



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Faculdade de Medicina de Botucatu**

Francisco José Chiaradia Davolos

**Palonosetrona *versus* ondansetrona para profilaxia de náuseas e vômitos pós-operatórios em colecistectomias videolaparoscópicas.
Estudo controlado randomizado de não-inferioridade**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Titular Paulo do Nascimento Junior

Botucatu - SP

2020

Francisco José Chiaradia Davolos

**Palonosetrona *versus* ondansetrona para profilaxia de náuseas
e vômitos pós-operatórios em colecistectomias
videolaparoscópicas.
Estudo controlado randomizado de não-inferioridade**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Unesp, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Titular Paulo do Nascimento Junior

Botucatu-SP

2020

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

Davolos, Francisco José Chiaradia.

Palonosetrona versus ondansetrona para profilaxia de náuseas e vômitos pós-operatórios em colecistectomias videolaparoscópicas : estudo controlado randomizado de não-inferioridade / Francisco José Chiaradia Davolos. - Botucatu, 2020

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Paulo do Nascimento Junior
Capes: 40102130

1. Colecistectomia. 2. Colecistectomia laparoscópica. 3. Cirurgia laparoscópica. 4. Cuidados pós-operatórios. 5. Vômito. 6. Náusea.

Palavras-chave: Colecistectomia videolaparoscópica;
Náuseas; Ondansetrona; Palonosetrona; Vômitos.

Dedicatória

*Dedico esta pesquisa aos meus pais,
Luiz Alberto e Maria Carolina.*

*À minha esposa, Carolina, e as minhas filhas, Alice e Angelina,
que tenham um futuro promissor e sonhos realizados.*

Agradecimento Especial

*Ao Prof. Titular Paulo do Nascimento Junior,
meus agradecimentos pelas orientações, pelos conhecimentos e,
principalmente, pela amizade construída.
Meu respeito pela disposição e competência na
realização deste trabalho.*

Agradecimentos

A realização desta pesquisa não teria sido finalizada sem a colaboração de muitas pessoas. Agradeço em especial:

à equipe de anesthesiologistas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Araras e do Hospital Unimed de Araras;

à equipe de enfermagem, incluindo enfermagem e centro cirúrgico, da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Araras e do Hospital Unimed de Araras;

à equipe de cirurgia geral da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Araras e do Hospital Unimed de Araras;

à secretaria de pós-graduação e do departamento de Anestesiologia da Universidade Estadual Paulista, campus Botucatu;

a todos amigos e familiares que me apoiaram na realização de desenvolvimento desta pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

Davolos FJC. Palonosetrona *versus* ondansetrona para profilaxia de náuseas e vômitos pós-operatórios em colecistectomias videolaparoscópicas. Estudo controlado randomizado de não-inferioridade. Botucatu. Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2020.

RESUMO

Náuseas e vômitos estão entre as complicações pós-operatórias mais comuns, com incidência de até 80% nos pacientes com fatores de risco associados. A ondansetrona, um dos primeiros antieméticos antagonistas dos receptores de serotonina 5-HT₃, é recomendada como primeira escolha na profilaxia de náuseas e vômitos pós-operatórios, sendo muito utilizada atualmente. Recentemente, a palonosetrona, antiemético da mesma classe farmacológica, tem sido empregada na profilaxia dessas complicações. Neste ensaio clínico controlado e randomizado de não-inferioridade, testa-se a hipótese de que a palonosetrona não é inferior à ondansetrona, em margem de 15% na diferença de risco, na redução da incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em colecistectomias videolaparoscópicas. Selecionamos 212 pacientes de ambos os sexos que foram submetidos à colecistectomia videolaparoscópica sob anestesia geral e divididos aleatoriamente, e de modo duplamente encoberto, em dois grupos para receber palonosetrona, 0,075 mg via endovenosa, ou ondansetrona, 8 mg via endovenosa, antes da indução da anestesia. A ondansetrona, na mesma dose, também foi administrada oito e dezesseis horas após a cirurgia. A técnica anestésica e o procedimento cirúrgico foram iguais para todos os pacientes. As náuseas e os vômitos foram avaliados nas primeiras 24 horas após a cirurgia. A maior incidência de náuseas e/ou vômitos ocorreu entre 2 e 6 horas após a cirurgia, sendo os valores em porcentagem (intervalo de confiança (IC) de 95%) de 36,8 (28,2 - 46,3) e 43,4 (34,4 - 52,9) nos grupos palonosetrona e ondansetrona, respectivamente. A diferença de risco (% (IC 95%)) entre a palonosetrona e a ondansetrona para a ocorrência de náuseas e/ou vômitos nos intervalos de tempo após a cirurgia foi de 0 (-10,9 - 10,9) entre 0 a 2 horas, -6,6 (-19,4 - 6,5) > 2 e 6 horas, -0,9 (-11,0 - 9,2) > 6 e 12 horas e -2,8 (-9,6 - 3,6) > 12 a 24 horas. Não houve diferença entre os grupos na administração de fármaco de resgate (dimenidrinato) e não houve eventos adversos associados aos fármacos em estudo. Concluímos que a palonosetrona apresenta efeito não-inferior a ondansetrona quando utilizada em pacientes de risco para náuseas e vômitos pós-operatórios submetidos à cirurgia de colecistectomia videolaparoscópica, mostrando-se boa opção para profilaxia de náuseas e vômitos, por ser administrada em dose única.

Palavras-chave: Náuseas; Vômitos; Pós-operatório; Palonosetrona; Ondansetrona; Colecistectomia videolaparoscópica.

Davolos FJC. 2020. [Ph.D. thesis] Medical School, São Paulo State University, Unesp; 2020.

ABSTRACT

Nausea and vomiting are one of the most common postoperative complications, reaching 80% of patients with associated risk factors. Recently, palonosetron, an antiemetic antagonist of 5-HT₃ serotonin receptors, has been used as prophylaxis for this complication. In the present randomized controlled noninferiority trial, it is tested the hypothesis that palonosetron is non-inferior to ondansetron within the margin of 15% of risk difference, at reducing the incidence of postoperative nausea and vomiting in videolaparoscopic cholecystectomy. Two hundred and twelve patients of both sexes who underwent videolaparoscopic cholecystectomy with general anesthesia were selected and double-blind and randomly assigned into two groups which received intravenous palonosetron, 0.075 mg, or intravenous ondansetron, 8 mg, before the induction. The same dose of ondansetron was administered eight and sixteen hours after surgery. Anesthesia and surgery were standardized for all patients. Nausea and vomiting were evaluated during 24 hours after surgery. The highest incidence of nausea and vomiting occurred between 2 and 6 hours postoperative, being values in percent (95% confidence interval (CI)) of 36.8 (28.2 - 46.3) and 43.4 (34.4 – 52.9) in palonosetron and ondansetron groups, respectively. The risk difference (95% CI) between palonosetron and ondansetron for nausea and vomiting was 0 (-10.9 to 10.9), -6.6 (-19.4 to 6.5), -0.9 (-11.0 to 9.2) and -2.8 (-9.6 to 3.6) in the postoperative time intervals between 0 to 2 hours, > 2 to 6 hours, > 6 to 12 hours and > 12 to 24 hours, respectively. There was no difference between the groups in rescue drug administration (dimenhydrinate) and there were no adverse events associated with the study drug. We conclude that palonosetron has a non-inferior effect to ondansetron when used in patients at risk for postoperative nausea and vomiting undergoing videolaparoscopic cholecystectomy, being a good option for prophylaxis of nausea and vomiting, as it is administered in a single dose.

Keywords: Nausea; Vomiting; Postoperative; Palonosetron; Ondansetron; Videolaparoscopic cholecystectomy.

Lista de Tabelas

Tabela 1	Dados demográficos e fatores de risco dos grupos Palonosetrona e Ondansetrona para tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios após colecistectomias videolaparoscópicas. Valores representam número absoluto (porcentagem) ou média (desvio padrão).....	24
Tabela 2	Tempos de anestesia, cirurgia e pneumoperitônio dos grupos Palonosetrona e Ondansetrona para tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios após colecistectomias videolaparoscópicas. Os valores representam as médias (desvio padrão).....	25
Tabela 3	Incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios nos grupos Palonosetrona e Ondansetrona para tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios após colecistectomias videolaparoscópicas. Valores em porcentagem (intervalo de confiança de 95%).....	26
Tabela 4	Emprego de medicação de resgate (dimenidrinato) nos grupos Palonosetrona e Ondansetrona para tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios após colecistectomias videolaparoscópicas. Valores em porcentagem (intervalo de confiança de 95%).....	30

Lista de Figuras

Figura 1	Diferença de risco entre ondansetrona e placebo, em uso endovenoso, na incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes submetidos a cirurgias videolaparoscópicas. Os estudos incluídos nessa meta-análise foram considerados para a definição da margem de não-inferioridade.....	20
Figura 2	Diagrama do estudo.....	23
Figura 3	Diferença de risco para incidência de náuseas, vômitos e náuseas e/ou vômitos, 0 a 2 horas após colecistectomia laparoscópica. Valores indicam a diferença entre os grupos palonosetrona e ondansetrona [% e intervalo de confiança (IC) de 95%], com limite de não inferioridade de 15%.....	27
Figura 4	Diferença de risco para incidência de náuseas, vômitos e náuseas e/ou vômitos, > 2 a 6 horas após colecistectomia laparoscópica. Valores indicam a diferença entre os grupos palonosetrona e ondansetrona [% e intervalo de confiança (IC) de 95%], com limite de não inferioridade de 15%.....	28
Figura 5	Diferença de risco para incidência de náuseas, vômitos e náuseas e/ou vômitos, > 6 a 12 horas após colecistectomia laparoscópica. Valores indicam a diferença entre os grupos palonosetrona e ondansetrona [% e intervalo de confiança (IC) de 95%], com limite de não inferioridade de 15%.....	28
Figura 6	Diferença de risco para incidência de náuseas, vômitos e náuseas e/ou vômitos, > 12 a 24 horas após colecistectomia laparoscópica. Valores indicam a diferença entre os grupos palonosetrona e ondansetrona [% e intervalo de confiança (IC) de 95%], com limite de não inferioridade de 15%.....	29
Figura 7	Diferença de risco para uso de medicação de resgate (dimenidrinato) após colecistectomia laparoscópica. Valores indicam a diferença entre os grupos palonosetrona e ondansetrona [% e intervalo de confiança (IC) de 95%], com limite de não inferioridade de 15%.....	30

Sumário

1. Introdução e Objetivos.....	10
2. Métodos.....	16
2.1 Participantes e Critérios de Elegibilidade.....	17
2.2 Intervenções.....	17
2.3 Desfechos.....	19
2.4 Análise Estatística.....	19
3 Resultados.....	22
4 Discussão.....	31
5 Conclusão.....	42
6 Referências	43
Apêndice.....	52
Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	53
Apêndice 2 - Ficha de coleta dos dados.....	54
Apêndice 3 – Planilhas dos dados brutos dos pacientes estudados em ambos os grupos.....	55
Anexos.....	74
Anexo 1 – Parecer consubstanciado do CEP.....	75
Anexo 2 – Registro da pesquisa na Plataforma de Pesquisa Clínica.....	78

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVO

Náuseas e vômitos estão entre os eventos indesejáveis que mais comumente aparecem no período pós-operatório, sendo uma das principais causas de insatisfação dos pacientes em relação à anestesia (Eberhart et al., 2002). Outras complicações mais graves relacionadas a estes sintomas são: a aspiração de conteúdo gástrico, o risco de deiscência, o sangramento pós-operatório, os distúrbios hidroeletrólíticos e a angústia psicológica (Apfel et al., 2002a; Scuderi & Conlay, 2003). Após anestesia geral, a ocorrência de náuseas e vômitos pode levar ao prolongamento do tempo do paciente na sala de recuperação pós-anestésica e, conseqüentemente, retardo nas altas hospitalares (Kenny, 1994), assim como estar associada a um acréscimo de três vezes mais na incidência de admissão hospitalar não programada pós-cirurgia ambulatorial (Gold et al., 1989), causando um aumento nos gastos com cuidados da saúde dos pacientes em ambiente hospitalar (Fortier et al., 1998). Ambos apresentam-se com maior frequência nas primeiras 24 horas após a cirurgia e sua incidência pode ser de até 80% em pacientes com fatores de risco associados, quando submetidos a anestesia geral (Agarkar & Chatterjee, 2015). Os principais fatores de risco incluem sexo feminino, não fumantes, história prévia de náuseas e vômitos pós-operatórios e emprego intraoperatório de opioides (Apfel et al., 2002b), além de outros como idade, tipo e duração das cirurgias e técnica anestésica (Apfel et al., 2012; Gan et al., 2014; Kappen et al., 2015). Segundo Apfel et al. (2002b), a quantidade de fatores de risco mais relevantes (citados acima) encontrados em cada paciente está associada a um aumento na incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios. Assim, numa escala simplificada que determina a porcentagem de risco para determinado paciente, este pode apresentar 0, 1, 2, 3 ou 4 fatores de risco importantes, que correspondem a 10%, 20%, 40%, 60% ou 80%, respectivamente, caracterizando o percentual do aumento na incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios, sendo que a presença de 0 a 1 fatores do risco foi determinado como leve incidência, presença de 2 fatores de risco como incidência moderada e 3 a 4 fatores de risco como alta incidência para aparecimento dos sintomas.

