzem os sinais deflagradores do reflexo de vômito, sabe-se que o circuito neural emético, centro do vômito, localiza-se na formação reticular lateral do bulbo, próximo ao NTS (núcleo motor dorsal do nervo vago - X par de nervo craniano) (Palazzo e Strunin, 1984; Horn *et al.*, 2014).

A intervenção cirúrgica poderá estimular as fibras vagais aferentes do trato gastrointestinal. A movimentação, por sua vez, estimula o sistema vestibular e a dor, o olfato, a visão, o medo, a apreensão e a ansiedade podem ativar o córtex cerebral (Wurglics e Spiegl, 2007). Transtornos metabólicos (uremia, hipoglicemia ou hiperglicemia, distúrbios eletrolíticos de íons sódio e potássio) e hormonais (desequilíbrios de estrogênio, progesterona e gestação) podem ativar tanto o CV quanto a ZGQ (Cruthirds *et*

al., 2013). Tais estímulos ativam a cascata de vômito, que se mantém ativada enquanto os fatores desencadeantes estiverem presentes (Cruthirds *et al.*, 2013). A ZGQ localiza-se numa região adjacente ao NTS, na área postrema (assoalho do quarto ventrículo). Caracteriza-se por possuir escassa barreira hematoencefálica e rica vascularização, tendo a propriedade de detectar agentes eméticos e substâncias nocivas presentes no sangue e no líquido cefalorraquidiano (Diemunsch *et al.*, 2009; Horn *et al.*, 2014).

Contém receptores serotoninérgicos tipo 3 (5-HT₃), histamínicos tipo 1 (H₁), colinérgicos muscarínicos tipo 1 (M₁), dopaminérgicos tipo 2 (D₂), neurocinínicos tipo 1 (NK-1), adrenérgicos e μ opioides, que modulam a sua atividade (Golembiewski e Tokumaru, 2006; Chandrakantan e Glass, 2011). Vários tipos de neurotransmissores e neuromoduladores podem atuar nesta área.

Náuseas e vômitos no pós-operatório diminuem o conforto e satisfação do paciente, podem provocar efeitos colaterais injustificáveis como desidratação, desequilíbrios eletrolíticos, aspiração pulmonar do conteúdo gástrico, ruptura de esôfago, deiscência de sutura, sangramento e aumento da pressão intracraniana (Apfel *et al.*, 1999).

É possível concluir que todo o mecanismo de náuseas e vômitos é complexo e inclui múltiplas etiologias.

3.3 Fatores de risco para NVPO

A partir da descoberta e advento da anestesia geral, a partir de 1847, as náuseas e vômitos foram considerados efeitos comuns e esperados na recuperação da anestesia. Em função disso, muito tem sido feito e desenvolvido para a profilaxia de NVPO a partir do conhecimento dos fatores de risco relacionados.

Um dos primeiros trabalhos foi de Bellville *et al.* (1960) que realizaram um estudo com mais de 3.000 pacientes, e relataram a existência de fatores de risco relacionados à NVPO: sexo, idade e anestésicos inalatórios. Em outro estudo multicêntrico com 16.000 pacientes foram encontrados resultados similares em todos os centros para os fatores de risco para náuseas e vômitos (Cohen *et al.*, 1994). Palazzo e Evans (1993), conseguiram determinar a associação entre fatores independentes relatados pelos pacientes e a incidência de NVPO, em um estudo prospectivo com 147 pacientes.

Um outro estudo importante é o de Apfel *et al.* (1998a), que avaliaram 1137 pacientes submetidos à anestesia e cirurgia. Nesse estudo, eles identificaram e quantificaram os cinco mais importantes fatores de risco para vômito no pós-operatório (PO): idade, sexo, histórico de cinetose ou NVPO prévios, não tabagismo e duração da anestesia. Estes fatores de risco foram determinantes para a elaboração de escalas de pontuação preditiva de vômito no pós-operatório (Apfel *et al.*, 1998a).

Porém, muitos desses modelos desenvolvidos possuem limitado poder de discriminação. Palazzo e Evans (1993) e Koivuranta *et al.* (1997), identificaram cinco fatores de risco, Sinclair *et al.* (1999), identificaram 12

fatores preditivos e Gan *et al.* (2003) encontraram 14 fatores de risco mais significativos para NVPO. Atualmente a escala de Apfel (Apfel *et al.*, 1999) é a mais conhecida e utilizada na prática clínica como método de identificação dos preditores de risco para NVPO. Esta escala simplificada foi validada de modo satisfatório para a utilização clínica sem perder o poder preditivo, com base em estudos com coeficientes de regressão no modelo logístico ajustado (Apfel *et al.*, 1999 e 2002b; Pierre *et al.*, 2002; Apfel *et al.*, 2004). Os quatro fatores de risco incluídos nesta escala de pontuação de risco foram: sexo feminino, histórico prévio de doença do movimento ou NVPO, o não tabagismo e o uso de opioides no pós-operatório.

Entre 1990 e 2000, a preocupação principal dos anestesistas e cirurgiões era com a racionalização no uso dos antieméticos, principalmente quando se referia à profilaxia das NVPO, pensando em diminuir os efeitos colaterais e os custos hospitalares (Hill *et al.*, 2000; Kovac, 2000; Gan *et al.*, 2003). Entretanto, a partir de 2003, especialistas passaram a sugerir o estabelecimento de diretrizes para avaliação de risco para NVPO e necessidade de profilaxia e tratamento, baseadas no risco individual de cada paciente para NVPO (Gan *et al.*, 2003, Watcha, 2000).

A partir deste momento, outros grupos multidisciplinares elaboraram novas diretrizes baseadas em evidências. Os objetivos das diretrizes para a prevenção e ou tratamento de NVPO incluem: identificar os pacientes de risco para NVPO, reduzir os fatores de risco de base para NVPO, utilizar intervenções profiláticas em pacientes com risco moderado ou alto de NVPO, associar à terapia profilática intervenções multimodais para os

pacientes de alto risco para NVPO, fornecer tratamento antiemético para aqueles pacientes que não receberam profilaxia ou naqueles que a profilaxia não funcionou, garantir a prevenção de NVPO e a implementação de tratamento clínico e o uso de estratégias para prevenção multimodal para facilitar a implementação política de protocolos de redução de NVPO (Gan *et al.*, 2014; SAMBA, 2015).

Os fatores de risco inerentes ao paciente são: idade, sexo, o não tabagismo, história de náuseas e vômitos em cirurgias prévias, histórico de cinetose, histórico de NVPO prévios, índice de massa corporal (IMC) estado físico pela *American Society of Anesthesiologists* (ASA) e ciclo menstrual, entretanto, alguns autores não encontraram alto IMC e estado físico pela ASA como fatores de risco (Honkavaara *et al.*, 1996; Apfel *et al.*, 2004 e 2012).

Dentre os fatores de risco relacionados ao procedimento anestésico, o uso dos anestésicos voláteis foi o mais forte preditor encontrado (*odds ratio* (OR: 1,82) nas primeiras 2 horas após a cirurgia, seguido pela duração da anestesia (OR: 1,46), uso de opioide no pós-operatório (OR: 1,39) e o uso de óxido nitroso (OR: 1,45) (Murakawa *et al.*, 1994; Divatia *et al.*, 1996; Apfel *et al.*, 2002a, 2004 e 2012).

Alguns fatores relacionados à cirurgia foram associados à alta incidência de NVPO: colecistectomia, procedimentos laparoscópicos e cirurgias ginecológicas, atingindo significância estatística como preditores independentes (Apfel *et al.*, 2012).

Na primeira revisão sistemática com metanálise de Apfel *et al.* (2012) foi quantificado o impacto dos preditores independentes para NVPO em

adultos. A análise final incluiu 22 estudos com um total de 95.154 pacientes. A incidência mediana para NVPO, no geral, foi de 36%. Os preditores independentes mais confiáveis de NVPO identificados deste estudo foram: sexo feminino, história de NVPO ou doenças do movimento, não tabagismo, idade jovem, duração da anestesia associado a anestésicos voláteis e uso de opioides no pós-operatório (Apfel *et al.*, 2012).

