LUCIANA CHAVES DE MORAIS

Aprepitanto em estratégia antiemética profilática com dexametasona, ondansetrona e propofol em pacientes de alto risco para náuseas e vômitos pós-operatórios: estudo duplo-encoberto e aleatorizado

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

Programa de Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. Hazem Adel Ashmawi

**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

Morais, Luciana Chaves de
Aprepitanto em estratégia antiemética
profilática com dexametasona, ondansetrona e
propofol em pacientes de alto risco para náuseas e
vômitos pós-operatórios : estudo duplo-encoberto e
aleatorizado / Luciana Chaves de Moraes. -- São
Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia.
Orientador: Hazem Adel Ashmawi.

Descritores: 1.Antieméticos 2.Receptores da
neurocinina-1 3.Estratégias 4.Terapia combinada
5.Prevenção de doenças 6.Comportamento para redução do
risco 7.Náusea e vômito pós-operatório

USP/FM/DBD-177/18

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

“O importante é não parar de questionar. A curiosidade tem sua própria razão de existência. Não se pode deixar de ficar admirado quando se contempla os mistérios da eternidade, da vida, da maravilhosa estrutura da realidade. Basta que se busque compreender um pouco desse mistério a cada dia. Nunca perca a curiosidade. Não pare de se maravilhar.”

Albert Einstein, 1955

Dedico esta Tese ao meu marido,

Pedro Ricardo de Mesquita Coutinho,

as nossas crianças,

Lavínia

e as que estão a caminho, Alícia e Isabele,

e aos meus pais,

Luiz Carlos e Marlene Moraes.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Hazem Adel Ashmawi, pela serenidade e paciência, pelos ensinamentos científicos e, sobretudo, pelo permanente incentivo, disponibilidade e amizade demonstrada. A confiança transmitida e a ajuda constante me permitiram acreditar no sucesso desta tese.

À Dra. Angela Maria Sousa, pelo apoio na concepção e execução do projeto de pesquisa que gerou esta tese, pela oportunidade de contínuo aprendizado e desenvolvimento científico e pessoal.

Ao meu amigo, Dr. Gabriel Magalhães Nunes Guimarães, pela amizade, ajuda, colaboração relevante e, particularmente, pelos ensinamentos na área de estatística.

Aos colegas dos Serviços de Anestesiologia e Enfermagem do Centro Cirúrgico e do Centro Multidisciplinar de Tratamento de Dor do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, pela colaboração durante a execução do protocolo de pesquisa deste estudo.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por ter me acolhido com tanto respeito desde o meu ingresso na Residência Médica de Anestesiologia, em 2010.

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

A toda minha família, pela compreensão, admiração e amor incondicional.

Agradecimentos Especiais

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo incentivo científico e financeiro que viabilizou a realização deste trabalho.

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	OBJETIVOS	7
3	REVISÃO DA LITERATURA	9
3.1	Fisiopatologia de NVPO	10
3.1.1	Receptores e neurotransmissores envolvidos na gênese de NVPO	12
3.2	Fatores de Risco para NVPO.....	14
3.2.1	Fatores de risco relacionados ao paciente.....	15
3.2.1.1	Idade.....	15
3.2.1.2	Sexo	15
3.2.1.3	Hábito de não fumar	16
3.2.1.4	História pregressa de NVPO/cinetose.....	17
3.2.1.5	Genética	17
3.2.2	Fatores de risco relacionados ao processo anestésico-cirúrgico	18
3.2.2.1	Agentes anestésicos	18
3.2.2.2	Tipo de cirurgia	19
3.2.2.3	Tempo de duração do procedimento.....	20
3.2.3	Outros fatores.....	20
3.3	Aplicabilidade dos Fatores Preditores de NVPO em Sistemas de Escore de Risco	21
3.3.1	Validação do modelo preditor de Apfel	22
3.4	Fármacos Antieméticos e Perspectivas	24
3.4.1	Antagonistas dos Receptores de Acetilcolina (Ach M1).....	25
3.4.2	Antagonistas dos receptores de histamina tipo 1 (H ₁).....	25
3.4.3	Antagonistas dos receptores de dopamina tipo 2 (D ₂)	26
3.4.4	Antagonistas dos receptores de serotonina (5-HT ₃).....	27
3.4.5	Corticoesteroides.....	28
3.4.6	Aprepitanto	30
3.5	Terapia Profilática Antiemética Multimodal.....	33
4	MÉTODOS	40
4.1	Tipo de Estudo.....	41
4.2	Seleção dos Pacientes	41
4.3	Critérios de Inclusão	42
4.4	Critérios de Exclusão	42
4.5	Formação dos Grupos	43
4.5.1	Cálculo do tamanho da amostra.....	43
4.5.2	Alocação dos pacientes.....	43

4.6	Execução do Protocolo	44
4.6.1	Preparo e administração das drogas	44
4.6.2	Execução da anestesia	45
4.7	Avaliação dos Pacientes.....	47
4.8	Desfechos Estudados	47
4.8.1	Desfecho principal	47
4.8.2	Desfechos secundários	48
4.8.3	Outros desfechos	48
4.9	Variáveis Consideradas para Descrição de Grupos.....	49
4.10	Preenchimento do Formulário de Avaliação.....	50
4.10.1	Momento e local da avaliação	50
4.11	Análise Estatística.....	50
5	RESULTADOS	52
6	DISCUSSÃO	61
7	CONCLUSÕES	70
8	ANEXOS.....	72
9	REFERÊNCIAS	81
	APÊNDICE.....	103

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT ₃	5-hidroxitriptamina tipo 3
Ach	<i>Acetylcholine</i>
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
BIS	<i>Bispectral index</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMTD	Centro Multidisciplinar de Tratamento de Dor
CRAN	<i>Comprehensive R Archive Network</i>
CV	Centro de vômito
D ₂	Dopamina tipo 2
ECG	Eletrocardiografia
ETCO ₂	Dióxido de carbono exalado no final da expiração
EVN	Escala visual numérica
FC	Frequência cardíaca
FDA	<i>Food and Drug Administration (US)</i>
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FSH	<i>Follicle-stimulating hormone</i>
H ₁	Histamina tipo 1
IC	Intervalo de Confiança
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IMC	Índice de massa corpórea
M ₁	Muscarina tipo 1
N ₂ O	Protóxido de nitrogênio
NK-1	Do inglês: <i>Neurokinin type 1</i>
NNT	Número necessário para tratar
NTS	Núcleo do trato solitário
NVIQ	Náusea e vômito induzidos por quimioterapia
NVPO	Náusea e vômito pós-operatório

OR	<i>Odds ratio</i>
PANI	Pressão arterial não invasiva
PEEP	<i>Positive expiratory end pressure</i>
RA	Risco absoluto
RASS	<i>Richmond Agitation-Sedation Scale</i>
RR	Risco relativo
RRA	Redução de risco absoluto
RRR	Redução de risco relativo
SatO ₂	Saturação arterial de oxigênio
SNC	Sistema nervoso central
SP	Substância P
SRPA	Sala de recuperação pós-anestésica
TCL	Termo de consentimento livre e esclarecido
TIVA	<i>Total intravenous anesthesia</i>
ZGQ	Zona do gatilho quimiorreceptora

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição das características dos pacientes dos grupos.....	55
Tabela 2 - Distribuição das variáveis intraoperatórias	56
Tabela 3 - Comparação entre incidências de NVPO no período pós-operatório de 0 a 24 horas, realizadas análises por protocolo e por intenção de tratar	57
Tabela 4 - Variáveis de risco de NVPO nas primeiras 24 horas pós-operatórias. Grupo Tratamento (aprepitanto 80 mg) <i>versus</i> Grupo Controle.....	58
Tabela 5 - Intensidade de NVPO e consumo de antieméticos de resgate durante 24 horas após o procedimento cirúrgico.....	59
Tabela 6 - Eventos adversos nas primeiras 24 horas pós-operatórias	60

RESUMO

Morais LC. *Aprepitanto em estratégia antiemética profilática com dexametasona, ondansetrone e propofol em pacientes de alto risco para náuseas e vômitos pós-operatórios: estudo duplo-encoberto e aleatorizado* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: Apesar da abordagem farmacológica multimodal profilática, as náuseas e os vômitos pós-operatórios (NVPO) correspondem a uma das principais queixas dos pacientes após procedimentos laparoscópicos. Em pacientes considerados de alto risco pelo critério de Apfel, a incidência de tais eventos pode chegar a 80%. Neste contexto, os antagonistas dos receptores de NK-1 têm sido recomendados para adultos em adição a outras estratégias antieméticas na tentativa de reduzir essa incidência. Entretanto, o efeito da associação do aprepitanto ao regime dexametasona, ondansetrone e propofol permanece indefinido. Nesta pesquisa, como desfecho principal, estudou-se o efeito da associação do aprepitanto em regime antiemético profilático multimodal para redução de risco de NVPO nas primeiras 24 horas do período pós-operatório em pacientes de alto risco pelo critério de Apfel. Como desfechos secundários, foram estudadas intensidade dos eventos de náuseas, incidência dos eventos de vômitos intensos e ocorrência de consumo de antieméticos de resgate nas primeiras 24 horas do período pós-operatório. **Métodos:** pacientes adultos, estratificados como alto risco pelo critério de Apfel, submetidos a procedimentos laparoscópicos oncológicos, foram alocados aleatoriamente para receber profilaticamente aprepitanto 80 mg (grupo de tratamento) ou amido (grupo controle) associados à dexametasona (4 mg ou 8 mg), ondansetrone (4 mg ou 8 mg) e anestesia venosa alvo-controlada com propofol. A análise estatística do desfecho principal foi realizada utilizando o Teste Exato de Fisher, e a hipótese nula foi descartada se $p < 0,05$. **Resultados:** Sessenta e seis pacientes concluíram o estudo. NVPO ocorreram em 13 (40,6%) pacientes nas primeiras 24 horas após emergência da anestesia no grupo controle. No grupo tratamento, ocorreram náusea em 5 pacientes (14,7%, $p = 0,03$) e vômito em 1 paciente (2,9%, $p = 0,0002$). A redução de risco relativo foi de 63,8% (IC 95% 9,9% - 86%) para náusea e de 92,7% (IC 95% 61,2% - 98,8%) para vômito. Episódios de náusea intensa ocorreram em 2 (6,3%) pacientes e de vômitos intensos, em 4 (12,5%) pacientes, no grupo controle. Um paciente apresentou vômito intenso no grupo tratamento. Em relação ao consumo de antieméticos, 9 (28,1%) pacientes solicitaram medicamentos antieméticos de resgate no grupo controle e 3 (8,8%) pacientes, no grupo tratamento, nas primeiras 24 horas pós-operatórias ($p = 0,02$). **Conclusão:** O aprepitanto (80 mg), como uma quarta estratégia antiemética profilática, pode contribuir para a redução significativa de NVPO e de consumo de antieméticos de resgate em pacientes de alto risco.

Descritores: antieméticos; receptores da neurocinina-1; estratégias; terapia combinada; prevenção de doenças; comportamento para redução do risco; náusea e vômito pós-operatório

ABSTRACT

Morais LC. *Aprepitant as a fourth antiemetic prophylactic strategy in high-risk patients: a double-blind, randomized trial* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Background: Despite the use of multimodal pharmacological approach, postoperative nausea and vomiting (PONV) is one of the most important causes of patients discomfort after laparoscopic surgeries. NK-1 receptor antagonists have recently being recommended for prophylaxis of PONV in adults, but the combination with serotonin (5-HT₃) receptor antagonists such as ondansetron, corticosteroids such as dexamethasone and propofol, are not yet well established. The primary aim of this randomized and double-blind study was to assess whether the addition of aprepitant to a multimodal management strategy for PONV prophylaxis in a high-risk patient population would further decrease the incidence of PONV in the first 24 postoperative hours. The secondary aims were the quantification of nausea intensity, number of episodes of vomiting and rescue antiemetic consumption in the same period. **Methods:** patients classified as Apfel Score 3 or 4, scheduled to laparoscopic surgeries to treat cancer, were randomized to receive either oral aprepitant 80mg (treatment group) or matching placebo (control group) before induction of anesthesia. All patients received intravenous dexamethasone 4 mg or 8 mg at induction of anesthesia, ondansetron 4 mg or 8 mg at the end of the surgery and a standardized total intravenous anesthesia (TIVA) technique. Statistical analysis was performed using Fisher's Exact Test and the null hypothesis was ruled out if $p < 0.05$. **Results:** Sixty-six patients completed the study. Nausea and vomiting occurred in 13 (40.6%) patients during the first 24 hours in the control group (all patients who presented nausea also vomited). In the treatment group, nausea occurred in 5 patients (14.7%, $P = 0.03$) and vomiting occurred in 1 patient (2.9%, $P = 0.0002$). The reduction in the relative risk was 63.8% (95%CI 9.9% - 86%) for nausea and 92.7% (95%CI 61.2% - 98.8%) for vomiting. Severe nausea occurred in 2 (6.3%) patients, and severe vomiting occurred in 4 (12.5%) patients in the control group. One patient presented with severe vomiting in the treatment group in the first 24 postoperative hours. The administration of rescue antiemetics occurred in 9 (28.1%) patients in the control group and in 3 (8.8%) patients in the treatment group in the first 24 postoperative hours ($P = 0.02$). **Conclusion:** Eighty milligrams of aprepitant added to a three-drug multimodal prophylaxis strategy can bring benefits to a high-risk population by reducing PONV episodes and rescue antiemetic requirements.

Descriptors: antiemetics; neurokinin-1 receptors; strategies; combined modality therapy; disease prevention; risk reduction behavior; postoperative nausea and vomiting

1 INTRODUÇÃO

Náuseas e vômitos estão entre os eventos adversos de maior ocorrência no período pós-operatório e podem ser decorrentes da anestesia. Até a década de 1960, época em que antigos anestésicos voláteis, como éter e ciclopropano, foram amplamente utilizados para realização de anestesia geral, a incidência de vômitos atingia 60% a 80% dos indivíduos^{1,2}. Mesmo após o advento de novos fármacos antieméticos e anestésicos com reduzido efeito emetogênico, a incidência de vômito ainda se mantém em torno de 30%^{3,4}, a de náusea chega a 50% e, no subgrupo de pacientes com fatores de risco, a incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) pode atingir 80%⁵⁻⁷.

Entende-se náusea como sensação desagradável subjetiva associada ao desejo consciente de vomitar, contudo, sem haver esforço de movimentos musculares. Pode vir seguida de sialorreia, distúrbios vasomotores e sudorese^{3,8}. Geralmente, é referida na região posterior da faringe e no epigástrio, acompanhada pela perda do tônus gástrico, por contrações duodenais e refluxo do conteúdo intestinal para o estômago³.

O ato de fazer esforço para vomitar, do inglês *retching*, é definido como contrações intensas, espasmódicas e rítmicas da musculatura torácica (diafragma e parede torácica) e da musculatura abdominal, sem haver expulsão de conteúdo gástrico pela boca³.

Êmese ou vômito faz referência à eliminação forçada do conteúdo gástrico pela da boca por meio da contração sustentada da musculatura abdominal, descida do diafragma e abertura do cárdia gástrico^{3,9}. Os termos *retching* e vômitos geralmente são agrupados como episódios eméticos⁸.

Tais eventos descritos são considerados náuseas e vômitos pós-operatórios quando ocorrem em até 24 horas após a intervenção cirúrgica¹⁰, sendo classificados como precoces, quando acontecem nas primeiras 2 horas, e tardios, quando ocorrem após 2 horas, conforme padronização para investigação científica⁸.

Estima-se que cerca de 30% da população indiscriminada de pacientes cirúrgicos, quando não tratada profilaticamente, esteja predisposta à experiência de náuseas, vômitos ou ambos no pós-operatório^{11,12}. Sob a perspectiva destes pacientes, estes sintomas são uns dos mais temidos e indesejáveis no pós-operatório¹³, o que poderia levá-los, inclusive, a custear despesas com farmacoterapia efetiva² ou a abdicar de intervenções analgésicas de maior potencial emetogênico para evitar a ocorrência de tais eventos¹⁵.

Além de ocasionar desconforto e insatisfação ao paciente, as náuseas e os vômitos pós-operatórios podem resultar em importantes complicações, como distúrbios eletrolíticos, desidratação, hematoma de sítio cirúrgico, deiscência de suturas cirúrgicas e ruptura de esôfago^{9,16}, relacionando-se à recuperação de pior qualidade, ao maior consumo de medicamentos antieméticos¹⁷ e ao acréscimo de 25% de tempo de permanência hospitalar¹⁸.

NVPO e suas implicações clínicas geram ônus ao paciente, pelas possíveis complicações; e ao sistema de saúde, pelos custos financeiros advindos de recrutamento de infraestrutura hospitalar^{11,12,19}, de utilização de fármacos¹⁹, de

prolongamento de tempo de sala de recuperação pós-anestésica (SRPA), internação hospitalar e de readmissões precoces e inesperadas^{16,20}. A redução da incidência pode ter um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes bem como na gerência financeira hospitalar, durante os primeiros dias de recuperação cirúrgica²¹.

Em se tratando do contexto específico de pacientes oncológicos, é descrito que até 90% dos pacientes submetidos a determinados esquemas de quimioterapia apresentem náuseas e vômitos²². Apesar do progresso alcançado pela combinação de fármacos antieméticos considerados potentes (antagonistas serotoninérgicos e corticoesteroides), os vômitos e as náuseas incontroláveis ainda permanecem um grande desafio numa parcela desses indivíduos, mesmo em condições ideais de assistência²². Inclusive, nessa população, foi sugerido recentemente haver maior predisposição a NVPO^{23,24}.

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 a cirurgias, ao uso de medicamentos quimioterápicos²³, à radioterapia²⁵ e ao inadequado controle algico.

De uma forma geral, o manejo da NVPO tem gerado, desde o final da década de 1990, muitas discussões entre especialistas, principalmente, em relação à indicação de terapia antiemética profilática, irrestrita ou direcionada pelo risco estimado de ocorrência dos eventos, e às classes e doses de antieméticos a serem utilizadas para combatê-los. Watcha¹⁹ defendeu que o manejo farmacológico profilático de NVPO deveria ser estimulado nos pacientes com risco basal estimado de, no mínimo, 10% de ocorrência dos eventos, e a escolha da dose e da classe dos fármacos, baseadas em análises de custo-efetividade.

Modelo econômico simplificado foi desenvolvido para estimar o lucro e o prejuízo de uma instituição ao expandir a profilaxia farmacológica de NVPO de forma sistemática a todos os pacientes cirúrgicos²⁶. Apesar da estimativa de lucro líquido calculado maior ao se oferecer profilaxia antiemética aos pacientes de forma irrestrita em relação ao uso apenas nos sintomáticos, foi estimulada a oferta de antieméticos profiláticos, prioritariamente, aos pacientes de moderado e alto risco²⁶.