As principais cirurgias associadas a um aumento na incidência de risco para náuseas e vômitos pós-operatórios são laparoscópicas, cirurgias ginecológicas e colecistectomias (Moon et al., 2014). A colecistectomia videolaparoscópica apresenta elevada incidência destes sintomas devido à estimulação emética causada pelo

pneumoperitônio aos aferentes intestinais e peritoneais que, via nervo vago, são capazes de ativar o reflexo no centro do vômito (Andrews, 1992; Kenny, 1994), implicando assim em uma maior necessidade de profilaxia.

Os antieméticos antagonistas dos receptores de serotonina 5-HT₃, receptores presentes em grande quantidade no núcleo do trato solitário próximo ao centro do vômito (Russell & Kenny, 1992), apresentam melhor eficácia quando comparados aos outros antieméticos (Kim et al., 2013; Laha et al., 2013). Apresentam também reduzidos efeitos colaterais em relação aos mesmos (Gan et al., 2014). A ondansetrona foi um dos primeiros antieméticos desta classe farmacológica empregada clinicamente na profilaxia de náuseas e vômitos pós-operatórios, sendo muito utilizada atualmente. Apresenta pico de concentração plasmática entre 3,5 e 5,5 horas, após administração venosa, na dose recomendada de 4 mg para prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios (Gan et al., 2014) e 8 mg, via oral para pacientes oncológicos em uso de quimioterápicos (Gralla et al., 2003). Um dos mais recentes antagonistas dos receptores 5-HT₃ é a palonosetrona, fármaco com cem vezes maior afinidade aos receptores de serotonina que os outros antieméticos desta classe (Wong et al., 1995), apresentando duração de efeito prolongado de 40 horas e efeito terapêutico por um período de até 72 horas, quando administrado endovenoso (Gralla et al., 2003). Dentre os efeitos colaterais mais comumente encontrados por estes tipos de fármacos, destacam-se cefaleia, aumento das enzimas hepáticas, constipação intestinal e prolongamento do intervalo QT (Gan et al., 2014). A palonosetrona é o único medicamento desta classe que não está associado a este último efeito adverso (Carlisle & Stevenson, 2006).

Em agosto de 2019, a *European Medicines Agency (EMA)* e o *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* publicaram um alerta informando que o uso da ondansetrona na gravidez não apresenta segurança estabelecida. Baseado em estudos epidemiológicos em seres humanos (Huybrechts et al., 2018; Zambelli-Weiner et al., 2019), suspeita-se que a ondansetrona cause malformações orofaciais, como fenda labial e/ou palatina, quando administrada durante o primeiro trimestre da gestação para o tratamento de náuseas e vômitos (Zambelli-Weiner et al., 2019). Os estudos epidemiológicos disponíveis sobre malformações cardíacas mostram resultados conflitantes (Huybrechts et al., 2018). Por estas razões, foi recomendado que a

ondansetrona fosse evitada no primeiro trimestre da gestação para o tratamento de náuseas e vômitos. Este medicamento deve ser considerado como opção apenas nos casos de sintomas graves, como hiperemese gravídica, e quando outros tratamentos, medicamentosos ou não, não apresentarem melhoras destes eventos adversos. Em relação à palonosetrona, não encontramos informações na literatura quanto a tais eventos adversos.

Outros medicamentos merecem destaque na prevenção das náuseas e vômitos pós-operatórios: o droperidol, uma butirofenona com atividade neuroléptica e propriedades antieméticas que também leva ao prolongamento do intervalo QT (Gan et al., 2014); o dimenidrinato, um anti-histamínico com atividade muscarínica muito usado no tratamento de cinetoses e com poucos efeitos colaterais (Gan et al., 2014) e a dexametasona, mais usado quando associado a outro antiemético de características diferentes, pois potencializa o efeito do antiemético agregado (Subramaniam et al., 2001) e apresenta meia-vida longa de 36 a 72 horas, prevenindo o período pós-operatório tardio (Gan et al., 2014). Estudos recomendam a dose de 4 mg, por via venosa, de dexametasona para profilaxia de náuseas e vômitos pós-operatórios, visto que apresentou eficácia similar a 4 mg de ondansetrona em cirurgias ambulatoriais (Apfel et al., 2004).

Gan et al. publicaram, em 2014, a terceira edição de uma diretriz consensual para manejo das náuseas e vômitos pós-operatórios em adultos e crianças, com a finalidade de orientar os profissionais da saúde na administração da profilaxia adequada, buscando:

- 1) mostrar quem são os pacientes que apresentam maior risco para o surgimento destes sintomas, empregando a escala simplificada de Apfel et al. (1999);
- 2) expor ações que podem reduzir estes riscos, tanto no emprego de técnicas anestésicas intraoperatórias e pós-operatórias, como metodologias alternativas;
- 3) determinar o antiemético mais efetivo ou a terapia combinada mais eficaz na profilaxia de náuseas e vômitos pós-operatórias, incluindo farmacológica e não-farmacológica;

- 4) destacar o melhor tratamento para estes sintomas com ou sem o uso de profilaxia;
- 5) determinar a dosagem e o momento ideal da administração dos antieméticos, buscando melhor eficácia e redução de efeitos adversos;
- 6) avaliar o custo-benefício das diferentes estratégias;
- 7) criar um algoritmo para identificar os pacientes com maiores riscos para o surgimento dos sintomas e seus respectivos métodos de tratamentos. Além de gerar mais praticidade ao profissional atuando no tratamento ou prevenção dos sintomas, as diretrizes também visam oferecer maior conforto e satisfação ao paciente e sua família.

Apesar das diretrizes facilitarem a escolha da melhor profilaxia ou tratamento para cada tipo de paciente, os resultados podem não ser obtidos para todos os pacientes da maneira esperada, pois a profilaxia antiemética não pode eliminar o risco do aparecimento de náuseas e vômitos pós-operatórios, apenas reduzir a incidência significativamente (Gan et al., 2014). Dependendo do nível do risco, a profilaxia pode ser por monoterapia ou por combinações de intervenções que reduzem a incidência desses sintomas, como a utilização de técnicas anestésicas, por exemplo, a manutenção da anestesia geral com uso do propofol em infusão contínua (Watcha & White, 1992) ou redução dos opioides no pós-operatório (Apfel et al., 2002b), associadas a profilaxias não farmacológicas e farmacológicas.

Em pacientes com risco moderado ou alto para náuseas e vômitos pós-operatórios, recomenda-se incluir um antagonista 5-HT₃ juntamente com um segundo medicamento, sendo que a combinação de primeira escolha, segundo Gan et al. (2014), seria a dexametasona, 4 mg endovenosa, antes da indução anestésica, aliada a 4 mg de ondansetrona, ao final da cirurgia, ambos por via venosa (Cao et al., 2017).

Recém-editado, o consenso para manejo das náuseas e vômitos pós-operatórios em adultos e crianças sofreu uma nova atualização (Gan, et al. 2020), em que os autores reforçam a necessidade de terapias antieméticas associadas para controle e profilaxia desses sintomas, pois verificaram-se resultados superiores em relação à administração de agentes ou métodos antieméticos utilizados isoladamente. Novas terapias também

foram descritas, tanto farmacológicas quanto não-farmacológicas, visando melhores desfechos e maiores preocupações em relação à redução de gastos hospitalares de uma maneira geral, buscando o melhor custo-benefício específico para cada caso.

Com o surgimento de novos ensaios clínicos relacionados à palonosetrona, expandindo sua utilização além dos pacientes oncológicos em uso de quimioterapia, muitas vezes crianças ou idosos, planejou-se um estudo de não-inferioridade para comparar a eficácia da palonosetrona com a ondansetrona na redução da incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em adultos submetidos à colecistectomia videolaparoscópica. Sabendo-se que a ondansetrona é fármaco comprovadamente eficaz em relação ao placebo em cirurgias laparoscópicas (Helmy, 1999; Liberman et al., 2000; Bestas et al., 2007; Erhan et al., 2008; Kaki & Abd El-Hakeem, 2008) e que a palonosetrona, na dose de 0,075 mg, mostrou resultados significantes na redução de náuseas nas primeiras 24 horas após anestesia geral quando comparada ao placebo (Candiotti et al., 2008; Chun et al., 2014), faz-se necessário um estudo de não-inferioridade entre esses dois fármacos de perfis farmacocinéticos diferentes e, portanto, modos de administração diferentes. Neste sentido, o fato de a palonosetrona ser administrada em uma única dose pode ser considerado uma vantagem, caso seu efeito clínico seja razoável.

Testamos a hipótese não nula de inferioridade de que a palonosetrona, em comparação com a ondansetrona (controle), caracterizada como o padrão-ouro no tratamento das náuseas e vômitos pós-operatórios, apresenta efeito inferior na redução destes sintomas em colecistectomias videolaparoscópicas por diferença de risco igual ou maior que a margem de não-inferioridade definida em 15%. A hipótese alternativa de não-inferioridade é de que esta diferença é inferior a 15%.

Portanto, o objetivo deste estudo foi verificar a incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes adultos submetidos à cirurgia de colecistectomia videolaparoscópica e que receberam profilaticamente palonosetrona ou ondansetrona.

2 MÉTODOS

2.1 Participantes e Critérios de Elegibilidade

Com a aprovação do Comitê de Ética Médica do Hospital Unimed Araras e da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Araras, São Paulo, do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP (ANEXO 1), de acordo com o CONSORT Statement (Piaggio et al., 2012) e após registro na plataforma virtual de Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC), www.ensaiosclinicos.gov.br, sob o número RBR-4mjv6r, no período entre março de 2017 e julho de 2018 (ANEXO 2), foi realizado estudo duplamente encoberto, controlado e randomizado de não-inferioridade em pacientes adultos submetidos à colecistectomia videolaparoscópica eletiva, tendo como investigador principal o médico anesthesiologista Francisco José Chiaradia Davolos. Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 65 anos, de ambos os sexos, estado físico segundo a *American Society of Anesthesiologists (ASA)* I e II. Pacientes que apresentavam alergias aos medicamentos selecionados para o estudo ou fizeram uso de antieméticos nas 48 horas que antecederam a cirurgia, bem como portadores de hérnia hiatal, foram excluídos do estudo. Durante a avaliação pré-anestésica, os pacientes receberam as orientações relacionadas à pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE 1).

2.2 Intervenções

Os pacientes permaneceram em jejum de 8 a 10 horas e, trinta minutos antes da cirurgia, foram medicados com midazolam, na dose de 15 mg, via oral.

Na sala de cirurgia, os pacientes receberam monitorização com cardioscópio, oximetria de pulso, pressão arterial não invasiva automática e capnografia com analisador de gases, após a intubação traqueal. Todos os pacientes usaram sonda nasogástrica durante o procedimento, sendo removida após o término da cirurgia, antes da retirada do tubo endotraqueal.

Uma pessoa que não estava diretamente relacionada com o ato anestésico-cirúrgico realizou o preparo das seringas com os fármacos administrados, de acordo com os envelopes selados previamente, preparados e numerados de 1 a 212, da seguinte

forma: no grupo ondansetrona foram preparadas três seringas idênticas contendo 4 ml de solução, sendo 8 mg de ondansetrona (4 ml), numeradas com os números 1, 2 e 3. No grupo palonosetrona, a preparação foi composta por uma seringa com 0,075 mg de palonosetrona (1,5 ml) e 2,5 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% identificada com o número 1, e outras duas seringas idênticas contendo 4 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% identificadas com os números 2 e 3. O preparo das soluções obedeceu a ordem numérica dos envelopes. Antes da indução anestésica, o anestesiológista, desconhecendo o grupo selecionado, aplicou no paciente a solução de número 1, via endovenosa. Após 8 horas da aplicação endovenosa da solução número 1, foi administrada, por via endovenosa e por profissional que também desconhecia o grupo em estudo, a solução de número 2 e a solução de número 3 após 16 horas, também por via endovenosa. Para os pacientes que apresentaram náusea, ou náuseas e vômitos recorrentes no pós-operatório, foi empregada a formulação contendo dimenidrinato, 30 mg, cloridrato de piridoxina, 50 mg, glicose, 1 g, e frutose, 1 g, via endovenosa, sendo repetida de 6 em 6 horas, quando necessário.