Fatores genéticos estão relacionados à maior incidência de NVPO. Polimorfismos de nucleotídeo único do receptor de serotonina tipo 5-HT₃, das subunidades A e B, de receptores muscarínicos tipo 3 (M₃), e de receptores μ opioides estão associados ao ato de nausear ou vomitar no pós-operatório (Chou *et al.*, 2006; Janicki *et al.*, 2011; Kolesnikov *et al.*, 2011). Além disso, polimorfismo do nucleotídeo único da catecol-o-metil-transferase, de receptores dopaminérgicos tipo 2 (Nakagawa *et al.*, 2008) e de receptores adrenérgicos alfa-2 possuem importante função no circuito emético central (Hikasa *et al.*, 1992). Em pacientes com diagnóstico de câncer e em usuários de opioides, demonstrou-se que os genes HTR3B, COMT e CHRM3 estão associados a náuseas e vômitos (Laugsand *et al.*, 2011).

No período pós-operatório, fatores como uso de opioide e o uso ou não de antieméticos estão relacionados às náuseas e vômitos. A dor pode induzir êmese devido à estimulação vagal e ativação simpática, com liberação de catecolaminas endógenas. O uso de opioides ocorre por efeito intrínseco dos fármacos desta classe sobre a zona quimiorreceptora e centro do vômito localizados no bulbo (Miller, 1994).

3.4 Náuseas e vômitos na população oncológica

O câncer tem aumentado significativamente em países desenvolvidos e em desenvolvimento (Gan, 2006; Korjuo *et al.*, 2010). Segundo Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA, 2017), a estimativa mundial mostrou que, em 2012, ocorreram 14,1 milhões de casos novos de câncer e 8,2 milhões de óbitos. O predomínio maior foi do sexo masculino tanto na incidência (53%) quanto na mortalidade (57%).

A população portadora de câncer tem aumentado ao longo do tempo em função de crescimento e envelhecimento populacionais associados a fatores diversos, ambientais ou genéticos (Gan, 2006; Korjuo *et al.*, 2010).

Os tipos de câncer mais incidentes no mundo foram pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão). Nos homens, os mais frequentes foram pulmão (16,7%), próstata (15%), intestino (10%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Nas mulheres, as frequências encontradas foram, câncer de mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%) (Ferlay *et al.*, 2013).

A estimativa para o Brasil no biênio 2018-2019, é que ocorram mais de 600 mil casos novos de câncer em cada ano. À exceção do câncer de pele não melanoma, os tipos de câncer mais incidentes em homens serão próstata (31,7%), pulmão (8,7%), intestino (8,1%), estômago (6,3%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, de mama (29,5%), intestino (9,4%), colo do útero (8,1%), pulmão (6,2%) e tireoide (4,0%) (INCA, 2017).

Em hospitais oncológicos, pacientes com câncer ficam expostos a situações com grande potencial emetogênico como quimioterapias,

radioterapias, cirurgias e uso de fármacos para controle da doença ou da dor (da Silva *et al.*, 2015).

Apesar do vasto número de estudos em NVPO, poucos estudos têm sido realizados na população oncológica submetida à cirurgia. da Silva *et al.* (2015) em pesquisa com amostra de 1.500 pacientes, demonstraram que a ocorrência de NVIQ é fator preditivo para a ocorrência de NVPO. A incidência global de NVPO foi de 26%, independentemente dos antieméticos administrados.

4 MÉTODOS

4.1 Ética

O estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), parecer nº: 319.985 CAE: 16312513.0.0000.0065 de 26/06/2013 (Anexo A). Todos os pacientes elegíveis foram convidados e orientados sobre o estudo e aqueles que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias (Anexo B).

4.2 Tipo de estudo

Tratou-se de um estudo observacional para avaliação dos fatores preditivos para náuseas, vômitos nas primeiras 24 horas do período pós-operatório de pacientes portadores de diferentes tipos de câncer submetidos a cirurgias oncológicas.

4.3 Local do estudo

A coleta dos dados foi realizada no ICESP, um hospital público universitário oncológico de alta complexidade.

4.3.1 Período da coleta de dados

Os dados foram coletados entre maio de 2014 e novembro de 2015 pelo Centro Multidisciplinar de Tratamento da Dor (CMTD) do ICESP. Uma equipe treinada composta por enfermeiro e médicos assistentes pertencentes ao CMTD-ICESP entrevistou os pacientes até 24 horas após a cirurgia.

4.4 Amostra

A pesquisa envolveu pacientes oncológicos submetidos às cirurgias eletivas de médio ou grande porte, acompanhados rotineiramente pelo CMTD-ICESP.

4.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, que estavam nas primeiras 24 horas do pós-operatório de cirurgias oncológicas eletivas de médio ou grande porte, acompanhados rotineiramente pelo CMTD-ICESP, com capacidade de comunicação verbal e compreensão da língua portuguesa, que não estavam confusos. Os pacientes ou responsáveis, quando menores de 18 anos, foram orientados sobre o estudo e todos que concordaram em participar assinaram TCLE em duas vias.

4.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que não compreendessem e/ou não se comunicassem em português, gestantes, pacientes com déficit cognitivo ou alteração de nível de consciência e morte ou admissão não prevista em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) no período da coleta de dados.

4.5 Registros dos dados

Os dados foram obtidos por meio de entrevistas para a ocorrência de náusea e vômito; coleta dos dados referentes à medicação, e de consulta aos prontuários (Anexo C).

4.6 Reduções de viés

Todos os profissionais que participaram da coleta de dados dos pacientes receberam o mesmo treinamento prévio e supervisão dos médicos assistentes do CMTD-ICESP (treinamento padronizado).

4.7 Fatores preditivos estudados

Foram inicialmente avaliados os fatores preditivos estudados: sexo (variável categórica nominal, masculino ou feminino), idade (variável numérica discreta, em anos), Apfel (variável ordinal com valores entre zero e quatro, definida pelo número de fatores de risco: sexo feminino, não tabagismo, história de NVPO ou cinetose prévios e uso de opioides no pós-

operatório), procedimentos cirúrgicos (variável categórica nominal incluindo cirurgia gastrointestinal, cirurgia de mama, cirurgia urológica, cirurgias ginecológicas, cirurgias ortopédicas, cirurgia torácica, laparotomia exploradora, cirurgia de cabeça e pescoço e outros), usuário crônico de opioide (variável categórica, utilizando opioide há mais de três meses, sim, não, não sabe dizer), realização de quimioterapia prévia à cirurgia (variável categórica, sim, não), teve náusea e vômito induzidos pela quimioterapia (NVIQ, variável categórica, sim, não), tipo de anestesia (variável categórica, geral, peridural, raquidiana, geral com peridural, geral com raquidiana), uso de opioide no neuroeixo (sim, não, não se aplica) e tabagismo e cessação de tabagismo (variável ordinal, fumante, ex-tabagista até um mês, ex-tabagista entre um mês e seis meses, ex-tabagista entre 6 meses e 1 ano, ex-tabagista há mais de um ano, nunca fumou).

4.8 Análise estatística

Todos os detalhes do protocolo de análise estão disponíveis no repositório de análises em R (RPUBS)¹. Foi realizada análise bivariada para estudar os potenciais fatores associados a NVPO seguida da criação de um novo modelo de regressão logística múltipla para previsão de NVPO incluindo o estado de tabagismo detalhado ao invés da antiga variável dicotômica usada pelo modelo de Apfel. Este modelo usou método de busca exaustiva para menor valor de critério de Akaike, iniciando com as variáveis selecionadas na análise bivariada (exceto aquelas obviamente colineares)

¹ Disponível em: <<http://rpubs.com/gabrielmng/Leia2017b>>.

após a correção por múltipla testagem e removendo as variáveis que diminuíssem mais o critério de Akaike (AIC). O critério de parada foi não haver mais variável que se removida aumentaria o AIC do modelo.

A significância estatística global do novo modelo e do modelo de Apfel foram avaliados pelo teste de Hosmer-Lemeshow e a comparação do poder de discriminação das curvas (áreas abaixo da curva) usou o método de Delong. Duas listas com valores-p corrigidos para múltipla testagem foram geradas no documento do RPUBS: uma usando o método de Bonferroni e outra usando o método de taxa de falsas descobertas (Benjamini e Yekutieli, 2001).