Neste contexto, parece razoável valorizar a estimativa de risco de NVPO para lançar mão de estratégias preventivas como tentativa para reduzir o risco basal individual dos eventos em discussão¹¹. Algumas medidas perioperatórias com esse propósito foram sugeridas: substituição da anestesia geral por regional⁷, utilização de infusão de propofol em substituição à anestesia inalatória, não utilização de óxido nitroso na mistura gasosa, redução da dose de opioides no perioperatório e hidratação adequada no intraoperatório¹¹.

É consenso, entre a maioria dos especialistas, que a implantação de protocolos adaptados de risco tenha permitido diminuir a incidência de NVPO institucional. Já é bem estabelecido, portanto, o benefício de redução de risco basal de NVPO, proporcionado pelo uso da associação de duas classes ou mais de fármacos antieméticos para os pacientes portadores de risco mínimo moderado (dois ou mais fatores de risco)¹¹. Entretanto, ainda permanece controversa a indicação dessa intervenção para indivíduos estratificados com nenhum ou um fator de risco para NVPO, mesmo com a perspectiva de barateamento dos fármacos (medicamentos genéricos)^{2,11}.

Apesar da introdução de novas estratégias com potencial emetogênico reduzido, a incidência de NVPO permanece consideravelmente alta, principalmente, na população de pacientes de alto risco. Sendo assim, mesmo se tratando de eventos antevistos e potencialmente evitáveis, as náuseas e os vômitos poderão incidir nos cenários ideais de assistência¹³. Avaliar a inclusão de novos fármacos em associações comprovadamente efetivas para se atingir uma incidência nula deve ser considerado, uma vez que a melhora da qualidade dos serviços de saúde está diretamente relacionada ao interesse em atender ao usuário de forma integral e personalizada, levando em consideração também os seus anseios e preocupações¹⁴.

2 OBJETIVOS

Esta pesquisa teve como objetivo principal estudar o efeito da associação de aprepitanto ao regime dexametasona, ondansetrona e propofol para redução de risco de NVPO nas primeiras 24 horas pós-operatórias em pacientes com três ou quatro fatores de risco pela escala de Apfel.

Como desfechos secundários, foram estudadas intensidade dos eventos de náuseas e incidência dos eventos de vômitos intensos das primeiras 24 horas do período pós-operatório e ocorrência de consumo de antieméticos de resgate neste mesmo período.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Fisiopatologia de NVPO

Náuseas e vômitos pós-operatórios consistem em respostas a certos estímulos que podem existir antes, durante e após a intervenção cirúrgica. Atualmente, os mecanismos que levam à náusea, em sua maior parte, ainda 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^{27,28}.

O reflexo de vômito, por sua vez, parece originar-se no Centro de Vômito (CV) ou Centro Emético, localizado no bulbo. Consiste em um processo complexo e ainda pouco esclarecido²⁸. Mesmo pouco entendidos, os fenômenos descritos constituem duas entidades distintas, podendo ocorrer sequencialmente, em decorrência do mesmo estímulo ou de forma isolada.

O CV pode ser ativado por diferentes vias aferentes: fibras aferentes vagais viscerais (X par de nervo craniano), que transmitem o sinal dos mecanorreceptores e quimiorreceptores do trato gastrointestinal, respiratório e sistema cardiovascular, mediadas por serotonina; componente vestibular do VIII par de nervo craniano, que transmite sinal do labirinto auditivo, mediado por histamina e acetilcolina; vias descendentes dos centros corticais superiores; zona de gatilho quimiorreceptora (ZGQ), região adjacente ao núcleo do trato solitário, na área postrema, situada no

assoalho do quarto ventrículo^{3,29-31}; cerebelo; sistema límbico, que parece exercer um papel na gênese da resposta aprendida de náuseas e vômitos antecipatórios²⁷; e núcleo do trato solitário (NTS)^{27,32}.

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 abdominal²⁹. Apesar de não ter sido identificado o *locus* dos neurônios que integram o estímulo sensorial e que produzem os sinais deflagradores do reflexo de vômito, sabe-se que o circuito neural emético, ao qual se denominou Centro Emético ou Centro do Vômito, localiza-se na formação reticular lateral, próximo ao núcleo do trato solitário (núcleo motor dorsal do nervo vago - X par de nervo craniano)^{29,30}.

Desta forma, a intervenção cirúrgica poderá estimular as fibras vagais aferentes do trato gastrointestinal; o movimento, por sua vez, o sistema vestibular; e a dor, o olfato, a visão, o medo, a apreensão e a ansiedade podem ativar o córtex cerebral³¹. 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 ZGQ²⁷. Tais estímulos ativam a cascata de vômito, que se mantém enquanto os mesmos fatores desencadeantes estiverem presentes²⁷.

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^{29,33}. Contém receptores serotoninérgicos tipo 3 (5-HT₃), histamínicos tipo 1 (H₁), colinérgicos muscarínicos tipo 1 (M₁), dopaminérgicos (D₂), neurocinínicos tipo 1 (NK-1), adrenérgicos e μ opioides, que modulam a sua atividade^{10,34}. Portanto, vários tipos de neurotransmissores e neuromoduladores podem atuar nesta área.

3.1.1 Receptores e neurotransmissores envolvidos na gênese de NVPO

O receptor 5-hidroxitriptamina tipo 3 (5-HT₃), cujo principal neurotransmissor é a serotonina, está presente nos terminais aferentes vagais da mucosa do trato gastrointestinal e, centralmente, na ZGQ, área postrema e NTS. A serotonina, liberada pelas células enterocromafins do estômago e intestino delgado, liga-se ao receptor 5-HT₃, levando à estimulação dos aferentes vagais do trato gastrintestinal, que conduzem o estímulo à área postrema. Os neurônios desta região projetam, por fim, o estímulo ao NTS, culminando no reflexo de vômito, com recrutamento de todas as estruturas necessárias para que isto ocorra^{9,33,35}.

O receptor de Dopamina tipo 2 (D₂) está localizado no estômago e, quando ativado, relaxa a porção superior do estômago e retarda o seu esvaziamento por inibição da motilidade gástrica. Além disso, está envolvido com a sinalização emética no NTS e ZGQ⁹.

O receptor de histamina tipo 1 (H₁), bem como o de acetilcolina muscarínico tipo 1 (M₁), estão concentrados na NTS, ZGQ e sistema vestibular (labirinto) e envolvidos com a sinalização emética também em nível central⁹. Quando ativado, o receptor H₁ parece reduzir o tônus do esfíncter esofágico inferior²⁸.

O receptor de NK-1 parece estar presente em maior concentração, centralmente, na substância gelatinosa e no NTS e, perifericamente, nos aferentes vagais terminais da faringe e trato gastrointestinal³⁶. Os mecanismos de ativação periférica dos aferentes vagais por este receptor parecem semelhantes aos do receptor de 5-HT₃³³. Seu principal neurotransmissor é a substância P (SP), um peptídeo pertencente à família das taquicininas, com atividade agonista seletiva para os receptores NK-1 dos mamíferos³⁷.

A SP concentra-se principalmente nas células neuronais do sistema nervoso central e periférico, onde atua como neurotransmissor/ neuromodulador, mas pode ser encontrada em estruturas não-neuronais, atuando como regulador autócrino, parácrino e endócrino³⁷. Assim como a serotonina, pode ser liberada pelas células enterocromafins do trato gastrointestinal e por neurônios sensitivos³⁸.

Em suma, é possível concluir que as vias envolvidas no processo de vômito podem ser acionadas pela estimulação da ZGQ, do aparelho vestibular, dos aferentes viscerais e encefálicos, dentre outras estruturas, que se integram e ativam o centro do vômito³², de onde partem impulsos que alcançam o centro de salivação, o centro respiratório, a musculatura abdominal e nervos cranianos³⁹. Neste processo, estão envolvidos, pelo menos, três nervos cranianos e sete neurotransmissores²⁷. Trata-se de um fenômeno complexo, multifatorial e ainda pouco compreendido.

3.2 Fatores de Risco para NVPO

Historicamente, os fatores de risco para náuseas e vômitos pós-operatórios têm sido investigados desde o final do século XIX, compreendendo uma gama de fatores relacionados ao indivíduo e ao processo anestésico-cirúrgico^{3,30}.

Em 1960, Bellville *et al.*⁴⁰ desenvolveram um estudo com mais de 3.000 pacientes e identificaram que sexo feminino, idade inferior a 70 anos, anestésicos voláteis e hipotensão prolongada no intraoperatório estariam implicados com NVPO. Apesar de uma série de fatores terem sido relacionados ao aumento da incidência de NVPO, muitos devem ter sido decorrentes de simples associações estatísticas, em que a verdadeira influência do fator estudado ao aumento de chance de ocorrência do desfecho não ficou bem definida¹¹.

Durante a década de 1990, alguns estudos tentaram quantificar o impacto relativo dos fatores de risco^{41,42} e elaborar um modelo de risco preditor para NVPO^{5,41,42}. Algumas publicações identificaram fatores de risco, utilizando modelos de regressão logística múltipla, que permitiram analisar a influência de determinado fator de risco sobre um desfecho, controlando a diversidade de variáveis^{6,7,41-43}.

Em 1993, Pallazo e Evans⁴¹ realizaram um estudo prospectivo com 147 pacientes para comprovar a associação entre fatores de risco relacionados ao paciente e incidência de NVPO. Embora tenha sido restrito a um tipo de cirurgia (ortopédica) e anestesia (anestésico inalatório enflurano sob máscara facial), em que o impacto relativo dos riscos não tenha sido quantificado, foram reconhecidos como os pioneiros em estabelecer um escore de risco utilizando uma análise de regressão logística para prever a probabilidade de NVPO⁴². Em 1994, Cohen *et al.*⁴³ demonstraram, por meio de aplicação de questionário a mais de 16.000 pacientes, associação entre os mesmos fatores de risco e desfecho, identificados outrora por

Bellville *et al.*⁴⁰. Portanto, uma série de fatores de risco tem sido implicada ao aumento da incidência de NVPO.

Contudo, para realização de uma avaliação de risco, é recomendado concentrar-se nos preditores independentes, de forma a reduzir fatores de confusão. Pode-se classificar os fatores de risco preditores de NVPO, para melhor compreensão didática, como relacionados ao paciente, ao procedimento anestésico e à intervenção cirúrgica (processo anestésico-cirúrgico)¹¹.

3.2.1 Fatores de risco relacionados ao paciente

3.2.1.1 Idade

A incidência de NVPO, em linhas gerais, diminui com o aumento da idade (OR 0,88 por década, IC 95% 0,84-0,92)⁴⁴. Em crianças menores de 3 anos, a incidência de vômitos pós-operatórios documentada é baixa, entretanto, ocorre aumento gradativo até a adolescência. Em adultos, a incidência varia de 25% a 40%, dependendo da técnica anestésica adotada. Após os 70 anos de idade, ocorre redução significativa da ocorrência de NVPO, explicada, provavelmente, pela diminuição dos reflexos autonômicos⁴⁴.

3.2.1.2 Sexo

O sexo feminino foi sugerido como preditor de risco mais importante para NVPO em adultos (valores de OR 2,5, IC 95% 2,32-2,84)⁴⁴. Possivelmente, os fatores hormonais devam estar implicados com o aumento dessa incidência em torno de duas vezes, quando se comparam mulheres a homens.

Percebe-se que, por volta do 5º dia do ciclo menstrual, a interferência é máxima, período em que há redução dos níveis de hormônio folículo estimulante (FSH) e elevação do estrogênio. Entretanto, parece não haver correlação entre fase do ciclo menstrual ou estágio de menopausa e incidência de NVPO, permanecendo o mecanismo incerto⁴⁴.

3.2.1.3 Hábito de não fumar

O hábito de não fumar está relacionado a maior risco de NVPO (OR 1,82, IC 95% 1,68-1,98)⁴⁴. Deste modo, a exposição crônica ao cigarro está implicada como fator protetor para tais eventos⁴⁴. Entretanto, o comportamento de tabagismo recente (ter fumado até 4 horas antes do procedimento cirúrgico) não necessariamente reduz esse risco⁴⁵.

Postulava-se que a exposição crônica aos hidrocarbonos aromáticos policíclicos, presentes no cigarro, poderia levar à indução de isoenzimas do citocromo P450 (CYP1A2 e CYP2E1), modificando a farmacocinética de algumas drogas anestésicas, principalmente, a dos anestésicos inalatórios, diminuindo a sua habilidade em induzir NVPO^{44,45}.

Entretanto, apesar de os mecanismos ainda permanecerem pouco esclarecidos, o efeito protetor do cigarro acaba sendo mais atribuído às modificações funcionais sofridas pelo receptores de nicotina do sistema nervoso central, culminado em tolerância maior aos fatores indutores de NVPO⁴⁵.

3.2.1.4 História pregressa de NVPO/cinetose

Antecedentes individuais de náuseas e vômitos pós-operatórios ou cinetose elevam o risco de NVPO (OR 2,09, IC 95% 1,90-2,29)⁴⁴. Quando se considera apenas a história prévia de cinetose, persiste a associação de risco (OR 1,77, IC 95% 1,55-2,04)⁴⁴. Dados recentes tornam possível atribuir aos indivíduos que apresentam antecedentes de NVPO em parentes de 1º grau maior susceptibilidade a episódios de NVPO refratários ou intensos⁴⁶.

3.2.1.5 Genética

Sugere-se haver uma maior predisposição a vômitos pós-operatórios em portadores de polimorfismos de receptores de alguns neurotransmissores. Em indivíduos que possuíam variantes dos genes de receptores de serotonina (HTR3A e HTR3B) foram observados mais eventos de NVPO⁴⁷ e maior refratariedade ao tratamento⁴⁸. Observa-se ainda maior susceptibilidade a NVPO em indivíduos portadores de polimorfismo do gene do subtipo 3 do receptor de acetilcolina (OR 3,1, IC 95% 1,78-5,3)⁴⁶.

3.2.2 Fatores de risco relacionados ao processo anestésico-cirúrgico

3.2.2.1 Agentes anestésicos

Anestésicos inalatórios x propofol: A utilização de anestésicos inalatórios no intraoperatório tem sido o preditor mais fortemente correlacionado à elevação da incidência de NVPO (OR 1,82, IC 95% 1,56-2,13), considerando-se o contexto de fatores de risco relacionados à anestesia⁴⁴, duplicando a chance de NVPO precoce (0 a 2 horas do período pós-operatório) em relação ao propofol, possivelmente, por possuírem uma ação emetogênica intrínseca¹⁶. Por sua vez, o mecanismo exato da ação antiemética do propofol permanece obscuro. Parece atuar como antagonista fraco de receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos, além de exercer ação depressora na ZGQ e no NTS⁴⁹.

O estudo IMPACT⁵⁰ sugeriu que a substituição de agentes inalatórios por propofol em infusão contínua (anestesia venosa total) poderia reduzir o risco basal de NVPO em 19% em indivíduos com, pelo menos, dois fatores de risco pela escala de Apfel.⁵⁰ A utilização deste agente para indução e manutenção da anestesia geral reduziu a incidência de NVPO precoces isoladamente (NNT = 5)^{49,51} ou em combinação com outros antieméticos⁵⁰.

Em doses sub-hipnóticas (10 mg a 20 mg), o propofol se demonstrou efetivo como droga de resgate, porém efeito fugaz⁵². Entretanto, não reduziu NVPO quando comparado a outros antieméticos^{53,54}, ou quando associado à administração de opioide no pós-operatório⁵⁵.

Protóxido de nitrogênio: Em relação ao gás protóxido de nitrogênio ou óxido nitroso (N₂O), amplamente utilizado em combinação com o oxigênio em

anestesia geral, ainda se discute o mecanismo de seu potencial emetogênico. Acredita-se, entretanto, que atue nos receptores centrais de opioides e de dopamina, no sistema vestibular por aumento de pressão do ouvido médio e nos mecanorreceptores viscerais por distensão gasosa do estômago e intestino⁴⁴. Inclusive, sugere-se N₂O como agente indutor de NVPO intensos (OR 2,50, IC 95% 1,95-3,21)⁵⁶.

Opioides: as evidências atuais apontam a administração de anestésicos opioides no pós-operatório como fator de risco preditor independente para NVPO (OR 1,39, IC 95% 1,20-1,60)⁴⁴. Entretanto, a utilização desses agentes apenas no intraoperatório não pode ser considerada como fator de risco preditor para NVPO (OR 1,00, IC 95% 0,62-1,60)⁴⁴.

3.2.2.2 Tipo de cirurgia

Embora o tipo de procedimento cirúrgico tenha sido citado como fator de risco em alguns estudos^{5,7,16,43,57}, tal informação ainda permanece controversa⁵⁸. Estudo recente evidenciou a colecistectomia, como preditor de risco mais forte no quesito tipo de cirurgia (OR:1,9, IC 95% 1,36-2,68), seguida dos procedimentos laparoscópicos (OR:1,37, IC 95% 1,07-1,77) e ginecológicos (1,24, IC 95% 1,02-1,52)⁴⁴. Os demais procedimentos cirúrgicos, nesse mesmo estudo, não atingiram significância estatística.

3.2.2.3 Tempo de duração do procedimento

O aumento da duração do tempo cirúrgico tem sido apontado como fator de risco independente para NVPO por alguns estudos bem delineados, realizados na população adulta⁵⁻⁷, havendo evidências de aumento de risco basal de NVPO em até 60% a cada aumento em 30 minutos de tempo de cirurgia⁷. O tempo de cirurgia é determinante para o planejamento da duração da anestesia, estando intimamente relacionados. Neste contexto, o tempo de duração de anestesia tem sido apontado como fator preditor de risco; a cada hora de anestesia o risco de NVPO pode elevar-se em até 50% (OR: 1,46 h⁻¹)⁴⁴.

3.2.3 Outros fatores

Obesidade: possivelmente, os obesos apresentem maior incidência de NVPO, devido ao armazenamento de agentes anestésicos no tecido adiposo, proporcionando maior tempo de exposição à ação emética dos fármacos lipofílicos. Além disso, a obesidade pode estar associada a esvaziamento gástrico lentificado e à dificuldade ventilatória (hipóxia). Contudo, análises de risco mais recentes não estabeleceram correlação estatisticamente significante entre obesidade e aumento de risco de NVPO⁴⁴.