A administração de solução de Ringer com lactato, 20 ml/kg/h, foi iniciada em acesso venoso periférico e, após 5 minutos da administração do fármaco em estudo, o anestesiológista realizou a indução anestésica, padronizada para todos os pacientes, com fentanil (3 µg/kg), propofol (2 mg/kg) e atracúrio (0,4 mg/kg). A manutenção da anestesia foi realizada com remifentanil (0,1 a 0,3 µg/kg/min) e sevoflurano em concentração alveolar de 2 a 3%, em fluxo de gás fresco de 2 litros por minuto e fração inspirada de oxigênio de 60%. A ventilação foi controlada com volume corrente de 8 ml/kg, com a frequência respiratória necessária para manter a fração expirada de dióxido de carbono entre 30 e 40 mmHg. A pressão estabelecida para o pneumoperitônio foi entre 9 e 12 mmHg.

A analgesia pós-operatória foi realizada com cetoprofeno, 100 mg via endovenosa a cada 12 horas, dipirona, 2 g via endovenosa de 8 em 8 horas e metadona, 0,1 mg/kg via endovenosa, quinze minutos antes do término da cirurgia, sendo repetida a cada 12 horas, se necessário.

Não houve reversão do bloqueio neuromuscular, sendo que, caso necessário e após julgamento clínico, este poderia ser realizado com neostigmina, 2 mg, por via endovenosa, precedida da administração de atropina, 1 mg, por via endovenosa. Apresentando critérios ventilatórios adequados e estando acordados, os pacientes foram extubados e encaminhados para a sala de recuperação pós-anestésica onde permaneceram por no mínimo 90 minutos. Valores de 9 ou 10 na escala de Aldrete e Kroulik foram observados para alta para a enfermaria.

2.3 Desfechos

O desfecho principal observado para a realização do estudo foi a incidência de náuseas, vômitos, ou náuseas e vômitos. A avaliação utilizada foi dicotômica, ou seja, presença ou não de náuseas, vômitos, ou náuseas e vômitos. Foram considerados os períodos de ocorrência dos sintomas nas primeiras 2 horas após a cirurgia, entre 2 e 6 horas, mais do que 6 até 12 horas e mais do que 12 até 24 horas após o término da cirurgia. A avaliação dos pacientes foi feita 2, 6, 12 e 24 horas após o término da cirurgia por um anesthesiologista que desconhecia o grupo de estudo. O número absoluto de doses da solução contendo dimenidrinato empregadas em cada grupo foi avaliada como desfecho secundário.

Os efeitos adversos observados e possivelmente relacionados aos fármacos em estudo também foram registrados.

2.4 Análise Estatística

A margem de não-inferioridade para este estudo foi estipulada de acordo com a menor diferença de risco calculada entre a ondansetrona e o placebo, em uso endovenoso, para a incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios, em pacientes submetidos a cirurgias videolaparoscópicas (Helmy, 1999; Liberman et al., 2000; Bestas et al., 2007; Erhan et al., 2008; Kaki & Abd El-Hakeem, 2008). Na análise combinada desses estudos, verificou-se redução do risco de 30% para a ondansetrona, com efeito mínimo de 19% [diferença de risco: -0,3; intervalo de confiança de 95% (IC 95%) -0,41

a -0,19] (Figura 1). Sendo 19% a menor diferença calculada nesses estudos, estipulou-se como margem de não-inferioridade o valor de 15%, com o entendimento deste valor ser razoável do ponto de vista clínico (Darvall et al., 2017; Yazbeck-Karam et al., 2017), além de reduzir a necessidade de exposição ao efeito indesejável, uma vez que o tamanho da amostra é inversamente proporcional ao quadrado da margem de não inferioridade (Lesaffre, 2008).

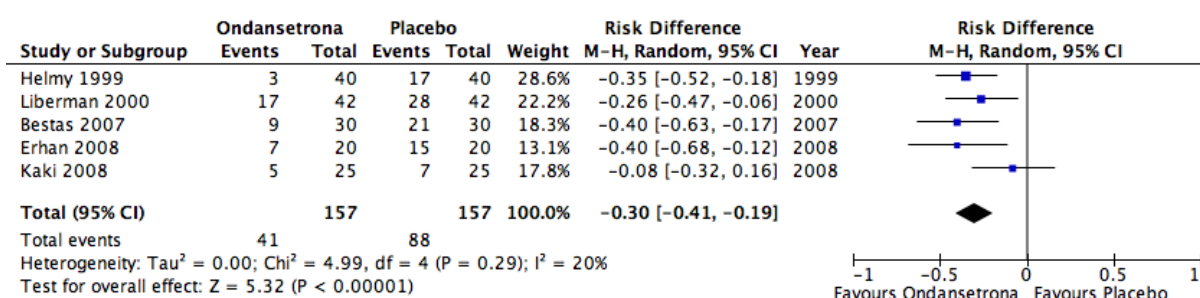


Figura 1. Diferença de risco entre ondansetrona e placebo, em uso endovenoso, na incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes submetidos a cirurgias videolaparoscópicas. Os estudos incluídos nessa meta-análise foram considerados para a definição da margem de não-inferioridade (Helmy, 1999; Liberman et al., 2000; Bestas et al., 2007; Erhan et al., 2008; Kaki & Abd El-Hakeem, 2008).

De acordo com a porcentagem de pacientes sem náuseas e vômitos desses mesmos estudos (74%), verificou-se que foram necessários 212 pacientes, considerando-se $\alpha = 5\%$ e um poder de 80%, para que o limite superior do intervalo de confiança de 95% da diferença do risco entre palonosetrona e ondansetrona excluísse a diferença a favor do grupo controle (ondansetrona) por mais de 15%, sendo este o valor considerado para a margem de não-inferioridade.

O total de pacientes foi dividido em dois grupos de 106 (1:1) de acordo com randomização eletrônica em blocos de 8 pacientes, com distribuição equitativa dos grupos em cada bloco. A ocultação da alocação foi realizada colocando-se os resultados em envelopes opacos e selados que foram abertos pela pessoa que preparou as soluções e sem participação direta na avaliação dos pacientes. Os envelopes foram numerados de 1 a 212 e o estudo obedeceu a ordem numérica.

O cálculo da diferença de risco para a determinação da margem de não-inferioridade foi realizado pelo programa *Review Manager* (RevMan), versão 5.2 (Copenhague: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012). O cálculo do tamanho amostral para o teste da hipótese de não-inferioridade foi feito em plataforma virtual (Blackwelder, 1982; Sealed Envelope, 2012). O programa *Review Manager* (RevMan), versão 5.2, foi empregado para o cálculo da diferença de risco, e o intervalo de confiança de 95% entre os tratamentos, para os desfechos primário e secundário. As variáveis demográficas, bem como os fatores de risco, foram comparadas pelo teste t de *Student* ou pelo teste do qui-quadrado, conforme apropriado, com o emprego do programa *GraphPad Prism* versão 7.00 (GraphPad Software, La Jolla, California, Estados Unidos).

3 RESULTADOS

Todos os 212 pacientes selecionados foram avaliados e tiveram alta hospitalar após o período de vinte e quatro horas a partir do término da anestesia (Figura 2).

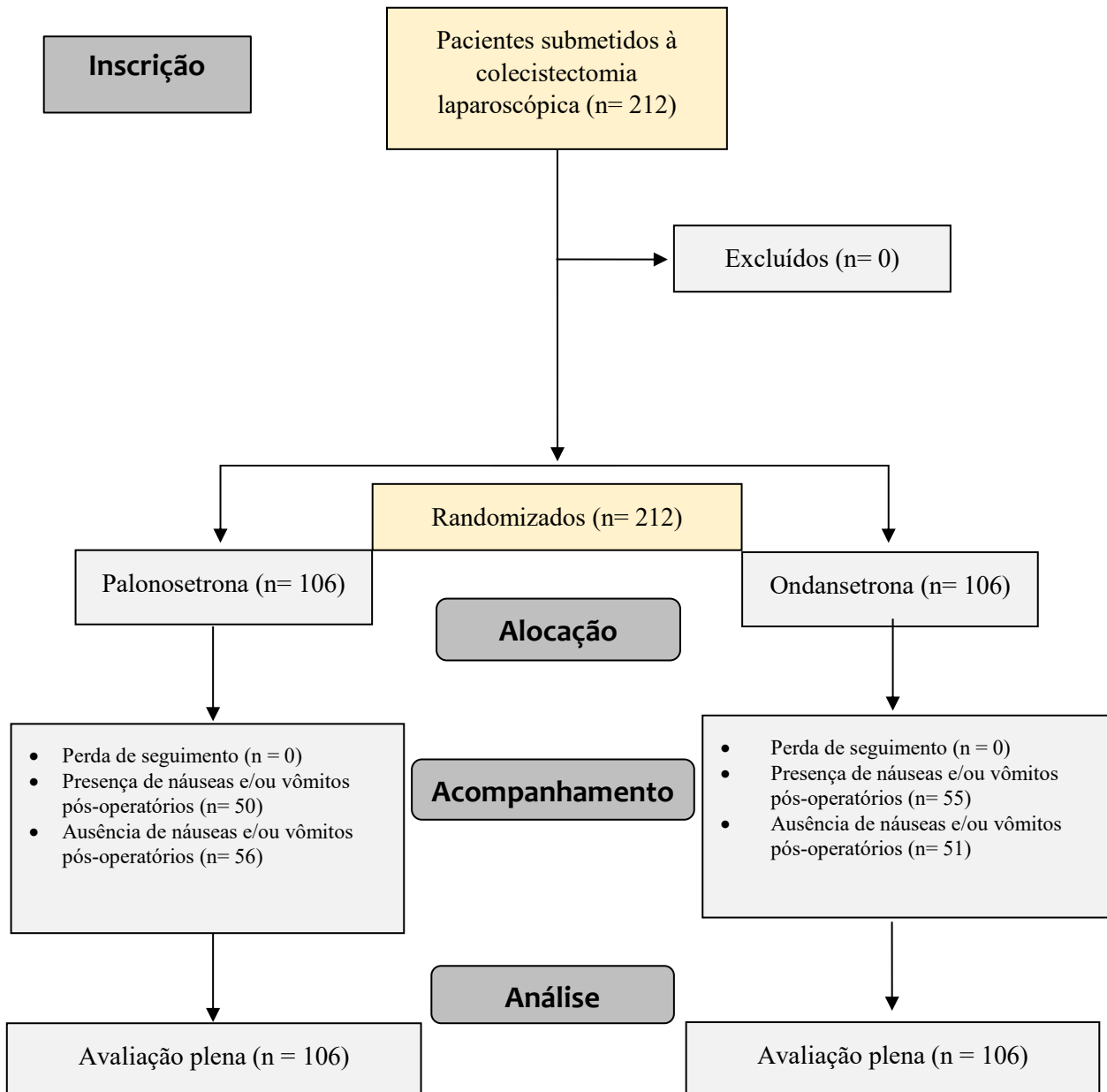


Figura 2. Diagrama do estudo.

Os grupos não apresentaram diferenças em relação a sexo, idade, índice de massa corporal, número de fumantes e não fumantes, presença ou ausência de cínese, e fatores de risco para náuseas ou vômitos pós-operatórios. Em ambos os grupos, a classificação para risco de incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios, segundo Apfel et al. (Apfel et al., 1999), teve predomínio de 2 e 3 fatores de risco, sendo que, somados, foram 86 pacientes (81,2%) no grupo palonosetrona e 93 pacientes (87,7%) no grupo ondansetrona (Tabela 1).