5 RESULTADOS

De um total de 2014 pacientes, foram elegíveis 1829 pacientes, sendo 60,7% sexo feminino (média da idade 56 anos); 39,3% sexo masculino (média da idade 58 anos); 185 pacientes foram excluídos da análise por dados incompletos (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do estudo

As principais cirurgias realizadas foram: cirurgias gastrintestinais (29,4%), cirurgias de mama (15,4%), cirurgias urológicas (12,5%), cirurgias ginecológicas (12,3%), cirurgias ortopédicas (7,5%), cirurgias torácicas (6,7%),

laparotomias exploradoras (5,2%), cirurgias plásticas (2,7%), cirurgias de cabeça e pescoço (1,8%) e demais cirurgias obtiveram uma incidência muito baixa e foram agrupados em outras: (9,3%). Não foi encontrada correlação entre o tipo de cirurgia e a ocorrência de NVPO. (Tabela 1).

Tabela 1 - Tipo de procedimento cirúrgico e probabilidade correspondente de NVPO

Procedimento	Proporção (%)	Sem NVPO	NVPO	Incidência (%)	RR	P*
Cirurgias gastrointestinais	29,4%	375	161	30%	0,96	0,5579
Cirurgias de mamas	15,4%	191	90	32%	1,04	-
Cirurgias urológicas	12,5%	155	74	32,3%	1,05	0,9452
Cirurgias ginecológicas	12,3%	145	80	35,5%	1,18	0,4040
Cirurgias ortopédicas	7,5%	110	28	20,2%	0,64	0,0128
Cirurgias torácicas	6,7%	85	37	30,3%	0,98	0,7357
Laparotomias exploradoras	5,2%	71	25	26%	0,83	0,2723
Cirurgias de cabeça e pescoço	1,7%	26	5	16,1%	0,51	0,0758
Outros	9,3%	57	35	38%	1,25	0,2894

NVPO: Náuseas e vômitos no pós-operatório, RR: Risco relativo

* corrigido para múltiplos testes com o método de Bonferroni.

A incidência de NVPO na amostra foi de 30,8%, sendo que dos pacientes que apresentaram NVPO, 28,2% eram homens e 71,7% eram mulheres. Houve associação significativa entre idade e a ocorrência de NVPO. Nesta amostra 10,1% dos pacientes apresentavam um fator de risco (Apfel 1), 29,9% apresentavam dois fatores de risco (Apfel 2), 38,5% apresentavam três fatores de risco (Apfel 3) e 20,1% apresentavam quatro fatores de risco (Apfel 4). Houve associação significativa entre os fatores de Apfel e a ocorrência de NVPO (Tabela 2).

O uso crônico de opioide não esteve relacionado à ocorrência de NVPO (Tabela 2). A ocorrência de NVIQ esteve relacionada à NVPO ($p=0,00001$). A história de tabagismo também esteve relacionada à ocorrência de náuseas e vômitos (Tabela 2 e Gráfico 1).

Não foi encontrada associação significativa entre o grau de emetogenicidade dos quimioterápicos e a ocorrência de NVPO (Tabela 2).

Tabela 2 - Comparação das características pré-operatórias de pacientes com e sem NVPO

Preditores	NVPO 24 h 563 (30,8%)	Sem NVPO 24 h 1266 (69,2%)	p
Idade (anos)	55,5±14,8	58,5±13,3	= 0,0001
Sexo			< 0,00001
Masculino	159 (8,7%)	559 (30,6%)	
Feminino	404 (22,1%)	707 (38,6%)	
Apfel			< 0,00001
0	8 (1,4%)	52 (4,1%)	
1	57 (10,1%)	219 (17,2%)	
2	168 (29,9%)	534 (42,2%)	
3	217 (38,5%)	379 (30%)	
4	113 (20,1%)	82 (6,5%)	
NV prévio/cinetose	563 (30,7%)	1266 (69,3%)	< 0,00001
Opioide PO	428 (23,4%)	899 (49,2%)	0,03
Não tabagista	459 (25,1%)	922 (50,45%)	< 0,0001
Opioide crônico	70 (12,4%)	164 (13%)	= 0,78
QT Prévia			
Náusea	154 (27,4%)	213 (16,8%)	< 0,00001
Vômito	101 (18%)	169 (13,3%)	0,1708
Não fez QT	347(29,6%)	825 (70,4%)	0,1614
Parou de fumar há quanto tempo?			< 0,0001
A. Fumante	12 (14,1%)	73 (85,9%)	
B .1 mês atrás	6 (18,1%)	27 (81,9%)	
C.1-6 meses	25 (24,7%)	76 (75,3%)	
D.> 6 meses	172 (29,4%)	412 (70,6%)	
E. Nunca fumou	348 (33,9%)	678 (66,1%)	
Tipo de Quimioterapia (Grau de Emetogenicidade)			0,0723
Mínimo: <10%	12 (2,1%)	22 (1,7%)	
Baixo: 10-30%	82 (14,6%)	167 (13,2%)	
Moderado: 30-90%	86 (15,3%)	154 (12,2%)	
Alto: >90%	21 (3,7%)	38 (3,0%)	

NVPO: Náuseas e vômitos no pós-operatório; PO: Pós-operatório; QT: Quimioterapia

*p da regressão logística.

Gráfico 1 - Risco de NVPO de acordo com a história de tabagismo.

Não houve associação entre a técnica anestésica, o uso de opioides e analgésicos no intraoperatório e a ocorrência de NVPO (Tabela 3).

Tabela 3 - Fatores de risco de acordo com a técnica anestésica correspondente de NVPO

Variáveis Anestésicas	NVPO 24 h 563 (30,8%)	Sem NVPO 24 h 1266 (69,2%)	p
Técnica Anestésica			0,0656
1: Geral	405 (72%)	153 (12%)	
2: Peridural	11 (2%)	3 (0,24%)	
3: Raqui	9 (1,6%)	2 (0,1 6%)	
4: Geral + Peridural	730 (125%)	365(28,8%)	
5: Geral + Raqui	107 (19%)	40 (3,2%)	
6: Bloqueio Periférico	4 (0,7%)	0 (0)	
Opioide neuroeixo	363 (64,5%)	744(58,8%)	0,024
Opioide SO	531 (94,3%)	1170 (92,4%)	0,18
Remifentanil SO	95 (16,9%)	238 (18,8%)	0,35
Sufentanil contínuo SO	9 (1,6%)	9 (0,7%)	0,12
Cetamina SO	31 (5,5%)	102 (8,0%)	0,063
Morfina SO	83 (14,7%)	205 (16,2%)	0,48

NVPO: Náuseas e vômitos no pós-operatório; SO: Sala de operação
Qui quadrado de Pearson com correção de Yates

Houve aumento do risco de NVPO de acordo com a história de tabagismo. O risco de NVPO em fumantes foi de 14,1%, de 18,1% naqueles que pararam de fumar até um mês, 24,7% naqueles que pararam de fumar entre um mês e seis meses, 29,4% naqueles que pararam há mais de seis meses e 33,9% naqueles que nunca fumaram (Figura 1).

A partir da seleção de variáveis relacionadas à NVPO (Tabela 4), foi gerado um novo modelo preditor para NVPO adicionando a história tabágica. A área abaixo da curva ROC do novo modelo preditor de Apfel foi superior à área abaixo da curva do modelo de Apfel isolado que foram, respectivamente, de 67,9% e 63,7% ($p < 0,005$) (Gráfico 2). Este tipo de investigação sobre o poder de discriminação entre propostas de modelos de previsão de risco de NVPO é descrito na literatura na qual a análise empregada é a comparação das áreas abaixo das curvas ROC entre os respectivos modelos (Apfel *et al.*, 1998b e 1999, Pierre *et al.*, 2002, Kranke e Ebarhart, 2011, da Silva *et al.*, 2015).

