



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Guilherme Oliveira Campos**

**Ensaio clínico randomizado comparando  
palonosetrona com ondansetrona para profilaxia de  
náuseas e vômitos após histerectomia abdominal  
sob raquianestesia com morfina**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual  
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,  
Campus de Botucatu, para obtenção  
do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Profa. Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo  
Coorientador: Dr. Rodrigo Leal Alves

**Botucatu  
2017**

Guilherme Oliveira Campos

Ensaio clínico randomizado comparando palonosetrona com ondansetrona para profilaxia de náuseas e vômitos após histerectomia abdominal sob raquianestesia com morfina

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Profa. Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo  
Coorientador: Dr. Rodrigo Leal Alves

Botucatu  
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Campos, Guilherme Oliveira.

Ensaio clínico randomizado comparando palonosetrona com ondansetrona para profilaxia de náuseas e vômitos após histerectomia abdominal sob raquianestesia com morfina / Guilherme Oliveira Campos. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu  
Orientador: Norma Sueli Pinheiro Módolo  
Coorientador: Rodrigo Leal Alves  
Capes: 40102130

1. Histerectomia. 2. Anestesia. 3. Raquianestesia.  
4. Cuidados pós-operatórios. 5. Tratamento cirúrgico.  
6. Morfina.

Palavras-chave: Anestesia subaracnóidea; Morfina; Náuseas e vômitos pós-operatórios; Ondansetrona; Palonosetrona.

## **Dedicatória**

Este trabalho é dedicado à minha família!

Minha esposa Vanessa, pelo amor, paciência e compreensão durante essa difícil jornada.

Meu filho Pedro, fruto de muito amor! A sua presença em minha vida é o meu maior incentivo.

Por fim, aos meus pais Carlinhos e Penha, que testemunharam e apoiaram o meu ingresso na pós-graduação, mas precocemente se ausentaram do nosso convívio. Tenho certeza que, de onde estiverem, estão juntos e orgulhosos!

## **Agradecimentos Especiais**

Agradeço à minha orientadora, Professora Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo, pelos ensinamentos, pela confiança e pela amizade.

Agradeço também ao meu coorientador, Dr. Rodrigo Leal Alves, por ter me apresentado à pós-graduação da UNESP, e me apoiado incondicionalmente na execução deste projeto.

## **Agradecimentos**

Aos amigos da Clínica de Anestesiologia Dr. Valdir Medrado e do Serviço de Anestesia Garibaldi - SAGA, pelo companheirismo e apoio.

Ao Dr. Luiz Teixeira, chefe e amigo, que incentiva a todos os que buscam o crescimento acadêmico e profissional.

Aos docentes do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pelos ensinamentos.

Aos colegas ginecologistas Dr. Paulo Rios e Dr. Caio Lessa, parceiros na execução do projeto.

A João Carlos Macêdo, Ítalo Hipólito e Gabriel Nascimento Jesus (residentes e estudante PIBIC) pela dedicação em todas as etapas do trabalho.

Ao amigo Marcelo de Jesus Martins, que testemunhou de perto todos os momentos vividos durante a pós-graduação.

Aos colegas da pós-graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, por compartilharem os momentos de esforço e dedicação.

Ao Hospital São Rafael, especialmente à coordenação de pesquisa, pela viabilização da realização deste trabalho.

## Epígrafe

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.*

Madre Teresa de Calcutá

Campos GO. Ensaio clínico randomizado comparando palonosetrona com ondansetrona para profilaxia de náuseas e vômitos após histerectomia abdominal sob raquianestesia com morfina. [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista (Unesp); 2017. 54p.

## RESUMO

**Introdução:** histerectomia abdominal é cirurgia amplamente realizada no mundo, e raquianestesia com adição de morfina é considerada a técnica anestésica de escolha devido a melhor qualidade de recuperação e adequado controle da dor pós-operatória. No entanto, náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) são problemas frequentes quando morfina é utilizada no neuroeixo. Palonosetrona é um antagonista serotoninérgico potente e com longa duração de ação, efetivo na prevenção de NVPO após anestesia geral. O seu efeito após anestesia no neuroeixo ainda não foi estabelecido. Nós comparamos palonosetrona com ondansetrona para profilaxia de NVPO quando raquianestesia com morfina foi usada em pacientes com alto risco para NVPO. A hipótese é que a palonosetrona promove melhor controle de NVPO quando comparada com ondansetrona nesse contexto.

**Métodos:** após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, foram incluídas no estudo 140 pacientes elegíveis para histerectomia abdominal sob raquianestesia com adição de morfina. Todas receberam anestesia subaracnóidea com administração de 15 mg de bupivacaína hiperbárica e 0,1 mg de morfina. Dexametasona 8 mg foi administrada por via endovenosa em todas as pacientes como uma abordagem multimodal para prevenção de NVPO. As pacientes foram divididas aleatoriamente em dois grupos para receber 0,075 mg de palonosetrona ou 4 mg de ondansetrona antes do início da cirurgia. O desfecho primário avaliado foi a incidência global de NVPO nas 48h após a cirurgia. Adicionalmente, náuseas e vômitos foram analisados separadamente, e classificados como eventos precoces ( $\leq 6h$ ) ou tardios ( $> 6h$ ). Questionários foram aplicados para determinar a ocorrência de NVPO clinicamente importante, e satisfação geral.



**Resultados:** a incidência global de NVPO foi de 42,9% no grupo palonosetrona e 52,9% no grupo ondansetrona ( $p = 0,23$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de náusea precoce (21,4% vs 27,1%,  $p = 0,43$ ), náusea tardia (30% vs 35,7%,  $p = 0,47$ ), ou vômito precoce (14,3% vs 20%,  $p = 0,37$ ) entre os dois grupos. A ocorrência de vômitos tardios foi significativamente menor no grupo palonosetrona (11,4% vs 27,1%,  $p = 0,018$ ). NVPO clinicamente importante teve uma baixa incidência nos dois grupos (2,8% vs 5,7%,  $p > 0.05$ ), e não houve diferença na satisfação dos pacientes.

**Conclusão:** palonosetrona não reduz a incidência global de NVPO em comparação com ondansetrona, mas reduz a incidência de vômitos tardios após histerectomia abdominal sob raquianestesia e morfina subaracnóidea.

**Palavras-chave:** anestesia subaracnóidea; morfina; náuseas e vômitos pós-operatórios; palonosetrona; ondansetrona.

Campos GO. Palonosetron versus ondansetron for prevention of nausea and vomiting after abdominal hysterectomy under spinal anesthesia: Randomized, double-blind clinical trial. [Ph.D. thesis]. Botucatu: Medical School, São Paulo State University (Unesp); 2017. 54p.

## **ABSTRACT**

**Background and Goal of Study:** hysterectomy is a widely-performed surgery around the world and neuraxial anesthesia with morphine is the preferred method of anesthesia due to better postoperative pain control and better quality of recovery after surgery. Postoperative nausea and vomiting (PONV) however is a frequent problem when spinal morphine is used. Palonosetron is a potent and long lasting serotonin antagonist that is effective in preventing PONV after general anesthesia. Its action after neuraxial anesthesia is not well established. We aimed to compare palonosetron with ondansetron for PONV prophylaxis when spinal anesthesia with morphine as an additive is used in patients at high risk for its occurrence. The hypothesis was that palonosetron provides better PONV control than ondansetron in this scenario.

**Methods:** after ethics committee approval, 140 healthy patients eligible for abdominal hysterectomy under spinal anesthesia were enrolled. They all received spinal anesthesia with 15 mg of hyperbaric bupivacaine and 0.1 mg of morphine. Intravenous dexamethasone (8 mg) was administered to all patients as a multimodal approach for PONV prevention. Patients were randomly assigned to receive either 0.075 mg palonosetron or 4 mg ondansetron before the beginning of surgery. The primary outcome was PONV incidence during hospital stay. Additionally, nausea and vomiting were analyzed separately, and classified as early ( $\leq 6$ h) or late ( $> 6$ h) events. A validated questionnaire was used to determine clinical importance of PONV and overall satisfaction.

**Results:** Total PONV incidence was 42.9% on group P and 52.9% on group O ( $p = 0.23$ ). Early nausea (21.4% vs 27.1%,  $p = 0.43$ ), late nausea (30% vs 35.7%,  $p = 0.47$ ) and early vomiting (14.3% vs 20%,  $p = 0.37$ ) was not either significantly different between groups. Late vomiting was less frequent in

palonosetron group (11.4% vs 27.1%,  $p = 0.018$ ). Clinically important PONV had a low incidence in both groups (2.8% vs 5.7%,  $p > 0.05$ ), and there was no difference on patient's satisfaction.

**Conclusion:** palonosetron do not reduce the incidence of global PONV significantly better than ondansetron, but reduces the incidence of late vomiting after hysterectomy under spinal anesthesia and subarachnoid morphine significantly better than ondansetron.

**Keywords:** morphine; ondansetron; palonosetron; postoperative nausea and vomiting; spinal anesthesia.

## Lista de Ilustrações

<b>Figura 1</b>	Fisiopatologia de NVPO.....	15
<b>Figura 2</b>	Escala simplificada de Apfel para risco de NVPO.....	16
<b>Figura 3</b>	Estrutura química dos antagonistas serotoninérgicos..	19
<b>Figura 4</b>	Fluxograma de seleção dos pacientes.....	27
<b>Gráfico 1</b>	Incidência global de NVPO.....	30
<b>Gráfico 2</b>	Incidência de náuseas: total, precoce e tardia.....	30
<b>Gráfico 3</b>	Incidência de vômitos: total, precoce e tardio.....	31
<b>Gráfico 4</b>	Incidência de náusea moderada e intensa.....	32
<b>Gráfico 5</b>	Incidência de NVPO clinicamente importante.....	33
<b>Gráfico 6</b>	Frequência de insatisfação com o controle de NVPO..	33

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b>	Dados demográficos.....	28
<b>Tabela 2</b>	Condições anestésico-cirúrgicas do intraoperatório.....	28
<b>Tabela 3</b>	Frequências relativas da ocorrência de náusea e/ou vômito nos grupos ondansetrona e palonosetrona.....	29
<b>Tabela 4</b>	Frequências de náusea moderada e grave, NVPO clinicamente importante e baixa satisfação com controle de NVPO.....	32
<b>Tabela 5</b>	Frequências de efeitos colaterais dos antagonistas do receptor 5-HT3.....	34

## Lista de Abreviaturas

5-HT	Serotonina (5-hidroxitriptamina)
5-HT3	Receptor tipo 3 da serotonina
ACP	Analgesia Controlada pelo Paciente
ASA	Sociedade Americana de Anestesiologia
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CRPA	Centro de Recuperação Pós-Anestésico
D2	Receptor tipo 2 da dopamina
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
EAV	Escala Analógica Visual
EV	Endovenosa
H1	Receptor tipo 1 da Histamina
IMC	Índice de Massa Corpórea
M1	Receptor tipo 1 muscarínico de acetilcolina
NK	Neurocinina
NK1	Receptor tipo 1 da neurocinina
NTS	Núcleo do trato solitário
NVPO	Náuseas e vômitos pós-operatórios
RASS	Escala de Agitação-Sedação de Richmond
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
ZGQ	“Zona de gatilho” dos quimiorreceptores

## Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	NVPO: Fisiopatologia e fatores de risco.....	14
1.2	Estratégias para prevenção de NVPO.....	17
1.3	NVPO em anestesia regional.....	17
1.4	Histerectomia abdominal e NVPO.....	18
1.5	Antagonistas serotoninérgicos e NVPO.....	19
1.6	Palonosetrona e NVPO.....	19
2	HIPÓTESE.....	21
3	OBJETIVOS.....	22
3.1	Primário.....	22
3.2	Secundários.....	22
4	MÉTODO.....	23
5	RESULTADOS.....	27
6	DISCUSSÃO.....	35
7	CONCLUSÃO.....	39
8	REFERÊNCIAS.....	40
	APÊNDICE.....	45
	Apêndice 1 – Ficha de Coleta de Dados.....	45
	Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	47
	ANEXOS.....	49
	Anexo 1 – <i>Simplified Postoperative Nausea and Vomiting Impact Scale</i> .....	49
	Anexo 2 – Aprovação do CEP do Hospital São Rafael.....	50
	Anexo 3 – Parecer Consubstanciado do CEP.....	51
	Anexo 4 – Submissão do Manuscrito ao Periódico BJA.....	54

## 1 INTRODUÇÃO

Náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) são complicações frequentes, com incidência em torno de 30%-40% na população geral, chegando até 80% em pacientes com alto risco<sup>1,2</sup>. São eventos que causam impacto significativo na qualidade do ato anestésico-cirúrgico, sendo importante motivo para insatisfação dos pacientes<sup>3</sup>. Além de impactar nos níveis de satisfação dos pacientes, NVPO estão associados com algumas consequências clínicas e econômicas incluindo deiscências de suturas/anastomoses, retardo para nutrição do paciente e permanência hospitalar prolongada<sup>4</sup>. Apesar dos avanços na prevenção e tratamento, a incidência de NVPO permanece elevada, especialmente em pacientes com alto risco para esses eventos<sup>2</sup>.

### 1.1 NVPO: fisiopatologia e fatores de risco

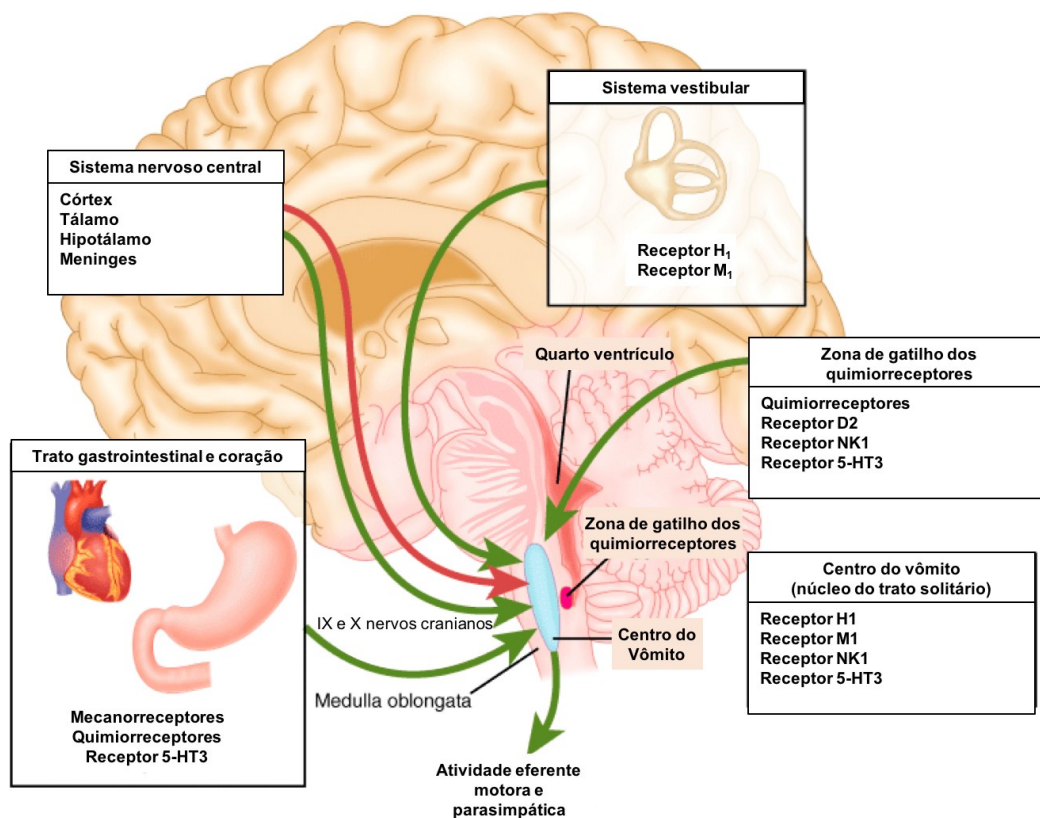
A fisiopatologia de NVPO ainda não é totalmente elucidada. Sabe-se que algumas estruturas do sistema nervoso central estão envolvidas, e alguns neurotransmissores são conhecidos por participarem do processo de desencadeamento da náusea e do vômito. No tronco cerebral, duas estruturas estão mais diretamente ligadas a esse processo: a “zona de gatilho” dos quimiorreceptores (ZGQ) e o núcleo do trato solitário (NTS)<sup>4-6</sup>.

A ZGQ, também conhecida como área postrema, fica próxima ao assoalho do quarto ventrículo, e recebe estímulos periféricos (por exemplo trato gastrointestinal e coração) via sistema nervoso parassimpático, por intermédio do nervo vago. Essa interação é feita, provavelmente, por receptores de serotonina (5-HT<sub>3</sub>) que estão densamente presentes na ZGQ. Além do estímulo vagal, a ZGQ também é sensível a toxinas emetogênicas, metabólitos e fármacos circulantes que podem desencadear os sintomas de náuseas e vômitos<sup>4</sup>. Adicionalmente aos receptores 5-HT<sub>3</sub>, na ZGQ também já foram



descritos receptores dopaminérgicos (D2) e receptores para neurocinina (NK1)<sup>7</sup>.

O NTS é considerado o “centro do vômito” no sistema nervoso central, situando-se anatomicamente adjacente à ZGQ. Acredita-se que o NTS receba estímulos provenientes da ZGQ, de algumas zonas cerebrais (córtex, sistema límbico, meninges), do sistema vestibular, e também estímulos viscerais como do coração e trato gastrointestinal<sup>4,6,8</sup>. Evidências apontam que a interação dessas estruturas com o NTS se dá por meio de receptores histamínicos (H1), receptores muscarínicos de acetilcolina (M1), receptores de neurocinina (NK1) e receptores serotoninérgicos (5-HT3)<sup>5</sup>. (Figura 1)

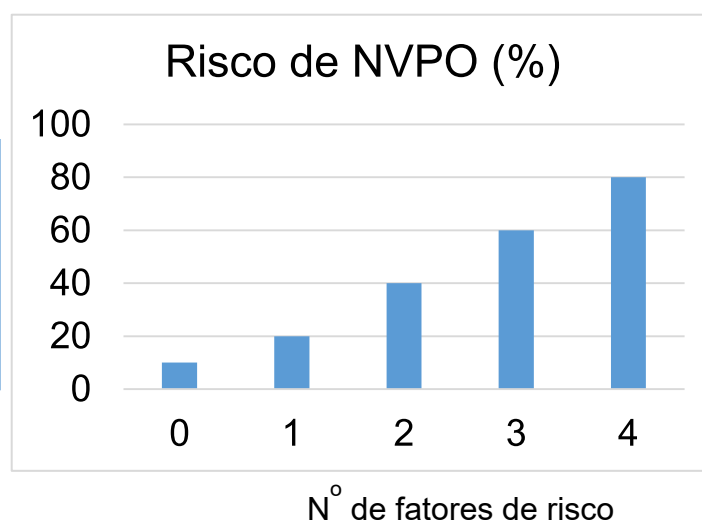


**Figura 1** – Fisiopatologia de NVPO (Adaptada de Katzing et al.<sup>9</sup>).

Considerando o que se conhece atualmente da fisiopatologia de náuseas e vômitos, sabe-se que alguns neurotransmissores e seus respectivos receptores participam desse processo: receptores 5-HT<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>, M<sub>1</sub> e NK<sub>1</sub><sup>2,8</sup>. Desta forma, a maioria dos fármacos utilizados na prática clínica atual para prevenção e tratamento de náuseas e vômitos atua bloqueando esses receptores<sup>2</sup>.

Tão importante quanto o conhecimento da sua fisiopatologia é a determinação de fatores de risco para a ocorrência de NVPO. Algumas características dos pacientes, da técnica anestésica e fármacos empregados ou do tipo de cirurgia realizada têm sido associadas a uma maior ocorrência de NVPO<sup>1,10</sup>. Baseado nesses fatores de risco, o escore de Apfel é amplamente utilizado para determinar a predisposição do paciente para NVPO. Esse escore utiliza quatro fatores de risco independentes, a saber: gênero feminino, pacientes não fumantes, história prévia de NVPO ou cinetose e uso de opioides no perioperatório<sup>1</sup>. A presença de até um fator de risco determina pacientes com baixo risco, dois fatores de risco são pacientes com risco intermediário e apresentam alto risco para NVPO os pacientes com três ou quatro fatores (Figura 2).

Fatores de risco	Pontos
Gênero feminino	1
Não fumantes	1
História de NVPO/Cinetose	1
Opioides perioperatório	1
<b>Soma =</b>	<b>0 ... 4</b>



**Figura 2** - Escala simplificada de Apfel para risco de NVPO (Adaptada de Apfel et al.<sup>1</sup>).

Além do que é descrito no escore de Apfel, algumas outras condições estão relacionadas a maior incidência de NVPO. Dentre os fatores atribuídos ao paciente, encontram-se idade mais jovem, obesidade e maior grau de ansiedade. Fatores relacionados ao tipo de anestesia incluem o uso de anestesia geral com anestésicos inalatórios e óxido nitroso, bem como o tempo prolongado de anestesia. Alguns tipos de cirurgia também se correlacionam com maior ocorrência de NVPO, como colecistectomia, cirurgias ginecológicas e cirurgias otológicas<sup>1,2</sup>.

## **1.2 Estratégias para prevenção de NVPO**

Baseado nos fatores de risco citados e na fisiopatologia atualmente conhecida para NVPO, algumas intervenções são propostas para a prevenção e tratamento desta complicação<sup>2,8</sup>.

Para prevenção de NVPO são recomendadas estratégias quanto à técnica e condução da anestesia, como o emprego de anestesia regional quando possível, evitar anestésicos inalatórios e óxido nitroso, hidratação adequada e manutenção da estabilidade hemodinâmica. Abordagens farmacológicas, com a utilização de corticoides (notadamente dexametasona), antagonistas serotoninérgicos, antagonistas dopaminérgicos, anti-histamínicos, antagonistas da neurocinina e anticolinérgicos atuam bloqueando algumas das vias que desencadeiam náuseas e vômitos<sup>2,4</sup>. Intervenção não farmacológica como a utilização de acupuntura também se mostra eficaz para a prevenção de NVPO<sup>2</sup>. Em pacientes de alto risco é recomendado uso de estratégia múltipla, inclusive com terapia farmacológica combinada, sendo a combinação mais estudada e utilizada na prática clínica a associação de dexametasona com ondansetrona (antagonista do receptor 5-HT3)<sup>2,8</sup>.