Neostigmina: a utilização de neostigmina venosa no intraoperatório já foi apontada fator de risco para NVPO⁵⁹. Este fármaco anticolinesterásico tem sido utilizado para antagonizar o bloqueio neuromuscular residual adespolarizante há mais de 60 anos e pode provocar efeitos colinérgicos muscarínicos no trato gastrointestinal (aumento de motilidade e secreção ácida gástrica) e sistema cardiovascular (bradicardia). Por isso, costuma ser coadministrado com anticolinérgicos (atropina) para amenizar tais efeitos adversos.

Evidências mais atuais são insuficientes para desestimular a utilização de neostigmina (em doses inferiores a 2,5 mg) para a reversão de bloqueio neuromuscular como medida preventiva de redução de incidência ou intensidade de NVPO^{60,61}, principalmente, se coadministrada com atropina, a qual possui ação antiemética⁶².

3.3 Aplicabilidade dos Fatores Preditores de NVPO em Sistemas de Escore de Risco

Diversos grupos de pesquisadores perseguiram, não somente a identificação de fatores preditores de risco independentes para NVPO, como também a elaboração de sistemas de escores de risco, a partir de tais estudos, para quantificar a probabilidade de ocorrência de náusea e vômito no período pós-operatório⁵⁸.

Com este intuito, em 1999, Apfel *et al.*⁶ confeccionaram um modelo preditor simplificado, baseado em quatro parâmetros, em que a presença de cada um aumentava o risco de NVPO em 20%⁶³. Possuía um melhor poder discriminativo em comparação aos modelos de maior complexidade⁶⁴. Tais características possibilitaram a sua utilização pelos pesquisadores, de forma prática e precisa, nas comparações dos grupos de pacientes nos ensaios clínicos⁶³, além de direcionar os clínicos à utilização dos antieméticos de forma mais racional, em consonância com o princípio de custo-efetividade⁶⁴.

Os modelos simplificados preditores de risco são os mais facilmente aplicáveis e oferecem subsídios para uma estimativa satisfatória de chance de NVPO em cada indivíduo. Contudo, nenhum deles é válido para prever com certeza e exatidão se ocorrerá o evento referido.

Atualmente, o escore de Apfel tem sido amplamente utilizado e oferece uma base racional para implantação de estratégias profiláticas institucionais, seja por modificação da técnica anestésica ou por associação de medicamentos antieméticos profiláticos, principalmente, em indivíduos em que tenham sido detectados fatores de risco, além de auxiliar a seleção de pacientes e comparação entre grupos em estudos clínicos aleatorizados, que avaliam eficiência de antieméticos^{6,64}.

3.3.1 Validação do modelo preditor de Apfel

Em 1998, Apfel *et al.* publicaram estudo prospectivo com milhares de pacientes submetidos a cirurgias otorrinolaringológicas sob anestesia geral inalatória (enflurano ou isoflurano), sem a utilização de drogas antieméticas profiláticas, em que identificaram e validaram cinco fatores de risco para vômitos pós-operatório (sexo feminino, idade jovem, história prévia de NVPO ou cinetose, não-tabagismo e tempo de anestesia prolongado)⁴².

Ainda nesse ano, o mesmo grupo de investigadores comparou o modelo preditor inicial a uma nova proposta de modelo, validando três dos cinco fatores previamente identificados para vômitos pós-operatórios (sexo feminino, idade jovem e história prévia de NVPO ou cinetose), em população de pacientes submetida a diversos procedimentos cirúrgicos, o que permitiu concluir a validade do modelo inicial para outras intervenções cirúrgicas⁵⁷.

Finalmente, no ano de 1999, Apfel *et al.* validaram o seu modelo preditor, por meio de estudo que comparou dois modelos em centros distintos, na Finlândia e na Alemanha, em que os indivíduos não haviam utilizado antieméticos profiláticos, e conseguiram, inclusive, obter uma simplificação desse modelo preditor de risco para NVPO, sem haver prejuízo de forma significativa do poder discriminativo⁶.

Desta forma, avaliaram a presença de quatro fatores de risco para NVPO: sexo feminino, não-tabagismo, NVPO ou cinetose prévios e utilização no pós-operatório de opioides. Assim, estabeleceram associação entre quantidade de fatores de risco (atribuíram a cada item presente o valor de 1, com máxima pontuação de 4) e incidência de NVPO. Quanto menor a pontuação obtida pela soma dos pontos, menor a estimativa de risco. Escores de 4, 3, 2, 1 e 0 estimaram risco de NVPO de 79%, 61%, 39%, 21% ou 10%, respectivamente⁶. Deste modo, todos os indivíduos teriam, pelo menos, 10% de risco de apresentar náuseas ou vômitos no pós-operatório⁶.

Na literatura médica, existem vários modelos preditores de risco validados para NVPO. Ao serem comparados seis modelos preditores (com diferentes números de parâmetros)⁶⁴, Apfel (quatro parâmetros), Koivuranta (cinco parâmetros), Palazzo (cinco parâmetros), Scholtz (nove parâmetros), Sinclair (12 parâmetros), e Gan (14 parâmetros), evidenciou-se o Escore de Apfel simplificado como o de melhor poder discriminativo e aplicabilidade clínica⁶⁴. Fato ratificado por outros autores^{63,65}, que, mais uma vez, confirmaram-no como um teste simples e válido para identificar pacientes de alto risco para NVPO no pré-operatório, possibilitando, assim, um planejamento adequado e eficaz da estratégia profilática antiemética a ser utilizada^{63,66}.

Por fim, Sigaut *et al.*⁶⁷ sugeriram que o enfoque em uma estratégia educacional, a fim de sistematizar a aplicabilidade do Escore de Apfel no período pré-operatório, com o seu devido registro, poderia ser eficiente para reduzir a incidência de NVPO em população cirúrgica de adultos, aliada às estratégias terapêuticas sugeridas por diretrizes. Vislumbraram, portanto, com os resultados do estudo, que o fato de se trabalhar de forma simples, eficiente e sistemática poderia melhorar o manejo de NVPO e a assistência aos pacientes das unidades cirúrgicas⁶⁷.

3.4 Fármacos Antieméticos e Perspectivas

As evidências atuais apontam para o benefício de se oferecer terapia antiemética combinada para adultos com pelo menos dois fatores de risco de NVPO¹¹. Apfel *et al.* demonstraram o efeito aditivo na associação de diferentes classes de antieméticos para prevenir NVPO⁵⁰. Desta forma, recomenda-se, preferencialmente, lançar mão de combinações dessas drogas a utilizá-las isoladamente, na tentativa de promover a redução do risco basal de NVPO.

A administração de apenas uma classe de fármaco antiemético, específica para determinado tipo de receptor, pode reduzir a incidência de NVPO em torno de 25%. A utilização de combinação de antieméticos, agindo em diferentes receptores, reduz ainda mais essa incidência⁴. Interessante pontuar que as classes desses fármacos, em linhas gerais, receberam uma classificação orientada pelo tipo de receptor pelo qual possuem afinidade, exercendo sobre eles ação antagonista.

Classicamente, têm sido recomendados, para adultos sob risco moderado ou alto de NVPO, fármacos antagonistas dos receptores de acetilcolina muscarínicos tipo 1, antagonistas dos receptores de histamina tipo 1, antagonistas dos receptores de dopamina tipo 2, antagonistas dos receptores de serotonina tipo 3 e os corticoesteroides¹¹. Atualmente, a literatura científica tem evidenciado os antagonistas dos receptores de neurocinina-1 (NK-1) como opções interessantes neste cenário^{11,68,69}.

A seguir, uma breve discussão sobre os principais fármacos representantes de cada classe de antieméticos clinicamente utilizados para o manejo de náuseas e vômitos.

3.4.1 Antagonistas dos Receptores de Acetilcolina (Ach M1)

Os antagonistas dos receptores de acetilcolina oferecem benefício antiemético por atuarem na ZGQ e no sistema vestibular, mas raramente são utilizados como primeira escolha pelos possíveis efeitos adversos centrais (confusão, desorientação, tontura). Os principais fármacos representantes dessa classe de antieméticos são a atropina (menos eficaz) e a escopolamina⁷⁰. A escopolamina (via transdérmica), indisponível no Brasil, mostrou-se mais efetiva para prevenção de NVPO por apresentar liberação prolongada (até 72 horas de duração do efeito)⁷¹. Pode ser utilizada de forma segura como adjuvante a outros fármacos antieméticos (ondansetrona, droperidol, dexametasona) para prevenção de NVPO^{11,72} e parece possuir efetividade semelhante à da ondansetrona ou a do droperidol para reduzir a ocorrência tanto de náuseas como a de vômitos pós-operatórios (NNT = 6) por mais de 24 horas¹¹, mas não é apropriada como medicamento de resgate.

3.4.2 Antagonistas dos receptores de histamina tipo 1 (H₁)

Os anti-histamínicos, dimenidrinato e meclizina, são utilizados amplamente desde a década de 1950 como antieméticos. Entretanto, estudos comparativos entre esses fármacos e os demais antieméticos são escassos¹¹. O dimenidrinato possui eficácia similar a dos antagonistas 5-HT₃^{73,74}, dexametasona e droperidol (NNT = 5)⁷⁴, tende a prevenir melhor a ocorrência de vômitos em relação a de náuseas após a administração de duas doses⁷⁴. A meclizina, por sua vez, possui efeito antiemético mais prolongado em relação à ondansetrona. Desta forma, a combinação de meclizina à ondansetrona foi mais efetiva para prevenção de NVPO em pacientes de alto risco quando se comparou ao uso isolado de um dos fármacos⁷⁵.

3.4.3 Antagonistas dos receptores de dopamina tipo 2 (D₂)

Metoclopramida/ Droperidol

A metoclopramida tem sido utilizada há mais de 50 anos para profilaxia de NVPO. Liga-se, em nível central e periférico, aos receptores de dopamina (D₂), e aos receptores de 5-HT₃ periféricos (ligação fraca), tendo algum efeito inibitório. Indicada, classicamente, para melhorar a motilidade gástrica em pacientes diabéticos, para manejo de NVPO e de NVIQ⁷⁶. A metoclopramida, em doses usuais (10 mg), mostrou-se pouco efetiva para prevenção de NVPO quando comparada à ondansetrona (NNT = 30)^{11,77}. Doses maiores (25 mg a 50 mg) se equipararam à potência antiemética desse antagonista serotoninérgico¹¹, entretanto, documentou-se maior incidência de eventos extrapiramidais graves (movimento muscular involuntário, movimentos parkinsonianos, discinesia)⁷⁶. É uma droga de baixo custo, disponível em apresentações oral e endovenosa, mas, atualmente, não é tão recomendada como primeira linha no manejo de NVPO⁷⁶.

O principal mecanismo de ação do droperidol, assim como o da metoclopramida, é pelo efeito antagonista dos receptores de dopamina tipo 2. Esse fármaco se mostrou efetivo, tanto para profilaxia de náuseas e vômitos pós-operatórios nas primeiras 24 horas (NNT = 5)¹¹, quanto para tratamento de resgate desses eventos⁵³. Apesar de o droperidol ter sofrido restrição ao uso como antiemético em alguns países, em virtude da possibilidade de complicação cardiovascular (prolongamento do intervalo QT), foi demonstrada baixa probabilidade de desfechos graves na faixa de doses de 0,625 mg a 1,25 mg, comprovadamente efetivas para controle de NVPO¹¹.

3.4.4 Antagonistas dos receptores de serotonina (5-HT₃)

Desde o início da década de 1990, a introdução de antagonistas seletivos dos receptores serotonina tem aprimorado o manejo de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ)^{22,78}, bem como o de NVPO³⁹. Em virtude do tipo de ligação que exercem sob o receptor 5-HT₃, foram classificados como antagonistas serotoninérgicos de primeira geração (ondansetrona, granisetrona, dolasetrona, tropisetrona e ramosetrona) e de segunda geração (palonosetrona).

Ondansetrona

O principal representante da primeira geração dessa classe de drogas, ondansetrona, foi comprovadamente mais efetiva em prevenir vômitos (NNT = 6), em relação a náuseas (NNT = 7) na primeiras 24 horas pós-operatórias^{11,79}. Comprovadamente tão efetivo quanto os demais antagonistas serotoninérgicos (com exceção à palonosetrona) e à dexametasona para reduzir NVPO. Menos efetivo em relação ao aprepitanto para diminuir a incidência de êmese¹¹.

As doses recomendadas para indivíduos adultos variam entre 4 mg e 8 mg (endovenosa), embora estudos não tenham demonstrado redução maior da incidência de NVPO com a última dose. As doses endovenosas de 4 mg e 8 mg são, portanto, igualmente efetivas⁷⁹. A dose oral é de 8 mg, em virtude do metabolismo de primeira passagem hepático, tornando a biodisponibilidade da droga quase duas vezes menor por esta via de administração⁸⁰. Possui meia-vida plasmática média de 4,5 horas, com rápido início de ação, caracterizando-se por ser um excelente antiemético de resgate, desde que não tenha sido utilizado como primeira opção de droga profilática⁸⁰.

Havia muita preocupação em torno da possibilidade de eventos adversos cardiovasculares relacionados ao uso dos antagonistas serotoninérgicos. Dados de metanálise sugeriram a ondansetrona como uma droga segura isoladamente e em associação à dexametasona ou ao droperidol, em relação ao risco de arritmia e alargamento do intervalo QT, além de não estar envolvida com o aumento do risco de delirium no pós-operatório⁸¹.

Demais antagonistas 5-HT₃

Granisetrona (0,35 mg a 3 mg), dolasetrona (12,5 mg), tropisetrona (2 mg) e ramonsetrona (0,3 mg) foram igualmente efetivos em relação à ondansetrona 4 mg para profilaxia de NVPO¹¹. Em contrapartida, efeito antiemético da palonosetrona (0,075 mg), único representante dos antagonistas 5-HT₃ de segunda geração, tem se demonstrado superior ao dos fármacos de primeira geração em relação à prevenção de NVPO tardios^{82,83}. Tal fato atribuído às propriedades farmacológicas de exercer inibição alostérica competitiva, com uma afinidade 30 a 100 vezes maior pelo receptor, e de possuir meia-vida plasmática de 40 horas⁸⁴.

3.4.5 Corticoesteroides

O efeito antiemético dos corticoesteroides já foi demonstrado há mais de 35 anos. Dessa classe, a dexametasona, tem sido o fármaco mais utilizado com essa finalidade. Costumam ser efetivos quando administrados isoladamente em pacientes de baixo risco, e podem ser potencializados por associações, principalmente, com antagonistas serotoninérgicos²².

Dexametasona

A dexametasona é uma forma sintética de adrenocorticoide que exerce efeito antiemético pela atuação sobre receptores de glicocorticoides presentes no núcleo do trato solitário, inibindo as vias de condução deflagadoras de êmese⁸⁵. Alguns mecanismos, ainda carentes de evidências, podem ser relacionados à atuação desse fármaco, como redução da atividade central de serotonina (depleção do precursor triptofano), alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica e inibição central da síntese de prostaglandinas^{85,86}. Desses últimos, o efeito anti-inflamatório parece ser o mais aceitável⁸⁵.

Na literatura médica, as doses endovenosas de dexametasona em adultos, sugeridas para prevenção de NVPO variaram entre 2,5 mg a 10 mg⁸⁵. Entretanto, alguns especialistas recomendam doses entre 4 mg a 5 mg¹², outros discutem a eficácia das doses de 5 mg a 10 mg⁸⁷. Dados de estudos clínicos mostraram resultados satisfatórios com doses de 8 mg, em comparação ao placebo⁸⁸ ou à metoclopramida⁶⁹. O fato é que a eficácia de dexametasona (4 mg), ondansetrona (4 mg) e droperidol (1,25 mg) parecem semelhantes, utilizados isoladamente¹¹. Parece ser mais efetiva em reduzir náusea (NNT = 4,3) em relação a vômitos (NNT = 7,1)⁸⁶.

Idealmente, deve ser administrada logo após a indução da anestesia¹¹. Por ser uma droga com início de ação antiemética lenta (2 horas) e duração prolongada (mais de 24 horas), não é uma opção adequada para alívio imediato de NVPO já deflagrados (resgate). Além disso, apesar de ser considerada uma droga segura por não haver notificação de desfechos graves, a dexametasona parece estar relacionada a maior tendência à hiperglicemia pós-operatória em diabéticos e ao aumento de risco de infecção de sítio cirúrgico⁸⁵.

Em estudo recente, não foi demonstrado benefício clínico em se utilizar doses maiores de dexametasona (8 mg a 10 mg) em associação a um segundo antiemético⁸⁷. Utilizada como adjuvante dos antagonistas 5-HT₃, o risco de náuseas foi reduzido para um em cada quatro pacientes, e o de vômitos, para um em cada cinco pacientes nas primeiras 24 horas, configurando uma das melhores associações de antieméticos disponíveis atualmente⁸⁶.

3.4.6 Aprepitanto

Aprovado em 2003 para profilaxia de NVIQ nos Estados Unidos da América pelo órgão regulador americano *Food and Drug Administration* (FDA)³⁶, foi o primeiro fármaco disponibilizado representando a classe dos antagonistas de receptores NK-1⁷⁸. Em 2008, o fosaprepitanto dimeglumina (pró-droga), o qual é convertido em aprepitanto 30 minutos após administração endovenosa, foi aprovado para uso clínico²². No Brasil, a liberação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para comercialização do aprepitanto ocorreu em 2012, sob a forma de cápsulas orais (80 mg a 125 mg) e frascos-ampola de 150 mg para uso injetável. Doses inicialmente recomendadas para prevenção de náuseas e vômitos agudos e tardios induzidos por quimioterapia antineoplásica moderada ou altamente emetogênica⁹⁰.

Trata-se de molécula de elevada seletividade e afinidade pelos receptores de neurocinina-1 do SNC, antagoniza, assim, a ação emetogênica da substância P, por se ligar ao mesmo receptor⁷⁸. Tem a propriedade de atravessar a barreira hematoencefálica, podendo exercer sua ação no sítio cerebral por até 48 horas⁹¹. Da mesma forma, há comprovação de atravessar a placenta em modelos animais³⁶.

Entretanto, possui pouca ou nenhuma afinidade por outros receptores de neurocinina (NK-2 e NK-3) e pelos demais receptores envolvidos com a sinalização de náuseas e vômitos, presentes na zona de gatilho quimiorreceptora⁷⁸.

A biodisponibilidade plasmática do aprepitanto chega a 65%, quando administrado por via oral, não sendo alterada pela ingestão de alimentos^{36,78,92}. A absorção máxima ocorre em até 4 horas após a dose oral, e meia-vida plasmática pode chegar a 40 horas³⁶.