Tabela 4 - Seleção de um novo modelo de regressão logística múltipla de preditor de NVPO

Preditores	Coefficientes	Valor de p
Interceptos	-1,79	<0,001
Parou de fumar há quanto tempo?		<0,001
A. Fumante	0	
B .1 mês atrás	0,48	
C.1-6 meses	0,80	
D.> 6 meses	1,08	
E. Nunca fumou	1,14	
Sexo masculino	-0,57	<0,001
Idade (anos)	-0,01	0,002
NV prévio/cinetose	0,77	<0,001
NVIQ prévio		0,001
Não vomitou	0	
Vomitou	0,57	
Não fez quimioterapia prévia	0,27	

NV: Náuseas e vômitos; NVIQ: Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia
Qui quadrado de Pearson com correção de Yates

Gráfico 2 - Modelo de Apfel para curva ROC e o novo modelo preditor NVPO incluindo história tabágica na população

6 DISCUSSÃO

O presente estudo foi elaborado para avaliar alguns fatores de risco para NVPO em pacientes oncológicos submetidos à cirurgia. Foram avaliados as náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, o uso crônico de opioides prévio à cirurgia, a história detalhada de tabagismo e o processo de cessação do tabagismo no período anterior à cirurgia, em pacientes oncológicos. A escolha destas variáveis deu-se pela ocorrência comum destas três condições nos pacientes oncológicos. São comuns, nesta população, a realização prévia de quimioterapia antes da cirurgia, o uso de opioides para o controle de dor e a ocorrência de tabagismo ou tentativas de sua cessação.

Foram inicialmente elegíveis 2014 pacientes, sendo que 1829 pacientes tiveram os dados estudados. Neste estudo a incidência de NVPO encontrada foi de 30,8%, semelhante à encontrada em estudo retrospectivo no mesmo tipo de população em estudo anterior de nosso grupo, de 26% (da Silva *et al.*, 2015). A incidência de NVPO na população geral submetida à cirurgia varia entre 30% a 50%, chegando até 70% a 80% nos pacientes de alto risco. (Apfel *et al.*, 2004; Chiravalle e McCaffrey, 2005; Cotton *et al.*, 2007).

As incidências de NVPO previstas por Apfel são de 10%, 21%, 39%, 61% e 79% nas pontuações 0, 1, 2, 3 e 4 respectivamente (Apfel *et al.*, 1999). As incidências de NVPO observadas na população do estudo foram

de 1,4%, 10,1%, 29,9%, 38,5% e 20,1%, de acordo com a utilização dos critérios de Apfel nas pontuações 0, 1, 2, 3 e 4, respectivamente. As incidências de NVPO utilizando os critérios de Apfel encontradas no presente estudo foram menores que as incidências encontradas no estudo original (Apfel *et al.*, 1999). Este resultado pode ser explicado pelo uso em larga escala de antieméticos pelos anestesistas no período intraoperatório, por vezes, independente da categorização de risco para NVPO.

A escala simplificada de Apfel é a mais utilizada em estudos realizados sobre avaliação de NVPO. Não somente por ser mais simplificada, mas pelo fato de ter sido bem aceita no meio científico, mais fácil de ser inserida e aplicada nas diretrizes para prevenção e tratamento para NVPO.

A escala foi criada a partir de uma análise de regressão logística, e simplificada para uma soma de número de preditores, com o objetivo de tornar mais simples e rápida a sua aplicação. (Apfel *et al.*, 1999). O método de conversão de um processo complexo em um processo mais simples é definido como heurística, cuja finalidade é tornar mais fácil a aplicação da solução e mais prática a sua utilização (Gigerenzer e Gaissmaier, 2011). É um procedimento simplificador, diante de questões difíceis que envolvem a troca destas por outras de solução mais fácil.

Entretanto, na heurística criada na escala simplificada de Apfel, há duas variáveis no modelo que podem apresentar imprecisões. São o não tabagismo e o uso de opioides no pós-operatório. A escala de Apfel define o uso de opioides no período pós-operatório apenas como sim ou não,

entretanto, opioides utilizados por vias intratecal ou peridural no intraoperatório apresentam tempo de duração de ação que pode chegar a 24 horas, que, fatalmente, abarcará o período pós-operatório, devendo influenciar na ocorrência de náuseas e/ou vômitos neste período, apresentando efeito semelhante ao do uso de opioides ministrados no período pós-operatório, por exemplo, na SRA ou nas primeiras 24 horas.

A segunda variável da escala de Apfel que apresenta questionamentos é a do não tabagismo (Apfel *et al.*, 1999). No modelo proposto por Apfel *et al.* (1999), a categorização do tabagismo é colocada apenas como fumante ou não fumante, não estabelecendo definições ou período de tempo para os pacientes desde que cessaram o hábito de fumar até o momento da cirurgia. Não é conhecido como se comporta o paciente que cessou o tabagismo por período curto antes da cirurgia, até um mês, ou o paciente que cessou o tabagismo por período pouco mais longo, como 6 meses.

Diante dessas dúvidas e através da análise bivariada estudada, pode-se verificar que, pelo potencial dos fatores associados aos episódios de NVPO, seria possível a criação de um novo modelo de regressão logística múltipla para previsão de NVPO (24 horas), incluindo o estado de tabagismo ou não tabagismo detalhado, ao invés da antiga variável dicotômica usada pelo modelo de Apfel *et al.* (1999) (tabagismo sim ou não). No presente estudo, foi avaliada a influência da história de tabagismo na NVPO.

O critério adotado para o tabagismo e tempos de cessação do hábito de fumar, foi baseado nos critérios adotados pelo Ministério da Saúde da Nova Zelândia (2012) onde os indivíduos são divididos em fumantes

(mantém o hábito de fumar diariamente), indivíduos que pararam de fumar há menos um mês, indivíduos que pararam de fumar entre um e seis meses e indivíduos que pararam de fumar há mais de seis meses. Os resultados do estudo atual mostraram que o risco de apresentar NVPO difere nestas subpopulações, aumentando o risco à medida que aumenta o tempo de cessação do tabagismo. Nos fumantes, o risco foi de 14,1%, de 18,1% naqueles que pararam de fumar até um mês, 24,7% naqueles que pararam de fumar entre um mês e seis meses, 29,4% naqueles que pararam há mais de seis meses e 33,9% entre os não fumantes. O risco de NVPO aumenta proporcionalmente ao tempo de cessação de tabagismo.

Foi identificado que a variável história do tabagismo adicionou poder ao modelo preditor de Apfel, que gerou um novo modelo preditor de NVPO incluindo a história tabágica da população, que poderá ser utilizado em futuras avaliações de risco de NVPO.

Vários autores mostraram que o tabagismo é um fator de proteção independente para NVPO (Apfel *et al.*, 1999; Sinclair *et al.*, 1999; Stadler *et al.*, 2003). A etiologia não é muito conhecida. Existem duas formas de ação do cigarro, através da exposição crônica e pela exposição aguda à fumaça do cigarro.

A exposição crônica à fumaça do cigarro tem seu mecanismo desencadeado a partir do início do tabagismo, quando a exposição produz náuseas, e à medida que os indivíduos mantêm o hábito de fumar, desenvolvem tolerância a esse efeito emético (Srivastava *et al.*, 1991; Pomerleau *et al.*, 1999).

A fumaça do cigarro pode alterar o metabolismo de algumas drogas anestésicas, por alterações das enzimas hepáticas microsossomais do citocromo P450 (CYP), responsáveis pela metabolização de diversos fármacos e substâncias químicas. Entretanto, algumas das substâncias presentes no cigarro e inaladas, como os hidrocarbonetos policíclicos, podem induzir ou inibir essas enzimas alterando a sua atividade. Este sistema enzimático atua no aumento da solubilização e facilitação da excreção de substâncias químicas, incluindo-se aí, alguns fármacos anestésicos, e a alteração deste ciclo podem trazer consequências sobre a recuperação pós-anestésica dos pacientes (Wrighton e Stevens, 1992). Alguns anestésicos, como opioides de curta duração, possuem metabolismo hepático com alto grau de variabilidade interindividual na depuração hepática (Kharasch e Thummel, 1993). Isto é atribuível pela atividade individual das enzimas do citocromo P450 hepático na recuperação da anestesia, afetando eventos que ocorrem na recuperação anestésica como as náuseas e vômitos pós-operatórios, a ocorrência de dor e o tempo de despertar (Chimbira e Sweeney, 2000).