## **1.3 NVPO em anestesia regional**

Apesar de anestesia regional ser considerada uma técnica anestésica menos associada à ocorrência de NVPO, em algumas situações a incidência

dessa complicação permanece elevada, mesmo com a utilização de anestesia no neuroeixo<sup>2,8,11-14</sup>. A maioria dos estudos que avaliam diretamente NVPO foram baseados em protocolos de anestesia geral, e pouco se conhece sobre a fisiopatologia das náuseas e vômitos após anestesia regional<sup>14</sup>. A utilização de morfina como adjuvante ao anestésico local na raquianestesia e anestesia peridural está relacionada a uma alta incidência de NVPO<sup>15,16</sup>. Pelo fato de ser opioide hidrossolúvel, a morfina tende a permanecer no líquido por um longo período após a administração, conferindo analgesia prolongada, mas também efeitos colaterais mais duradouros<sup>11,17</sup>. Tendo em vista a pequena quantidade de estudos nessa população, os fármacos utilizados para prevenção de náuseas e vômitos após anestesia regional acabam sendo os mesmos descritos nos estudos com anestesia geral<sup>14</sup>. Notadamente, duas metanálises concluíram que a dexametasona e os antagonistas serotoninérgicos reduzem a incidência de NVPO em comparação com placebo quando a morfina é utilizada em anestesia subaracnóidea<sup>18,19</sup>.

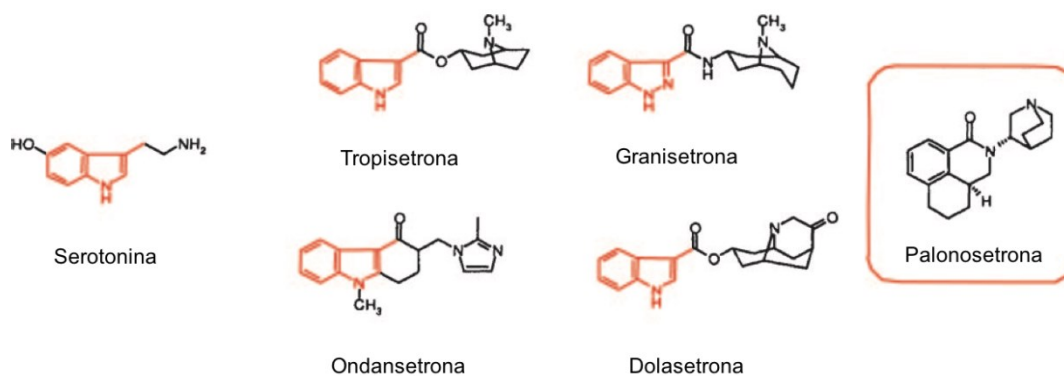
#### **1.4 Histerectomia abdominal e NVPO**

Histerectomia abdominal é cirurgia amplamente realizada em todo o mundo, com cerca de 600.000 cirurgias por ano nos Estados Unidos da América<sup>20</sup>, e uma média de 100.000 cirurgias por ano no Brasil (entre outubro/2012 e outubro 2017), de acordo com os registros do DATASUS ([tabnet.datasus.gov.br](http://tabnet.datasus.gov.br)). É cirurgia com grande potencial de dor pós-operatória, e a anestesia subaracnóidea com a adição de morfina intratecal é habitualmente utilizada por promover melhor qualidade de recuperação pós-anestésica com controle da dor mais eficaz e prolongado<sup>13,20</sup>. No entanto, NVPO é considerado problema frequente após histerectomia, fato atribuído tanto aos efeitos da morfina intratecal quanto às características intrínsecas das pacientes (mulheres de meia-idade submetidas à cirurgia ginecológica)<sup>11-13</sup>. A combinação de medicamentos antieméticos como a dexametasona e a ondansetrona é habitualmente recomendada para essas situações<sup>2,21</sup>.

## 1.5 Antagonistas serotoninérgicos e NVPO

Os antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> são considerados a base para o tratamento e prevenção das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e também de NVPO<sup>2,8,22</sup>. Os fármacos de primeira geração dessa classe apresentam estrutura análoga à serotonina e agem como antagonistas competitivos pelo receptor 5-HT<sub>3</sub> (Figura 3)<sup>22</sup>. São medicações com um bom perfil de segurança, efeitos colaterais leves e pouco frequentes (ex.: cefaleia e tontura)<sup>7,8</sup>.

Ainda que a quantidade de estudos em anestesia regional seja pequena, uma metanálise mostra que os antagonistas serotoninérgicos (não incluindo palonosetrona) promovem redução na ocorrência de NVPO após parto cesárea, sob raquianestesia com morfina intratecal, quando comparados com placebo<sup>18</sup>.



**Figura 3** - Estrutura química dos antagonistas serotoninérgicos (Adaptada de Rojas et al.<sup>22</sup>).

## 1.6 Palonosetrona e NVPO

Palonosetrona é um antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub> de segunda geração, com estrutura química diferente dos fármacos desta classe de primeira geração (Figura 3)<sup>22</sup>. Estudos *in vitro* mostram que a interação da palonosetrona com o receptor 5-HT<sub>3</sub> se dá por ligação alostérica, promovendo mudança conformacional e internalização do receptor, tornando-o inacessível

para a ação da serotonina<sup>22</sup>. Essa característica, associada à prolongada meia-vida de eliminação do fármaco (cerca de 40h), faz com que a palonosetrona tenha duração de ação clínica de até 72h<sup>22-24</sup>.

Alguns estudos, incluindo duas metanálises, evidenciaram superioridade da palonosetrona quando comparada com outros antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> para a prevenção de NVPO<sup>25-30</sup>. No entanto, todos esses estudos avaliaram pacientes submetidos à anestesia geral, não estando ainda elucidado o papel da palonosetrona na prevenção de NVPO após anestesia regional, especialmente após administração de opioide no espaço subaracnóideo.

## **2 HIPÓTESE**

Palonosetrona é mais eficiente na redução da incidência de NVPO após histerectomia abdominal sob raquianestesia com adição de morfina, quando comparada com ondansetrona.

### **3 OBJETIVOS**

#### **2.1 Primário**

Comparar palonosetrona com ondansetrona para prevenção de náuseas e vômitos após histerectomia abdominal sob raquianestesia com adição de morfina como adjuvante.

#### **2.2 Secundários**

Entre os dois grupos do estudo, comparar:

- as incidências de náuseas ou vômitos separadamente;
- a ocorrência de eventos (náuseas ou vômitos) precoces e tardios;
- a intensidade da náusea;
- a ocorrência de NVPO clinicamente importante;
- a satisfação dos pacientes com controle de NVPO;
- o uso de medicações antieméticas de resgate



## 4 MÉTODO

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital São Rafael, em Salvador-Bahia (CNAE: 1.238.882/2015) (Anexos 2 e 3) e registrado no Registros Brasileiros de Ensaio Clínicos – REBEC ([ensaiosclinicos.gov.br](http://ensaiosclinicos.gov.br) – ref.: RBR-4gnm8m). O trabalho foi conduzido entre janeiro e outubro de 2015 em um hospital terciário de Salvador/Bahia (Hospital São Rafael).

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2), 175 pacientes consecutivas em programação de histerectomia abdominal eletiva foram recrutadas para este ensaio clínico randomizado duplo-cego. Os critérios de inclusão foram idade entre 18-65 anos, com estado físico I ou II pela Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA I ou II) e no mínimo 3 fatores de risco determinados pelo escore simplificado de Apfel, que determina susceptibilidade para NVPO. Os critérios de exclusão foram índice de massa corpórea (IMC)  $> 35 \text{ kg/m}^2$ , contraindicação para realização de raquianestesia, utilização de corticosteroides ou medicações antieméticas nas 24h que antecederam o procedimento cirúrgico, e alergia a qualquer uma das medicações utilizadas no protocolo do estudo.

Após atenderem aos critérios de elegibilidade, as pacientes foram distribuídas aleatoriamente em uma razão 1:1 para receber ondansetrona ou palonosetrona, que foram entregues por farmacêutico não envolvido no estudo em envelopes opacos lacrados. A randomização foi realizada em blocos de seis, por meio de um sistema informatizado disponível na internet. Uma enfermeira treinada, não envolvida com o estudo, abriu os envelopes e preparou as medicações em forma de soluções injetáveis (palonosetrona 0,075 mg diluída para um total de 2 ml, ou ondansetrona 4 mg/2ml) em seringas idênticas para administração endovenosa (EV) logo após a instalação do bloqueio subaracnóideo. As medicações antieméticas foram administradas em dose única, não sendo mantidas no período pós-operatório.

O jejum pré-operatório foi iniciado após meia-noite para todas as pacientes e nenhuma das pacientes foi pré-medicada na enfermaria. Após chegada no centro cirúrgico, monitorização padrão foi instalada (eletrocardioscopia, oximetria de pulso e pressão arterial não invasiva) e as pacientes foram pré-hidratadas com 10 ml/kg de solução de ringer lactato e sedadas com 2 mg de midazolam e 50 µg de fentanil EV.

As pacientes foram então colocadas na posição sentada, e a raquianestesia foi realizada nos espaços L3-L4 ou L4-L5 utilizando agulha Sprotte 27 G, com administração de 15 mg de bupivacaína hiperbárica e 100 µg de morfina. Após a confirmação de nível adequado do bloqueio (dermatomo de T6), a equipe cirúrgica foi autorizada a iniciar o procedimento. As pacientes dos dois grupos receberam doses adicionais tituladas de midazolam (até um total de 10 mg EV) para manter um nível de sedação entre -1 e -3 de acordo com a escala de agitação-sedação de Richmond – RASS (0 para alerta e calmo até -5 para irresponsivo), e efedrina na dose de 5 mg EV titulando para tratar diminuição da pressão arterial sistêmica maior que 20% do valor inicial. Em casos de diminuição da frequência cardíaca para um nível inferior a 50 batimentos por minuto, foi administrado atropina 0,5 mg EV.

Considerando o alto risco para NVPO na população estudada e as implicações éticas envolvidas, todas as pacientes receberam dexametasona 8 mg EV como um adjuvante na terapia antiemética logo após a instalação do acesso venoso periférico. Para a analgesia pós-operatória, todas as pacientes receberam um regime multimodal, que consistiu de cetoprofeno 100 mg EV a cada 12h, e dipirona 2 g EV a cada 6h, iniciando na sala de cirurgia. Morfina 3 mg EV foi administrada até a cada 4h para dor com intensidade maior que 4 na escala analógica visual (EAV; 0 = sem dor, 10 = pior dor imaginável). Pacientes foram observadas por pelo menos 1h após a cirurgia no centro de recuperação pós-anestésica (CRPA) antes de serem encaminhadas para a enfermaria.

A ocorrência de náuseas, vômitos, intensidade da náusea e uso de medicações antieméticas de resgate foram avaliadas nos períodos de 1, 6, 24 e 48 horas após a cirurgia. Um episódio de vômito foi definido como vômito

propriamente dito (expulsão do conteúdo gástrico), ou esforço de vômito não produtivo (tentativa involuntária de vomitar que não expeliu conteúdo gástrico). Intensidade da náusea foi avaliada por meio de escala analógica visual de 0-10 (EAV; 0 = sem náusea, 10 = pior náusea imaginável). Medicação de resgate para NVPO (metoclopramida 10 mg EV, com intervalo mínimo de 8h entre as doses) foi administrada quando solicitada pelas pacientes, ou em caso de ocorrência de vômito.