A principal via de metabolização é hepática, pelo citocromo P450 (isoenzimas 3A4), possui cerca de sete metabólitos fracos, mas a principal ação no SNC é exercida pela molécula inalterada^{36,78}. Pode se comportar como substrato, indutor ou inibidor moderado do complexo enzimático 3A4, a depender da dose e do tempo de administração, o que pode afetar o seu nível plasmático ou de outras drogas, como a da dexametasona, cuja concentração plasmática é aumentada quando coadministrada com aprepitanto^{36,39,78,93}. Entretanto, não ocorre interação, clinicamente relevante, decorrente da administração combinada com ondansetrona⁹⁴.

É eliminado, preferencialmente, sob a forma de metabólitos, pela urina (57%) e vias biliares, nas fezes (45%)^{39,78}. Sua meia-vida de eliminação varia entre 9 e 13 horas⁷⁸. A dose não necessita ser ajustada em pacientes com insuficiência hepática moderada, em renais crônicos graves ou dialíticos³⁶. A farmacocinética da droga se manifesta clinicamente da mesma forma em indivíduos maiores de 18 anos, independentemente de etnia, cor e sexo^{78,92}.

Estudo de farmacocinética demonstrou concentrações plasmáticas satisfatórias e boa tolerabilidade da droga pelos pacientes oncológicos, quando o aprepitanto foi administrado por via oral durante 3 dias, nas doses de 125 mg no 1º

dia, seguidas de duas doses únicas de 80 mg, em dias consecutivos⁹². Na rotina de prevenção de NVIQ, o esquema descrito é bem estabelecido, inclusive, em associação a antagonistas de receptores 5-HT₃ e dexametasona. Entretanto, ainda não existe recomendação de dose da droga para o uso específico em NVPO⁹⁵.

Diante da eclosão do aprepitanto no cenário da oncologia e, tendo em vista, que até 40% dos pacientes cirúrgicos (após o advento dos antagonistas de receptores de 5-HT₃) ainda experimentam náuseas e vômitos no 1º dia do pós-operatório, esse antagonista de receptor de NK-1 tem despertado interesse de pesquisadores na área de medicina perioperatória e, assim, tem demarcado sua importância para o incremento da profilaxia multimodal de NVPO.

De uma forma geral, a experiência clínica com aprepitanto em pacientes cirúrgicos ainda é bem limitada. Foram demonstrados benefícios terapêuticos após a administração pré-operatória da droga em diferentes doses (125 mg, 80 mg e 40 mg), utilizadas isoladamente ou como adjuvantes⁹⁶⁻⁹⁸. Dados de estudos mostraram maior efeito antiemético ao comparar aprepitanto (doses de 40 mg e 80 mg) à ondansetrona nas primeiras 24 e 48 horas pós-operatórias^{96,97}.

Diemunsch *et al.*⁹⁶ analisaram dados de dois estudos clínicos metodologicamente idênticos e demonstraram maior efetividade do aprepitanto (dose oral de 40 mg), quando comparado à ondansetrona (dose endovenosa de 4 mg), em oferecer proteção completa (ausência de náuseas, vômitos, sem necessidade de droga de resgate) nas primeiras 24 horas após cirurgia⁹⁶.

Hartrick *et al.*⁹⁹ por sua vez, sugeriram melhor desempenho profilático para náuseas e vômitos nas primeiras 48 horas pós-operatórias, comparando a administração de aprepitanto isolado (dose única de 40 mg) à terapia multimodal em

intervalos fixos (ondansetrona e dexametasona), em pacientes de alto risco de acordo com o escore de Apfel, submetidos à cirurgia abdominal de grande porte⁹⁹.

Contrariando estudos prévios, Singh *et al.*⁹⁵ por meio de dados de metanálise recente, recomendaram a dose de 80 mg de aprepitanto para prevenção de NVPO, por ter alcançado maior efeito antiemético em relação à dose menor (40 mg), com eventos adversos insignificantes quando comparada à dose maior (125 mg).

Especialistas têm recomendado o uso dessa droga associada a esquemas convencionais em pacientes de alto risco ou para aqueles pacientes, cujo vômito pode ocasionar desfecho catastrófico no pós-operatório. Entretanto, falta inseri-la de fato no cenário assistencial da maioria das instituições⁶⁸. Certamente, estudos futuros bem delineados sobre a eficácia do aprepitanto, baseados no princípio de custo-efetividade da droga para prevenção de NVPO, oferecerão subsídios para incluí-la na rotina profilática de determinados pacientes cirúrgicos.

3.5 Terapia Profilática Antiemética Multimodal

Pensando em NVPO como uma entidade multifatorial, onde podem estar envolvidos diversos mecanismos, neurotransmissores e receptores, já seria razoável oferecer, como ponto de partida, intervenção profilática com duas drogas antieméticas aos pacientes de moderado risco^{11,12,100}. Para pacientes de alto risco, a associação de drogas de diferentes classes farmacológicas deveria ser compulsória (Figura 1)¹¹. A terapia combinada, neste aspecto, é preferível à utilização de um fármaco isoladamente, uma vez que o efeito dos antieméticos agindo em diferentes receptores foi comprovadamente aditivo, como demonstrado por Apfel *et al.*⁵⁰.

Figura 1 - Terapia profilática antiemética guiada por fatores de risco [Fonte: Gan *et al.*¹¹]

Cada intervenção farmacológica tem o potencial de reduzir o risco basal estimado individual de NVPO em até 26%⁵⁰. As drogas antieméticas isoladamente podem prevenir, de uma forma geral, um episódio de náusea ou vômito para cada quatro a sete pacientes tratados¹¹. A redução de risco de NVPO, proporcionada pela adição de cada classe de fármaco, torna-se mais exuberante nos indivíduos mais susceptíveis a esses sintomas.

Com a perspectiva de alcançar a máxima redução de risco, muitos regimes profiláticos oferecidos nos períodos pré e intraoperatório foram estudados. Os esquemas mistos, compostos por inibidores de receptores serotonina (ondansetrona) e associações (dexametasona ou droperidol), têm sido amplamente comparados à profilaxia com única classe de fármaco, desde a década de 1990, em ensaios clínicos aleatorizados¹⁰¹⁻¹⁰⁵.

Mc Kenzie *et al.*¹⁰⁶ foram os pioneiros a demonstrar superioridade da associação endovenosa de ondansetrona (4 mg) e dexametasona (8 mg) em relação à ondansetrona (4 mg) para prevenir êmese em mulheres submetidas a cirurgias ginecológicas sob anestesia geral. A resposta completa, definida como ausência de episódios eméticos e de necessidade de antieméticos de resgate, ocorreu em 58% e 38% dos pacientes, respectivamente, nas primeiras 24 horas pós-operatórias¹⁰⁶.

Na mesma época, López-Olaondo *et al.*¹⁰² desenvolveram estudo clínico, recrutando o mesmo perfil de pacientes do estudo anterior, e mostraram incidências de NVPO de 16%, 48% e 40% nos grupos ondansetrona e dexametasona, apenas ondansetrona e apenas dexametasona, respectivamente, nas primeiras 24 horas pós-operatórias¹⁰². Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisadores demonstrou uma incidência de NVPO maior (30%), utilizando a mesma associação de drogas¹⁰⁷. Estudos com metodologias parecidas, entretanto, no mais recente, houve administração de morfina intratecal, que pode estar associada à maior incidência de NVPO.

Szarvas *et al.*¹⁰⁵ entretanto, não encontraram benefício adicional ao acrescentar dexametasona (8 mg) à ondansetrona (4 mg) com intuito de reduzir a incidência de NVPO em pacientes cirúrgicos ortopédicos que receberam morfina intratecal.¹⁰⁵ Da mesma forma, Bugedo *et al.*¹⁰¹ não mostraram superioridade (perfil de pacientes semelhantes ao do estudo de Mc Kenzie *et al.*¹⁰⁶) do efeito aditivo profilático ao acrescentar droperidol (2,5 mg) à ondansetrona (4 mg); entretanto, demonstraram superioridade dessa associação em relação ao uso isolado de droperidol, na redução de risco de NVPO das primeiras 24 horas pós-operatórias¹⁰¹.

Estudo de metanálise não sugeriu incremento significativo da profilaxia antiemética ao adicionar droperidol aos antagonistas de serotonina em relação ao uso isolado de cada droga¹⁰⁸. A ausência de relevância clínica dessa associação no cenário de prevenção de NVPO deve ter sido decorrente do número insuficiente de pacientes de alto risco, estratificados por critério validado, presente nos estudos incluídos. Nos indivíduos de baixo e moderado risco, uma segunda intervenção farmacológica oferece uma redução de risco absoluto insignificante, quando comparada à primeira intervenção, portanto, sem impacto clínico relevante.

Estudos clínicos e observacionais estimando a eficácia das associações de fármacos antieméticos são mais recentes. Ensaio clínico com mulheres, submetidas a cirurgias laparoscópicas, demonstrou melhor resposta (ausência de náusea e êmese no pós-operatório) no grupo que recebeu dexametasona (8 mg) ou droperidol (1,25 mg) associado à ondansetrona (4 mg) em comparação ao que recebeu dexametasona e droperidol¹⁰⁷.

Em estudo clínico cientificamente marcante, Apfel *et al.*⁵⁰ aleatorizaram mais de 4.000 pacientes de alto risco (risco basal mínimo de NVPO estimado de 60% pelo critério simplificado⁶) para 64 possíveis combinações de seis intervenções profiláticas: ondansetrona 4 mg ou não; dexametasona 4 mg ou não; droperidol 1,25 mg ou não; propofol ou anestésico inalatórios; óxido nitroso ou não; e remifentanil ou fentanil. Obtiveram dados que atribuíram uma redução de risco de 26% de náuseas e vômitos pós-operatórios nas primeiras 24 horas a cada intervenção adotada. Assim, demonstraram o fato de cada intervenção atuar de forma independente em relação à outra e ao risco basal estimado de cada paciente.

Seguindo essa lógica, alguns pesquisadores apostaram no acréscimo de intervenções aos esquemas multimodais, a fim de atingir o máximo de resposta, a incidência nula de NVPO. Hache *et al.*¹⁰⁹ incorporaram um novo fármaco, o aprepitanto, a esquemas profiláticos multimodais (superiores a três fármacos) direcionados a pacientes cirúrgicos de alto risco para NVPO¹⁰⁹. Observou-se que a incidência de 60% de NVPO no grupo de pacientes que recebeu aprepitanto associado a três ou mais antieméticos não obedeceu à tendência esperada de redução de risco do estudo anterior⁵⁰, questionando-se a real vantagem de inúmeras intervenções associadas para se atingir o melhor resultado.

Neste contexto de profilaxia medicamentosa multimodal de NVPO, em que o acréscimo de uma droga atuando em diferente receptor poderia ser vantajoso para reduzir a incidência desses eventos em indivíduos de alto risco, os antagonistas do receptores de NK-1 foram trazidos para a realidade dos estudos da medicina perioperatória, constituindo ferramenta farmacológica interessante em protocolos de ensaios clínicos.

Dados de estudos recentes nas áreas de intervenção profilática farmacológica de NVPO e náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ)^{110,111}, imputaram à associação de antagonistas dos receptores de serotonina (ondansetrona), de corticosteroides (dexametasona) e antagonistas dos receptores de neurocinina (aprepitanto) como a mais efetiva para prevenir eventos agudos e tardios nos indivíduos considerados de alto risco para cada uma das entidades citadas³⁹.

O aprepitanto, principal representante dessa classe de drogas, é um fármaco amplamente utilizado na oncologia, para prevenir episódios de náuseas e vômitos após a quimioterapia, a qual podem acometer 80% dos indivíduos com tais

sintomas³⁹. Utilizado em associação à dexametasona e à ondansetrona, viabilizou-se redução significativa de NVIQ precoce e, principalmente, tardia (antes e depois de 24 horas do término do ciclo de quimioterapia, respectivamente)^{110,111}.

Confirmando esses dados, outro estudo clínico evidenciou nenhum episódio de vômito nos primeiros dias após ciclo de quimioterapia, indicativo de melhor qualidade de vida proporcionada aos pacientes com câncer pela combinação desses antieméticos, em relação ao esquema convencional (ondansetrona e dexametasona)¹¹².

Regimes profiláticos para pacientes cirúrgicos associando aprepitanto à dexametasona^{113,114} ou à ondansetrona¹¹⁵ são mais recentes. Habib *et al.*¹¹³ compararam o uso combinado de aprepitanto (40 mg) e dexametasona (10 mg) ao de ondansetrona (4 mg) e dexametasona em pacientes neurocirúrgicos; o grupo do aprepitanto se mostrou superior em relação à prevenção de êmese, mas não em relação a de náuseas.

Ham *et al.*⁹⁸ demonstraram, após cirurgias videolaparoscópicas, resposta completa em 38% dos pacientes (ausência de episódios de NVPO e de necessidade de drogas de resgate em 24 horas) ao acrescentar aprepitanto (80 mg) à ondansetrona (4 mg). Principalmente, às custas da maior efetividade do esquema para prevenção de náuseas (redução de risco absoluto de 20%), sugerida pelos dados do estudo.

Apesar de estudos escassos e conflitantes, dados de metanálises^{95,116} sugeriram haver vantagem em utilizar aprepitanto (80 mg) no pré-operatório, em combinação ou não a outros adjuvantes, com o intuito de reduzir a incidência de NVPO, principalmente, a de êmese em 24 horas, nos pacientes de alto risco pelo critério simplificado de Apfel.

Atualmente, há uma tendência, cada vez maior, de se oferecer profilaxia antiemética multimodal com duas drogas aos pacientes cirúrgicos. O regime ondansetrona e dexametasona já está bem estabelecido para essa finalidade, como uma associação efetiva. Apesar dessa associação, alguns indivíduos ainda apresentam NVPO. A busca incessante pela incidência nula de náuseas e vômitos, trouxe o apreço para o cenário da clínica cirúrgica. Entretanto, é perceptível a necessidade de ensaios clínicos de melhor qualidade para que recomendações do uso dessa droga integrando esquemas antieméticos profiláticos multimodais sejam fornecidas, baseadas também em análise de custo-efetividade e segurança.

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo clínico, prospectivo, duplo-encoberto e aleatorizado, para avaliar a incidência de náuseas e vômitos nas primeiras 24 horas do período pós-operatório, em população de pacientes oncológicos estratificados pela escala de risco de Apfel com 3 ou 4 fatores de risco para NVPO, submetidos a procedimento cirúrgico por via laparoscópica.

4.2 Seleção dos Pacientes

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP), sob protocolo de pesquisa nº 280/12 (Anexo A). Estudo de 84 pacientes submetidos a cirurgias laparoscópicas abdominais ou pélvicas, entre fevereiro de 2015 e agosto de 2015, no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Os pacientes foram incluídos após anuência em participar da pesquisa, por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, ANEXO B). O estudo possui registro no clinicaltrials.gov (NCT: 02357693).

4.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes oncológicos adultos (maiores de 18 anos), candidatos a cirurgias laparoscópicas pélvicas ou abdominais eletivas, classificados pela Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA) com estado físico 1 ou 2 (Anexo C), portadores de três ou quatro fatores preditores de risco de NVPO, conforme sistema de escore simplificado de Apfel (Anexo D).

4.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes quando ocorreram as seguintes situações:

- Situações em que houve violação do protocolo de pesquisa: substituição do anestésico propofol por anestésicos voláteis inalatórios para manutenção de profundidade anestésica no intraoperatório; não administração de dexametasona ou ondansetrona endovenosa no intraoperatório; e substituição da técnica cirúrgica laparoscópica por convencional no início do procedimento.
- Impossibilidade de avaliação clínica pela Equipe do Centro Multidisciplinar de Tratamento de Dor (CMTD) no período pós-operatório: pacientes que permaneceram com instabilidade hemodinâmica, necessitando de droga vasopressora contínua, ou sob sedação para manutenção de intubação orotraqueal em ventilação mecânica nas primeiras 24 horas após o procedimento cirúrgico.

4.5 Formação dos Grupos

O grupo de pacientes aleatorizado como tratamento (Grupo Tratamento) recebeu aprepitanto (80 mg) por via oral uma hora antes da indução anestésica em associação à ondansetrona (4 mg ou 8 mg) e dexametasona (4 mg ou 8 mg) por via endovenosa no intraoperatório, e o grupo controle (Grupo Controle) recebeu cápsula de amido por via oral, em adição à ondansetrona (4 mg ou 8 mg) e dexametasona (4 mg ou 8 mg) por via endovenosa.

4.5.1 Cálculo do tamanho da amostra

Para realizar o cálculo do tamanho da amostra foi utilizado o pacote estatístico *TrialSize* para R da CRAN. Foi calculado o tamanho da amostra para o desfecho dicotômico NVPO nas primeiras 24 horas (sim ou não), considerando um teste de hipótese de superioridade do grupo tratamento, erro alfa de 5%, poder de 80%, incidência esperada de NVPO de 30% (baseado em resultado de estudo anterior)¹¹³, resultando em 37 pacientes por grupo. Considerando perda de até 15% da amostra, foram convidados 84 pacientes para o estudo.

4.5.2 Alocação dos pacientes

Os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos (controle e tratamento), por programa de computador (www.random.org), em sequência, de 1 a 84. A lista de aleatorização foi enviada ao farmacêutico para manipulação, envelopamento e armazenamento das drogas e mantida sob sigilo durante todo o estudo, sob tutela de um pesquisador que não participou da execução do protocolo.

4.6 Execução do Protocolo

4.6.1 Preparo e administração das drogas

Cápsulas de gelatina dura, de liberação imediata, contendo aprepitanto 80 mg e excipientes (sacarose, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio) ou amido foram preparadas pela Farmácia Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, idênticas em peso (300 mg) e volume (0,37 mL). Identificadas por números, seguindo a sequência ordinal crescente de alocação (1 a 84), foram armazenadas em frascos acondicionados em armário exclusivo do Centro Cirúrgico do ICESP (temperatura ambiente de 15 °C a 30 °C), sob a tutela do pesquisador responsável pela administração das cápsulas aos indivíduos selecionados.

Diariamente, após visualização da programação cirúrgica do dia seguinte, os pacientes do ICESP a serem submetidos a procedimentos laparoscópicos abdominais ou pélvicos eram abordados. Os que perfizeram os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo. A cada um dos que consentiram em participar da pesquisa, foi administrada uma cápsula associada a 30 mL de água filtrada por via oral, uma hora antes da indução anestésica.

Em seguida, foram encaminhados à sala de cirurgia, acompanhados de envelope contendo instruções por escrito destinadas ao médico anestesiológico responsável pela execução da anestesia.