Em pacientes com exposição aguda às substâncias presentes nos gases emanados pelo cigarro, como o monóxido de carbono (CO) e a nicotina, pode haver um efeito antiemético intrínseco, através da inibição do receptor 5-HT₃ (serotonina) (Breitinger *et al.*, 2001). O CO, que pode ser usado como marcador do tabagismo, regula a motilidade intestinal, inibe a inflamação e reduz episódios de náuseas (Chimbira e Sweeney, 2000).

Os fenômenos encontrados no presente trabalho, de efeito inibidor da ocorrência de náuseas e vômitos pós-operatórios nos fumantes, e de ex-

fumantes de curto período (menor que 30 dias), assim como o aumento do risco de NVPO proporcional ao tempo de cessação do tabagismo (cessação entre um mês e seis meses e maior que seis meses), são fenômenos que devem ser conhecidos. A ciência se abastece de novos conhecimentos, e estes devem ser avaliados de maneira crítica para sua utilização ou não. É desta maneira que devem ser vistos estes novos conhecimentos.

O tabagismo está associado a câncer, doenças cardiovasculares e doenças crônicas pulmonares. Também é sabido que pode gerar outros eventos danosos à saúde como catarata, fratura de quadril, diminuição da fertilidade feminina e do estado geral de saúde (PDQ Screening and Prevention Editorial Board, 2018.)

É sob esta ótica, que os dados encontrados de diminuição das NVPO de acordo com a história tabágica do indivíduo devem ser analisados.

Outra característica pré-operatória analisada no presente estudo foram as NVIQ, que ocorreram em 27,4% dos que apresentaram NVPO e foram menos frequentes nos pacientes que não apresentaram NVPO (16,8%). Este fator preditivo já havia sido encontrado na população oncológica (Silva, 2015), que observou que a ocorrência anterior de NVPO era fator preditivo para NVPO, independentemente do regime de quimioterapia ou antiemético utilizado. O trabalho de Silva (2015) foi realizado de forma retrospectiva, sendo objeto de críticas inerentes a estudos retrospectivos. Entretanto, com a confirmação atual, tem-se mais subsídios para afirmar que a ocorrência de NVIQ é fator de risco para NVPO na população estudada.

Há estudo que mostrou correlação interessante, mas em sentido inverso, onde a não ocorrência de NVPO é fator preditivo para a não ocorrência de NVIQ que será realizada após a cirurgia (Oddby-Muhrbeck *et al.*, 2013). Parece haver algum tipo de proteção contra esse efeito emético, sugerindo a existência de grupos de pacientes com comportamentos de “não vomitadores” ou de “vomitadores”. Este grupo pode apresentar reflexo de condicionamento de Pavlov no qual ocorre náuseas e vômitos antecipatórios a quimioterapia após experiências prévias (Roscoe *et al.*, 2011).

Outros fatores de risco foram identificados no estudo. A idade dos pacientes estudados apresentou uma média de 55,5 anos no grupo NVPO e 58,5 anos no grupo sem NVPO, diferença significativa, porém pequena, de três anos. Pacientes mais jovens, com idade menor que 50 anos, têm risco aumentado de NVPO, fato já conhecido desde 1960, quando Bellville *et al.* (1960) descreveram o aumento de NVPO em idades mais jovens. A incidência de NVPO geralmente diminui com o aumento da idade na população adulta (Cohen *et al.*, 1994; Apfel *et al.*, 1998a). A probabilidade de ocorrência de NVPO diminui 13% a cada 10 anos. Esta diminuição é causada, provavelmente, pela redução dos reflexos autônomos que ocorre com o avançar da idade (Apfel *et al.*, 2012).

A variável sexo feminino esteve presente neste estudo, corroborando estudos anteriores que estabeleceram a associação. No estudo atual, NVPO ocorreu em 30,8% dos pacientes, sendo que as mulheres foram responsáveis por 22,1% dos casos e os homens foram responsáveis por 8,7% dos casos de NVPO. Estudos com casuísticas grandes como de Apfel

et al. (1998b), com 1091 pacientes, apresentaram incidência aumentada para vômitos no sexo feminino em comparação ao sexo masculino. A grande metanálise publicada em 2012 por Apfel, de 90.196 pacientes também mostrou incidência de NVPO maior no sexo feminino (OR: 2,57 (Intervalo de confiança [IC]: 2,32–2,84). Morino *et al.* (2013) avaliaram a ocorrência de náuseas e vômitos em 1.645 pacientes num período mais longo, de 48 horas após a anestesia, e o sexo feminino se manteve como fator de risco forte para náusea OR: 4,1 (IC: 3,00-5,62) e vômitos OR: 3,65 (IC: 2,52-5,30). Fatores hormonais estão relacionados com o aumento da incidência de NVPO ao sexo feminino (Bellville *et al.*, 1960), não necessariamente dependente do ciclo menstrual (Apfel *et al.* 1998a). Este assunto é controverso, mulheres antes da puberdade aparentemente não apresentam aumento do risco de NVPO, o que sugere a associação com fatores hormonais (Rowley e Brown, 1982; Honkavaara *et al.*, 1996).

Apfel *et al.* (2012) evidenciaram que colecistectomias eram preditoras de risco no quesito tipo de cirurgia OR: 1,90 (IC: 1,36 - 2,68), seguidas dos procedimentos laparoscópicos e de cirurgias ginecológicas. Alguns pesquisadores relatam que a relação entre o tipo de cirurgia e NVPO está aberta à interpretação devido à correlação existente entre as características dos pacientes e os fatores relacionados à anestesia (Visser *et al.*, 2001; Stadler *et al.*, 2003; Lages *et al.*, 2005).

No estudo de NVPO é importante o controle dos potenciais fatores de confusão empregados, como, por exemplo, a técnica anestésica e medicações usadas (Apfel *et al.*, 2002c). Isto pode levar a uma limitação na

validade do estudo. Neste trabalho não houve controle de alguns possíveis fatores de confusão (técnica anestésica ou medicações usadas), pois foi realizado durante a rotina de um serviço de anestesia em um hospital-escola, entretanto, os dados mostram a forma como são feitas as anestесias no cenário real da prática clínica, aproximando os resultados e associações ao dia a dia da atividade da anestesia.

Neste estudo, os resultados confirmaram a correlação entre alguns fatores de risco e as náuseas e vômitos pós-operatórios: escala de Apfel (sexo feminino, história de náuseas e vômitos prévios a cirurgia ou cinetose, não tabagismo e o uso de opioides no período pós-operatório), a ocorrência prévia de NVIQ, e os novos achados de um novo modelo preditor da história tabágica em associação com NVPO e a não associação entre o uso crônico de opioide e NVPO.

7 CONCLUSÕES

a) As variáveis sexo feminino, idade, não tabagismo, náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia prévia, história de cinetose foram identificadas como fatores de risco para NVPO nos pacientes oncológicos analisados.

b) Não houve relação entre uso crônico de opioide e NVPO.

c) Foi gerado um novo modelo preditor de NVPO através da associação entre NVPO com a história tabágica detalhada na população estudada.

Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética

MEDICINA
USP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CIÊNCIA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 16 de Abril de 2014, **TOMOU CIÊNCIA** do(s) documento(s) abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº 508/13, intitulado: "Caracterização da dor aguda pós-operatória e sua influência no desfecho clínico de pacientes submetidos a cirurgias oncológicas." apresentado pelo Departamento de CIRURGIA.

•Inclusão do orientador Prof. Dr. Hazem Adel Ashmawi e da doutoranda Léia Alessandra Pinto Yamada

Pesquisador (a) Responsável: **Angela Maria Sousa**

CEP-FMUSP, 22 de Abril de 2014.

Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori
Vice-Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina
e-mail: cep.fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de fatores preditivos e desfechos dos fenômenos de náusea, vômito e dor aguda no pós-operatório de pacientes oncológicos.

Pesquisador: ANGELA MARIA SOUSA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 16312513.0.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 319.985

Data da Relatoria: 26/06/2013

Apresentação do Projeto:

Estudo de coorte prospectivo, onde será avaliado os fatores preditivos e os desfechos dos fenômenos de náusea, vômito e dor aguda no pós-operatório de pacientes oncológicos.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo principal é a geração de indicadores de qualidade do serviço do Centro Multidisciplinar para Tratamento da Dor do ICESP.