Um questionário simplificado para determinar a ocorrência de NVPO clinicamente importante foi aplicado a todas as pacientes antes da alta hospitalar. Um escore de 0-6 é determinado pela resposta das pacientes às duas questões que constam no questionário, e escores maiores que 4 são considerados como indicativos de NVPO clinicamente importante<sup>31,32</sup> (Anexo 1). As pacientes também foram questionadas quanto à satisfação com o controle de NVPO durante o internamento em uma escala de 4 pontos (ruim, regular, bom ou excelente). Eventos adversos potencialmente atribuíveis aos antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> (cefaleia e tontura) foram investigados durante o período de observação (Apêndice 1).

O desfecho primário deste trabalho foi a incidência global de náuseas e/ou vômitos durante todo o período de observação. Desfechos secundários incluíram a ocorrência de náuseas ou vômitos separadamente, intensidade da náusea, uso de medicação de resgate, NVPO clinicamente importante e satisfação geral com manejo de NVPO. Eventos precoces de náuseas ou vômitos foram definidos como aqueles que ocorreram nas primeiras 6h após a cirurgia, e eventos tardios foram definidos como aqueles que ocorreram após esse período até 48h.

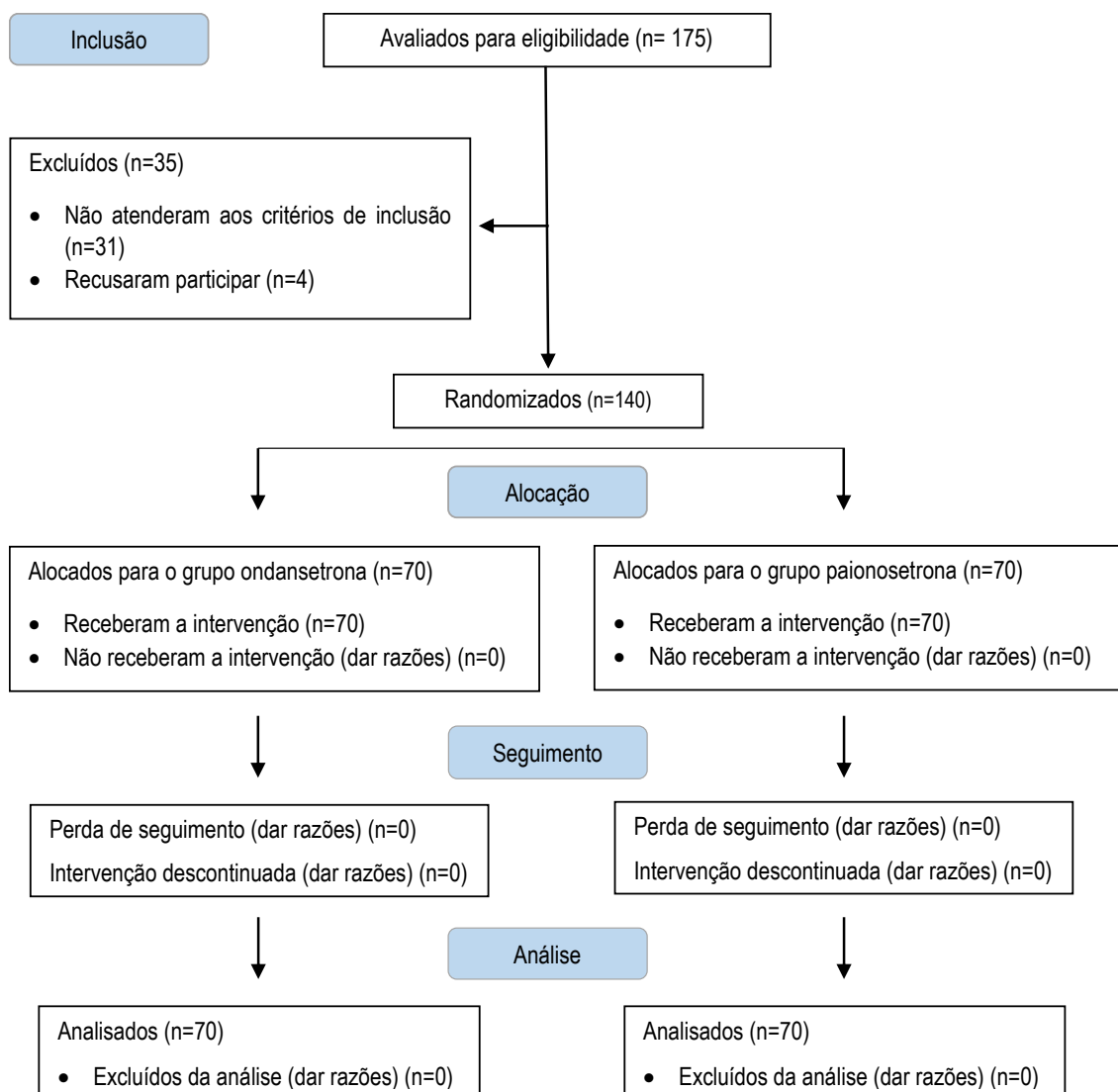
Para o cálculo do tamanho amostral, foi conduzida uma revisão de prontuários quanto à ocorrência de NVPO em pacientes que foram submetidas à histerectomia abdominal no ano anterior, no hospital São Rafael. Taxa de ocorrência de NVPO de aproximadamente 60% foi observada nas pacientes que receberam ondansetrona e dexametasona durante a cirurgia, e desta forma foi estimado que uma amostra de 67 pacientes por grupo iria adquirir um

poder de 80% para a detecção de uma redução de 40% (60% para 36%) na ocorrência de NVPO no grupo palonosetrona com um nível alpha de 5%<sup>33</sup>. Considerando possíveis perdas, nós alocamos aleatoriamente 70 pacientes por grupo.

As variáveis dicotômicas foram expressas como frequências absolutas e relativas, e analisadas pelo teste de Chi-quadrado ou teste exato de Fisher, quando apropriado. Como as variáveis contínuas no estudo não apresentaram distribuição normal, estas foram expressas como medianas e intervalo do primeiro e terceiro quartis. O teste de Mann-Whitney não paramétrico foi usado para comparar os dados de variáveis contínuas nos dois grupos. Foram consideradas como estatisticamente significantes as diferenças com  $p < 0,05$ . A análise estatística foi realizada utilizando SPSS para Windows (versão 14, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## 5 RESULTADOS

Das 175 pacientes triadas, 140 foram incluídas no estudo e distribuídas aleatoriamente para um dos grupos estudados. Todas as pacientes que participaram da randomização completaram o ensaio clínico, totalizando 70 pacientes por grupo (Figura 4).



**Figura 4** – Fluxograma de seleção dos pacientes.

Os grupos foram semelhantes quanto à idade, peso, altura, IMC, comorbidades clínicas e hábito de tabagismo (Tabela 1). Também não houve diferença entre os grupos no que se refere à duração da anestesia, tempo de jejum pré-operatório, volume infundido de cristalóide, ou necessidade do uso de vasopressor e atropina (Tabela 2).

**Tabela 1** – Dados demográficos

VARIÁVEL	ONDANSETRONA	PALONOSETRONA	P
Idade (anos)	44 (41/47) *	45 (42/48) *	0,334
Peso (kg)	68,4±10,7 †	70,3±12,0 †	0,317
Altura (cm)	158±6 †	159±5 †	0,609
Índice de Massa Corpórea (kg.m <sup>-2</sup> )	27,2±3,9 †	27,7±4,0 †	0,453
História de NVPO/Cinetose	7,1% ‡	5,7% ‡	0,730
Tabagismo	0% ‡	1,4% ‡	1,000
Hipertensão Arterial Sistêmica	22,8% ‡	27,1% ‡	0,558
<i>Diabetes Mellitus</i>	4,2% ‡	1,4% ‡	0,620
Outras comorbidades	15,7% ‡	8,5% ‡	0,301

\* Valores expressos em mediana (1º e 3º quartis); † Valores expressos em média ± desvio padrão; ‡ Valores expressos em frequência relativa.

**Tabela 2** – Condições anestésico-cirúrgicas do intraoperatório

VARIÁVEL	ONDANSETRONA	PALONOSETRONA	P
Tempo de jejum (min)	770 (660/900) *	720 (600/900) *	0,508
Uso de atropina	1,4% ‡	10% ‡	0,063
Uso de efedrina	20% ‡	25,7% ‡	0,421
Duração da anestesia (min)	95 (80/111) *	90 (80/105) *	0,242
Volume de cristalóide infundido (ml)	2000 (1500/2000) *	2000 (1500/2000) *	0,840
Tempo de CRPA	60 (55/66) *	60 (55/65) *	0,779

\* Valores expressos em mediana (1º e 3º quartis); ‡ Valores expressos em frequência relativa.

A incidência global de NVPO foi de 52,9% no grupo ondansetrona e 42,9% no grupo palonosetrona, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 3, Gráfico 1). Também não foi observada diferença estatística na ocorrência de náuseas nos períodos total, precoce e tardio (Tabela 3, Gráfico 2).

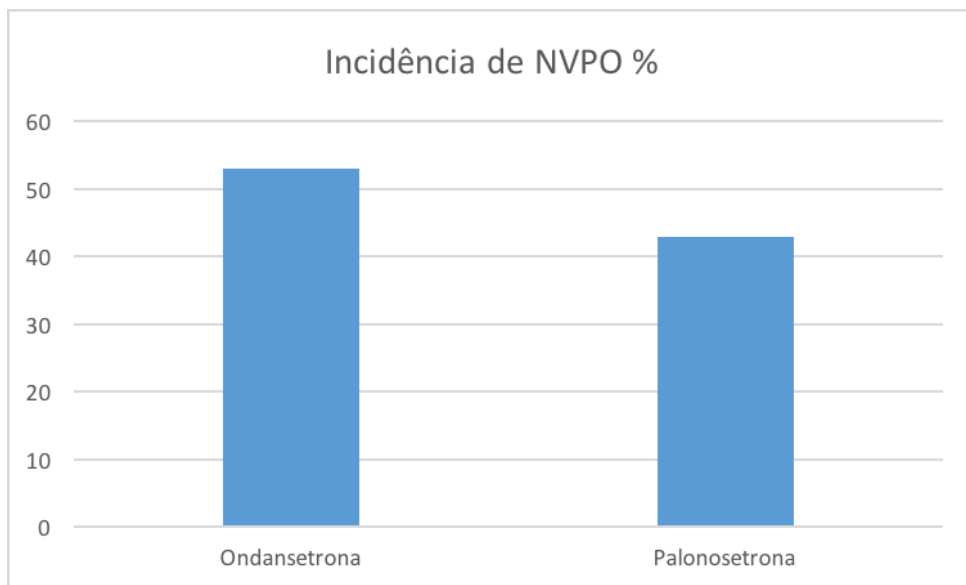
A ocorrência de vômitos tardios foi consideravelmente menor no grupo palonosetrona (11,4% vs 27,1%), sendo esta diferença estatisticamente significativa. A redução da incidência de vômitos não foi observada quando analisados os períodos total e precoce (Tabela 3, Gráfico 3).

A necessidade de administração de medicações antieméticas de resgate foi semelhante entre os dois grupos (Tabela 3).