4.6.2 Execução da anestesia

Os pacientes foram monitorizados com eletrocardiografia de cinco derivações (ECG), pressão arterial não invasiva (PANI), oximetria de pulso e receberam cateterização venosa periférica (calibre 20 G). A seguir, receberam anestesia de neuroeixo pelas vias peridural (utilizada agulha de Touhy 18 Gauge x 3 ½ polegadas) ou intratecal (utilizada agulha ponta de lápis Whitacre 27 Gauge x 3 ½ polegadas), por meio das quais foram administradas doses de morfina (1 mg a 2 mg peridural e 60 mcg a 120 mcg intratecal) e bupivacaína (15 mg a 30 mg peridural e 10 mg a 15 mg intratecal). Houve liberdade de escolha pelo anestesiológista que executou o procedimento anestésico por uma das técnicas descritas e pelas doses de morfina injetadas no neuroeixo.

Em seguida, a anestesia geral endovenosa foi associada ao bloqueio de neuroeixo. Após instalação do Índice Bispectral (BIS) e capnografia, prosseguiu-se a indução da anestesia geral com a administração endovenosa de fentanil na dose de 3 mcg/kg a 5 mcg/kg, propofol na dose de 2 mg/kg e, após confirmação da perda de consciência através do BIS (escore menor que 60), foi administrado cisatracúrio por via endovenosa na dose de 0,15 mg/kg para promover relaxamento muscular e facilitar a intubação orotraqueal. Confirmada intubação e ajustados parâmetros de ventilação, foram injetados 4 mg ou 8 mg de dexametasona em *bolus*.

Os pacientes permaneceram sob ventilação mecânica durante a intervenção cirúrgica, em modo de volume controlado, volume corrente calculado para 8 mL/kg e pressão expiratória final (PEEP) de 6 mmHg, mantendo-se pressão parcial de dióxido de carbono exalado no final da expiração (ETCO₂) entre 35 mmHg e 40 mmHg pela capnometria e fração inspirada de oxigênio (FiO₂) em 40% da mistura de gases com ar comprimido, de modo a manter saturação arterial de oxigênio (SatO₂) em torno de 98%.

A anestesia geral foi mantida com remifentanil 1 mcg/kg/h a 2 mcg/kg/h e propofol 1 mg/kg/h a 2 mg/kg/h em infusão contínua, por meio de bombas de infusão (Orchestra Base Primea, Fresenius, France). A titulação do remifentanil foi realizada, seguindo as variações de frequência cardíaca (FC) e PANI basais (valores pré-operatórios); caso houvesse variação em mais de 30% desses valores, a dose de opioide era ajustada. O propofol foi titulado de forma a manter os valores do coeficiente do BIS entre 40 e 50.

Imediatamente anterior à extubação, foram administrados 4 mg ou 8 mg de ondansetrona em *bolus*. O critério de reversão de bloqueio neuromuscular ficou a cargo do anestesiológico, que foi orientado a administrar 15 mcg/kg de atropina e 0,04 mg/kg a 0,07 mg/kg de neostigmina em *bolus*, quando julgou necessário. Após extubação, os pacientes foram encaminhados à SRPA, identificados como Protocolo NVPO, onde ficaram sob os cuidados de um anestesiológico e equipe de enfermagem.

De acordo com protocolo de institucional, foram administrados tramadol 50 mg e dipirona 2 g por via endovenosa para proporcionar analgesia pós-operatória. Além disso, foram administrados ondansetrona 4 mg endovenoso em intervalos de 8 horas e droperidol 0,625 mg endovenoso como medicamentos de resgate, em caso de, pelo menos, um episódio de náusea ou vômito, nas primeiras 24 horas do período pós-operatório.

4.7 Avaliação dos Pacientes

As avaliações de NVPO foram realizadas por um dos investigadores em dois momentos, 2 horas e 24 horas após emergência de anestesia e registradas em formulário padronizado para coleta dos dados (Anexo E). O investigador designado para tal função era membro do CMTD do ICESP e não tinha acesso ao grupo a que cada paciente pertencia.

Durante o período em que permaneceram na SRPA, os pacientes foram monitorizados de acordo com o protocolo institucional (avaliação de dor de acordo com escala visual numérica (EVN) de 0 a 10, onde 0 = ausência de dor e 10 = pior dor possível, FC, SatO₂, PANI) até atingirem o critério mínimo de alta¹¹⁷.

4.8 Desfechos Estudados

4.8.1 Desfecho principal

O desfecho estudado foi a ocorrência de náuseas ou vômitos (presença ou ausência), nas primeiras 24 horas pós-operatórias. A ocorrência de náuseas ou vômitos pós-operatórios foi tratada como uma variável dicotômica, registrada por meio de escala binária (sim/não).

A presença de NVPO foi definida, para os objetivos da análise, como episódios de náusea e/ou vômito nas primeiras 24 horas após emergência da anestesia, de acordo com relato do paciente durante entrevista; náusea ou vômito registrado no prontuário do paciente; informação fornecida por enfermeiro do turno com registro em prontuário eletrônico; e registro de administração de medicamento antiemético (resgate), em prontuário eletrônico.

4.8.2 Desfechos secundários

Como desfechos secundários, foram estudados intensidade dos eventos de náuseas, incidência dos eventos de vômitos considerados intensos e consumo de fármacos antieméticos de resgate das primeiras 24 horas do período pós-operatório.

A intensidade de náusea foi aferida pelo investigador, por meio de entrevista ao paciente, aplicando-se escala visual numérica de 11 pontos, com graduação de 0 a 10, sendo 0 = ausência de náuseas e 10 = pior náusea possível. Náusea intensa foi definida como intensidade do evento maior ou igual a 7 pela EVN¹¹⁸.

Os episódios de vômitos foram registrados em número absoluto, considerando relato do paciente durante entrevista e/ou registro em prontuário eletrônico por médico ou enfermeiro. Vômito intenso foi definido como três ou mais episódios eméticos no período de 24 horas¹¹⁸.

A ocorrência de consumo de antieméticos de resgate foi estudada pela variável dicotômica (sim/não) nas primeiras 24 horas pós-operatórias.

4.8.3 Outros desfechos

Como desfechos relacionados aos possíveis efeitos adversos decorrentes dos procedimentos anestésico, foram estudados intensidade de dor, aferida em EVN (variável ordinal com valores entre 0 = ausência de dor e 10 = pior dor imaginável) em repouso, em movimento, pior e menor nas primeiras 24 horas. Ocorrência de sedação, hipotensão, prurido, retenção urinária, bradipneia, bloqueio motor e parestesia foram registrados 24 horas após a extubação por meio de um sistema categórico binário (sim ou não). Escore 0 (alerta, cooperativo) da escala de RASS (do inglês, *Richmond Agitation-Sedation Scale*) definiu ausência de sedação¹¹⁹

(Anexo F). Pressão sistólica arterial < 90 mmHg ou pressão arterial diastólica < 60 mmHg definiu hipotensão. Necessidade de cateterismo vesical definiu retenção urinária. Frequência respiratória < 10 incursões respiratórias/min definiu bradipneia. Escores 1, 2 ou 3 na escala de Bromage definiram bloqueio motor de membros inferiores persistente. Sensação de formigamento ou queimação definiram parestesia.

4.9 Variáveis Consideradas para Descrição de Grupos

Os dados coletados por entrevista e leitura de prontuário eletrônico ou de ficha de anestesia para descrição dos grupos foram idade (variável numérica discreta, anos), sexo (variável nominal, masculino ou feminino), índice de massa corpórea (IMC) (variável numérica contínua), estado físico pela ASA (variável ordinal com valores de 0 a 6), critério de Apfel (variável ordinal com valores entre 0 e 4, não-tabagismo (variável dicotômica, sim ou não), antecedentes de NVPO ou cinetose (sim ou não), utilização de opioides no pós-operatório (sim ou não), tipo de procedimento cirúrgico (variável nominal), administração de opioides em neuroeixo (sim ou não), tempo de SRPA (variável numérica discreta, minutos), distribuição de doses de morfina peridural e intratecal (variável ordinal com valores entre 1 mg e 2 mg ou 60 mcg e 120 mcg, respectivamente), tempo de duração de procedimento cirúrgico (variável numérica discreta, minutos), quantidade de cristaloide utilizada no intraoperatório (variável numérica contínua, mL), quantidade de coloide utilizada no intraoperatório (variável numérica contínua, mL), utilização de vasoconstrictor no intraoperatório (sim ou não), distribuição de 4 mg ou 8 mg de ondansetrona e dexametasona no intraoperatório (sim ou não), quantidade de fentanil utilizada no intraoperatório (variável numérica contínua, mL) e doses de neostigmina para reversão de bloqueio neuromuscular (variável numérica contínua, mg).

4.10 Preenchimento do Formulário de Avaliação

4.10.1 Momento e local da avaliação

Cada paciente foi entrevistado por investigador designado ao término das primeiras 2 e 24 horas da emergência da anestesia geral para preenchimento de formulário elaborado para a pesquisa. Nas 2 primeiras horas, a entrevista ocorreu na SRPA ou na enfermaria. Ao término das 24 horas, a entrevista aconteceu na enfermaria. A equipe que realizou a entrevista não teve acesso à aleatorização e não participou da realização da anestesia.

4.11 Análise Estatística

A análise dos dados foi realizada utilizando o pacote estatístico R da CRAN (Comprehensive R Network), versão 3.2.3 para *Windows* e pode ser acessada pelo endereço eletrônico <http://rpubs.com/gabrielmng/NCT02357693en>.

A presença ou não de NVPO foi definida como única variável dependente para todos os testes. A variável dicotômica NVPO (náusea e/ou vômito) nas primeiras 24 horas foi o principal desfecho, o qual foi estudado pelo teste de probabilidade exata de Fisher. As variáveis numéricas tenderam à distribuição não-normal. Foi utilizado o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para comparar as variáveis numéricas e ordinais entre os grupos, as quais foram apresentadas como mediana (valores mínimo e máximo).

A análise por protocolo foi a principal abordagem realizada para comparar ambos os grupos e incluiu apenas os indivíduos que concluíram o tratamento para o qual haviam sido originalmente alocados. Além disso, utilizou-se ainda o princípio por intenção de tratar para analisar o desfecho principal. Essa estratégia, que preserva

o benefício da aleatorização¹²⁰, incluiu todos os indivíduos aleatorizados para um dos grupos que estavam aptos a referir náusea e/ou vômito no pós-operatório ao final de 24 horas. Um paciente foi excluído desta análise em virtude de prolongamento de ventilação mecânica por mais de 24 horas.

Na análise final, a hipótese nula foi descartada se $p < 0,05$ para todas as hipóteses testadas. O erro alfa de 5% foi considerado para as múltiplas hipóteses testadas.

5 RESULTADOS

Foram selecionados para o estudo 127 pacientes; 84 pacientes agendados para procedimentos laparoscópicos foram aleatorizados para um dos grupos de estudo após o consentimento. Logo após receberem a cápsula de amido (grupo controle) ou de aprepitanto (grupo tratamento), sete pacientes foram excluídos por mudança de técnica (conversão para cirurgia aberta); um, por adiamento da cirurgia; e dois permaneceram intubados sob ventilação mecânica no pós-operatório.

Finalizada a fase de coleta dos pacientes do estudo, as fichas de anestesia foram rigorosamente revisadas, detectando-se mais duas conversões cirúrgicas inadvertidas e seis violações de protocolo (seis pacientes não receberam dexametasona ou ondansetrona no intraoperatório). Apesar de o número calculado ter sido 74, 66 pacientes concluíram o protocolo de pesquisa (32 no grupo controle e 34 no grupo tratamento, Figura 2).

Figura 2 - Fluxograma do estudo

As variáveis das características dos pacientes dos dois grupos estudados estão detalhadas na Tabela 1. Não existiram diferenças na maioria das características entre os grupos, entretanto, houve uma tendência de o grupo controle ser mais jovem.

Tabela 1 - Distribuição das características dos pacientes dos grupos

Variável	Grupo Controle n = 32	Grupo Tratamento n = 34	P
Sexo feminino	32 (100%)	34 (100%)	1
IMC, kg/m^2	29,7 (19-39)	31,2 (16-47)	0,26
Idade, anos	50,5 (19-77)	60,5 (31-87)	0,07
ASA			0,33
1	9 (28%)	9 (26%)	
2	23 (72%)	25 (74%)	
<i>Escore de Apfel</i>			0,62
3	26 (81%)	29 (85%)	
4	6 (19%)	5 (15%)	
Não-Tabagistas	31 (97%)	33 (97%)	1
NVPO ou cinetose previamente	7 (21%)	7 (20%)	1
Opioides no pós-operatório	32 (100%)	34 (100%)	1
<i>Tipo de cirurgia</i>			1
Histrectomia/Anexectomia	24 (75%)	25 (74%)	
Nefrectomia	04 (12%)	03 (9%)	
Hemicolectomia	03 (9%)	04 (12%)	
Gastrectomia	01 (3%)	02 (5%)	
Tempo de SRPA, min	100 (20-290)	130 (45-300)	0,37

ASA: do inglês *American Society of Anesthesiologists Physical Status*; IMC: índice de massa corpórea; NVPO: náuseas e vômitos pós-operatórios; SRPA: sala de recuperação pós-anestésica. Os dados são apresentados como número, n (%) ou mediana (mínimo-máximo). $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Teste Exato de Fischer utilizado para comparar as variáveis categóricas. Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney utilizado para comparar as variáveis numéricas.

De forma similar, o grupo de tratamento aparentemente foi submetido a procedimentos de mais longa duração e recebeu maiores volumes de cristaloides no intraoperatório (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição das variáveis intraoperatórias

Variável	Grupo Controle n = 32	Grupo Tratamento n = 34	P
Morfina no neuroeixo	32 (100%)	34 (100%)	1
Morfina peridural			0,60
1 mg	1 (3%)	1 (3%)	
1,5 mg	0	1 (3%)	
2 mg	22 (69%)	21 (62%)	
Morfina intratecal			0,96
60 mcg	1 (3%)	4 (12%)	
80 mcg	4 (12%)	7 (20%)	
100 mcg	3 (10%)	0	
120 mcg	1 (3%)	0	
Duração da cirurgia, <i>min</i>	367,5 (145-600)	437,5 (131-610)	0,07
Cristaloides, <i>mL</i>	3000 (1000-5500)	3000 (1500-7500)	0,06
Coloides, <i>mL</i>	0 (0-500)	0 (0-1000)	0,98
Administração de vasopressor	6 (18%)	6 (17%)	1
Ondansetrona			0,47
4 mg	8 (25%)	6 (17,7%)	
8 mg	24 (75%)	28 (82,3%)	
Dexametasona			0,81
4 mg	16 (50%)	16 (47%)	
8 mg	16 (50%)	18 (53%)	
Fentanil ev, <i>mcg</i>	350 (200-900)	300 (100-500)	0,79
Neostigmina, <i>mg</i>	0 (0-3)	0 (0-2)	0,14

Ev: endovenoso. Os dados são apresentados como número, n (%) ou mediana (mínimo-máximo). $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Teste Exato de Fischer utilizado para comparar as variáveis categóricas. Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney utilizado para comparar as variáveis numéricas.

Não houve diferença com significância estatística no tipo de anestesia de neuroeixo aplicada (intratecal ou peridural), na administração de morfina no neuroeixo, na utilização de drogas vasopressoras, nas doses de ondansetrona, dexametasona, fentanil e neostigmina entre os grupos estudados durante o período da anestesia (Tabela 2).

Na análise do desfecho principal do estudo, incidência de NVPO em 24 horas, houve redução significativa no risco de NVPO no grupo de tratamento (40% versus 15%, $p = 0,03$), como mostrado na Tabela 3. A análise por intenção de tratar reproduziu resultados semelhantes para o risco de redução de NVPO no grupo de tratamento (39% versus 14%, $p = 0,01$). Essa análise incluiu os pacientes que tomaram aprepitanto e foram capazes de referir náuseas ou de vomitar, 41 indivíduos originalmente aleatorizados para o grupo controle e 42 para o grupo tratamento, como mostrado na Tabela 3.

Tabela 3 - Comparação entre incidências de NVPO no período pós-operatório de 0 a 24 horas, realizadas análises por protocolo e por intenção de tratar

Variável NVPO	Por protocolo		P	Por intenção de tratar		P
	Cont n = 32	Trat n = 34		Cont n = 41	Trat n = 42	
0-24h	13 (40%)	5 (15%)	0,03	16 (39%)	6 (14%)	0,01
0-2h	1 (3%)	0	0,45	0	1 (2%)	0,86
2-24h	12 (37%)	5 (14 %)	0,04	16 (39%)	5 (12%)	0,01

Cont: grupo controle; Trat: grupo tratamento; EVN: Escala Visual Numérica; NVPO: náuseas e vômitos pós-operatórios. Os dados são apresentados como número, n (%) ou mediana (mínimo-máximo). $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Teste Exato de Fischer utilizado para comparar as variáveis categóricas.

A incidência de náusea nas primeiras 24 horas foi 40,6% no grupo controle e 14,7% no grupo tratamento. Enquanto a de vômitos, foi de 40,6% no grupo controle e 2,9% no grupo tratamento ($p = 0,0002$), como mostrado na Tabela 4. Durante as 2 primeiras horas, apenas um paciente apresentou náusea (grupo controle), e nenhum paciente vomitou em ambos os grupos (Tabela 3). Todos os pacientes do grupo controle que referiram náusea apresentaram episódio de vômito, perfazendo um total de 13 pacientes .

Tabela 4 - Variáveis de risco de NVPO nas primeiras 24 horas pós-operatórias. Grupo Tratamento (aprepitanto 80 mg) versus Grupo Controle

Eventos 0-24h	Trat	Cont	P (IC 95%)	RR	RRR%	RRA%	NNT
Vômito, <i>n</i>	1/34	13/32	0,0002	0,07 (0,01-0,53)	92,7 (61,2-98,8)	37,7 (18-54)	2,65 (1,8-4,9)
Náusea, <i>n</i>	5/34	13/32	0,03	0,36 (0,14-0,90)	63,8 (9,9-86)	25,9 (4,4-44,2)	3,8 (2,1-18,7)

Trat: grupo tratamento; Cont: grupo controle; RR: risco relativo; RRR: redução de risco relativo; RRA: redução de risco absoluto; NNT: número necessário para tratar; IC: Intervalo de confiança. Os dados são apresentados como proporção, RR, RRR, RRA, NNT. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significante. Teste Exato de Fischer utilizado para comparar variáveis dicotômicas.