Tabela 1. Dados demográficos e fatores de risco dos grupos Palonosetrona e Ondansetrona para tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios após colecistectomias videolaparoscópicas. Valores representam número absoluto (porcentagem) ou média (desvio padrão)

Variáveis	Palonosetrona	Ondansetrona	valor de p
	n = 106	n = 106	
Sexo feminino	76 (71,7)	87 (82,1)	0,102
Idade; anos	45,5 (13,1)	47,1 (13,8)	0,382
Peso; kg	75,9 (19,0)	75,7 (16,8)	0,924
Índice de massa corporal; kg.m ⁻²	27,5 (5,5)	28,2 (5,7)	0,366
Não fumante	95 (89,6)	96 (90,6)	0,999
Cínese	90 (84,9)	93 (87,7)	0,689
Pacientes com 0, 1, 2, 3 ou 4	0 (0), 5 (4,7),	0 (0), 2 (1,9),	0,269
fatores de risco de acordo com	29 (27,4), 57 (53,8),	23 (21,7), 70 (66,0),	0,416
Apfel, 1999*	15 (14,2)	11 (10,4)	

*(Apfel et al., 1999)

Não houve diferença entre os grupos no que diz respeito aos tempos de anestesia, cirurgia e pneumoperitônio ($p > 0,05$) (Tabela 2). Nenhum paciente estudado apresentou eventos adversos que pudessem ser atribuídos aos fármacos em estudo, como cefaleia, hipotensão arterial ou sintomas extrapiramidais.

Tabela 2. Tempos de anestesia, cirurgia e pneumoperitônio dos grupos Palonosetrona e Ondansetrona para tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios após colecistectomias videolaparoscópicas. Os valores representam as médias (desvio padrão)

Variáveis	Palonosetrona	Ondansetrona	valor de p
	n = 106	n = 106	
Tempo de anestesia; minutos	88,7 (23,8)	88,8 (25,8)	0,967
Tempo de cirurgia; minutos	60,0 (22,1)	60,0 (20,3)	0,999
Tempo de pneumoperitônio; minutos	51,9 (20,0)	51,0 (18,3)	0,747

Houve necessidade de reversão do bloqueio neuromuscular em apenas um paciente, do grupo palonosetrona. Neste mesmo grupo, outro paciente apresentou um grau leve de sedação por 6 horas após o término da cirurgia, entretanto, não apresentou náuseas e vômitos pós-operatórios, permanecendo na sala de recuperação pós-anestésica durante este período.

Em relação a presença de dor pós-operatória, no grupo palonosetrona, dois pacientes se queixaram de dor de leve intensidade logo após o período de 6 horas pós-extubação, sendo optado por adiantar em torno de 2 horas a administração de dipirona 2 g endovenosa já prescrita anteriormente pela equipe médica, sendo ambos referindo melhora destes sintomas. No grupo ondansetrona, apenas um único paciente relatou dor pós-operatória, também de leve intensidade, nas 12 horas após a extubação, sendo administrada a segunda dose de metadona endovenosa (0,1 mg / kg). Este referiu melhora da dor minutos depois da administração e não apresentou náuseas ou vômitos durante todo o período de avaliação no pós-operatório, sendo que estava classificado como risco 2 na escala simplificada de Apfel et al., ou seja, incidência torno de 40% para presença de tais sintomas.

O número de pacientes que apresentou náuseas, vômitos e/ou náuseas e vômitos nos grupos palonosetrona e ondansetrona, ao longo das 24 horas de estudo, foi 50 (47,17%) e 55 (51,89%), respectivamente.

A incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios avaliada nas 24 horas foi dividida em quatro diferentes períodos, sendo que, nas primeiras duas horas após a cirurgia, a porcentagem de pacientes que apresentaram náuseas e/ou vômitos foi exatamente 20,8% nos dois grupos (diferença de risco igual a zero). No período de 2 a 6 horas após a anestesia houve o maior número de pacientes que apresentaram os sintomas de náuseas e/ou vômitos, sendo 36,8% no grupo palonosetrona e 43,4% no grupo ondansetrona. Houve também uma queda crescente nestes valores nos períodos subsequentes (Tabela 3).

Tabela 3. Incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios nos grupos Palonosetrona e Ondansetrona para tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios após colecistectomias videolaparoscópicas. Valores em porcentagem (intervalo de confiança de 95%)

Variáveis	Palonosetrona n = 106	Ondansetrona n = 106	Diferença de risco (Palonosetrona - Ondansetrona)
0 a 2 horas após a cirurgia			
Náuseas	17,0 (11,0 - 25,3)	13,2 (8,0 - 21,0)	3,8 (-6,0 - 13,5)
Vômitos	3,8 (1,5 - 9,3)	7,5 (3,9 - 14,2)	-3,8 (-10,8 - 3,9)
Náuseas e/ou vômitos	20,8 (14,1 - 29,4)	20,8 (14,1 - 29,4)	0 (-10,9 - 10,9)
> 2 a 6 horas após a cirurgia			
Náuseas	13,2 (8,0 - 21,0)	19,8 (13,3 - 28,4)	-6,6 (-16,6 - 3,5)
Vômitos	23,6 (16,5 - 32,5)	23,6 (16,5 - 32,5)	0 (-11,4 - 11,4)
Náuseas e/ou vômitos	36,8 (28,2 - 46,3)	43,4 (34,4 - 52,9)	-6,6 (-19,4 - 6,5)
> 6 a 12 horas após a cirurgia			
Náuseas	5,7 (2,6 - 11,8)	5,7 (2,6 - 11,8)	0 (-6,9 - 6,9)
Vômitos	10,4 (5,9 - 17,6)	11,3 (6,6 - 18,8)	-0,9 (-9,6 - 7,7)
Náuseas e/ou vômitos	16,0 (10,3 - 24,2)	17,0 (11,0 - 25,3)	-0,9 (-11,0 - 9,2)
> 12 a 24 horas após a cirurgia			
Náuseas	3,8 (1,5 - 9,3)	6,6 (3,2 - 13,0)	-2,8 (-9,6 - 3,6)
Vômitos	0 (0 - 3,5)	0 (0 - 3,5)	0 (-3,5 - 3,5)
Náuseas e/ou vômitos	3,8 (1,5 - 9,3)	6,6 (3,2 - 13,0)	-2,8 (-9,6 - 3,6)

As figuras 3, 4, 5 e 6 mostram a diferença de risco e os respectivos intervalos de confiança de 95% entre os grupos nos quatro períodos de tempo avaliados, sendo que, em todos os casos, o limite superior da diferença de risco foi inferior ao limite de não-inferioridade definido de 15%, caracterizando a não-inferioridade da palonosetrona em relação a ondansetrona.

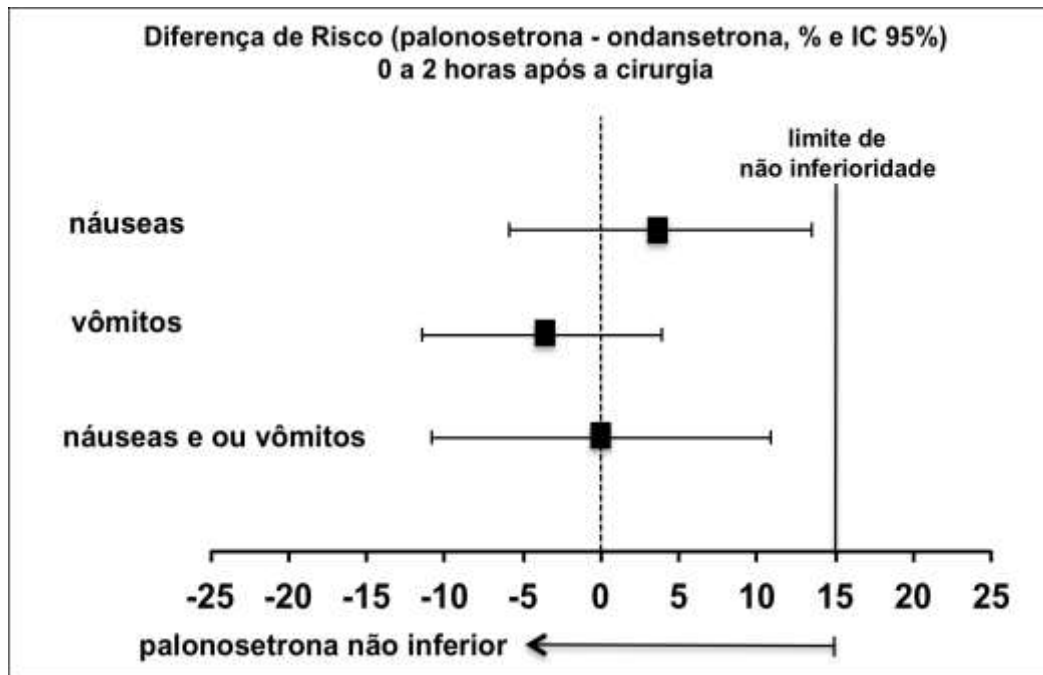


Figura 3. Diferença de risco para incidência de náuseas, vômitos e náuseas e/ou vômitos, 0 a 2 horas após colecistectomia laparoscópica. Valores indicam a diferença entre os grupos palonosetrona e ondansetrona [% e intervalo de confiança (IC) de 95%], com limite de não inferioridade de 15%.

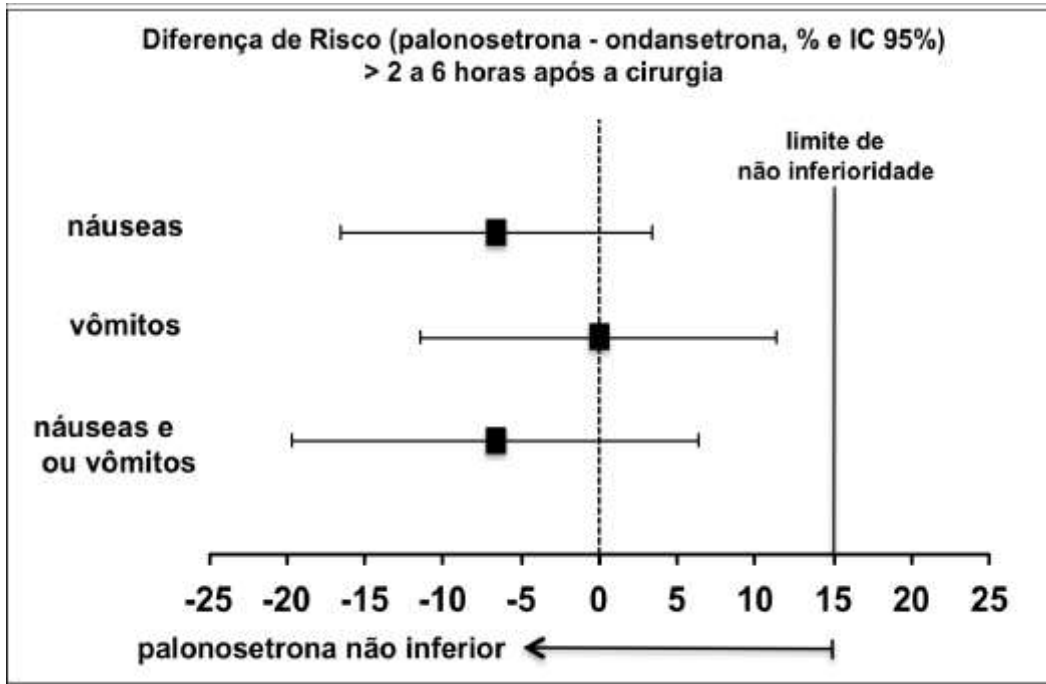


Figura 4. Diferença de risco para incidência de náuseas, vômitos e náuseas e/ou vômitos, > 2 a 6 horas após colecistectomia laparoscópica. Valores indicam a diferença entre os grupos palonosetrona e ondansetrona [% e intervalo de confiança (IC) de 95%], com limite de não inferioridade de 15%.