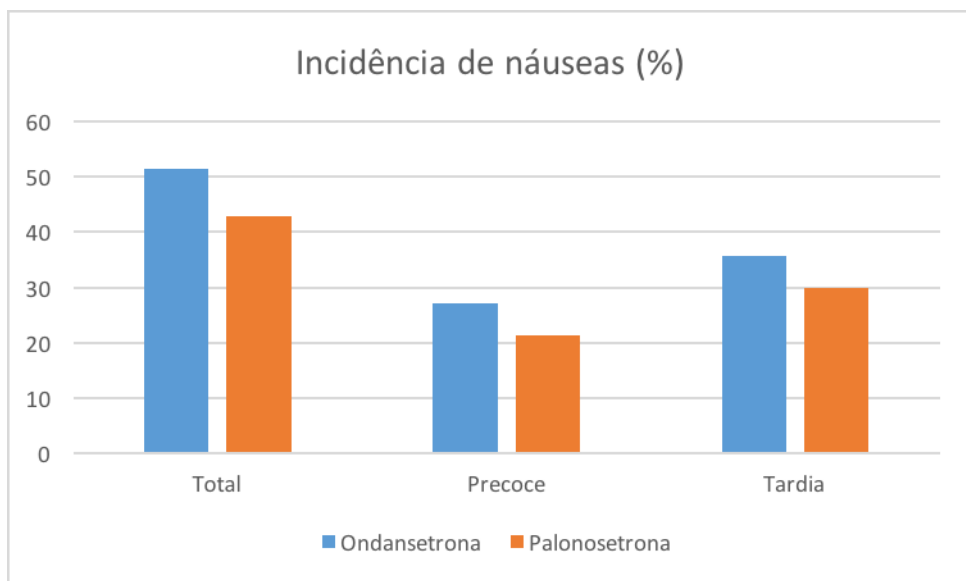
**Tabela 3** – Frequência relativa da ocorrência de náusea e/ou vômito nos grupos ondansetrona e palonosetrona com respectivos níveis de significância

VARIÁVEL	ONDANSETRONA	PALONOSETRONA	P
NVPO	52,9%	42,9%	0,236
Náusea	51,4%	42,9%	0,310
Náusea precoce ( $\leq$ 6h)	27,1%	21,4%	0,430
Náusea tardia ( $>$ 6h)	35,7%	30,0%	0,472
Vômito	35,7%	22,9%	0,095
Vômito precoce ( $\leq$ 6h)	20,0%	14,3%	0,370
Vômito tardio ( $>$ 6h) *	27,1%	11,4%	0,018
Medicação de resgate no pós-operatório	30,0%	27,1%	0,708

\*  $p < 0,05$

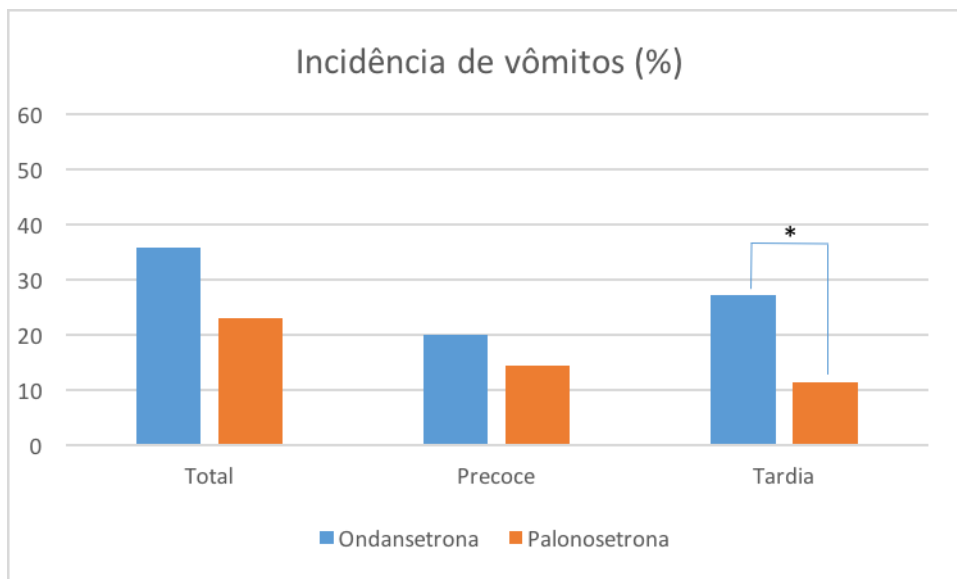


**Gráfico 1** – Incidência global de NVPO ( $p > 0,05$ ).



**Gráfico 2** – Incidência de náuseas: total, precoce e tardia ( $p > 0,05$ ).





**Gráfico 3** – Incidência de vômitos: total, precoce e tardia (\* p < 0,05).

Nas pacientes que referiram náusea, a sua intensidade foi semelhante entre os dois grupos, não havendo diferença na ocorrência de náusea moderada/intensa (EAV  $\geq 5$ ) entre eles (Tabela 4, Gráfico 4). Em ambos os grupos houve uma baixa incidência de NVPO clinicamente importante, avaliada pela escala simplificada de impacto de NVPO, não sendo observada diferença estatisticamente significativa entre eles (Tabela 4, Gráfico 5). No que diz respeito ao grau de satisfação das pacientes com o controle de NVPO, também não foi observada diferença significativa entre os dois grupos (Tabela 4, Gráfico 6).

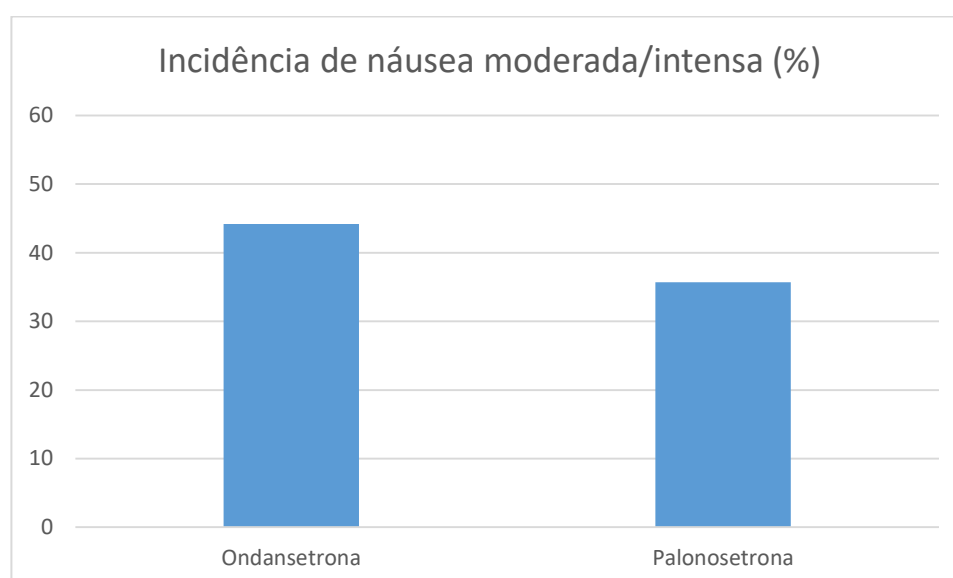
**Tabela 4** – Frequência de náusea moderada e grave, NVPO clinicamente importante e baixa satisfação com controle de NVPO

VARIÁVEL	ONDANSETRONA	PALONOSSETRONA	P
Náusea moderada/grave (EAV $\geq 5$ )	44,2%	35,7%	0,301
NVPO clinicamente importante ( <sup>#</sup> Escore $\geq 5$ )	5,7%	2,8%	0,681
Baixa satisfação com controle de NVPO <sup>†</sup>	15,7%	10,0%	0,313

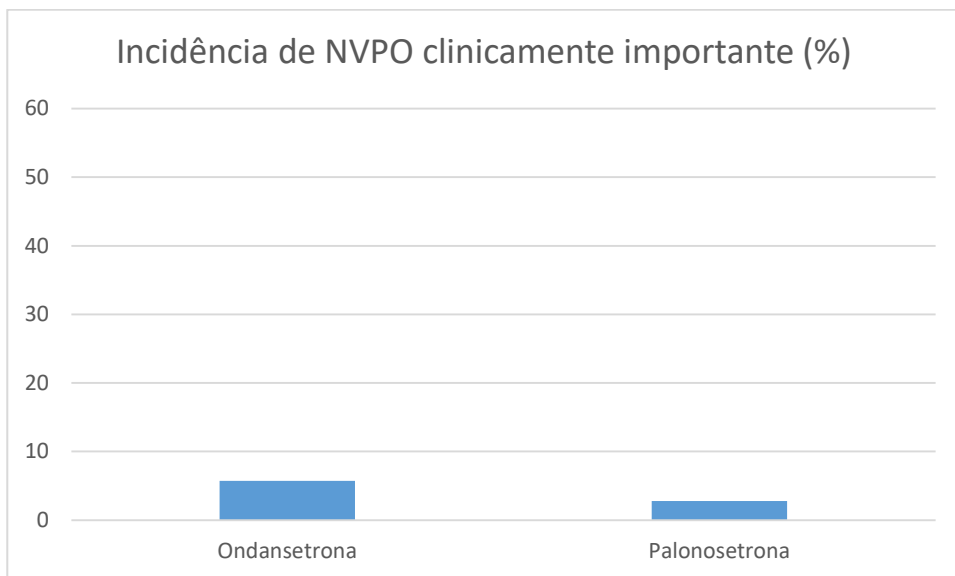
<sup>#</sup> Escala simplificada do impacto de NVPO<sup>30</sup>

<sup>†</sup> Frequência de respostas “ruim” ou “regular” no questionário de satisfação

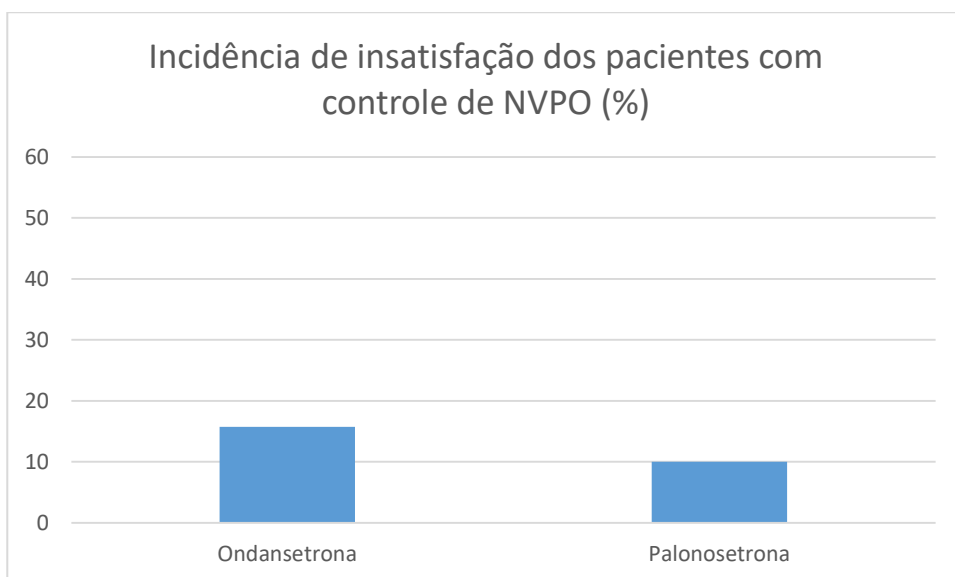
EAV = Escala analógica visual para intensidade da náusea; NVPO = náuseas e vômitos pós-operatórios.