A administração de aprepitanto, como um quarto antiemético no grupo tratamento, reduziu a incidência de náusea de 40,6% para 14,7% nas primeiras 24 horas pós-operatórias, representando uma redução de risco absoluto (RRA) de 25,9% (IC 95%, 4,4 a 44,2%), e de vômitos de 40,6% para 2,9%, representando uma RRA de 37,7% (IC 95%, 18 a 54%). O número de pacientes necessários para tratar (NNT) a fim de prevenir o evento NVPO no estudo foi de 3,8 (IC 95%, 2,1 a 19,4). A redução do risco relativo (RRR) proporcionada pela adição de aprepitanto ao esquema de tratamento antiemético convencional foi estimada em 63,8% (IC 95%, 9,9% a 86%) para náusea e em 92,8% (IC 95%, 61,2% a 98,8%) para vômitos (Tabela 4).

Náuseas intensas ($EVN \geq 7$) ocorreram em dois pacientes (6,3%) do grupo controle, nas primeiras 24 horas após a intervenção cirúrgica. Vômitos intensos (três ou mais episódios por paciente) ocorreram em quatro pacientes (12,5%) do grupo controle, que apresentaram de três a 10 episódios de vômitos no período de 24 horas. O único paciente que vomitou no grupo tratamento também apresentou vômitos intensos no período compreendido entre 2 e 24 horas. Em relação à administração de antieméticos de resgate no período pós-operatório, nove pacientes do grupo controle e três pacientes do grupo tratamento solicitaram doses de resgate de antieméticos (28,1 % *versus* 8,8%, $p = 0,02$, Tabela 5).

Tabela 5 - Intensidade de NVPO e consumo de antieméticos de resgate durante 24 horas após o procedimento cirúrgico

	Grupo Controle n = 32	Grupo Tratamento n = 34	P
Mediana (min-max) intensidade de náusea (0-10)			
0-2 h	0 (0-3)	0 (0-0)	0,49
2-24 h	0 (0-8)	0 (0-3)	0,11
0-24 h	0 (0-8)	0 (0-3)	0,11
Náusea intensa (EVN ≥ 7)	2 (6,3%)	0	0,23
Quantidade de episódios de vômitos			0,0003
0	19 (59%)	33 (97%)	
1	6 (18,8%)	0	
2	3 (9,3%)	0	
≥ 3	4 (12,5%)	1 (2,9%)	
Vômito intenso (≥ 3 episódios)	4 (12,5%)	1 (2,9%)	0,10
Antieméticos de resgate	9 (28,1%)	3 (8,8%)	0,02

NVPO: náuseas e vômitos pós-operatórios. Os dados são apresentados como número, n (%) ou mediana (mínimo-máximo). $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Teste Exato de Fischer utilizado para comparar as variáveis categóricas. Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney utilizado para comparar as variáveis numéricas ordinais.

Os demais desfechos analisados nas primeiras 24 horas foram ocorrência de sedação, prurido, hipotensão, parestesia, bloqueio motor, bradipneia, média de intensidade de dor em repouso, em movimento, pior e menor, mostrados na Tabela 6, e não apresentaram diferença entre os grupos estudados. São desfechos descritos mais relacionados a eventos adversos do processo anestésico-cirúrgico, não relacionados diretamente a efeitos colaterais do aprepitante.

Tabela 6 - Eventos adversos nas primeiras 24 horas pós-operatórias

Eventos	Grupo Controle n = 32	Grupo Tratamento n = 34	P
RASS grau 0	32 (100%)	34 (100%)	1
Hipotensão	1 (3,1%)	1 (2,9%)	1
Prurido	10 (31,3%)	7 (20,5%)	0,40
Retenção urinária	0	0	1
Bradipneia	0	0	1
Bloqueio motor persistente	0	0	1
Parestesia	0	0	1
Avaliação de dor, EVN (0-10), mediana (min-max)			
Em repouso	0 (0-8)	0 (0-5)	0,52
Em movimento	1 (0-10)	2 (0-10)	0,44
Pior dor	1 (0-10)	2 (0-10)	0,35
Menor dor	0 (0-6)	0 (0-5)	0,33

Sem sedação, RASS grau 0. Hipotensão, pressão arterial sistólica < 90mmHg ou pressão arterial diastólica < 60 mmHg. Retenção urinária, necessidade de sondagem vesical. Bradipneia, frequência respiratória < 10 irpm. Bloqueio motor persistente, Escala de Bromage graus 1 a 3. Parestesia, formigamento ou queimação. Avaliação de dor, Escala Visual Numérica, EVN 0 a 10. Os dados são apresentados como números (%) ou mediana (mínimo-máximo). Teste Exato de Fischer utilizado para comparar variáveis dicotômicas. Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney utilizado para comparar variáveis ordinais.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, avaliou-se uma população de alto ou muito alto risco (baseado no critério de Apfel⁶), onde a incidência de NVPO estimada pode variar de 60% a 80%, submetida a procedimento laparoscópico, preditor independente de risco para náusea e vômito pós-operatórios⁴⁴. Os presentes resultados mostraram que a adição de aprepitanto nessa população, combinado à ondansetrona, dexametasona e propofol, reduziu ainda mais a incidência de náuseas e vômitos e o consumo de antieméticos pós-operatórios.

O aprepitanto proporcionou aos pacientes deste estudo redução mais significativa de risco para o evento vômito (40,6% vs. 2,9%, $p = 0,0002$). Os resultados obtidos são corroborados por estudos anteriores^{68,116,121}, os quais avaliaram o papel do aprepitanto na redução de incidência de NVPO, principalmente, em neurocirurgias¹¹³, em cirurgias bariátricas¹²², plásticas¹¹⁵ e ginecológicas¹²³, e o apontaram como um fármaco mais efetivo para reduzir o risco de vômito pós-operatório do que propriamente o risco ou a intensidade de náusea. Essas observações de estudos unicêntricos estão em consonância com resultados de estudo clínico multicêntrico, que demonstrou a superioridade desse antagonista NK-1, mesmo em monoterapia, para profilaxia de vômitos nas primeiras 24 horas pós-operatórias⁹⁷.

Como antagonista de neurocinina-1, o aprepitanto atua em nível de sistema nervoso central e periférico. Náusea é primariamente uma sensação desagradável mediada pelo SNC, enquanto o vômito necessita também de respostas coordenadas

advindas do SNP¹²⁴. Muito embora o neurotransmissor envolvido em ambos os níveis seja a substância P, acredita-se que o aprepitanto possua uma afinidade diferente pelos receptores neurocinínicos em ambos os níveis, resultando em maior habilidade para suprimir mais seletivamente o fenômeno vômito. Alguns estudos propuseram essa possibilidade¹²², contudo mais pesquisas sobre as propriedades farmacológicas do aprepitanto se fazem necessárias para esclarecer o melhor efeito desse fármaco na prevenção de vômitos.

De acordo com dados deste estudo, o aprepitanto proporcionou ainda redução da incidência de náusea nas primeiras 24 horas do período pós-operatório (40,6% vs. 14,7%, $p = 0,03$). Percebe-se que a maioria dos pacientes desse grupo que referiu náusea, não vomitou. Além disso, nesse mesmo grupo, apesar de terem sido documentados ausência de episódios de náusea intensa e menor escore geral de náusea (intensidade máxima 3, escala numérica de 0 a 10), tais comparações não se traduziram em diferenças estatisticamente significantes.

Dentro desse contexto, há estudos que mostram que o uso de aprepitanto reduziu a incidência de náuseas nas primeiras 24 horas do período pós-operatório. Trimas *et al.*¹²⁵ por meio de dados de estudo retrospectivo com pacientes submetidos a cirurgias plásticas faciais, mostraram que a tripla terapia antiemética, aprepitanto, dexametasona e ondansetrona, levou à redução de risco de náusea de 15,5% para 1,8% ($p = 0,020$)¹²⁵. Ham *et al.*⁹⁸ demonstraram superioridade da terapia dual profilática, aprepitanto (80 mg) e ondansetrona, em relação ao uso isolado de ondansetrona na redução mais efetiva de incidência de náuseas após cirurgias ginecológicas laparoscópicas (60% vs. 80%, $p = 0,014$). Em ambos os grupos, os escores de náuseas foram igualmente afetados. Efeitos menos manifestados na

redução de escores de náusea podem ainda ser percebidos no estudo de Sinha *et al.*¹²² a despeito da terapia profilática com aprepitanto e ondansetrona oferecida a pacientes de cirurgia laparoscópica.

Contrariando os achados deste estudo clínico, em que foi evidente a atuação do aprepitanto na redução de eventos náuseas e vômitos, principalmente, após as primeiras 2 horas pós-operatórias (37% vs. 14%, $p = 0,04$), Therneau *et al.*¹²⁶ indicaram que a adição de dose única de aprepitanto (40 mg) à tripla terapia antiemética, dexametasona, droperidol e ondansetrona, foi mais efetiva para reduzir incidência de NVPO precoce (19% vs. 31%, $p = 0,007$), em análise de estudo retrospectivo de cirurgias bariátricas laparoscópicas. Certamente, a manutenção da anestesia com propofol em substituição à anestesia inalatória deve ter oferecido aos pacientes do presente estudo um fator a mais de proteção contra a deflagração de náuseas e vômitos nas primeiras 2 horas após emergência da anestesia.¹⁶

De toda forma, sugere-se que a combinação de quatro intervenções profiláticas antieméticas ocasiona maior impacto na redução de NVPO em relação a menor quantidade de intervenções, apesar de os estudos disponíveis atualmente avaliando o efeito da utilização de aprepitanto em abordagem profilática multimodal no cenário perioperatório serem escassos e conflitantes. Fato ilustrado por Bergese *et al.*¹²⁷ que, ao estudarem aprepitanto ou ondansetrona associados a dois antieméticos, prometazina e dexametasona, não demonstraram diferenças na incidência de NVPO e no consumo de antieméticos no período de 24 horas entre os grupos de pacientes submetidos à craniotomia. Não houve, portanto, evidência de superioridade de nenhum dos regimes profiláticos antieméticos empregados, a despeito da utilização do aprepitanto.

Diretrizes recomendam abordagens multimodais para prevenção de náuseas e vômitos no cenário perioperatório naqueles pacientes estratificados como alto risco de NVPO, mas o limite de combinações de intervenções permanece incerto^{11,34}. Scuderi *et al.*¹²⁸ haviam demonstrado, em população de alto risco para NVPO submetida a procedimentos laparoscópicos, o benefício da terapia profilática multimodal, utilizando quatro antieméticos, propofol, droperidol, dexametasona e ondansetrona, ao eliminar episódios de vômitos precoces e reduzir a incidência de náusea no período pós-operatório. Considerando o risco estimado do perfil de pacientes do presente estudo, já seria esperado benefício clínico proporcionado pela terapia profilática com, pelo menos, dois fármacos de classes distintas. Dentro deste contexto, a associação de propofol, ondansetrona e dexametasona, atualmente, considerada uma das mais efetivas para profilaxia de NVPO em pacientes de alto risco¹¹, foi administrada a ambos os grupos do estudo.

É sabido que a utilização concomitante de fármacos de diferentes classes para profilaxia de NVPO gera um efeito aditivo, com possibilidade de redução do risco relativo em torno de 25% para cada classe de fármaco utilizada⁵⁰. Como já discutido, o aprepitanto é um antagonista de receptor NK-1, da mesma forma, a ondansetrona, de receptor 5-HT₃, enquanto que a dexametasona potencializa o efeito de outros antieméticos, reduzindo a expressão de receptores 5-HT₃ nos tecidos nervosos e diminuindo a liberação de serotonina no trato gastrointestinal^{38,78,86}.

A população de alto risco, com três ou quatro fatores pela escala de Apfel, possui probabilidade entre 60% e 80% de apresentar NVPO sem nenhuma intervenção profilática. A utilização de três fármacos de classes diferentes poderia predizer um risco absoluto de 24% do evento⁵⁰. E a adição de um quarto fármaco

deveria resultar um risco absoluto calculado de NVPO de 18%. Vislumbrou-se, no presente estudo, ao adicionar aprepitanto às demais intervenções, alcançar essa redução de risco por cada fármaco de diferente mecanismo de ação utilizado.

Os resultados da presente pesquisa fortalecem o uso de aprepitanto em alternativa ao droperidol, combinado a outras medidas profiláticas nos indivíduos de alto risco para NVPO. Embora tenha sido comprovada a segurança do droperidol em baixas doses^{103,107,108}, raramente associado a complicações cardiovasculares importantes, esse fármaco ainda não configura como primeira escolha para prevenção de NVPO em muitos países¹¹. Neste estudo, o grupo que recebeu aprepitanto obteve uma incidência de NVPO de 14,7% (IC 95% 6,5-30%), que representa redução de risco no mínimo similar à descrita por Apfel (18,8%), quando o droperidol foi combinado à dexametasona, ondansetrona e propofol⁵⁰. Por outro lado, há que se levar em conta questões de custo das medicações neste país, onde o aprepitanto é um fármaco de custo elevado comparado ao droperidol.

É fato que as evidências promissoras da eficácia clínica do aprepitanto oferecem subsídios para a padronização futura desse antagonista NK-1, como estratégia farmacológica complementar a outros antieméticos, no que diz respeito à prevenção de náuseas e vômitos em pacientes cirúrgicos. Além disso, em outros cenários, a associação de antagonistas NK-1, antagonistas serotoninérgicos 5-HT₃ e dexametasona^{25,129}, oferecida a pacientes sob risco estimado de pelo menos 30% de náuseas e vômitos, é cada vez mais recomendada como estratégia profilática efetiva^{39,130}.

Entretanto, mais estudos se fazem necessários para determinar o custo-efetividade da utilização do aprepitanto nos cenários periperatórios⁶⁸, uma vez que esse fármaco possui alto custo em muitos países (no Brasil, uma cápsula custa em

torno de R\$ 200,00). Considerando que o governo federal investe anualmente cerca de 1400 reais por habitante em ações e serviços públicos de saúde¹³¹, pode-se questionar se será factível do ponto de vista econômico gastar 800 reais para ajudar um paciente a prevenir o episódio de NVPO (NNT = 4), uma vez que a ampliação da utilização de determinada intervenção depende fortemente do seu custo. Por outro lado, o aumento dos gastos para aprimorar a profilaxia de NVPO deverá ser compensado certamente pela redução das despesas potenciais advindas do manejo das complicações desses eventos²⁶, especialmente, numa população já sabidamente refratária a outras estratégias medicamentosas antieméticas²³. Como a análise de custo-efetividade do uso de aprepitanto não foi completada, ainda não se pode determinar se esse tratamento deve ser implementado no cenário estudado somente com os dados apresentados no presente estudo.

Existem potenciais limitações no presente estudo a serem mencionadas. O tamanho da amostra foi estimado a partir de estudo prévio¹¹³, sendo determinados 37 pacientes por grupo para alcançar um poder de 80% para detectar uma diferença de incidência de NVPO de 24 horas de 30% entre os grupos (superioridade do efeito do aprepitanto). Após o término do estudo, calculou-se o poder observado em torno de 66%, entretanto, acredita-se que os presentes resultados não tenham sido prejudicados pelas exclusões de alguns pacientes, em virtude de o tamanho do efeito proporcionado pelas quatro intervenções antieméticas na população estudada ter sido superior ao estimado. Isso leva a crer que o cálculo do poder observado não reflete necessariamente o tamanho do efeito real de uma intervenção numa determinada amostra, portanto, uma medida cada vez mais em desuso, inclusive, em estudos cujos resultados foram negativos^{132,133}.

A análise por protocolo incluiu apenas indivíduos do sexo feminino. Apesar de o estudo ter sido desenhado para incluir pacientes de ambos os sexos, não tabagistas, com história prévia de NVPO/cinetose e perspectiva de uso pós-operatório de opioides para controle de dor, perfazendo três ou quatro fatores de risco pelo critério de Apfel, os homens raramente alcançaram escores de alto risco porque foram classificados como tabagistas. Embora a anestesia tenha sido executada em centro único por uma equipe de anesthesiologistas restrita, as doses profiláticas de ondansetrona e de dexamentasona não foram rigidamente padronizadas (4 mg ou 8 mg), entretanto, foram igualmente distribuídas entre ambos os grupos e, possivelmente, apresentaram efeitos semelhantes na redução de incidência de NVPO^{79,87}.

A dose de 80 mg de aprepitanto utilizada é superior à aprovada pelo órgão regulador norte-americano FDA (40 mg) para tratamento profilático de NVPO e, até o momento, não há recomendação de uso desse antagonista NK-1 para náuseas e vômitos não relacionados a agentes antineoplásicos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Contudo, estudos clínicos anteriores^{123,134,135} haviam sugerido que a dose oral de 80 mg desse fármaco seria efetiva para reduzir náusea e vômito no período pós-operatório de cirurgias laparoscópicas sem incremento de efeitos adversos. Além disso, até o momento, no Brasil estão disponíveis duas formulações orais (cápsulas de 125 mg e 80 mg), não existindo a apresentação de 40 mg. Singh *et al.*⁹⁵ relataram, em revisão sistemática recente, que a dose de 80 mg pode possuir melhor perfil antiemético sem acrescentar riscos adicionais em relação à dose menor.

Por fim, a mediana de idade e a duração do tempo de cirurgia parecem ter sido maiores no grupo de tratamento (aprepitanto), apesar da alocação aleatorizada, acredita-se que tenha ocorrido ao acaso. Aos pacientes que receberam aprepitanto

aparentemente foi ofertado maior volume de cristaloides, em decorrência, provavelmente, do prolongamento cirúrgico. A incidência de NVPO tende a diminuir com a idade⁴⁴ e com o maior aporte hídrico¹³⁶, e tende a aumentar com o prolongamento do tempo do procedimento cirúrgico⁷. Sendo assim, é possível que esses fatores tenham influenciado os resultados. Entretanto, a magnitude do efeito do aprepitanto se mostrou tão relevante que, principalmente, a diferença de idade entre os grupos deva ter refletido um efeito irrelevante, não afetando o resultado principal do estudo, que permaneceu similar nas duas análises realizadas (por protocolo e por intenção de tratar).

Diante dos resultados deste estudo clínico, sugere-se que a adição de aprepitanto a duas classes de fármacos antieméticos (ondansetrona e dexametasona) e à anestesia venosa total alvo-controlada com propofol poderá beneficiar clinicamente pacientes de alto risco para NVPO pelo Escore de Apfel, a serem submetidos a cirurgias laparoscópicas para tratar câncer, principalmente, por meio da redução de risco dos eventos náuseas e vômitos nas primeiras 24 horas do período pós-operatório.

7 CONCLUSÕES

Este estudo permitiu concluir:

- A terapia antiemética profilática multimodal com aprepitanto (80 mg), dexametasona, ondansetrona e anestesia venosa total com propofol reduziu a incidência NVPO, especialmente, o risco de vômitos e o consumo de antieméticos de resgate no período das primeiras 24 horas pós-operatórias, em pacientes de alto risco pelo critério de Apfel, submetidos à cirurgias videolaparoscópicas oncológicas;
- Houve tendência à redução de incidência de episódios de náusea e de vômitos intensos, entretanto, não se pode afirmar a superioridade do aprepitanto em reduzir a intensidade desses eventos com os dados deste estudo.