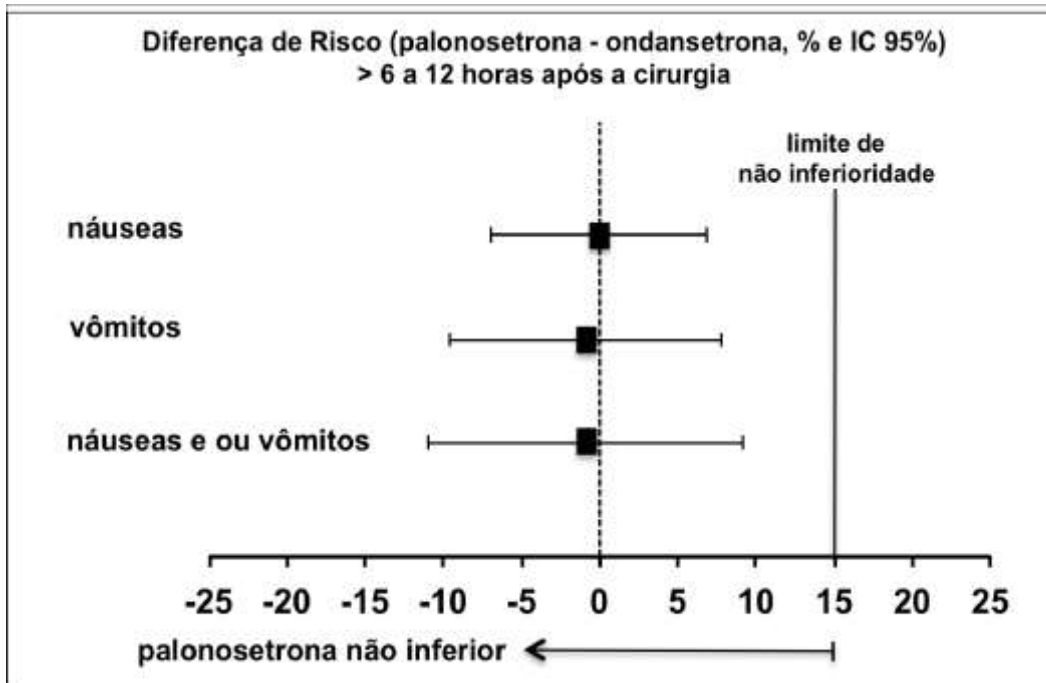


Figura 5. Diferença de risco para incidência de náuseas, vômitos e náuseas e/ou vômitos, > 6 a 12 horas após colecistectomia laparoscópica. Valores indicam a diferença entre os grupos palonosetrona e ondansetrona [% e intervalo de confiança (IC) de 95%], com limite de não inferioridade de 15%.

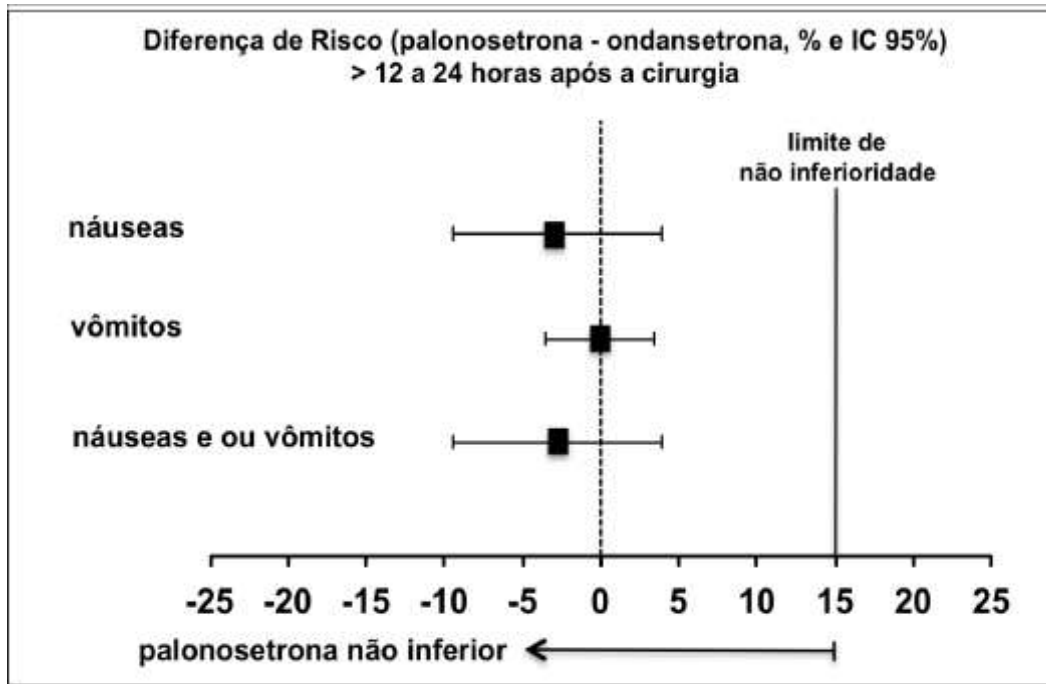


Figura 6. Diferença de risco para incidência de náuseas, vômitos e náuseas e/ou vômitos, > 12 a 24 horas após colecistectomia laparoscópica. Valores indicam a diferença entre os grupos palonosetrona e ondansetrona [% e intervalo de confiança (IC) de 95%], com limite de não inferioridade de 15%.

Quanto ao emprego da medicação de resgate, o período de 2 a 6 horas pós-operatório destacou-se por apresentar tanto um valor maior que os outros períodos avaliados, como um resultado inconclusivo na diferença de risco entre os grupos, pois este intervalo ultrapassou a margem de não-inferioridade de 15% (Tabela 4 e Figura 7). Nos outros períodos, foram encontrados resultados de não inferioridade, pois o limite superior da diferença de risco com intervalo de confiança de 95% esteve abaixo da margem de não-inferioridade definida.

Tabela 4. Emprego de medicação de resgate (dimenidrinato) nos grupos Palonosetrona e Ondansetrona para tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios após colecistectomias videolaparoscópicas. Valores em porcentagem (intervalo de confiança de 95%)

Variáveis	Palonosetrona n = 106	Ondansetrona n = 106	Diferença de risco (Palonosetrona - Ondansetrona)
0 a 2 horas após a cirurgia	3,8 (1,5 - 9,3)	7,5 (3,9 - 14,2)	-3,8 (-10,8 - 2,9)
> 2 a 6 horas após a cirurgia	29,2 (21,4 - 38,5)	25,5 (18,1 - 34,5)	3,8 (-8,2 - 15,6)
> 6 a 12 horas após a cirurgia	9,4 (5,2 - 16,5)	12,3 (7,3 - 19,9)	-2,8 (-11,5 - 5,8)
> 12 a 24 horas após a cirurgia	1,9 (0,5 - 6,6)	2,8 (1,0 - 8,0)	-0,9 (-6,3 - 4,1)

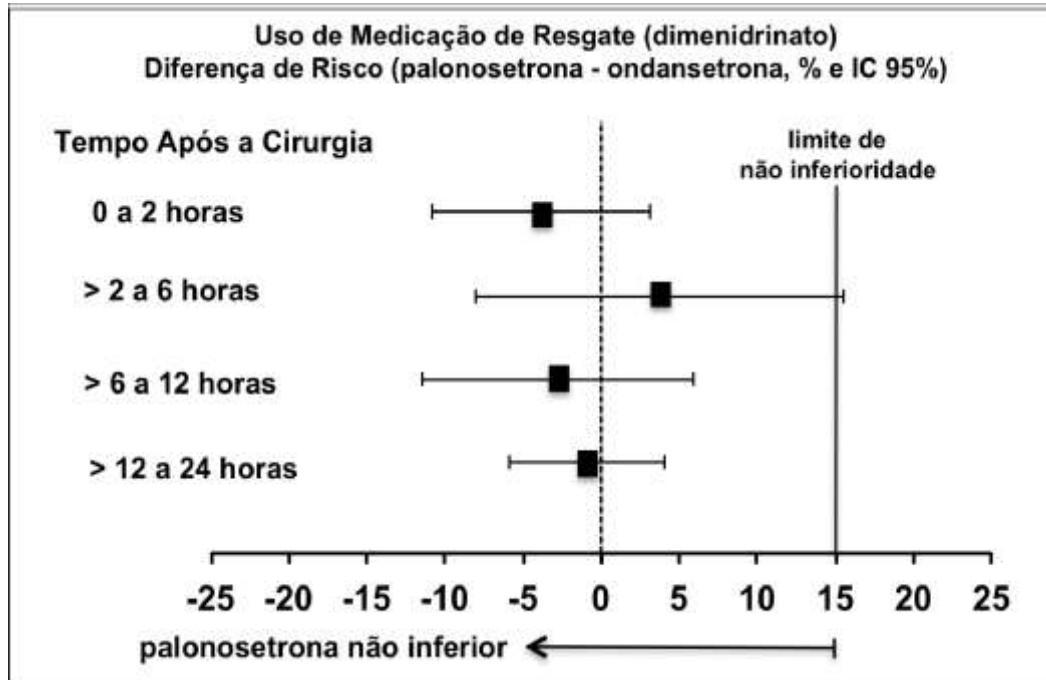


Figura 7. Diferença de risco para uso de medicação de resgate (dimenidrinato) após colecistectomia laparoscópica. Valores indicam a diferença entre os grupos palonosetrona e ondansetrona [% e intervalo de confiança (IC) de 95%], com limite de não inferioridade de 15%.

4 DISCUSSÃO

No presente estudo, confirmamos a hipótese alternativa de que a palonosetrona é um fármaco não inferior à ondansetrona nos pacientes com maior risco para náuseas e vômitos pós-operatórios em colecistectomias videolaparoscópicas, dentro da margem de não-inferioridade de 15%, visto que os intervalos da diferença de risco encontrados nos períodos avaliados são menores que esta margem pré-estabelecida. Os resultados obtidos no grupo palonosetrona mostram também uma redução na incidência destes sintomas igualmente observada no grupo ondansetrona, medicamento comprovadamente muito eficaz e recomendado como primeira escolha no tratamento desta comorbidade (Gan et al., 2014). Sendo assim, a palonosetrona, por apresentar maior afinidade aos receptores de serotonina 5-HT₃ e também uma meia-vida plasmática em torno de 40 horas (Yang & Scott, 2009), se torna um medicamento de administração mais prática nestes casos, podendo ser aplicada em dose única, ao contrário da ondansetrona que deve ser ministrada a cada 8 horas.

Em 2002, o *United States Food and Drug Administration (FDA)* lançou um alerta no sentido de que as butirofenonas (droperidol e haloperidol) não fossem usadas como primeira escolha no tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios. O alerta se baseou em alguns casos descritos de prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes* (Gan et al., 2002) e, com isso, as pesquisas destinadas à prevenção de náuseas e vômitos se direcionaram praticamente apenas aos antagonistas do receptores 5-HT₃, promovendo um crescimento abrupto desta classe farmacológica. Porém, com estudos voltados a estes medicamentos, constatou-se que os antagonistas 5-HT₃ também promoviam o prolongamento do intervalo QT, detectado no exame de eletrocardiograma (Malik & Camm, 2001). Mesmo sabendo que o risco de presença de arritmias cardíacas (ou seja, intervalo QT maior que 37 ms) aumenta por uso de antieméticos apenas na administração destes medicamentos em altas doses por via endovenosa, sendo a dosagem máxima de 35 mg/dia de haloperidol (Sharma et al., 1998), e 0,1 mg/kg do droperidol e 32 mg da ondansetrona, existe a recomendação de administrar esses fármacos com precauções mesmo nas baixas dosagens (Charbit et al., 2005).

Considerando-se que a palonosetrona se identifica como o único fármaco dos antagonistas de receptores 5-HT₃ que não promove prolongamento no intervalo QT (Kim et al., 2014), que não existem diferenças significativas entre os efeitos colaterais da

ondansetrona e da palonosetrona (Liu et al., 2018) e que estes eventos adversos aparecem com menor frequência nestes dois medicamentos quando comparados a outros antieméticos (Charbit et al., 2005), podemos afirmar, de acordo com os nossos resultados, que a palonosetrona é uma excelente opção para o controle de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes com fatores de risco presentes para estes sintomas. Apesar das recentes publicações que mostram que o haloperidol não é inferior a ondansetrona, na margem de não-inferioridade de 15%, na prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios, convém considerar que esse neuroléptico está associado à presença de pacientes mais sedados que a ondansetrona na recuperação pós-anestésica (Yazbeck-Karam et al., 2017).

Em estudo recentemente publicado em 2019 (Carvalho Braga et al., 2019) conclui-se que uma dose única de palonosetrona na indução anestésica foi tão efetiva quanto a administração regular de ondansetrona no mesmo período pós-operatório de colecistectomias videolaparoscópicas em pacientes idosos. Porém, nessa análise foi utilizada uma dose reduzida de ondansetrona (4 mg), quando comparada ao presente estudo (8 mg). Além disso, os investigadores avaliaram náuseas e vômitos em pacientes acima de 60 anos de idade, grupo etário em que existe uma taxa reduzida de incidência destes sintomas (Apfel et al., 2002b), enquanto que, por esse motivo, optamos por estudar pacientes entre 18 e 65 anos.

Selecionamos a dose de 8 mg de ondansetrona no presente estudo, pois essa mesma dosagem também vem sendo utilizada em pacientes oncológicos após a realização de quimioterapia (Andrews, 1992), sendo a recomendação do *FDA* 0,1 mg/kg, assim como 0,075 mg de palonosetrona (Gan et al., 2014).