Objetivos secundários: 1. Modelar uma rede neural artificial para previsão de náuseas e vômitos pós-operatórios e uma rede de conhecimento (Bayesiana) para qualificar a relação entre os fatores associados, causas e efeitos de NVPO. 2. Modelar uma rede de conhecimento (Bayesiana) para qualificar a relação entre os fatores associados, causas e efeitos de dor aguda pós-operatória.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos previstos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Método: entrevista e leitura de prontuário nas primeiras 24 horas de pós-operatório.

Amostra: são realizados 200 atendimentos/mês, em 3 anos, espera-se 7200 pacientes.

Endereço: DOUTOR ARNALDO 455

Bairro: PACAEMBU

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-8004

CEP: 01.246-903

E-mail: cep.fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

Continuação do Parecer: 319.985

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE corrigido.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado

SAO PAULO, 28 de Junho de 2013

Assinador por:
Roger Chammas
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 455

Bairro: PACAEMBU

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-8004

CEP: 01.246-903

E-mail: cep.fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de fatores preditivos e desfechos dos fenômenos de náusea, vômito e dor aguda no pós-operatório de pacientes oncológicos.

Pesquisador: ANGELA MARIA SOUSA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 16312513.0.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 816.160

Data da Relatoria: 02/10/2014

Apresentação do Projeto:

Alteração de pesquisador executante

Objetivo da Pesquisa:

Informar a Mudança de pesquisador executante de Helga Bezerra Gomes da Silva para Léia Alessandra Pinto Yamada

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Adequados

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Ciente da alteração do pesquisador executante

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

Continuação do Parecer: 818.160

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado

SAO PAULO, 02 de Outubro de 2014

Assinado por:
Roger Chammas
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

São Paulo, 24 de Setembro de 2014

Ao
Prof. Dr. Roger Chammas, Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa Faculdade de Medicina da USP-FMUSP

Referente à análise do projeto de pesquisa intitulado: "AVALIAÇÃO DE FATORES PREDITIVOS E DESFECHOS DOS FENÔMENOS DE NÁUSEA, VÔMITO E DOR AGUDA NO PÓS-OPERATÓRIO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS."

Número CAAE: 16312513.0.0000.0065

Prezado Prof. Roger Chammas,

Encaminho a solicitação da alteração do nome do pesquisador executante.

Nome de saída: Helga Bezerra Gomes da Silva.

Nome de entrada: Léia Alessandra Pinto Yamada.

Motivo: Não faz mais parte do quadro de funcionários do ICESP.

Agradecemos à colaboração e estamos disponíveis para maiores esclarecimentos.

Atenciosamente,

Dr. Angela Maria Sousa
Investigador Principal

Dr. Angela Maria Sousa
Médica
CRM 71551

Léia Alessandra Pinto Yamada
Pesquisador Executante

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

INSTITUTO DO
CÂNCER
DO ESTADO DE
SÃO PAULO
OCORRÊNCIA FÓRUM DE QUALIDADE

INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: **SEXO:** M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: **Nº:** **APTO:**
BAIRRO: **CIDADE:**
CEP: **TELEFONE: DDD (.....):**

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: **SEXO:** M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: **Nº:**
APTO:
BAIRRO:
CIDADE:
CEP:
TELEFONE: DDD (.....):

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação de fatores preditivos e desfechos dos fenômenos de náusea, vômito e dor aguda no pós-operatório de pacientes oncológicos

2. PESQUISADOR: Pesquisador responsável: Dra. Ângela Maria Sousa
 Pesquisador executor: Léia Alessandra Pinto Yamada

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: RISCO MÍNIMO

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 anos

Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP - 01246-000 Tel.: 11 3893.2000 - www.icesp.org.br

**INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa que vai ajudar a conhecer melhor os pacientes que vomitam ou tem dor após a cirurgia. Gostaríamos de saber com mais detalhes o que o(a) senhor(a) sente após a cirurgia, quais remédios está tomando, qual cirurgia foi feita, que remédios foram usados durante a anestesia e depois da cirurgia.

A intenção deste estudo é verificar que tipo de pessoa tem mais dor, enjoos ou vômitos após uma cirurgia realizada neste hospital, e qual tipo de anestesia ou cirurgia provocam esses sintomas com mais frequência.

Para fazermos este estudo, não será necessário fazer nenhum procedimento diferente do que fazemos normalmente neste hospital. Os desconfortos que podem acontecer são as entrevistas com os membros da equipe. Como benefícios o(a) senhor(a) terá o acompanhamento de uma equipe especializada em tratamento de dor e poderá fazer observações e queixas com mais frequência do que ocorreria em situações rotineiras. Os procedimentos alternativos a este estudo são aqueles que fazem parte da rotina do Hospital, e inclui a prescrição de analgésicos e remédios para a dor pela equipe de cirurgia.

Este estudo é apenas observacional, e o(a) senhor(a) pode se recusar a participar dele a qualquer momento durante a investigação.

Em qualquer etapa do estudo, o(a) senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

A pesquisadora responsável por esta pesquisa é a **Dra. Ângela Maria Sousa** e a pesquisadora executora é a **enfermeira Léia Alessandra Pinto Yamada** que podem ser encontrados na Divisão de Anestesia, localizada no 8º andar do PAMB-Prédio dos Ambulatórios do Instituto Central do Hospital das Clínicas, sito na Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - Cerqueira César - 05403-000 / São Paulo - Brasil, Telefone(s) 3069-6680.

Se o(a) senhor(a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP (CEP-FMUSP)** - Av. Dr. Arnaldo, 455 - Instituto Oscar Freire - 1º andar - tel: 30618004 - E-mail: cep.fm@usp.br.

O(a) senhor(a) tem o direito de ser mantido atualizado(a) sobre os resultados parciais das pesquisas que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Não há despesas pessoais para o(a) senhor(a) em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Comprometemo-nos a utilizar os dados obtidos neste estudo apenas nesta pesquisa.

"Acredito que entendi tudo sobre o que li ou no que foi lido para mim, descrevendo o estudo ""
Avaliação de fatores preditivos e desfechos dos fenômenos de náusea, vômito e dor aguda no pós-operatório de pacientes oncológicos."

Eu discuti com a **Enf. Léia Alessandra Pinto Yamada**, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficou claro para mim o motivo desta pesquisa o que precisarei fazer e o que farão comigo, que terei de desconforto e de riscos, que minhas informações isoladamente serão confidenciais (segredos médicos) e esclarecimentos permanentes. Ficou claro também para mim que se decidir participar não vou pagar nada que seja causado pela pesquisa, não vou ganhar nada por participar, nada vai mudar para mim, meu tratamento, a forma como eu serei tratado, tudo será mantido como antes.

Concordo, sou voluntário em participar dessa pesquisa e posso mudar de idéia a qualquer momento, antes ou durante a pesquisa, sem perder nada por ter mudado de idéia, nada vai mudar para mim, meu tratamento, a forma como eu serei tratado, tudo será mantido como estava antes.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

Anexo C - Questionário dos pacientes

Etiqueta		data: ____/____/____		Peso	altura
INDICADORES DOR AGUDA - AVALIAÇÃO INICIAL Sexo: () M () F Idade: ____ Duração anestesia (min): ____ Duração cirurgia (min): ____					
PROCEDIMENTO CIRÚRGICO Dor crônica prévia? () sim () não se sim, qual diagnóstico? ____					
Usa analgésico crônico? () sim () não se sim, qual medicação? ____					
Doença psiquiátrica prévia? () sim () não se sim, qual diagnóstico? ____					
USUÁRIO CRÔNICO DE OPIOIDES: () 1-Sim () 2-Não () 3-não sabe Já fez QT? () sim () não Há quanto tempo foi a última QT? ____ Já fumou? () sim () não Parou de fumar há quanto tempo? ____					
TIPO ANESTESIA: () geral () raqui-anestesia () bloqueio Nível do bloqueio peridural: ____ Cateter peridural () sim () não					
Neostigmina na SO: () Sim () não Dose: ____ Qual anestésico? ____					
Opióides usados na SO via endovenosa: () remifentanil () fenta intermitente: dose mcg ____ () sufenta contínuo: dose mcg ____ Anestésico usado na SO: () Propofol contínuo ____ min; Dose propofol bolus ____ mg; Etomidato: ____ mg; () Anestésico Inalatório: ____ min;					
Precedex na SO? () s () n Dose: ____ mg		Tramadol na SO? () s () n Dose: ____ mg		Cetamina na SO? () s () n Dose: ____ mg	
Ondansetrona na SO? () s () n Dose: ____ mg		Dexa na SO? () s () n Dose: ____ mg		Dimenidrato SO? () s () n Dose: ____ mg	
Náuseas nas 1 ^a 6h () SIM () NÃO () Não encontrado		Vômitos nas 1 ^a 6h () SIM () NÃO () Não encontrado		Número de vômitos nas 1 ^a 6h ____	
() SIM () NÃO () Não encontrado		() SIM () NÃO () Não encontrado		Analgésico nas 1 ^a 6h? () sim () não () não encontrado	