Anexo A - Aprovação do estudo

À

Dra. Ângela Maria Sousa

Departamento de Cirurgia

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **19.11.2014** tomou conhecimento que o Protocolo de Pesquisa nº **280/12** intitulado: **“Avaliação do efeito da palonasetrona e a associação palonasetrona/aprepitanto na incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes oncológicos de alto risco pela escala de Apfel”**, contempla o sub-projeto intitulado: “Estudo do efeito da associação do antagonista de receptor de neurocinina 1 aprepitanto ao esquema dexametasona e ondansetrona na incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes oncológicos de alto risco pela escala de Apfel” que será **Tese de Doutorado** da(o) aluna(o) **Luciana Chaves de Moraes**, tendo como **orientador(a)** **Prof. Dr. Hazem Adel Ashmawi**

CEP-FM USP, 19 de novembro de 2014.

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

Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
 Octavio Frias de Oliveira
 Secretaria de Estado da Saúde,
 Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

1

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 do efeito da palonosetrona e a associação palonosetrona/aprepitant na incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes oncológicos de alto risco pela escala de Apfel.

PESQUISADOR : ANGELA MARIA SOUSA.....

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICA ANESTESIOLOGISTA..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRM71557

UNIDADE DO HCFMUSP: ...ICESP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 MESES

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa comparar o efeito de remédios para prevenção de náuseas e vômitos no pós-operatório.

A cirurgia que o(a) senhor(a) irá fazer é normalmente feita com anestesia geral e ao final o anestesista injeta um remédio para a pessoa não enjoar ou vomitar. Algumas pessoas são mais sensíveis à anestesia e mesmo recebendo a injeção de vários remédios, ainda vomitam ou sentem náusea após acordar da anestesia. Ao conversar com o(a) senhor(a), nós podemos dizer que o(a) senhor(a) está entre essas pessoas mais sensíveis a vomitar após a cirurgia e assim gostaríamos de avaliar o efeito de alguns remédios para prevenir náuseas e vômitos. Os remédios são o aprepitanto e a palonasetrona e já são usados para prevenir vômitos em pessoas submetidas a cirurgias.

No estudo que estamos fazendo, nós lhe daremos um comprimido para ingerir na véspera da cirurgia que pode ser o remédio que estamos avaliando (aprepitanto) ou um comprimido de farinha, e o médico anestesista irá administrar também dois remédios para prevenir náuseas e vômitos ao final da cirurgia. Esses remédios administrado pelo anestesista podem aqueles que estamos habituados a fazer, chamado ondansetrona e dexametasona ou o outro que estamos testando chamado palonasetrona, mas nem o(a) senhor(a) nem o anestesista saberão qual foi o remédio foi aplicado.

Ao terminar a operação, o(a) senhor(a) continuará a receber remédio para náuseas a cada 8 horas além de outro remédio prescrito em caso de necessidade. A intenção é evitar ao máximo que o(a) senhor(a) tenha esse sintoma. Se mesmo assim, após a terminar a cirurgia o(a) senhor(a) sentir náusea, estaremos ao seu lado e perguntaremos qual é a intensidade desta náusea e se existe algum outro sintoma que o(a) incomode. Nesse caso, trataremos o sintoma com as medicações prescritas.

Pode ser que as pessoas que receberem remédios diferentes tenham mais ou menos náusea após a cirurgia, mas só saberemos se isso é verdade quando acabar o estudo e olharmos qual foi o remédio injetado pelo anestesista durante a cirurgia e qual foi o comprimido que a pessoa tomou antes da cirurgia. Esta comparação entre os(as) pacientes é importante para sabermos se o remédio que estamos dando é melhor ou igual àqueles que usamos diariamente.

Além disso, para garantir que o(a) senhor(a) não tenha dor, o(a) senhor(a) terá à sua disposição na sala de recuperação, um aparelho que injeta uma dose de remédio sempre que apertar um botão. Assim o(a) senhor(a) não correrá o risco de queixar-se de dor e precisar chamar alguém para injetar o remédio. Quando o(a) senhor(a) estiver bem acordado(a) da anestesia, não estiver vomitando e estiver sem dor, receberá alta da sala de recuperação e irá para a enfermaria. Na enfermaria o(a) senhor(a) continuará com o aparelho que é acionado pelo(a) senhor(a) e continuará a ser entrevistado(a) pela nossa equipe para saber se tem enjoos, vomita ou tem dor.

Os desconfortos decorrentes desse estudo 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 prevenção e tratamento rotineiros de náuseas, vômitos e dor pós-operatória que inclui a prescrição de analgésicos e remédios para a dor pela equipe de cirurgia.

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

O principal investigador é o Dra Angela Maria Sousa que pode ser encontrado no endereço Av Dr Arnaldo 255, Telefone(s) 38934980..... 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 (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante 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.

Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Avaliação do efeito da palonasetrona e a associação palonasetrona/aprepitant na incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes oncológicos de alto risco pela escala de Apfel”

Eu discuti com a Dra Angela Maria Sousa sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o

Anexo C - Classificação do estado físico conforme escore da ASA

Definições Atuais e Exemplos de Classificação de Estado Físico pela Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA)

Status Clínico	Definição	Exemplos, incluindo, mas não limitados a:
ASA I	Paciente com saúde normal	Saudável, não-tabagista, não-etilista ou uso mínimo de álcool
ASA II	Paciente com doença sistêmica leve	Doenças leves sem limitações funcionais: tabagista, etilista social, gravidez, obesidade ($30 < \text{IMC} < 40$), HAS/DM bem controladas, doença pulmonar leve
ASA III	Paciente com doença sistêmica grave	Limitações funcionais importantes; uma ou mais doenças moderadas e severas: HAS, DM ou DPOC mal controlados, obesidade mórbida ($\text{IMC} \geq 40$), hepatite ativa, dependência ou abuso de álcool, uso de marcapasso implantado, redução moderada na fração de ejeção cardíaca, doença renal crônica terminal em diálise regular, prematuros < 60 semanas, história (> 3 meses) de evento cardiovascular
ASA IV	Paciente com doença sistêmica grave com constante ameaça à vida	Eventos cardiovasculares recentes (< 3 meses), disfunção valvar severa ou isquemia cardíaca em curso, redução grande da fração de ejeção cardíaca, sepse, doença renal crônica terminal sem diálise regular
ASA V	Paciente moribundo, sem perspectiva imediata de sobrevivência sem a cirurgia	Aneurisma torácico ou abdominal roto, trauma grave, sangramento craniano com efeito de massa, isquemia intestinal no contexto de doença cardíaca grave, disfunção sistêmica de múltiplos órgãos
ASA VI	Paciente em morte encefálica confirmada, em procedimento de doação de órgãos	

*O acréscimo da letra E classifica como procedimento cirúrgico de emergência.

Fonte: ASA Physical Status Classification System <http://www.asahq.org/>

Anexo D - Critério simplificado de Apfel

Fatores preditores para NVPO e incidência dos sintomas, validados por Christian Apfel *et al.*

Fatores de risco para NVPO	Incidência de NVPO
0	10%
1	21%
2	39%
3	61%
4	79%

*Preditores para NVPO: sexo feminino, NVPO ou cinetose previamente, previsão de uso de opioides no pós-operatório, não tabagista.

Fonte: Apfel *et al.*⁶

INDICADORES DOR AGUDA - AVALIAÇÃO E SEGUIMENTO																
Sexo: () M () F	Idade: _____															
DIAGNÓSTICO/PROCEDIMENTO																
TIPO ANESTESIA: () geral () peridural () raqui-anestesia () bloqueio periférico																
OPÓIDE NECESSÁRIO: () 1-Sim () 2-Não () 3-?																
USUÁRIO CRÔNICO DE OPIOIDES: () 1-Sim () 2-Não () 3-?																
Nível do bloqueio peridural: _____																
morfina: _____ mg	_____ mg															
fentanil: _____ mcg	_____ mcg															
sulfentanil: _____ mcg	_____ mcg															
Total= _____																
Já Fumou? () 1-Sim () 2-Não () 3-?																
Está na UTI? () 1-Sim () 2-Não () 3-?																
Analgésicos no pós-operatório de horário:																
Analgésicos no pós-operatório se necessário:																
PCA: / / / / S: R: _____																
SOLUÇÃO: () MORFINA PADRÃO () BUPI PADRÃO () ROPR PADRÃO () METADONA PADRÃO () FENTANIL PADRÃO () OUTRA: _____																
PO	Náusea nas últimas 24h	Intensidade de náusea	Vômito nas últimas 24h	Número de episódios de vômitos	Sedação	Hipotensão	Prurido	Returbinária	FR < 10	Bloc. Motor	Antiemético de horário	Antiemético S/N	RECEBEU ANTIEMÉTICO S/N	DOR AGORA	DOR MÉDIA EM REPOUSO	DOR MÉDIA À MOVIMENTAÇÃO
	() 1 () 2 () 3	0 () 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1-Sim () 2-Não () 3-?	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	0 () 1 () 2 () 3
PIOR DOR NAS ÚLTIMAS 12 H	MINOR DOR NAS ÚLTIMAS 12 H	Ondansetrona na S/N	Dimenidrato na S/N	Dimenidrato S/N	Bromoprida S/N	Metocloprida S/N	Ondansetrona S/N	Desamfetona S/N	Dimenidrato S/N	Bromoprida S/N	Metocloprida S/N	FEZ QT	Há quanto tempo	Vômitos durante QT	Instalado caeter	retirado caeter
0 () 1 () 2 () 3	0 () 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3
DADOS DE NV NA RPA:										condutas:						
Intensidade de náuseas	Número de episódios de vômitos	Você tinha medo de vomitar antes de operar?		Perou de fumar há		Fumou anos/ma		Fumou anos/ma								
0 () 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3		() 1 () 2 () 3		() 1 () 2 () 3		() 1 () 2 () 3								
0 () 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3	() 1 () 2 () 3		() 1 () 2 () 3		() 1 () 2 () 3		() 1 () 2 () 3								

9 REFERÊNCIAS

1. Bonica JJ, Crepps W, Monk B, Bennett B. Postanesthetic nausea, retching and vomiting. Evaluation of cyclizine (marezine) suppositories for treatment. *Anesthesiology*. 1958;19(4):532-40.
2. Kranke P, Diemunsch P. The 2014 consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(12):651-3.
3. Watcha MF, White PF. Postoperative Nausea and Vomiting. Its Etiology, Treatment, and Prevention. *Anesthesiology*. 1992;77:162-84.
4. Gan TJ. Postoperative nausea and vomiting - Can it be eliminated? *JAMA*. 2002;287(10):1233-6.
5. Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1997;52(5):443-9.
6. 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(3):693-700.
7. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology*. 1999;91(1):109-18.

8. Apfel CC, Roewer N, Korttila K. How to study postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(8):921-8.
9. Golembiewski J, Chernin E, Chopra T. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Am J Heal Pharm*. 2005;62:1247-60.
10. Golembiewski J, Tokumaru S. Pharmacological prophylaxis and management of adult postoperative/postdischarge nausea and vomiting. *J Perianesthesia Nurs*. 2006;21(6):385-97.
11. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, Watcha M, Chung F, Angus S, Apfel CC, Bergese SD, Candiotti KA, Chan MT, Davis PJ, Hooper VD, Lagoo-Deenadayalan S, Myles P, Nezat G, Philip BK, Tramèr MR; Society for Ambulatory Anesthesia. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2014;118(1):85-113.
12. 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(6):1615-28.
13. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg*. 1999;89(3):652-8.

14. Gan T, Sloan F, Dear GDL, El-Moalem HE, Lubarsky DA. How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg*. 2001;92(2):393-400.
15. Eberhart LHJ, Morin AM, Wulf H, Geldner G. Patient preferences for immediate postoperative recovery. *Br J Anaesth*. 2002;89(5):760-1.
16. 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*. 2002;88(5):659-68.
17. Myles PS, Wengritzky R. Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale for audit and post-discharge review. *Br J Anaesth*. 2012;108(3):423-9.
18. Chung F, Mezei G. Factors contributing to a prolonged stay after ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 1999;89(6):1352-9.
19. Watcha M. The Cost-effective management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 2000;92:931-3.
20. Apfel CC, Philip BK, Cakmakkaya OS, Shilling A, Shi Y-Y, Leslie JB, Allard M, Turan A, Windle P, Odom-Forren J, Hooper VD, Radke OC, Ruiz J, Kovac A. Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery? *Anesthesiology*. 2012;117(3):475-86.

21. 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(2):429-38.
22. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2008;358(23):2482-94.
23. da Silva HBG, Sousa AM, Guimarães GMN, Slullitel A, Ashmawi HA. Does previous chemotherapy-induced nausea and vomiting predict postoperative nausea and vomiting? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59(9):1145-53.
24. Oddby-Muhrbeck E, Öbrink E, Eksborg S, Rotstein S, Lönnqvist PA. Is there an association between PONV and chemotherapy-induced nausea and vomiting? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57(6):749-53.
25. 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(4):329-33.
26. Dzwonczyk R, Weaver TE, Puente EG, Bergese SD. Postoperative nausea and vomiting prophylaxis from an economic point of view. *Am J Ther.* 2012;19:11-5.
27. 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(5):601-11.

28. Thompson HJ. The management of post-operative nausea and vomiting. *J Adv Nurs*. 1999;29(5):1130-6.
29. Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, Williams JP. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014;722:55-66.
30. Palazzo MGA, Strunin L. Anaesthesia and emesis. I: Etiology. *Can Anaesth Soc J*. 1984;31(2):178-87.
31. Wurglics M, Spiegl F. Postoperative nausea und emesis (PONV). pathophysiologie, risikofaktoren und therapie. *Pharm Unserer Zeit*. 2007;36(5):368-72.
32. Lages N, Fonseca C, Neves A, Landeiro N, Abelha FJ. Náuseas e vômitos no pós-operatório: uma revisão do “pequeno-grande” problema. *Rev Bras Anesthesiol*. 2005;55(5):575-85.
33. Diemunsch P, Joshi GP, Brichant JF. Neurokinin-1 receptor antagonists in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 2009;103(1):7-13.
34. Chandrakantan A, Glass PSA. Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting, and pain. *Br J Anaesth*. 2011;107:27-40.
35. Naylor RJ, Inall FC. The physiology and pharmacology of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1994;49:2-5.
36. Massaro AM, Lenz KL. Aprepitant: a novel antiemetic for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Pharmacother*. 2005;39(1):77-85.

-
37. Severini C, Improta G, Falconieri Erspamer G, Salvadori S, Erspamer V. The tachykinin peptide family. *Pharmacol Rev.* 2002;54(2):285-322.
 38. Saito R, Takano Y, Kamiya H. Roles of substance P and NK1 receptor in the brainstem in the development of emesis. *J Pharmacol Sci.* 2003;91(2):87-94.
 39. Curran MP, Robinson DM. Aprepitant: a review of its use in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs.* 2009;69(13):1853-78.
 40. Bellville J, Bross I, Howland W. Postoperative nausea and vomiting IV: factors related to postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology.* 1960;21:186-93.
 41. Palazzo M, Evans R. Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment. *Br J Anaesthesiol.* 1993;70(2):135-40.
 42. Apfel CC, Greim CA, Goepfert C, Usadel J, Sefrin P, Roewer N. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42:495-501.
 43. Cohen MM, Duncan PG, Deboer DP, Tweed WA, Frcpc I. The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 1994;78:7-16.
 44. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP, Zhang K, Cakmakkaya OS. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth.* 2012;109(5):742-53.

-
45. Whalen F, Sprung J, Burkle CM, Schroeder DR, Warner DO. Recent smoking behavior and postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2006;103(1):70-5.
 46. Janicki P, Vealey R, Liu J, Escajeda J. Genome-wide Association study using pooled DNA to identify candidate markers mediating susceptibility to postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 2011;115(1):54-64.
 47. Rueffert H, Thieme V, Wallenborn J, Lemnitz N, Bergmann A, Rudlof K, Wehner M, Olthoff D, Kaisers UX. Do variations in the 5-HT_{3A} and 5-HT_{3B} serotonin receptor genes (HTR3A and HTR3B) influence the occurrence of postoperative vomiting? *Anesth Analg*. 2009;109(5):1442-7.
 48. Kim M-S, Lee J-R, Choi E-M, Kim EH, Choi SH. Association of 5-HT_{3B} receptor gene polymorphisms with the efficacy of ondansetron for postoperative nausea and vomiting. *Yonsei Med J*. 2015;56(5):1415-20.
 49. Tramèr M, Moore A, Mcquay H. Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. *Br J Anaesth*. 1997;78:247-55.
 50. 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 Engl J Med*. 2004;350(24):1317-29.

-
51. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, Sakima N, Parker SD, Fleisher LA. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg*. 2004;98(3):632-41.
 52. Gan TJ, Glass P, Howell S, Canada A, Grant A, Ginsberg M. Determination of Plasma concentrations of propofol associated with 50% reduction in postoperative nausea. *Anesthesiology*. 1997;87:779-84.
 53. Lacroix G, Lessard MR, Trépanier CA. Treatment of post-operative nausea and vomiting: comparison of propofol, droperidol and metoclopramide. *Can J Anaesth*. 1996;43(2):115-20.
 54. Naghibi K, Kashefi P, Azarnoush H, Zabihi P. Prevention of postoperative nausea and vomiting with a subhypnotic dose of Propofol in patients undergoing lower abdominal surgery: A prospective, randomized, double-blind study. *Adv Biomed Res*. 2015;4:35.
 55. Bree SE, West MJ, Taylor PA, Kestin IG. Combining propofol with morphine in patient-controlled analgesia to prevent postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth J Anaesth*. 1998;80:152-4.
 56. Leslie K, Myles PS, Chan MT V, Paech MJ, Peyton P, Forbes A, McKenzie D; ENIGMA Trial Group. Risk factors for severe postoperative nausea and vomiting in a randomized trial of nitrous oxide-based vs nitrous oxide-free anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2008;101(4):498-505.