**Gráfico 4** – Incidência de náusea moderada e intensa, de acordo com escala analógica visual para náuseas (EAV  $\geq 5$ ) (p > 0,05).



**Gráfico 5** – Incidência de NVPO clinicamente importante (escore > 4) ( $p > 0,05$ ).



**Gráfico 6** - Frequência de insatisfação com o controle de NVPO (consideradas respostas "ruim" ou "regular" no questionário) ( $p > 0,05$ ).

A ocorrência de efeitos adversos potencialmente atribuídos aos antagonistas serotoninérgicos (tontura e cefaleia) foi baixa e similar entre os dois grupos, sendo considerados leves em todos os casos (Tabela 5).

**Tabela 5** – Frequência de efeitos colaterais (cefaleia e tontura) dos antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub>

<b>VARIÁVEL</b>	<b>ONDANSETRONA</b>	<b>PALONSETRONA</b>	<b>P</b>
Cefaleia	10%	8,57%	0,620
Tontura	14,28%	10,0%	0,540

## 6 DISCUSSÃO

Diversos ensaios clínicos já estudaram os efeitos da palonosetrona para prevenção de NVPO, a maioria deles evidenciando papel benéfico da palonosetrona em comparação com placebo ou outros antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub><sup>23-28,34</sup>. Duas metanálises recentemente publicadas demonstraram redução na incidência de NVPO quando palonosetrona foi comparada com ondansetrona em cenários de anestesia geral<sup>29,30</sup>. O presente estudo é o primeiro ensaio clínico que compara palonosetrona com ondansetrona em pacientes de alto risco para NVPO que receberam anestesia regional com morfina intratecal.

No presente estudo, não foi observada redução estatisticamente significativa na incidência global de NVPO quando se comparou palonosetrona com ondansetrona. É possível que no cenário de anestesia regional, onde outros mecanismos desencadeadores de NVPO possam estar presentes, não tenha se refletido a superioridade da palonosetrona sobre a ondansetrona observada nos estudos com anestesia geral.

No entanto, observamos redução significativa na incidência de vômitos tardios nas pacientes que receberam palonosetrona. Este resultado pode ser atribuído à maior duração de ação da palonosetrona, atenuando os efeitos adversos prolongados da morfina intratecal. Assim, a palonosetrona pode ser útil nessas situações onde um fator conhecidamente associado à ocorrência de náuseas e vômitos se mantém em atividade por mais tempo<sup>16</sup>.

Dentro desse contexto, uma possível abordagem seria a comparação entre a palonosetrona em dose única, com a ondansetrona utilizada com doses repetidas de acordo com a sua meia-vida. A maior parte dos trabalhos que abordam NVPO, em concordância com o presente estudo, consideram apenas a estratégia utilizada no intraoperatório e os seus efeitos nos primeiros dias após a anestesia. Identificamos um único trabalho que comparou palonosetrona em dose única no início da anestesia com ondansetrona

administrada em bolus inicial, e mantida em infusão contínua juntamente com fentanil na bomba de analgesia controlada pelo paciente (ACP)<sup>26</sup>. Mesmo com essa abordagem, foi evidenciada menor incidência de NVPO no grupo que utilizou palonosetrona. Novos estudos com esse tipo de abordagem são então necessários para comprovar superioridade clínica da palonosetrona em relação a outros antagonistas serotoninérgicos, bem como análises de custo-eficácia.

Apesar de não existirem muitos estudos avaliando estratégias para prevenção de NVPO especificamente em pacientes que receberam anestesia regional e opioide no neuroeixo, algumas medicações se mostraram úteis para este fim. Em uma metanálise, antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> (não incluindo palonosetrona) reduziram a ocorrência de náuseas e vômitos, em comparação com placebo, após partos cesárea realizados sob raquianestesia com morfina<sup>18</sup>.

O único estudo avaliando os efeitos da palonosetrona após anestesia subaracnóidea mostrou redução de NVPO em comparação com ramosetrona (um outro antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub> de longa duração)<sup>35</sup>. Porém, esse estudo foi realizado em pacientes submetidas a parto cesárea e sem a utilização de opioides no neuroeixo, então as incidências de NVPO e a sua fisiopatologia não podem ser comparadas com o presente estudo.

Dexametasona é um fármaco efetivo para prevenção de NVPO, incluindo os casos relacionados a opioides no neuroeixo<sup>19</sup>. A combinação de dexametasona com ondansetrona é uma estratégia útil em pacientes com alto risco para NVPO<sup>2,36</sup>. Foi recentemente publicado que a associação de dexametasona à palonosetrona é mais efetiva que palonosetrona isoladamente na redução de NVPO após cirurgia laparoscópica sob anestesia geral<sup>36</sup>.

Considerando a alta incidência de NVPO na população do presente estudo, tornou-se eticamente apropriado utilizar uma terapia combinada para prevenção desta complicação. Essa abordagem também aproxima o protocolo aqui utilizado à prática clínica habitualmente empregada e recomendada pelas principais diretrizes, com a associação da dexametasona a um antagonista

serotoninérgico<sup>2</sup>. Uma vez que as pacientes em ambos os grupos receberam dexametasona como segunda medicação para esse propósito, a incidência global de NVPO foi provavelmente diminuída, o que pode ter afetado o poder de detecção do estudo, particularmente no que tange a uma maior chance de erro do tipo II.

Limitação semelhante pode ser aplicável a desfechos secundários como a incidência de NVPO clinicamente importante, já que a sua ocorrência foi baixa nos dois grupos, não havendo poder estatístico para determinar eventual diferença entre eles. Esse desfecho foi determinado pela escala simplificada de impacto de NVPO, uma ferramenta recentemente validada, mas que se mostrou pouco útil no contexto aqui apresentado. De acordo com essa escala, apenas são considerados eventos clinicamente importantes aqueles com ocorrência de múltiplos episódios de vômitos, e quando a náusea tenha impactado significativamente nas atividades diárias dos pacientes<sup>31</sup>. Considerando que a população aqui estudada pertencia a classes sociais mais baixas, com dificuldade de acesso aos serviços de saúde, a satisfação com o atendimento pode ter influenciado o resultado do questionário, atenuando o impacto dos eventos adversos mais subjetivos. Pelo mesmo motivo, os níveis de satisfação com o controle de NVPO podem ter sido superestimados, e as queixas de náusea, bem como a determinação da sua intensidade podem ter sido subestimadas.

Os mecanismos envolvidos na ocorrência de náuseas e vômitos após anestesia no neuroeixo não são totalmente esclarecidos. Hipotensão, nível mais alto de bloqueio, hiperatividade gastrointestinal devido ao bloqueio simpático, e principalmente a associação de morfina são alguns dos mecanismos descritos<sup>14</sup>. Antagonistas do receptor de serotonina devem agir apenas em alguns desses fatores, e outras estratégias para prevenção de NVPO precisam ser utilizadas nos pacientes com maior risco.

É importante que novos estudos sejam realizados especificamente para avaliação de NVPO quando anestesia regional é empregada. Sabe-se que em algumas situações, mesmo que anestesia geral não seja realizada, a incidência

de NVPO é bastante elevada, como visto no presente estudo. Conhecimento mais detalhado acerca da fisiopatologia e dos fatores de risco relacionados a essa complicação ainda é necessário. Da mesma forma, torna-se importante a avaliação de novas estratégias farmacológicas e não farmacológicas no sentido de reduzir a ocorrência de NVPO nesse grupo de pacientes.

A propriedade de longa duração de ação da palonosetrona parece ser útil quando um opioide hidrofílico como a morfina é utilizada no espaço subaracnóideo. No entanto, mesmo com os benefícios farmacológicos da palonosetrona, a incidência de NVPO permaneceu elevada no presente estudo. Estudos futuros são necessários para continuar avaliando o papel da palonosetrona na prevenção de NVPO quando anestesia regional é utilizada, particularmente quando opioide é administrado no neuroeixo. Também consideramos importante estudar o papel da palonosetrona em associação com outros fármacos nesse contexto.



## **7 CONCLUSÃO**

Apesar de não reduzir a ocorrência global de NVPO, quando comparada com ondansetrona, a palonosetrona reduz a ocorrência de vômitos tardios após histerectomia abdominal sob raquianestesia com morfina subaracnóidea.

## 8 REFERÊNCIAS

1. 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 Sep;91(3):693-700.
2. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2014 Jan;118:85-113.
3. van den Bosch JE, Bonsel GJ, Moons KG, Kalkman CJ. Effect of postoperative experiences on willingness to pay to avoid postoperative pain, nausea, and vomiting. *Anesthesiology*. 2006 May;104(5):1033-9.
4. Pierre S, Whelan R. Nausea and vomiting after surgery. *Contin Educ Anaesth, Crit Care Pain*. 2013 Jan;13(1):28-32.
5. Shaikh S, Nagarekha D, Hegade G, Marutheesh M. Postoperative nausea and vomiting: A simple yet complex problem. *Anesth Essays Res*. 2016 Sep-Dec;10(3):388-96.
6. Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, Williams JP. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan;722:55-66.
7. Chatterjee S, Rudra A, Sengupta S. Current concepts in the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiol Res Pract*. 2011;2011:748031.
8. Wiesmann T, Kranke P, Eberhart L, T. W, P. K. Postoperative nausea and vomiting - A narrative review of pathophysiology, pharmacotherapy and clinical management strategies. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 May;16(7):1069-77.

9. Katzing BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic & Clinical Pharmacology*. 11<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: McGraw-Hill Medical, 2009.
10. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 2012 Nov;109(5):742-53.
11. Gehling M, Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: A meta-analysis. *Anaesthesia*. 2009 Jun;64(6):643-51.
12. Chang FL, Ho ST, Sheen MJ. Efficacy of mirtazapine in preventing intrathecal morphine-induced nausea and vomiting after orthopaedic surgery. *Anaesthesia*. 2010 Dec;65(12):1206-11.
13. Hein A, Rösblad P, Gillis-Haegerstrand C, Schedvins K, Jakobsson J, Dahlgren G. Low dose intrathecal morphine effects on post-hysterectomy pain: A randomized placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012 Jan;56(1):102-9.
14. Borgeat A, Ekatodramis G, Schenker CA. Postoperative nausea and vomiting in regional anesthesia: a review. *Anesthesiology*. 2003 Feb;98(2):530-47.
15. Dominguez JE, Habib AS. Prophylaxis and treatment of the side-effects of neuraxial morphine analgesia following cesarean delivery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013 Jun;26(3):288-95.
16. Chinachoti T, Nilrat P, Samarnpiboonphol P. Nausea, vomiting and pruritus induced by intrathecal morphine. *J Med Assoc Thai*. 2013 May;96(5):589-94.
17. Smith HS, Smith JM, Seidner P. Opioid-induced nausea and vomiting. *Ann Palliat Med*. 2012 Jul;1(2):121-9.