Etiqueta		OBS: S/R da PCA colocar em número de vezes solicitadas pelo paciente e NÃO em quantidade em ml. No Tasy, também em número de vezes solicitadas															
data: ____/____/____																	
Analgésicos no pós-operatório de horário:																	
Analgésicos no pós-operatório se necessário:																	
PCA : () sim () não S: ____/____/____ R: ____/____/____		SOLUÇÃO: () MORFINA PADRÃO () BUPI PADRÃO () ROPI PADRÃO () METADONA PADRÃO () FENTANIL PADRÃO															
		() SO () RPA () LEITO () OUTRA :															
PO	Náusea nas últimas 24h () 1 () 2 () 3	Intensidade de náusea ____	Vômito nas últimas 24h () 1 () 2 () 3	Número de episódios de vômitos ____	Sedação () 1 () 2 () 3	Hipotensão () 1 () 2 () 3	Prurido () 1 () 2 () 3	Returinação () 1 () 2 () 3	FR < 10 () 1-5 sim () 2-10 não () 3-7 muito	Bloq. Motor () 1 () 2 () 3	Antiemético de horário () 1 () 2 () 3	Antiemético S/N () 1 () 2 () 3	RECEBEU ANTIEMÉTICO S/N () 1 () 2 () 3	DOR AGORA ____ 0 a 10	DOR MÉDIA EM 24 H ____ 0 a 10	DOR COM ATIVIDADES REGULARES ____ 0 a 10	
PO R DOR NAS ÚLTIMAS 12 H	____ 0 a 10	ONDA NSET DOR NAS ÚLTIMAS 12 H () 1 () 2 () 3	ONDA NSET NAS ÚLTIMAS 12 H () 1 () 2 () 3	Dexametasona S/N () 1 () 2 () 3	Bromoprida S/N () 1 () 2 () 3	Metoclopramida S/N () 1 () 2 () 3	ONDANSETRON S/N () 1 () 2 () 3	Dexametasona S/N () 1 () 2 () 3	Dimetildrocloridato S/N () 1 () 2 () 3	Bromoprida S/N () 1 () 2 () 3	Metoclopramida S/N () 1 () 2 () 3	Droperidol. Recheier? () 1 () 2 () 3	instilado cateter ____/____/____	retrido cateter ____/____/____			
Condução:																	

9 REFERÊNCIAS

Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Goepfert C, Usadel J, Sefrin P, Roewer N. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Anaesthesiology*. 1998a; 42:495-501.

Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Grundt D, Goepfert C, Sefrin P, Roewer N. The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery. *Anaesthesiology*. 1998b;42:502-9.

Apfel CC, Heidrich F, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan R, Zhang K, Cakmakkaya O: Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 2012;109:742-53.

Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, Zernak C, Danner K, Jokela R, Pocock SJ, Trenkler S, Kredel M, Biedler A, Sessler DI, Roewer N; IMPACT Investigators. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Eng J Med*. 2004;350:2441-51.

Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ, Roos A, Roewer N: Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 2002b;88:234-40.

Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, Heineck R, Greim CA, Roewer N. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth*. 2002a; 88:659-68.

Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting - Conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*. 1999;91:693-700.

Apfel CC, Roewer N, Korttila K. How to study postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002c;46:921-8.

Bellville JW, Bross IDJ, Howland S. Postoperative nausea and vomiting IV: factors related to postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 1960;21:186-93.

Benjamini Y; Yekutieli D. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Ann Stat*. 2001;29:1165-88.

Breitinger HG, Geetha N, Hess GP. Inhibition of the serotonin 5-Ht₃ receptor by nicotine, cocaine, and fluoxetine investigated by rapid chemical kinetic techniques. *Biochemistry*. 2001;40:8419-29.

Camu F, Lauwers MH, Verbessem D: Incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol*. 1992;9:25-31.

Chandrakantan A, Glass PSA. Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting, and pain. *Br J Anaesth*. 2011;107:27-40.

Chimbira W, Sweeney BP. The effect of smoking on postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 2000;55: 540-4.

Chiravalle P, McCaffrey R. Alternative therapy applications for postoperative nausea and vomiting. *Holist Nurs Pract*. 2005; 19:207-10.

Chou WY, Yang LC, Lu HF, Ko JY, Wang CH, Lin SH, Lee TH, Concejero A, Hsu CJ: Association of μ -opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:787-92.

Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA: The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 1994;78:7-16.

Cotton JW, Rowell LR, Hood RR, Pellegrini JE: A comparative analysis of isopropyl alcohol and ondansetron in the treatment of postoperative nausea and vomiting from the hospital setting to the home. *AANA J*. 2007;75:21-6.

Cruthirds D, Sims PJ, Louis PJ: Review and recommendations for the prevention, management, and treatment of postoperative and postdischarge nausea and vomiting. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115:601-11.

da Silva HB, Sousa AM, Guimarães GM, Slullitel A, Ashmawi HA. Does previous chemotherapy-induced nausea and vomiting predict postoperative nausea and vomiting? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59:1145-53.

Diemunsch P, Joshi GP, Brichant JF. Neurokinin-1 receptor antagonists in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 2009;103:7-13.

Divatia JV, Vaidya JS, Badwe RA, Hawaldar RW. Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis. *Anesthesiology*. 1996;85:1055-62.

Eberhart LH, Morin AM. Risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting are clinically useful tools and should be used in every patient: Con - 'life is really simple, but we insist on making it complicated'. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28:155-9.

Eberhart LHJ, Morin AM, Wulf H, Geldner G. Patient preferences for immediate postoperative recovery. *Br J Anaesthetic*. 2002a;89:760-1.

Emami H, Hematti S, Saeidian SM, Feizi A, Taheri S, Adeli P, Mahmoudi G. The efficacy of combination of ondansetron and aprepitant on preventing the radiotherapy-induced nausea and vomiting. *J Res Med Sci*. 2015;20:329-33.

Ferlay J, Steliarova-Foucher J, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-403.

Franck M, Radtke FM, Baumeyer A, Kranke P, Wernecke KD, Spies CD. Adherence to treatment guidelines for postoperative nausea and vomiting. How well does knowledge transfer result in improved clinical care? *Anaesthesist*. 2010;59:524-8.

Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, Watcha M, Chung F, Angus S, Apfel CC: Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg*. 2014;118:85-113.

Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2003;97:62-71.

Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Habib AS, Hooper VD, Kovac AL, Kranke P, Myles P, Philip BK, Samsa G, Sessler DI, Temo J, Tramèr MR, Vander Kolk C, Watcha M; Society for Ambulatory Anesthesia. Society for ambulatory anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2007;105:1615-28.

Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2006;102:1884-98.

Gigerenzer G, Gaissmaier W. Heuristic decision making. *Annu Rev Psychol*. 2011;62:451-82.

Gold BS, Kitz DS, Lecky JH, Neuhaus JM. Unanticipated admission to the hospital following ambulatory surgery. *JAMA*. 1989;262:3008-10.

Golembiewski J, Tokumaru S. Pharmacological prophylaxis and management of adult postoperative/Postdischarge nausea and vomiting. *J Perianesth Nurs*. 2006;21:385-97.

Golembiewski JA, O'Brien DO. A systematic approach to the management of postoperative nausea and vomiting. *J Perianesth Nurs*. 2002; 17:364-76.