De acordo com metanálise realizada, Tramer et al. (1997) sugeriram a dose endovenosa de 8 mg de ondansetrona como ideal na prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios pois, com o aumento da dosagem de 4 mg para 8 mg, verificaram haver diminuição de mais de 20% no número de pacientes que necessitaram de medicação de resgate para náuseas e vômitos nas primeiras 48 horas após a cirurgia. Além disso, ao elevarem esta dose para 16 mg, nenhuma melhora clínica foi observada. Outras pesquisas mostraram que a ondansetrona na dose de 8 mg administrada por via

endovenosa foi mais efetiva que na dosagem de 4 mg, também por via endovenosa, no período pós-operatório de pacientes operados sob anestesia geral (Paech et al., 1995; Ryu et al., 2010). Segundo Paventi et al. (2001) a ondansetrona, quando administrada por via endovenosa em dose única na prevenção de náuseas e vômitos pós-operatório de colecistectomias laparoscópicas, foi mais eficaz na dosagem de 8 mg do que na de 4 mg. Além disso, o emprego da ondansetrona na dose de 8 mg, por via endovenosa, não aumenta o risco de prolongamento do intervalo QT (Charbit et al., 2005).

A maioria das pesquisas entre antieméticos endovenosos, com a finalidade de comparar suas eficácias ou tempo de duração, é realizada com a utilização dos mesmos em dose única (Helmy, 1999; Liberman et al., 2000; Paventi et al., 2001; Bestas et al., 2007; Erhan et al., 2008; Kaki & Abd El-Hakeem, 2008). Em nossa pesquisa, optamos pela administração da ondansetrona em intervalos de 8 horas, por via endovenosa, a fim de manter o efeito deste antiemético durante as 24 horas em que foram realizadas as avaliações de náuseas e vômitos pós-operatórios, pois a concentração plasmática da ondansetrona apresenta pico máximo de efeito após 2 horas de sua administração endovenosa e duração de efeito de 6 a 8 horas (Roila & Del Favero, 1995). Assim, quando comparada com a palonosetrona, que apresenta meia-vida prolongada de 40 horas, quando administrada por via endovenosa (Gralla et al., 2003), ambos os grupos se mantiveram sob efeito de antieméticos durante as 24 horas em que foram avaliados. Nosso estudo é inédito nesse sentido e traz a justificativa para a metodologia de não-inferioridade, uma vez que propicia uma comparação justa no que diz respeito aos períodos de ação dos fármacos, palonosetrona e ondansetrona. Além disso, a ondansetrona tem elevado potencial para reduzir náuseas e vômitos pós-operatórios, comprovadamente superior ao placebo (Helmy, 1999; Liberman et al., 2000; Bestas et al., 2007; Erhan et al., 2008; Kaki & Abd El-Hakeem, 2008) e, mantendo-se seu nível plasmático efetivo por 24 horas, especulamos que possa apresentar efeito até superior a palonosetrona.

Os gráficos que evidenciam as diferenças de risco calculadas revelam que os valores atingiram o índice máximo de 13,5%, ou seja, todos inferiores a 15%, significando que a margem previamente escolhida foi suficiente para obtenção de uma amostra factível para a coleta dos dados e de resultados conclusivos em todos os

períodos de tempo avaliados. Apesar dos valores obtidos necessários para afirmar a não-inferioridade na margem definida, o presente estudo não foi estruturado para análise de superioridade da palonosetrona em relação a ondansetrona (Pinto, 2011; Schumi & Wittes, 2011; Piaggio et al., 2012). No entanto, considerando-se as diferenças de risco de ocorrência de náuseas e vômitos pós-operatórios com os respectivos intervalos de confiança de 95%, todos envolvendo (“cruzando”) a diferença de risco igual a zero, verificamos que uma única dose de palonosetrona tem efeito equivalente a três doses de ondansetrona de 8 mg.

Com a finalidade de encontrar o equilíbrio na prevenção ou tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios, ou seja, encontrar a melhor combinação terapêutica dando importância à eficácia de cada antiemético associado aos efeitos colaterais, tempo de ação (meia-vida), índice de satisfação dos pacientes quanto a recuperação pós-cirúrgica e, principalmente, relação custo-benefício (com o intuito de redução dos gastos hospitalares), ocorreu, nos últimos anos, um aumento no interesse em pesquisas relacionadas a tratamentos não-medicamentosos ou alternativos para esses sintomas, como acupuntura (Kim et al., 2011), uso de gengibre (Chaiyakunapruk et al., 2006), vitamina C (Jarisch et al., 2014), e até goma de mascar (Frey et al., 2009), entre outros.

A administração de doses elevadas de vitamina C, composto que apresenta efeito anti-histamínico, mostrou, em ensaio prospectivo, duplo-cego, placebo-controlado que é capaz de reduzir sintomas de cinetose sem apresentar efeitos colaterais (Jarisch et al., 2014). Outro recente estudo randomizado controlado mostrou que mastigar goma de mascar na sala de recuperação pós-anestésica foi tratamento não-inferior ao uso de ondansetrona no tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios (Darvall et al., 2017). Assim, ao citar a necessidade de minimizar os custos hospitalares, destaca-se a relevante redução da incidência de náuseas e vômitos no período de 12 a 24 horas pós-operatório obtida nos resultados do presente estudo, considerando uma possível alta hospitalar desses pacientes nas primeiras 12 horas pós-cirurgia com respeito a tais sintomas, pois as ocorrências mais comuns que causam atrasos nas altas hospitalares são presença de dor e de náuseas e vômitos (Kenny, 1994; Leksowski et al., 2006). Nestes casos, os pacientes receberiam apenas uma dose única de palonosetrona, dando continuidade ao tratamento em seu domicílio, reduzindo o tempo de permanência

destes pacientes na enfermaria e, logo, os gastos com cuidados à saúde, além de possivelmente aumentar a satisfação dos mesmos e de seus familiares.

Com o predomínio de dois e três fatores de risco para náuseas e vômitos pós-operatórios, segundo Apfel et. al. (1999), constatamos que aproximadamente 85% dos pacientes estudados apresentaram de 40 a 60% de chance de manifestarem tais sintomas. Analisando os resultados obtidos, em porcentagens, verificamos o quanto os medicamentos usados no estudo foram eficazes para a melhora desta comorbidade, pois em nenhum momento os valores encontrados ultrapassaram 45% e, após 12 horas, estes números foram ainda mais reduzidos, justificando a avaliação dos pacientes por 24 horas após a cirurgia, pois seria desnecessário manter os pacientes em ambiente hospitalar por mais de um dia para a realização de novas análises, sem sintomas importantes.

Recordando as diretrizes de Gan et al. (2014), é necessário sempre levar em consideração o emprego da dexametasona juntamente com a ondansetrona na profilaxia e no tratamento principalmente de pacientes de risco moderado e alto para náuseas e vômitos pós-operatórios, sendo este considerado o cenário ideal na prevenção destes sintomas nestes pacientes. A dexametasona, cujo mecanismo de ação parece estar associado à síntese de prostaglandinas (Rich et al., 1980) e liberação de endorfinas (Harris, 1982), mostrou-se eficaz também no controle da dor pós-operatória, pois diminuiu a necessidade significativa de analgésicos após colecistectomias laparoscópicas (Fujii & Itakura, 2010), além de reduzir o grau de dor no período pós-cirúrgico de pacientes submetidos a procedimentos odontológicos (Baxendale et al., 1993). Em colecistectomias laparoscópicas, a palonosetrona na dose de 0,075 mg se mostrou equivalente à ondansetrona em dose única de 4 mg, ambas endovenosa (Kim et al., 2013; Laha et al., 2013). A dexametasona, que também se mostrou equivalente à ondansetrona, ambas na dose de 8 mg endovenoso, na prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios em crianças (Subramaniam et al., 2001). Logo, aplicando-se este contexto nos resultados encontrados no presente estudo, podemos especular que a administração de uma única dose, de 4 mg ou 8 mg, de dexametasona juntamente com uma única dose de palonosetrona, 0,075 mg, em adultos, no momento da indução

anestésica, seja alternativa muito eficaz para o tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios nos pacientes com alto risco para o aparecimento destes sintomas.

Como previamente mencionado, Gan et al. publicaram um novo consenso em relação ao manejo de náuseas e vômitos pós-operatórios com atualizações na profilaxia e no tratamento específico para determinado paciente quanto a presença dos fatores de risco, tipo de cirurgia e incidência destes sintomas (Gan, et al. 2020). Segundo o novo consenso, a associação entre diversas técnicas antieméticas e medicamentos apresentam resultados superiores em relação a utilização de agentes utilizados isoladamente para a maioria dos estudos, uma vez que a combinação de dois ou mais antieméticos para prevenção de náuseas e vômitos pós-operatório seria a opção mais indicada nestes tratamentos. Novas terapias foram descritas, destacando a associação entre palonosetrona 0,075 mg e dexametasona na dose de 4 mg ou 8 mg, ambos endovenoso no início da cirurgia, confirmando a eficácia de alternativa sugerida neste estudo para esse tratamento, pois palonosetrona combinada com 8 mg de dexametasona alcançou significância para resposta completa ou menor incidência dos sintomas em relação ao uso da mesma sem associações com outros antieméticos (Bala I, et al. 2014; Cho E, et al. 2018). No que diz respeito à palonosetrona, estudos de meta-análise de prevenção de náuseas e vômitos pós-cirurgias mostraram que a palonosetrona 0,075 mg, via endovenosa, foi mais eficaz do que ondansetrona 4 e 8 mg, também endovenosa (Singh PM, et al. 2016; Xiong C, et al. 2015; Li Y, et al. 2015).

Verificamos que a incidência de náuseas e vômitos e o emprego da medicação de resgate são maiores no período entre duas e seis horas do pós-operatório do que em outros intervalos de tempo, justificando a necessidade de complementação de antieméticos para o tratamento neste horário. Porém, nos dois grupos observamos também que, neste mesmo período, estes índices de incidência (36,8% e 43,4%) são maiores que os encontrados no emprego da medicação de resgate (29,2% e 25,5%). Alguns pacientes relataram melhora súbita das náuseas após um episódio único de vômito ou não informaram a equipe hospitalar, alegando náuseas de baixa intensidade. De acordo com a própria fisiopatologia do mecanismo de vômito, os pacientes geralmente relatam ausência de náuseas logo após o ato de vomitar (Andrews, 1992) e

este alívio provavelmente se relaciona com a não necessidade de emprego de medicação de resgate.

A escolha do anti-histamínico dimenidrinato como fármaco de resgate ao persistirem os sintomas de náuseas e vômitos deve-se à baixa incidência de efeitos colaterais deste medicamento, estimada em torno de 5% (Hahn et al., 2008), descartando a possibilidade do uso da metoclopramida, que apresenta elevados índices no surgimento de sintomas extrapiramidais de longa duração, podendo desencadear discinesia tardia ou até irreversível (Koch et al., 2018).

Mesmo sabendo-se que o sevoflurano, quando usado para manutenção da anestesia, aumenta a incidência de náuseas e vômitos durante as duas primeiras horas do período pós-operatório na sala de recuperação pós-anestésica (Apfel et al., 2002b; Wallenborn et al., 2007)), mostrou-se como uma boa escolha de agente anestésico, pois os sintomas, no período de 0 a 2 horas pós-operatório, foram inferiores aos valores encontrados no período de 2 a 6 horas. Este comportamento poderia assemelhar-se ao esperado com o emprego do propofol, por seu efeito antiemético (Song et al., 1998).

Os analgésicos selecionados para uso no período pós-operatório também apresentaram relevância no andamento do estudo, pois os pacientes, de uma maneira geral, não se queixaram de dor no período em que foram avaliados, uma vez que apenas um único caso foi necessária uma nova dose de metadona, 12 horas após a primeira dose, durante todo o período de avaliação deste paciente. Optou-se pelo uso da metadona pois estudos relatam melhora na qualidade da anestesia e da dor pós-operatória após administração via endovenosa nos pacientes submetidos a cirurgias videolaparoscópicas com uso contínuo de remifentanil (Simoni et al., 2009). Descartamos o uso do tramadol como analgésico pós-operatório não apenas pelo seu elevado potencial emético mas também pela interação farmacodinâmica importante existente entre este medicamento e a ondansetrona nos receptores de serotonina 5-HT₃ resultando em uma redução na eficácia do mesmo (Stevens et al., 2015).