18. George RB, Allen TK, Habib AS. Serotonin receptor antagonists for the prevention and treatment of pruritus, nausea, and vomiting in women undergoing cesarean delivery with intrathecal morphine: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2009 Jul;109(1):174-82.
19. Allen TK, Jones CA, Habib AS. Dexamethasone for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting associated with neuraxial morphine administration: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2012 Apr;114(4):813-22.
20. Catro-Alves LJS, De Azevedo VLF, De Freitas Braga TF, Goncalves AC, De Oliveira GS. The effect of neuraxial versus general anesthesia techniques on postoperative quality of recovery and analgesia after abdominal hysterectomy: A prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg.* 2011 Dec;113(6):1480-6.
21. Chandrakantan A, Glass PSA. Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting, and pain. *Br J Anaesth.* 2011 Dec;107(Suppl 1):i27-40.
22. Rojas C, Stathis M, Thomas AG, Massuda EB, Alt J, Zhang J, et al. Palonosetron exhibits unique molecular interactions with the 5-HT<sub>3</sub> receptor. *Anesth Analg.* 2008 Aug;107(2):469-78.
23. Candiotti KA, Kovac AL, Melson TI, Clerici G, Joo Gan T. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of palonosetron versus placebo for preventing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2008 Aug;107(2):445-51.
24. Kovac AL, Eberhart L, Kotarski J, Clerici G, Apfel C. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of palonosetron versus placebo in preventing postoperative nausea and vomiting over a 72-hour period. *Anesth Analg.* 2008 Aug;107(2):439-44.

25. Park SK, Cho EJ. A randomized, double-blind trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing postoperative nausea and vomiting after gynaecological laparoscopic surgery. *J Int Med Res.* 2011;39(2):399-407.
26. Moon YE, Joo J, Kim JE, Lee Y. Anti-emetic effect of ondansetron and palonosetron in thyroidectomy: A prospective, randomized, double-blind study. *Br J Anaesth.* 2012 Mar;108(3):417-22.
27. Kim SH, Hong JY, Kim WO, Kil HK, Karm MH, Hwang JH. Palonosetron has superior prophylactic antiemetic efficacy compared with ondansetron or ramosetron in high-risk patients undergoing laparoscopic surgery: A prospective, randomized, double-blinded study. *Korean J Anesthesiol.* 2013 Jun;64(6):517-23.
28. Park SK, Cho EJ, Kang SH, Lee YJ, Kim DA. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy of ramosetron and palonosetron for prevention of postoperative nausea and vomiting after gynecological laparoscopic surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2013 Feb;64(2):133-7.
29. Xiong C, Liu G, Ma R, Xue J, Wu A. Efficacy of palonosetron for preventing postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2015 Dec;62(12):1268-78.
30. Singh PM, Borle A, Gouda D, Makkar JK, Arora MK, Trikha A, et al. Efficacy of palonosetron in postoperative nausea and vomiting (PONV) - a meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2016 Nov;34:459-82.
31. Myles PS, Wengritzky R. Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale for audit and post-discharge review. *Br J Anaesth.* 2012 Mar;108(3):423-9.

32. Dalila V, Pereira H, Moreno C, Martinho C, Santos C, Abelha FJ. Náusea e vômito no pós-operatório: validação da versão em português da escala de intensidade de náuseas e vômitos pós-operatórios. *Rev Bras Anesthesiol*. 2013 Jul-Ago;63(4):340-6.
33. Apfel CC, Roewer N, Korttila K. How to study postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002 Sep;46(8):921-8.
34. Chun HR, Jeon IS, Park SY, Lee SJ, Kang SH, Kim SI, et al. Efficacy of palonosetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth*. 2014 Mar;112(3):485-90.
35. Chattopadhyay S, Goswami S. Palonosetron Versus Ramosetron Prophylaxis for Control of Postoperative Nausea and Vomiting after Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia. *J Obstet Gynecol India*. 2015 Feb;65(1):28-33.
36. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2004 Jun;350(24):2441-51.
37. Bala I, Bharti N, Murugesan S, Gupta R. Comparison of palonosetron with palonosetron-dexamethasone combination for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol*. 2014 Jul;80(7):779-84.

# Apêndice 1

## FICHA DE COLETA DE DADOS

COMUNICAR A EQUIPE CIRÚRGICA QUE A ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA E ANTI-EMÉTICOS FICARÁ SOB A NOSSA RESPONSABILIDADE.

**PROTÓCOLO:** Ensaio clínico randomizado comparando palonosetrona com ondansetrona para profilaxia de náuseas e vômitos após histerectomia abdominal sob raqui-anestesia com morfina.

**DATA DO CASO:** \_\_\_\_\_ **DADOS GERAIS:**  
**INICIAIS:** \_\_\_\_\_ **ATENDIMENTO:** \_\_\_\_\_ **TELEFONE:** \_\_\_\_\_ **DATA NASCIMENTO:** \_\_\_\_\_  
**PESO:** \_\_\_\_\_ **ALTURA:** \_\_\_\_\_ **IMC:** \_\_\_\_\_

**PATOLOGIAS ASSOCIADAS:** ( S ) ( N ); **QUAL(IS)?** \_\_\_\_\_

**MEDICAMENTOS EM USO:** \_\_\_\_\_

**PREENCHE CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:** ( ) SIM ( ) NÃO ( ) História de Cinetose/NVPO

( ) Tabagismo **PROCEDIMENTO CIRÚRGICO:** \_\_\_\_\_

**TEMPO DE JEJUM:** \_\_\_\_\_ **I NÍCIO DA ANESTESIA:** \_\_\_\_\_ H

**NÁUSEAS NO INTRA-OPERATÓRIO:** ( ) SIM ( ) NÃO

**VÔMITOS NO INTRA-OPERATÓRIO:** ( ) SIM ( ) NÃO

**INTRA-OPERATÓRIO – TA INICIAL** \_\_\_\_\_ **MMHG** **MENOR TA** \_\_\_\_\_ **MMHG**

**NECESSIDADE DE USO DE ATROPINA (FC < 50bpm):** ( ) SIM ( ) NÃO

**NECESSIDADE DE VASOPRESSOR:** \_\_\_\_\_ **DOSE TOTAL:** \_\_\_\_\_

**OUTRAS MEDICAÇÕES:** \_\_\_\_\_

**FINAL DA ANESTESIA:** \_\_\_\_\_ H **VOLUME INFUNDIDO** \_\_\_\_\_ ML

### EVENTOS NO CENTRO DE RECUPERAÇÃO PÓS-ANESTÉSICA

**HORÁRIO DE ADMISSÃO:** \_\_\_\_\_ **HORÁRIO DE ALTA:** \_\_\_\_\_

Marcar um X	Sala/CRPA	CRPA 15 min	CRPA 30 min	CRPA 45 min	CRPA 60 min	CRPA 90 min	CRPA 120 min	ALTA
Dor (VAS 0 a 10)								
Náuseas (VAS)								
Vômitos								
Cefaléia								
Euforia, agitação								
Prurido (VAS)								
Tremores								
Hipotensão								
Hipertensão								
Depressão								
Respiratória								
“Rash cutâneo”								

**Medicações CRPA:** \_\_\_\_\_

**EVENTOS APÓS ALTA DO CRPA**

- Náuseas: ( ) Sim ( ) Não

- Dor: ( ) Sim ( ) Não

PO/Horas	VAS (intensidade)	Resgate	PO/Horas	VAS	Resgate

- Vômitos: POI ( ) Sim ( ) Não Momentos: \_\_\_\_\_ Freqüência: \_\_\_\_\_  
 1PO ( ) Sim ( ) Não Momentos: \_\_\_\_\_ Freqüência: \_\_\_\_\_  
 2PO ( ) Sim ( ) Não Momentos: \_\_\_\_\_ Freqüência: \_\_\_\_\_

- Tontura: POI ( ) Sim ( ) Não Momentos: \_\_\_\_\_ VAS max: \_\_\_\_\_  
 1PO ( ) Sim ( ) Não Momentos: \_\_\_\_\_ VAS max: \_\_\_\_\_  
 2PO ( ) Sim ( ) Não Momentos: \_\_\_\_\_ VAS max: \_\_\_\_\_

- Cefaléia: POI ( ) Sim ( ) Não Momentos: \_\_\_\_\_ VAS max: \_\_\_\_\_  
 1PO ( ) Sim ( ) Não Momentos: \_\_\_\_\_ VAS max: \_\_\_\_\_  
 2PO ( ) Sim ( ) Não Momentos: \_\_\_\_\_ VAS max: \_\_\_\_\_

**AValiação SUBJETIVA DA QUALIDADE DO CONTROLE DE NVPO PELO PACIENTE COM 48 HORAS DE PÓS-OPERATÓRIO.**

EXCELENTE	
BOA	
REGULAR	
RUIM	

**Questionário Intensidade de NVPO:****A** - Vomitou ou teve esforço de vômito não produtivo?

0 = Não

1 = Uma vez

2 = Duas vezes

3 = 3 ou mais vezes

**B** - Sentiu náuseas (“uma indisposição gástrica e ligeira vontade de vomitar”)? Se a resposta for sim, a sensação de náusea interferiu em suas atividades cotidianas, como levantar-se da cama, movimentar-se sem restrições na cama, caminhar normalmente ou comer e beber?

0 = Nenhuma vez

1 = Às vezes

2 = Frequentemente

3 = Sempre

**A+B = \_\_\_\_\_****\* Se A+B > 4 define NVPO “cl clinicamente importante”.**



## Apêndice 2

### Termo de Consentimento Informado

#### Dados de identificação

**Título do projeto:** Ensaio clínico randomizado comparando Palonosetrona com Ondansetrona para profilaxia de náuseas e vômitos após histerectomia abdominal sob raquianestesia com morfina.

**Nome do pesquisador principal:** Guilherme Oliveira Campos

**Instituição a que pertence o Pesquisador:** Hospital São Rafael

**Telefones para contato:** (71) 3281-6290 ou (71) 9161-6393

**Nome do Voluntário:** \_\_\_\_\_

**Idade:** \_\_\_\_\_ anos **RG:** \_\_\_\_\_

**Responsável legal** (quando for o caso): \_\_\_\_\_

**RG** (responsável legal): \_\_\_\_\_

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo de pesquisa. Antes de decidir, é importante que entenda o por quê a pesquisa está sendo realizada e o que ela envolve. Por favor, dedique um tempo para ler cuidadosamente as informações seguintes e discutir isto com os seus familiares, amigos e seu médico. Se você desejar, pode levar esta folha para casa para pensar melhor. Nos pergunte se houver qualquer coisa que não está clara ou se você precisar de mais informações. Utilize o tempo que for necessário para decidir se deseja participar do estudo

#### 1 – Informações gerais:

Náuseas e vômitos são complicações comuns após cirurgias. Podem aumentar o desconforto dos pacientes, deiscências de suturas, alterações eletrolíticas, aspiração pulmonar, entre outros problemas.

O uso de medicações anti-eméticas durante a cirurgia é uma prática realizada em todos os pacientes, no intuito de diminuir a incidência dessas complicações.

O melhor tratamento a ser realizado nesses casos ainda não é totalmente estabelecido. Sabe-se que as pacientes submetidas a Histerectomia abdominal são pacientes de alto risco para náuseas e vômitos, e nessas pacientes pelo menos duas medicações devem ser utilizadas.

A Dexametasona, e a Ondansetrona estão entre as medicações mais frequentemente utilizadas na prevenção de náuseas e vômitos após cirurgias.

A Palonosetrona é uma medicação anti-emética nova, já reconhecidamente eficaz para prevenção de náuseas e vômitos após anestesia.

#### 2 – Objetivos do estudo:

Este estudo tem como objetivo comparar a eficácia de 2 abordagens para a prevenção de náuseas e vômitos após Histerectomia sob Raquianestesia.