Habib AS, Itchon-Ramos N. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia*. 2004;4:67-85.

Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2008;358:2482-94.

Hikasa Y, Ogasawara S, Takase K: Alpha adrenoceptor subtypes involved in the emetic action in dogs. *J Pharmacol Exp Therap*. 1992;261:746-54.

Hill RP, Lubarsky DA. Phyllis-Bute B, Fortney JT, Creed MR, Glass PS, Gan TJ. Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology*. 2000;92:958-67.

Honkavaara P, Pyykko I, Rutanen EM. Increased incidence of retching and vomiting during periovulatory phase after middle ear surgery. *Can J Anaesth*. 1996;43:1108-14.

Horn CC, Wallischc WJ, Homanicsc GE, Williams JP. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014;722:55-66.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2017.

Janicki PK, Vealey R, Liu J, Escajeda J, Postula M, Welker K: Genome-wide association study using pooled DNA to identify candidate markers mediating susceptibility to postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 2011;115:54-64.

Kharasch ED, Thummel KE. Human Alfentanil metabolism by cytochrome P450, 3^a/4. Na explanation for the interdividual variability in alfentanil clearance. *Anesth Analg*. 1993;76:1033-9.

Koivuranta M, Läärä E, Snåre L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1997;52:443-9.

Kolesnikov Y, Gabovits B, Levin A, Voiko E, Veske A: Combined catechol-O-methyltransferase and μ -opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects. *Anesth Analg*. 2011;112:448-53.

Korjoo L, Youn S, Miller F. Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;5:45-6.

Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs*. 2000;59:213-43.

Kranke P, Eberhart LHJ. Possibilities and limitations in the pharmacological management of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28:758-65.

Kris MG, Tonato M, Bria E, Espersen BB, Herrstedt J, Rittenberg C, Einhorn LH, Grunberg S, Saito M, Morrow G, Hesketh P. Consensus recommendations for the prevention of vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2011;19 (Suppl 1):S25-32.

Lages N, Fonseca C, Neves A, Landeiro N, Abelha FJ: Postoperative nausea and vomiting: a review of the 'minor-major' problem. *Rev Bras Anesthesiol*. 2005;55:575-85.

Laugsand EA, Fladvad T, Skorpen F, Maltoni M, Kaasa S, Fayers P, Klepstad P. Clinical and genetic factors associated with nausea and vomiting in cancer patients receiving opioids. *Eur J Cancer*. 2011;47:1682-91.

Lerman J. Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 1992;69 (Suppl.1):24-32.

Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A: Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg*. 1999;89:652-8.

Miller RD. *Anesthesia*. 4.ed. New York, Churchill Livingstone, 1994. p. 2213-2246.

Ministério da Saúde da Nova Zelândia. *Definitions of smoking status* [internet]. [cited 2018 Jan 15]. Aviable from: <https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/tobacco-control/tobacco-control-guidance-practitioners/definitions-smoking-status>

Morino R, Makoto O, Nagata O, Yokota M. Incidence of risk factors for postoperative nausea and vomiting at a Japanese Cancer Center: first large-scale study in Japan. *J Anesth*. 2013;27:18-24.

Murakawa M, Adachi T, Nakao S, Seo N, Shingu K, Mori K. Activation of the cortical and medullary dopaminergic systems by nitrous oxide in rats—a possible neurochemical basis for psychotropic effects and postanesthetic nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 1994;78:376-81.

Nakagawa M, Kuri M, Kambara N, Tanigami H, Tanaka H, Kishi Y, Hamajima N. Dopamine D2 receptor Taq IA polymorphism is associated with postoperative nausea and vomiting. *J Anesth*. 2008;22:397-403.

Oddby-Muhrbeck E, Öbrink E, Eksborg S, Rotstein S, Lönnqvist P. Is there an association between PONV and chemotherapy-induced nausea and vomiting? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57:749-53.

Odom-Forren J, Hooper V, Moser DK, Hall LA, Lennie TA, Holtman J, Thomas M, Centimole Z, Rush C, Apfel CC. Postdischarge nausea and vomiting: management strategies and outcomes over 7 days. *J Perianesth Nurs*. 2013a;29:275-84.

Odom-Forren J, Jalota L, Moser DK, Lennie TA, Hall LA, Holtman J, Hooper V, Apfel CC. Incidence and predictors of postdischarge nausea and vomiting in a 7-day population. *J Clin Anesth*. 2013b;25:551-9.

Palazzo M, Evans R. Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment. *Br J Anaesth*. 1993;70:135-40.

Palazzo MGA, Strunin L. Anaesthesia and emesis. I: Etiology. *Can Anaesth Soc J*. 1984;31:178-87.

Pan PH, Lee SC, Harris LC. Antiemetic prophylaxis for postdischarge nausea and vomiting and impact on functional quality of living during recovery in patients with high emetic risks: A prospective, randomized, double-blind comparison of two prophylactic antiemetic regimens. *Anesth Analg*. 2008;107:429-38.

PDQ Screening and Prevention Editorial Board. *Cigarette Smoking: Health Risks and How to Quit (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-2018.

Pierre S, Benais H, Pouymayou J. Apfel's simplified score may favourably predict the risk of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth*. 2002; 49:237-42.

Pomerleau CS, Pomerleau OF, Namenek RJ, Marks JL. Initial exposure to nicotine in college-age women smokers and never-smokers: a replication and extension. *J Addict Dis*. 1999;18:13-9.

Roscoe JA, Morrow GR, Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2011;19:1533-8.

Rowbotham DJ. Recent advances in the non-pharmacological management of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 2005;95:77-81.

Rowley MP, Brown TC. Postoperative vomiting in children. *Anaesth Intensive Care*. 1982;10:309-13.

Sadhasivam S, Saxema A, Kathirvel S, Kannan TR, Trikha A, Mohan V. The safety and efficacy of prophylactic ondansetron in patients undergoing modified radical mastectomy. *Anesth Analg*. 1999;89:1340-5.

SAMBA Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting: an executive summary for perianesthesia nurses. Hooper VD. *J Perianesth Nurs*. 2015;30:377-82.

Samuels JD. Perioperative nausea and vomiting:much ado about nothing? *Aesthetic Plast Surg*. 2013;37:634-5.

Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR III. Multimodal antiemetic management prevents early postoperative vomiting after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg*. 2000;91:1408-14.

Scuderi PE. PRO: anatomical classification of surgical procedures improves our understanding of the mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2010;110:410-1.

Silva HBG. Avaliação de fatores preditivos para náusea e vômito pós-operatório de pacientes oncológicos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2015.

Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology*. 1999;91:109-18.

Srivastava ED, Russell MA, Feyerabend C, Masterson JG, Rhodes J. Sensitivity and tolerance to nicotine in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;105:63-8.

Stadler M, Bardiau F, Seidel L, Albert A, Boogaerts JG: Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 2003;98:46-52.

Thompson HJ. The management of post-operative nausea and vomiting. *J Adv Nurs*. 1999;29:1130-6.

Tramer MR, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ: Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology*. 1997;87:1277-89.

Visser K, Hassink EA, Bonsel GJ, Moen J, Kalkman CJ. Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous oxide: postoperative nausea with vomiting and economic analysis. *Anesthesiology*. 2001;95:616-26.

Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth*. 2010;105(Suppl 1):69-85.

Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology*. 1992;77:162-84.

Watcha MF. The cost-effective management Of postoperative nausea and vomititng. *Anesthesiology*. 2000; 92:931-3.

Weilbach C, Rahe-Meyer N, Raymondos K, Weissig A, Scheinichen D, Piepenbrock S. Postoperative nausea and vomiting (PONV): Usefulness of the Apfel-Score for identification of high risk patients for PONV. *Acta Anæsthesiol Belg*. 2006;57:361-3.

Weiser TG, Haynes AB, Molina G. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. *Bull world Health Organ*. 2016; 94:201-2019F.

Wrighton SA, Stevens JC. The human hepatic cytochromes P450 involved in drug metabolism. *Crit Rev Toxicol*. 1992;22:1-21.

Wurglics M, Spiegl F. Postoperative Nausea und Emesis (PONV). pathophysiologie, risikofaktoren und therapie. *Pharm Unserer Zeit*. 2007;36:368-72.