Quanto à reversão do bloqueio neuromuscular, optamos por avaliar os pacientes clinicamente ao final da cirurgia e não empregar a neostigmina, devido à observação, em uma metanálise, de altas doses deste medicamento (acima de 2,5 mg)

estarem associadas ao aumento do risco do surgimento de náuseas e vômitos pós-operatórios (Tramer & Fuchs-Buder, 1999). Ainda assim, pode não haver consenso, pois em estudo mais recente verificou-se, por metanálise, que este fármaco não apresentou evidência no aumento do risco de náuseas e vômitos em período algum do pós-operatório (Cheng et al., 2005), podendo, assim, ser considerado uma opção para reversão do bloqueio neuromuscular.

Vários aspectos já foram aqui discutidos no que diz respeito à realização de um estudo de não-inferioridade, como maior praticidade na administração do fármaco e a apresentação de menos efeitos adversos ou que, pelo menos, esses fossem menos intensos. No entanto, uma das vantagens de se empregar um fármaco, definido como não-inferior, seria um custo substancialmente mais baixo de modo que houvesse compensação na margem de não-inferioridade definida. Neste sentido, fizemos uma análise, pois o custo da palonosetrona intravenosa, 0,075 mg, sobrepuja o da ondansetrona intravenosa, 8 mg, em média R\$ 75,00 e R\$ 6,00, respectivamente. Assim, o custo hospitalar dos tratamentos com palonosetrona e ondansetrona, de acordo com nosso estudo, seria R\$ 75,00 e R\$ 18,00, respectivamente (Consulta Remédios, 2020).

Considerando-se um cenário em que o paciente recebesse alta hospitalar após 12 horas o término do procedimento cirúrgico e a fim de manter a cobertura antiemética domiciliar por 24 horas, com a prescrição de ondansetrona, 8 mg, via oral, caso recebesse a profilaxia inicial com ondansetrona em vez de palonosetrona, haveria um custo final em relação aos antieméticos no valor de R\$ 72,00, pois seriam utilizadas duas ampolas de 8 mg no hospital, em 12 horas (R\$ 12,00) e uma ou duas drágeas de ondansetrona, 8 mg, via oral (preço médio da caixa com 10 comprimidos é R\$ 60,00) em sua residência, nas 24 horas subsequentes. Ao realizar profilaxia com a palonosetrona, o custo final seria R\$ 75,00, e o paciente receberia alta hospitalar sem a necessidade de prescrição médica para uso de antieméticos, pois ainda estaria sob a ação do medicamento por 36 horas após a cirurgia. Além disso, devemos levar em consideração as economias que esse paciente rendera ao hospital na redução de gastos com materiais hospitalares, como por exemplo seringas, agulhas e insumos, assim como a diminuição, de uma maneira geral, na hora trabalhada de cada funcionário, podendo

promover uma contenção de gastos ainda maior para a instituição e mais conforto para o paciente.

Há de se considerar, também, a expiração da exclusividade da patente da palonosetrona, que ocorrerá no dia 30 de julho de 2024 (DrugPatentWatch, 2020), o que poderá resultar em redução no seu valor comercial, tornando-o assim, um medicamento mais acessível e um provável candidato a substituir a ondansetrona nos próximos anos em relação a náuseas e vômitos pós-operatórios, pela praticidade de administração (dose única) e efeito, no mínimo, não-inferior.

Uma possível limitação em nosso estudo e que o faz diferir de diversos outros, é a avaliação dicotômica das náuseas, pois há diferentes intensidades desse sintoma, que poderiam ser estudadas de acordo com uma escala numérica ou mesmo qualitativa (leve, moderada e intensa). Porém, optamos por este tipo de investigação entendendo que a náusea é uma sensação subjetiva e por vezes, quando em episódio único no período pós-operatório, de difícil classificação de intensidade.

Outra limitação a ser destacada seria a administração, se necessária, de metadona na dosagem de 0,1mg / kg endovenosa em caso de queixa de dor pós-operatória recorrente, mesmo com a cobertura analgésica prescrita pela equipe médica. Pois, o correto seria mensurar a dor do paciente através de uma escala visual analógica (VAS), estabelecendo um limite numérico para realizar a administração da metadona no período de 24 horas em que ocorreu a avaliação dos sintomas de náuseas e vômitos dos pacientes, uma vez que este fármaco pode promover um aumento na incidência dos sintomas estudados. Contudo, como apenas um paciente apresentou tal necessidade deste medicamento (0,9 % do grupo ondansetrona), acreditamos que este dado não interferiu nos resultados obtidos em nosso estudo.

5 CONCLUSÃO

Concluimos que a palonosetrona apresenta efeito não-inferior à ondansetrona quando utilizada em pacientes de risco para náuseas e vômitos pós-operatórios e submetidos à cirurgia de colecistectomia videolaparoscópica. Assim, a palonosetrona se torna uma boa opção de antiemético para ser empregada na profilaxia de náuseas e vômitos para pacientes com maior risco para estes eventos indesejáveis, quando submetidos a colecistectomia videolaparoscópica, pelo fato de poder ser administrada em uma única dose.

6 REFERÊNCIAS ¹

¹ *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal: sample references [Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2018 [Last Reviewed 2018 Apr 26]; cited 2019 Nov 4]. Available from:http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
National Library of Medicine. List of journals indexed in Index Medicus. Washington (DC): NLM; 2008.

Agarkar S, Chatterjee AS. Comparison of ramosetron with ondansetron for the prevention of post-operative nausea and vomiting in high-risk patients. *Indian J Anaesth.* 2015; 59(4):222-7.

Andrews PL. Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anaesth.* 1992; 69(7 Suppl 1):2S-19S.

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; 109(5):742-53.

Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, et al.; IMPACT Investigators. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2004; 350(24):2441-51.

Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth.* 2002a; 88(5):659-68.

Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology.* 1999; 91(3):693-700.

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

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; 80(7): 779-84.

Baxendale BR, Vater M, Lavery KM. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth. *Anaesthesia.* 1993; 48(11):961-4.

Bestas A, Onal SA, Bayar MK, Yildirim A, Aygen E. Effects of ondansetron and granisetron on postoperative nausea and vomiting in adult patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2007; 68(5):303-12.

Blackwelder WC. "Proving the null hypothesis" in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1982; 3(4):345-53.

Bolton CM, Myles PS, Nolan T, Sterne JA. Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2006; 97(5):593-604.

Candiotti KA, Kovac AL, Melson TI, Clerici G, Joo Gan T; Palonosetron 04-06 Study Group. 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; 107(2):445-51.

Cao X, White PF, Ma H. An update on the management of postoperative nausea and vomiting. *J Anesth*. 2017; 31(4):617-26.

Carlisle JB, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):CD004125.

Carvalho Braga EL, Figueiredo NV, Barrucand L, Cavalcanti IL. Use of palonosetron and ondansetron in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in women 60 years of age or older undergoing laparoscopic cholecystectomy: A randomised double-blind study. *Eur J Anaesthesiol*. 2019; 36(3):241-2.

Chaiyakunapruk N, Kitikannakorn N, Nathisuwan S, Leeprakobboon K, Leelasettagool C. The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194(1):95-9.

Charbit B, Albaladejo P, Funck-Brentano C, Legrand M, Samain E, Marty J. Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. *Anesthesiology*. 2005; 102(6):1094-100.

Cheng CR, Sessler DI, Apfel CC. Does neostigmine administration produce a clinically important increase in postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg*. 2005; 101(5):1349-55.

Cho E, Kim DH, Shin S, Kim SH, Oh YJ, Choi YS. Efficacy of Palonosetron-Dexamethasone Combination Versus Palonosetron Alone for Preventing Nausea and Vomiting Related to Opioid-Based Analgesia: A Prospective, Randomized, Double-blind Trial. *Int J Med Sci*. 2018; 15(10):961-8.

Chun HR, Jeon IS, Park SY, Lee SJ, Kang SH, Kim SI. Efficacy of palonosetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth*. 2014; 112(3):485-90.

Consulta Remédios. Cloridrato de Ondansetrona [Internet]. Curitiba; 2020 [citado 23 Jun 2020]. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/cloridrato-de-ondansetrona/pa>.

Cubeddu LX, Trujillo LM, Talmaciu I, Gonzalez V, Guariguata J, Seijas J, et al. Antiemetic activity of ondansetron in acute gastroenteritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; 11(1):185-91.

Darvall JN, Handscombe M, Leslie K. Chewing gum for the treatment of postoperative nausea and vomiting: a pilot randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2017; 118(1):83-9.

DrugPatentWatch. Profile for Brazil Patent: PI0407121 [Internet]. Washington, DC: DrugPatentWatch; 2020 [citado 23 Jun 2020]. Disponível em: <https://www.drugpatentwatch.com/p/international/index.php?query=BRPI0407121>

Eberhart LH, Morin AM, Wulf H, Geldner G. Patient preferences for immediate postoperative recovery. *Br J Anaesth.* 2002; 89(5):760-1.

Erhan Y, Erhan E, Aydede H, Yumus O, Yentur A. Ondansetron, granisetron, and dexamethasone compared for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy : A randomized placebo-controlled study. *Surg Endosc.* 2008; 22(6):1487-92.

Fortier J, Chung F, Su J. Unanticipated admission after ambulatory surgery--a prospective study. *Can J Anaesth.* 1998; 45(7):612-9.

Frey UH, Scharmann P, Lohlein C, Peters J. P6 acustimulation effectively decreases postoperative nausea and vomiting in high-risk patients. *Br J Anaesth.* 2009; 102(5):620-5.

Fujii Y, Itakura M. Reduction of postoperative nausea, vomiting, and analgesic requirement with dexamethasone for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2010; 24(3):692-6.

Gan TJ, Belani KG, Bergese S, Chung F, Diemunsch P, Habib AS, et al. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg.* 2020; 131(2):411-48.

Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al.; Society for Ambulatory Anesthesia. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2014; 118(1):85-113.

Gan TJ, White PF, Scuderi PE, Watcha MF, Kovac A. FDA "black box" warning regarding use of droperidol for postoperative nausea and vomiting: is it justified? *Anesthesiology.* 2002; 97(1):287.

Gold BS, Kitz DS, Lecky JH, Neuhaus JM. Unanticipated admission to the hospital following ambulatory surgery. *JAMA.* 1989; 262(21):3008-10.

Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, C Peschel, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol*. 2003; 14(10):1570-7.

Hahn A, Sejna I, Stefflova B, Schwarz M, Baumann W. A fixed combination of cinnarizine/dimenhydrinate for the treatment of patients with acute vertigo due to vestibular disorders: a randomized, reference-controlled clinical study. *Clin Drug Investig*. 2008; 28(2):89-99.

Harris AL. Cytotoxic-therapy-induced vomiting is mediated via enkephalin pathways. *Lancet*. 1982; 1(8274):714-6.

Helmy SA. Prophylactic anti-emetic efficacy of ondansetron in laparoscopic cholecystectomy under total intravenous anaesthesia. A randomised, double-blind comparison with droperidol, metoclopramide and placebo. *Anaesthesia*. 1999; 54(3):266-71.

Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Straub L, Gray KJ, Zhu Y, Paterno E, et al. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. *JAMA*. 2018; 320(23):2429-37.

Jarisch R, Weyer D, Ehlert E, Koch CH, Pinkowski E, Jung P, et al. Impact of oral vitamin C on histamine levels and seasickness. *J Vestib Res*. 2014; 24(4):281-8.

Kaki AM, Abd El-Hakeem EE. Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting with ondansetron, metoclopramide, or placebo in total intravenous anesthesia patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Saudi Med J*. 2008; 29(10):1408-13.

Kappen TH, Vergouwe Y, van Wolfswinkel L, Kalkman CJ, Moons KG, van Klei WA. Impact of adding therapeutic recommendations to risk assessments from a prediction model for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 2015; 114(2):252-60.

Kenny GN. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1994; 49 Suppl:6-10.

Kim HJ, Lee HC, Jung YS, Lee J, Min JJ, Hong DM, et al. Effect of palonosetron on the QTc interval in patients undergoing sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2014; 112(3):460-8.

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; 64(6):517-23.

Kim YH, Kim KS, Lee HJ, Shim JC, Yoon SW. The efficacy of several neuromuscular monitoring modes at the P6 acupuncture point in preventing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2011; 112(4):819-23.

Koch A, Cascorbi I, Westhofen M, Dafotakis M, Klapa S, Kuntz-Buschbeck JP. The Neurophysiology and Treatment of Motion Sickness. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115(41):687-96.