-
57. 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. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42:502-9.
 58. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2006;102(6):1884-98.
 59. King MJ, Milazkiewicz R, Carli F, Deacock AR. Influence of neostigmine on postoperative vomiting. *Br J Anaesth*. 1988;61(4):403-6.
 60. Cheng CC, Sessler DI, Apfel CC. Does Neostigmine administration produce a clinically important increase in postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2005;101(5):1349-55.
 61. Hovorka J, Korttila K, Nelskyla K, Soikkeli A, Sarvela J, Paatero H, Halonen P, Yli-Hankala A. Reversal of neuromuscular blockade with neostigmine has no effect on the incidence or severity of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 1997;85(6):1359-61.
 62. Apfel CC, Stoecklein K, Lipfert P. PONV: a problem of inhalational anaesthesia? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005;19:485-500.
 63. 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 Anaesthesiol Belg*. 2006;57(4):361-3.

-
64. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ, Roos A, Roewer N. Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 2002;88(2):234-40.
 65. 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(3):237-42.
 66. Kim SH, Shin YS, Oh YJ, Lee JR, Chung SC, Choi YS. Risk assessment of postoperative nausea and vomiting in the intravenous patient-controlled analgesia environment: Predictive values of the Apfel's simplified risk score for identification of high-risk patients. *Yonsei Med J*. 2013;54(5):1273-81.
 67. Sigaut S, Merckx P, Peuch C, Necib S, Pingeon F, Mantz J. Does an educational strategy based on systematic preoperative assessment of simplified Apfel's score decrease postoperative nausea and vomiting? *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010;29(11):765-9.
 68. Milnes V, Gonzalez A, Amos V. Aprepitant: A new modality for the prevention of postoperative nausea and vomiting: an evidence-based review. *J Perianesth Nurs*. 2015;30(5):406-17.
 69. Singh PM, Borle A, Rewari V, Makkar JK, Trikha A, Sinha AC, Goudra B. Aprepitant for postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2015;87-98.
 70. Welliver M. Consideration of acetylcholine antagonists for nausea and vomiting. *Gastroenterol Nurs*. 2015;38(4):319-21.

-
71. Apfel CC, Zhang K, George E, Shi S, Jalota L, Hornuss C, Fero KE, Heidrich F, Pergolizzi JV, Cakmakkaya OS, Kranke P. Transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2010;32(12):1987-2002.
 72. Pergolizzi J V, Adjunct J, Philip BK, Leslie JB, Taylor R Jr, Raffa RB. Perspectives on transdermal scopolamine for the treatment of postoperative nausea and vomiting. *J Clin Anesth*. 2012;24(4):334-45.
 73. Kothari SN, Boyd WC, Bottcher ML. Surgical endoscopy antiemetic efficacy of prophylactic dimenhydrinate (Dramamine) vs ondansetron (Zofran). *Surg Endosc*. 2000;14:926-9.
 74. Kranke P, Morin AM, Roewer N, Eberhart LH. Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(3):238-44.
 75. Forrester C, Benfield DJ, Matern C, Kelly J, Pellegrini J. Meclizine in combination with ondansetron for prevention of postoperative nausea and vomiting in a high-risk population. *ANNA J*. 2007;75(1):27-33.
 76. Welliver M. Dopamine antagonists for nausea and vomiting. *Gastroenterol Nurs*. 2014;37(5):361-4.
 77. Henzi I, Walder B, Tramèr MR. Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *Br J Anaesth*. 1999;83(5):761-71.

-
78. Toni M. Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs*. 2004;64(7):777-94.
 79. Honkavaara P. Effect of ondansetron on nausea and vomiting after middle ear surgery during general anaesthesia. *Br J Anaesth J Anaesth*. 1995;76(76):316-8.
 80. Board T, Board R. The role of 5-HT₃ receptor antagonists in preventing postoperative nausea and vomiting. *AORN J*. 2006;83(1):209-20.
 81. Tricco AC, Soobiah C, Blondal E, Veroniki AA, Khan PA, Vafaei A, Ivory J, Strifler L, Ashoor H, MacDonald H, Reynen E, Robson R, Ho J, Ng C, Antony J, Mrklas K, Hutton B, Hemmelgarn BR, Moher D, Straus SE. Comparative safety of serotonin (5-HT₃) receptor antagonists in patients undergoing surgery: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13:142.
 82. Singh PM, Borle A, Gouda D, Makkar JK, Arora MK, Trikha A, Sinha A, Goudra B. Efficacy of palonosetron in postoperative nausea and vomiting (PONV) - A meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2016;34:459-82.
 83. Li Y, Wei X, Zhang S, Zhou L. A Meta-analysis of palonosetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in adults. *J Peri Anesthesia Nurs*. 2015;30(5):398-405.
 84. Melton MS, Nielsen KC, Tucker M, Klein SM, Gan TJ. Long-acting serotonin antagonist (Palonosetron) and the NK-1 receptor antagonists. Does extended duration of action improve efficacy? *Anesthesiol Clin*. 2014;32(2):505-16.

-
85. Ho CM, Wu HL, Ho ST, Wang JJ. Dexamethasone prevents postoperative nausea and vomiting: Benefit versus risk. *Acta Anaesthesiol Taiwanica*. 2011;49(3):100-4.
 86. Henzi I, Walder B, Trame MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 2000;1993(9):186-94.
 87. De Oliveira GS, Castro-Alves LJS, Ahmad S, Kendall MC, McCarthy RJ. Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2013;116(1):58-74.
 88. Wang JJ, Ho ST, Liu YH, Lee SC, Liu YC, Liao YC, Ho CM. Dexamethasone reduces nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth*. 1999;83(5):772-5.
 89. Arslan M, Çiçek R, Kalender Üstün H, Yilmaz H. Preventing postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blind study. *Curr Ther Res*. 2011;72(1):1-13.
 90. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME, Schmidt C, Taylor A, Carides AD, Evans JK, Horgan KJ. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer*. 2003;97(9):2290-300.
 91. Huskey SEW, Dean BJ, Bakhtiar R, Sanchez RI, Tattersall FD, Rycroft W, Hargreaves R, Watt AP, Chicchi GG, Keohane C, Hora DF, Chiu SH. Brain penetration of aprepitant, a substance P receptor antagonist, in ferrets. *Drug Metab Dispos*. 2003;31(6):785-91.

-
92. Majumdar AK, Howard L, Goldberg MR, Hickey L, Constanzer M, Rothenberg PL, Crumley TM, Panebianco D, Bradstreet TE, Bergman AJ, Waldman SA, Greenberg HE, Butler K, Knops A, De Lepeleire I, Michiels N, Petty KJ. Pharmacokinetics of aprepitant after single and multiple oral doses in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(3):291-300.
 93. McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, Gargano C, Panebianco DL, Hesney M, Lines CR, Petty KJ, Deutsch PJ, Murphy MG, Gottesdiener KM, Goldwater DR, Blum RA et al. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(1):17-24.
 94. Blum RA, Majumdar A, McCrea J, Busillo J, Orlowski LH, Panebianco D, Hesney M, Petty KJ, Goldberg MR, Murphy MG, Gottesdiener KM, Hustad CM, Lates C, Kraft WK, Van Buren S, Waldman SA, Greenberg HE. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects. *Clin Ther*. 2003;25(5):1407-19.
 95. Singh P, Borle A, Rewari V. Aprepitant for postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2016;92:87-98.
 96. Diemunsch P, Apfel C, Gan TJ, Candiotti K, Philip BK, Chelly J, Carides AD, Evans JK, Ho TW, Reiss T. Preventing postoperative nausea and vomiting: post hoc analysis of pooled data from two randomized active-controlled trials of aprepitant. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(10):2559-65.

-
97. Gan TJ, Apfel CC, Kovac A, Philip BK, Singla N, Minkowitz H, Habib AS, Knighton J, Carides AD, Zhang H, Horgan KJ, Evans JK, Lawson FC; Aprepitant-PONV Study Group. A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist, aprepitant, versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2007;104(5):1082-9.
 98. Ham SY, Shim YH, Kim EH, Son MJ, Park WS, Lee JS. Aprepitant for antiemesis after laparoscopic gynaecological surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(2):90-5.
 99. Hartrick CT, Tang YS, Hunstad D, Pappas J, Muir K, Pestano C, Silvasi D. Aprepitant vs. multimodal prophylaxis in the prevention of nausea and vomiting following extended-release epidural morphine. *Pain Pract*. 2010;10(3):245-8.
 100. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, Kovac A, Philip BK, Sessler DI, Temo J, Tramèr MR, Watcha M; Department of Anesthesiology, Duke University Medical Center. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2003;97(1):62-71.
 101. Buggedo G, Gonzalez J, Asenjo C, De La Cuadra JC, Gajardo A, Castillo L, Muñoz H, Dagnino J. Ondansetron and droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 1999;83(5):813-4.
 102. López-Olaondo L, Carrascosa F, Pueyo FJ, Monedero P, Busto N, Sáez A. Combination of ondansetron and dexamethasone in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 1996;76:835-40.

103. Matsota P, Angelidi M, Pandazi A, Tzirogiannis KN, Panoutsopoulos GI, Kostopanagiotou G. Ondansetron-droperidol combination vs. ondansetron or droperidol monotherapy in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Arch Med Sci.* 2015;11(2):362-70.
104. Paech MJ, Rucklidge MWM, Lain J, Dodd PH, Bennett EJ, Doherty DA. Ondansetron and dexamethasone dose combinations for prophylaxis against postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2007;104(4):808-14.
105. Szarvas S, Chellapuri RS, Harmon DC, Owens J, Murphy D, Shorten GD. A comparison of dexamethasone, ondansetron, and dexamethasone plus ondansetron as prophylactic antiemetic and antipruritic therapy in patients receiving intrathecal morphine for major orthopedic surgery. *Anesth Analg.* 2003;97(1):259-63.
106. McKenzie R, Tantisira B, Karambelkar DJ, Riley TJ, Abdelhady H. Comparison of ondansetron with ondansetron plus dexamethasone in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 1994;79:961-4.
107. Sanchez-Ledesma MJ, López-Olaondo L, Pueyo FJ, Carrascosa F, Ortega A. A comparison of three antiemetic combinations for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2002;95(6):1590-5.
108. Eberhart LHJ, Morin AM, Bothner U, Georgieff M. Droperidol and 5-HT₃ - receptor antagonists, alone or in combination, for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44(10):1252-7.

-
109. Hache JJ, Vallejo MC, Waters JH, Williams BA. Aprepitant in a multimodal approach for prevention of postoperative nausea and vomiting in high-risk patients: is there such a thing as “too many modalities”? *Scientific World Journal*. 2009;9:291-9.
110. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Ma GJ, Eldridge K, Hipple A, Evans JK, Horgan KJ, Lawson F; Aprepitant Protocol 054 Study Group. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer*. 2003;97(12):3090-8.
111. Olver IN. Aprepitant in antiemetic combinations to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Int J Clin Pract*. 2004;58(2):201-6.
112. Martin AR, Carides AD, Pearson JD, Horgan K, Elmer M, Schmidt C, Cai B, Chawla SP, Grunberg SM. Functional relevance of antiemetic control: Experience using the FLIE questionnaire in a randomised study of the NK-1 antagonist aprepitant. *Eur J Cancer*. 2003;39(10):1395-401.
113. Habib AS, Keifer JC, Borel CO, White WD, Gan TJ. A comparison of the combination of aprepitant and dexamethasone versus the combination of ondansetron and dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing craniotomy. *Anesth Analg*. 2011;112(4):813-8.

-
114. Bergese SD, Vilorio A, Uribe A, Antor A, Fernandez S. Aprepitant versus ondansetron in preoperative triple-therapy treatment of nausea and vomiting in neurosurgery patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;13(1):130.
 115. Vallejo MC, Phelps AL, Ibinson JW, Barnes LR, Milord PJ, Romeo RC, Williams BA, Sah N. Aprepitant plus ondansetron compared with ondansetron alone in reducing postoperative nausea and vomiting in ambulatory patients undergoing plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(2):519-26.
 116. Liu M, Zhang H, Du B-X, Xu F-Y, Zou Z, Sui B, Shi XY. Neurokinin-1 receptor antagonists in preventing postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(19):e762.
 117. Whitaker DK, Booth H, Clyburn P, Harrop-Griffiths W, Hosie H, Kilvington B, Macmahon M, Smedley P, Verma R; Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Immediate post-anaesthesia recovery 2013: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*. 2013;68(3):288-97.
 118. Wengritzky R, Mettho T, Myles PS, Burke J, Kakos A. Development and validation of a postoperative nausea and vomiting intensity scale. *Br J Anaesth*. 2010;104(2):15866.
 119. Ely E, Truman B, Shintani A, Thomason J, Wheeler A, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR. Monitoring sedation status over time in icu patients: Reliability and validity of the richmond agitation-sedation scale (rass). *JAMA*. 2003;289(22):2983-91.

120. Berwanger O. Os dez mandamentos do ensaio clínico randomizado - princípios para avaliação crítica da literatura médica. *Rev Bras Hipertens*. 2006;13(1):65-70.
121. Lim CS, Ko YK, Kim YH, Park SI, Kim JK, Kim MJ, Kim HJ. Efficacy of the oral neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant administered with ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Korean J Anesth*. 2013;64(3):212-7.
122. Sinha AC, Singh PM, Williams NW, Ochroch EA, Goudra BG. Aprepitant's prophylactic efficacy in decreasing postoperative nausea and vomiting in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg*. 2014;24(2):225-31.
123. Lee SJ, Lee SM, Kim SI, Ok SY, Kim SH, Park SY, Kim MG. The effect of aprepitant for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynecologic surgery with intravenous patient controlled analgesia using fentanyl: Aprepitant plus ramosetron vs ramosetron alone. *Korean J Anesthesiol*. 2012;63(3):221-6.
124. Wiesmann T, Kranke P, Eberhart L. Postoperative nausea and vomiting - a narrative review of pathophysiology, pharmacotherapy and clinical management strategies. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(7):1069-77.
125. Trimas SJ, Trimas MD. Use of aprepitant and factors associated with incidence of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing facial plastic surgery. *JAMA Facial Plast Surg*. 2015;17(4):251-5.

-
126. Therneau IW, Martin EE, Sprung J, Kellogg TA, Schroeder DR, Weingarten TN. The role of aprepitant in prevention of postoperative nausea and vomiting after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2018;28(1):37-43.
127. Bergese SD, Puente EG, Antor MA, Vilorio AL, Yildiz V, Kumar NA, Uribe AA. A prospective, randomized, double-blinded, double-dummy pilot study to assess the preemptive effect of triple therapy with aprepitant, dexamethasone, and promethazine versus ondansetron, dexamethasone, and promethazine on reducing the incidence of postoperative nausea and vomiting experienced by patients undergoing craniotomy under general anesthesia. *Front Med (Lausanne)*. 2016;3:29.
128. Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR. Multimodal antiemetic management prevents early postoperative vomiting after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg*. 2000;91(6):1408-14.
129. Yeo W, Mo FKF, Suen JJS, Ho WM, Chan SL, Lau W, Koh J, Yeung WK, Kwan WH, Lee KK, Mok TS, Poon AN, Lam KC, Hui EK, Zee B. A randomized study of aprepitant, ondansetron and dexamethasone for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;113(3):529-35.
130. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, Danso MA, Dennis K, Dupuis LL, Dusetzina SB, Eng C, Feyer PC, Jordan K, Noonan K, Sparacio D, Somerfield MR, Lyman GH. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(28):3240-3261.

131. Soares A, Santos NR dos. Financiamento do Sistema Único de Saúde nos governos FHC, Lula e Dilma. *Saúde Debate*. 2014; 38:18-25.
132. Levine M, Ensom MHH. Post hoc power analysis : an idea whose time has passed? *Pharmacotherapy*. 2001;21(4):405-9.
133. Yuan K-H, Maxwell S. On the post hoc power in testing mean differences. *J Educ Behav Stat*. 2005;30(2):14167.
134. Kakuta N, Tsutsumi YM, Horikawa YT, Kawano H, Kinoshita M, Tanaka K, Oshita S. Neurokinin-1 receptor antagonism , aprepitant , effectively diminishes post-operative nausea and vomiting while increasing analgesic tolerance in laparoscopic gynecological procedures. *J Med Investig*. 2011;58(4):246-51.
135. Jung WS, Kim YB, Park HY, Choi WJ, Yang HS. Oral administration of aprepitant to prevent postoperative nausea in highly susceptible patients after gynecological laparoscopy. *J Anesth*. 2013;27(3):396-401.
136. Apfel CC, Meyer A, Orhan-Sungur M, Jalota L, Whelan RP, Jukar-Rao S. Supplemental intravenous crystalloids for the prevention of postoperative nausea and vomiting: Quantitative review. *Br J Anaesth*. 2012;108(6):893-902.

APÊNDICE

Apêndice A - Publicação decorrente desta tese

PubMed

Advanced

Format: Abstract
Send to

Acta Anaesthesiol Scand. 2018 Apr;62(4):483-492. doi: 10.1111/aas.13064. Epub 2018 Jan 7.

Aprepitant as a fourth antiemetic prophylactic strategy in high-risk patients: a double-blind, randomized trial.

de Moraes LC¹, Sousa AM¹, Flora GF¹, Grigio TR¹, Guimarães GMN¹, Ashmawi HA².

Author information

Abstract

BACKGROUND: Post-operative nausea and vomiting (PONV) is one of the most important causes of patient discomfort after laparoscopic surgeries despite the use of a multimodal pharmacological approach. This study assessed whether the addition of aprepitant to a multimodal regimen would further decrease the incidence of PONV in high-risk patients.

METHODS: Apfel-score three or four patients, scheduled for laparoscopic procedures to treat abdominal or pelvic cancer, were randomized to receive oral starch (control group) or 80 mg of oral aprepitant (treatment group) before induction of anaesthesia in a double-blind study. All patients received 4-8 mg of intravenous dexamethasone (at induction) and 4-8 mg of ondansetron (at the end) and a standardized total intravenous anaesthesia (TIVA) technique combined with neuraxial blockade. PONV was defined as any episode of nausea, vomiting or retching in the first 24 h after anaesthesia.

RESULTS: Sixty-six patients completed the study. Vomiting occurred in 13/32 (40.6%) patients in the control group and in 1/34 (2.9%) patients in the treatment group (P = 0.0002, 95%CI: 18-54%) in the first 24 h after anaesthesia. Severe nausea occurred in two (6.3%) patients, and severe vomiting occurred in four (12.5%) patients in the control group. One patient presented with severe vomiting in the treatment group in the first 24 post-operative hours.

CONCLUSION: Eighty milligrams of aprepitant added to a three-drug multimodal prophylaxis strategy can bring benefits to a high-risk population by reducing PONV episodes and rescue antiemetic requirements. This study was registered in the ClinicalTrials.gov (NCT 02357693) database.

© 2018 The Acta Anaesthesiologica Scandinavica Foundation. Published by John Wiley & Sons Ltd.

PMID: 29315462 DOI: 10.1111/aas.13064