#### 3 – Tratamentos:

Todas as pacientes que serão submetidas a Histerectomia sob Raquianestesia (técnica anestésica padrão para esse tipo de cirurgia), uma vez concordando em participarem do estudo, vão ser aleatoriamente distribuídas em 2 grupos de tratamento para prevenção de náuseas e vômitos:

Grupo 1: Dexametasona 8 mg + Ondansetrona 4 mg

Grupo 2: Dexametasona 8 mg + Palonosetrona 0,75 mg

Estas pacientes serão acompanhadas pelos pesquisadores envolvidos por um período de 48h, e serão questionadas quanto à presença e intensidade de náuseas.

#### 4 – Segurança dos pacientes.

Todas as medicações envolvidas no estudo são consideradas seguras, com poucos e leves efeitos colaterais. São medicações já utilizadas habitualmente no ato anestésico-cirúrgico. O objetivo do trabalho é apenas identificar, caso haja, um tratamento mais eficaz.

#### 5 – Benefícios prováveis.

Este estudo visa identificar melhores abordagens para reduzir a incidência de náuseas e vômitos após a cirurgia. As pacientes envolvidas poderão se beneficiar, com redução dessa complicação.

#### 6 – Confidencialidade

Todas as pacientes envolvidas no estudo terão suas identidades preservadas. Nenhuma imagem das pacientes será utilizada no estudo.

#### 7 – Assistência

Durante todo o período de acompanhamento (48h), as pacientes serão assistidas pelos pesquisadores envolvidos no estudo. O controle da dor pós-operatória, e dos outros eventos adversos relacionados ao ato anestésico-cirúrgico será feito conforme protocolos já utilizados e consagrados.

#### 8 – Indenizações

Por não se tratar de estudo que envolva prejuízos aos pacientes, e considerando que a participação das pacientes é voluntária, não se aplicam indenizações.

Antes de assinar este documento, eu fui suficientemente informado(a) sobre o projeto de pesquisa: os objetivos, o medicamento que será utilizado, os inconvenientes, os benefícios, os perigos e os efeitos colaterais que podem ocorrer quando eu estiver participando da pesquisa. Eu conversei diretamente com o(a) meu(minha) médico(a) e ele(a) respondeu todas as perguntas que fiz com relação a pesquisa sem deixar dúvidas. Eu sei que posso desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem que isto altere o cuidado e a atenção que meu(minha) médico(a) e demais profissionais do Hospital São Rafael terão comigo. Aceito participar voluntariamente da pesquisa, permitindo que meus registros médicos sejam inspecionados por representantes da pesquisa e por representantes do governo para conferir se o estudo está sendo realizado corretamente.

_____ Nome do(a) Paciente	_____ Assinatura ou Impressão Digital	_____ Data
_____ Nome do(a) Representante do(a) Paciente	_____ Assinatura	_____ Data
_____ Pessoa que apresentou a pesquisa se não for o Investigador-principal	_____ Assinatura	_____ Data

## Anexo 1

### Simplified Postoperative Nausea and Vomiting Impact Scale<sup>31</sup>

Q1. Have you vomited or had dry-retching\*?

0. No
1. Once
2. Twice
3. Three or more times

Q2. Have you experienced a feeling of nausea (*"an unsettled feeling in the stomach and slight urge to vomit"*)? If yes, has your feeling of nausea interfered with activities of daily living, such as being able to get out of bed, being able to move about freely in bed, being able to walk normally, or eating and drinking?

0. Not at all
1. Sometimes
2. Often or most of the time
3. All of the time.


To calculate the PONV Impact Scale score, add the numerical responses to questions 1 and 2. A PONV Impact Scale score of  $\geq 5$  defines clinically important PONV.

---

*\*count distinct episodes: several vomits or retching events occurring over a short time frame, say 5 min, should be counted as one vomiting/dry-retching episode; multiple episodes require distinct time periods without vomiting/dry-retching.*

## Anexo 2

### Aprovação do CEP - Hospital São Rafael

	COMUNICAÇÃO INTERNA		Data:	07/01/15
			Nº:	06/15
De:	CEP - Comitê de Ética em Pesquisa	Para:	Dr. Guilherme Campos	
Ref.	Projeto de Pesquisa Nº 40/14		Pesquisador Responsável	

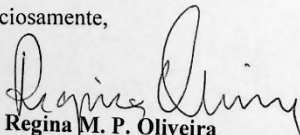
Ref.: Projeto de pesquisa nº 40/14, intitulado “Ensaio clínico randomizado comparando Palonosetrona com Ondansetrona para profilaxia de náuseas e vômitos após histerectomia abdominal sob raquianestesia com morfina”.

Prezado pesquisador:

Cumpre-nos cientificá-lo que o Projeto acima citado, que tem V.S<sup>a</sup> como pesquisador responsável, foi apreciado e considerado **Aprovado ad referendum**.

Reiteramos a necessidade de serem encaminhados os relatórios periódicos, a cada seis meses, a partir da data da aprovação. Caso o projeto seja concluído antes do vencimento de novo período semestral, favor encaminhar o relatório final, o mais breve possível. Estamos à disposição para esclarecimentos, que se fizerem necessários, através dos telefones: (71) 3281-6484 e 3281-6259 ou pelo e-mail [cep@hsr.com.br](mailto:cep@hsr.com.br).

Atenciosamente,

  
Dra. Regina M. P. Oliveira  
Coordenadora do CEP / HSR

## Anexo 3

### Parecer Consubstanciado do CEP

MONTE TABOR - HOSPITAL  
SÃO RAFAEL HSR



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Ensaio clínico randomizado comparando Palonosetrona com Ondansetrona para profilaxia de náuseas e vômitos após histerectomia abdominal sob raquianestesia com morfina.

**Pesquisador:** Guilherme Oliveira Campos

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 37164414.0.0000.0048

**Instituição Proponente:** Hospital São Rafael/Monte Tabor-BA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.238.882

##### Apresentação do Projeto:

Náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) são complicações desagradáveis e frequentes em pacientes submetidas a histerectomia abdominal com administração de morfina por via subaracnóidea. Uma abordagem medicamentosa adequada para prevenção de NVPO é necessária em pacientes de alto risco. A associação de dexametasona com ondansetrona é o esquema mais frequentemente utilizado e estudado. A palonosetrona é um novo antiemético (antagonista do receptor 5HT3), com comprovado efeito na prevenção de NVPO e longa duração de ação. O seu efeito ainda não foi estudado quando da administração subaracnóidea de morfina. Este trabalho tem como objetivo comparar a palonosetrona com a ondansetrona na prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes de alto risco submetidas a histerectomia abdominal com utilização de morfina subaracnóidea

##### Objetivo da Pesquisa:

Geral: Comparar a incidência de náuseas e vômitos após histerectomia abdominal com raquianestesia e morfina subaracnóidea em pacientes submetidas a dois tratamentos profiláticos diferentes.

Específicos:

**Endereço:** Av. São Rafael 2152, 6º andar  
**Bairro:** São Marcos **CEP:** 41.256-900  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3281-6484 **Fax:** (71)3281-6855 **E-mail:** cep@hsr.com.br

MONTE TABOR - HOSPITAL  
SÃO RAFAEL HSR



Continuação do Parecer: 1.238.882

Investigador	PROJETO PALONOSETRONA.docx	13/08/2014 10:44:03		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo de Consentimento PALO.docx	13/08/2014 10:44:23		Aceito
Outros	declaraçãodoorientador.jpeg.pdf	13/08/2014 10:44:52		Aceito
Outros	Diretoriamedica.jpeg.pdf	13/08/2014 10:45:19		Aceito
Outros	CrriculoDrGuilherme1.jpeg.pdf	13/08/2014 10:46:43		Aceito
Outros	CurriculoDrGuilherme2.jpeg.pdf	13/08/2014 10:47:03		Aceito
Outros	CurriculoDrLuiz.jpeg.pdf	13/08/2014 10:47:29		Aceito
Outros	CurriculoDrLuiz2.jpeg.pdf	13/08/2014 10:47:53		Aceito
Outros	CurriculodrRodrigo1.jpeg.pdf	13/08/2014 10:48:28		Aceito
Outros	CurriculodrRodrigo2.jpeg.pdf	13/08/2014 10:49:04		Aceito
Outros	Curriculomariana1.jpeg.pdf	13/08/2014 10:50:11		Aceito
Outros	Curriculomariana2.jpeg.pdf	13/08/2014 10:50:54		Aceito
Outros	Termo dados em prontuario.jpeg.pdf	13/08/2014 10:59:20		Aceito
Outros	Termo de cobertura de custos.jpeg.pdf	13/08/2014 11:00:06		Aceito
Outros	termodrGuilherme.jpeg.pdf	13/08/2014 11:00:44		Aceito
Outros	TermoDrLuiz.jpeg.pdf	13/08/2014 11:01:15		Aceito
Outros	TermoDrRodrigo.jpeg.pdf	13/08/2014 11:01:57		Aceito
Outros	termomariana.jpeg.pdf	13/08/2014 11:02:34		Aceito
Outros	Folhaderosto.jpeg.pdf	13/08/2014 11:04:14		Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.jpeg.pdf	15/08/2014 20:36:06		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_371626.pdf	15/08/2014 20:37:50		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Endereço:** Av. São Rafael 2152, 6º andar  
**Bairro:** São Marcos **CEP:** 41.256-900  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3281-6484 **Fax:** (71)3281-6855 **E-mail:** cep@hsr.com.br

MONTE TABOR - HOSPITAL  
SÃO RAFAEL HSR



Continuação do Parecer: 1.238.882

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SALVADOR, 22 de Setembro de 2015

---

**Assinado por:**

**Regina Maria Pereira Oliveira  
(Coordenador)**

**Endereço:** Av. São Rafael 2152, 6º andar

**Bairro:** São Marcos

**CEP:** 41.256-900

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3281-6484

**Fax:** (71)3281-6855

**E-mail:** cep@hsr.com.br

## Anexo 4

### Submissão do manuscrito ao British Journal of Anaesthesia

British Journal of Anaesthesia



**Palonosetron versus ondansetron for prevention of nausea and vomiting after abdominal hysterectomy under spinal anaesthesia: Randomized, double-blind clinical trial**

Journal:	<i>British Journal of Anaesthesia</i>
Manuscript ID	BJA-2017-01121-HH385
Manuscript Type:	Clinical Investigation
Date Submitted by the Author:	13-Sep-2017
Complete List of Authors:	Campos, Guilherme Oliveira; Hospital Sao Rafael, Department of Anaesthesia Martins, Marcelo de Jesus ; São Paulo State University, Department of Anaesthesia Jesus , Gabriel Nascimento ; São Rafael Hospital, Department of Anaesthesia de Oliveira, Paulo Roberto Rios ; São Rafael Hospital, Department of Gynaecology Lessa, Caio Nogueira ; São Rafael Hospital, Department of Gynaecology de Oliveira Junior, João Carlos Macêdo Fernandes ; São Rafael Hospital, Department of Anaesthesia da Silva, Italo Hipólito Barros Trindade ; São Rafael Hospital, Department of Anaesthesia Alves, Rodrigo Leal ; São Rafael Hospital, Department of Anaesthesia Módolo, Norma SP; São Paulo State University, Department of Anaesthesia
<a href=https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html target=_new>Mesh keywords</a>:	ondansetron, palonosetron, spinal anaesthesia

SCHOLARONE™  
Manuscripts