Laha B, Hazra A, Mallick S. Evaluation of antiemetic effect of intravenous palonosetron versus intravenous ondansetron in laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol*. 2013; 45(1):24-9.

Leksowski K, Peryga P, Szyca R. Ondansetron, metoclopramid, dexamethason, and their combinations compared for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study. *Surg Endosc*. 2006; 20(6):878-82.

Lesaffre E. Superiority, equivalence, and non-inferiority trials. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008; 66(2):150-4.

Li Y, Wei X, Zhang S, Zhou L, Zhang J. A Meta-Analysis of Palonosetron for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting in Adults. *J PPerianesth Nurs*. 2015; 30(5):398-405.

Liberman MA, Howe S, Lane M. Ondansetron versus placebo for prophylaxis of nausea and vomiting in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg*. 2000; 179(1):60-2.

Liu Q, Zhou C, Bao Z, Zhu Y. Effects of palonosetron and ondansetron on preventing nausea and vomiting after laparoscopic surgery. *J Int Med Res*. 2018; 46(1):411-20.

Malik M, Camm AJ. Evaluation of drug-induced QT interval prolongation: implications for drug approval and labelling. *Drug Saf*. 2001; 24(5):323-51.

Mondick JT, Johnson BM, Haberer LJ, Sale ME, Adamson PC, Cote CJ, et al. Population pharmacokinetics of intravenous ondansetron in oncology and surgical patients aged 1-48 months. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66(1):77-86.

Moon HY, Baek CW, Choi GJ, Shin HY, Kang H, Jung YH, et al. Palonosetron and aprepitant for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients indicated for laparoscopic gynaecologic surgery: a double-blind randomised trial. *BMC Anesthesiol*. 2014; 14:68.

Paech MJ, Pavy TJ, Evans SF. Single-dose prophylaxis for postoperative nausea and vomiting after major abdominal surgery: ondansetron versus droperidol. *Anaesth Intensive Care*. 1995; 23(5):548-54.

Paventi S, Santevecchi A, Ranieri R. Efficacy of a single-dose ondansetron for preventing post-operative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy with sevoflurane and remifentanil infusion anaesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2001; 5(2):59-63.

Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJ, Altman DG; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA*. 2012; 308(24):2594-604.

Pinto VF. Non-inferiority versus equivalence clinical trials in assessing biological products. *Sao Paulo Med J*. 2011; 129(3):183-4.

Rich WM, Abdulhayoglu G, DiSaia PJ. Methylprednisolone as an antiemetic during cancer chemotherapy--a pilot study. *Gynecol Oncol*. 1980; 9(2):193-8.

Roila F, Del Favero A. Ondansetron clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 29(2):95-109.

Russell D, Kenny GN. 5-HT₃ antagonists in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 1992; 69(7 Suppl 1):63S-68S.

Ryu J, So YM, Hwang J, Do SH. Ramosetron versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2010; 24(4):812-7.

Schumi J, Wittes JT. Through the looking glass: understanding non-inferiority. *Trials*. 2011; 12:106.

Scuderi PE, Conlay LA. Postoperative nausea and vomiting and outcome. *Int Anesthesiol Clin*. 2003; 41(4):165-74.

Sealed Envelope Ltd. 2012. Power calculator for binary outcome non-inferiority trial. [Online] Available from: <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-noninferior/> [citado 23 Jun 2020].

Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID, Tisdale JE. Torsades de Pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol*. 1998; 81(2):238-40.

Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AM, Abreu MP, Cangiani LH, Zemi G. [Efficacy of intraoperative methadone and clonidine in pain control in the immediate postoperative period after the use of remifentanyl]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2009; 59(4):421-30.

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; 34:459-82.

Song, D, CW Whitten, PF White, SY Yu and E Zarate. Antiemetic activity of propofol after sevoflurane and desflurane anesthesia for outpatient laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology* 1998; 89(4):838-843.

Stevens AJ, Woodman RJ, Owen H. The effect of ondansetron on the efficacy of postoperative tramadol: a systematic review and meta-analysis of a drug interaction. *Anaesthesia.* 2015; 70(2):209-18.

Subramaniam B, Madan R, Sadhasivam S, Sennaraj B, Tamilselvan P, Rajeshwari S, et al. Dexamethasone is a cost-effective alternative to ondansetron in preventing PONV after paediatric strabismus repair. *Br J Anaesth.* 2001; 86(1):84-9.

Tramer MR, Fuchs-Buder T. Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. *Br J Anaesth.* 1999; 82(3):379-86.

Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology.* 1997; 87(6):1277-89.

Wallenborn J, Rudolph C, Gelbrich G, Goerlich TM, Helm J, Olthoff D. The impact of isoflurane, desflurane, or sevoflurane on the frequency and severity of postoperative nausea and vomiting after lumbar disc surgery. *J Clin Anesth.* 2007; 19(3):180-5.

Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology.* 1992; 77(1):162-84.

Wong EH, Clark R, Leung E, Loury D, Bonhaus DW, Jakeman L, et al. The interaction of RS 25259-197, a potent and selective antagonist, with 5-HT₃ receptors, in vitro. *Br J Pharmacol.* 1995; 114(4):851-9.

Yang LP, Scott LJ. Palonosetron: in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs.* 2009; 69(16):2257-78.

Yazbeck-Karam VG, Siddik-Sayyid SM, Barakat HB, Korjian S, Aouad MT. Haloperidol Versus Ondansetron for Treatment of Established Nausea and Vomiting Following General Anesthesia: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg.* 2017; 124(2):438-44.

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; 62(12):1268-78.

Zambelli-Weiner A, Via C, Yuen M, Weiner DJ, Kirby RS. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. *Reprod Toxicol.* 2019; 83:14-20.

APÊNDICE

APÊNDICE 1**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12-CNS-MS)

O sr.(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa chamada “**Palonosetrona versus Ondansetrona para Profilaxia de Náuseas e Vômitos Pós-Operatórios em Colectomias Videolaparoscópicas. Estudo Controlado Randomizado de Não-Inferioridade**”, que pretende estudar a hipótese de que a palonosetrona não é inferior a ondansetrona, na redução da incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em colecistectomia videolaparoscópica.

O sr.(a). foi selecionado(a) a participar dessa pesquisa para compor uma lista de pacientes que será medicada pela ondansetrona (grupo controle) ou pela palonosetrona, dependendo do sorteio a ser realizado minutos antes da cirurgia.

A pesquisa consta de utilizar dois medicamentos semelhantes para a prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios após cirurgias de colecistectomias videolaparoscópicas. Estes medicamentos serão aplicados no início da cirurgia de forma endovenosa e depois comparados entre si com relação a sua eficácia. O procedimento tem por finalidade reduzir a incidência de náuseas e vômitos nos pacientes selecionados para a pesquisa. No período pós-operatório os pacientes serão avaliados quanto a presença ou não de náuseas nas 2, 6, 12 e 24 horas após o término da cirurgia por um anesthesiologista.

O conhecimento dessas características permite melhoras na prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios, assim como melhoras na posologia e administração dos fármacos usados.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir no andamento da pesquisa quanto menos nos cuidados médicos que necessitar no pós-operatório. Você poderá retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo do seu nome, mídias videolaparoscópicas e resultados em relação aos dados relatados nesta pesquisa.

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608 / 1609.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome: _____ Assinatura: _____

Data: ____/____/____

Orientador: Professor Adjunto Paulo do Nascimento Junior Distrito de Rubião Jr, s/n - Botucatu/SP - CEP18.618-970 E-mail: pnasc@fmb.unesp.br Telefone: 14 3880-1410; 14 3811-6222

Pesquisador: Francisco José Chiaradia Davolos, Rua América, 615 ap51, Centro, Araras/SP CEP13600-100 Fone: (19)3542-0076 E-mail: fdavolos@gmail.com

APÊNDICE 2

FICHA DE COLETA DOS DADOS DOS PACIENTES**ESTUDADOS**

GRUPO: _____

Nome

Paciente: _____ N° _____

Peso: _____ KG Altura: _____ cm Idade: _____ anos Sexo: ()M ()F

Fumante: ()sim ()não História Prévia: ()vômitos ()ausente

<u>MEDICAÇÃO</u>	<u>HORÁRIO</u>	<u>MÉDICO</u>
SERINGA 1		
SERINGA 2		
SERINGA 3		

INTRAOPERATÓRIO:

ANESTESIOLOGISTA: _____

Anestesia: Início: _____ h Término: _____ h Tempo Total: _____ min

Cirurgia: Início: _____ h Término: _____ h Tempo Total: _____ min

Pneumoperitônio: Tempo Total: _____ min

PÓS-OPERATÓRIO:

<u>PÓS EXTUBAÇÃO</u>	<u>HORÁRIO</u>	<u>PRESENÇA DE NÁUSEAS E VÔMITOS</u>
2H		()náuseas ()vômitos ()ausentes
6H		()náuseas ()vômitos ()ausentes
12H		()náuseas ()vômitos ()ausentes
24H		()náuseas ()vômitos ()ausentes

MEDICAÇÃO DE RESGATE:

(DRAMIN B6 DL + SF 0,9% 100ml correr em 15min de 6/6 horas se necessário)

<u>HORÁRIO DO SINTOMA</u>	<u>HORÁRIO DA MEDICAÇÃO</u>	<u>ENFERMAGEM/MÉDICO</u>

Complicações: _____

Observações: _____

APÊNDICE 3 – Planilhas dos dados brutos dos pacientes estudados de ambos os grupos

Idade (anos)	Caso	Palonosetrona	Caso	Ondansetrona
1	1	47	3	60
2	2	33	6	34
3	4	27	7	61
4	5	26	8	59
5	9	61	12	25
6	10	43	14	27
7	11	65	15	58
8	13	50	17	34
9	16	37	18	27
10	20	40	19	64
11	21	51	22	25
12	23	34	24	28
13	26	24	25	42
14	27	37	29	64
15	28	27	30	36
16	32	57	31	41
17	34	62	33	60
18	36	27	35	51
19	37	55	38	42
20	39	37	40	47
21	43	57	41	53
22	44	24	42	61
23	45	32	47	62
24	46	57	48	29
25	49	65	50	69
26	51	38	52	55
27	53	59	54	49
28	56	61	55	61
29	58	48	57	55
30	60	20	59	47
31	61	61	63	64
32	62	63	64	62
33	65	40	66	30
34	68	30	67	31
35	71	35	69	24
36	72	60	70	38
37	74	40	73	27
38	75	46	76	27
39	77	33	79	62
40	78	60	80	65
41	81	58	83	49
42	82	30	84	38
43	86	37	85	36
44	87	40	88	51
45	92	47	89	31
46	93	29	90	52
47	94	64	91	45
48	96	49	95	63
49	98	36	97	64
50	99	43	101	62
51	100	30	102	58
52	104	43	103	61
53	107	34	105	64
54	109	64	106	46
55	110	34	108	36
56	111	58	112	35
57	114	34	113	34
58	116	62	115	60
59	117	38	119	31
60	118	45	120	43
61	121	62	122	48
62	126	55	123	33
63	127	51	124	34
64	128	45	125	62
65	129	60	131	56
66	130	55	133	64
67	132	62	135	65
68	134	25	136	60
69	137	31	141	52
70	138	26	142	57
71	139	54	143	55
72	140	46	144	65
73	149	56	145	56
74	150	25	146	36
75	151	47	147	54
76	152	64	148	55
77	153	39	154	18
78	155	58	157	65
79	156	36	159	55
80	158	17	160	31
81	162	64	161	34
82	163	60	165	51
83	164	65	166	37
84	168	23	167	37
85	169	32	170	53
86	171	57	173	65
87	172	53	174	64
88	175	44	176	60
89	177	57	179	37
90	178	35	180	45
91	181	60	182	45
92	184	40	183	26
93	185	39	187	42
94	186	50	188	48
95	190	40	189	47
96	191	42	192	63
97	194	64	193	45
98	195	40	196	26
99	197	56	199	17
100	198	49	200	33
101	201	56	203	51
102	202	41	204	50
103	206	63	205	64
104	208	56	207	30
105	209	49	210	62
106	212	27	211	24

Sexo (1 = masculino; 2 = feminino)	Caso	Palonosetrona	Caso	Ondansetrona
1	1	1	3	2
2	2	2	6	2
3	4	2	7	2
4	5	2	8	2
5	9	1	12	1
6	10	2	14	2
7	11	2	15	2
8	13	2	17	2
9	16	2	18	2
10	20	1	19	2
11	21	1	22	2
12	23	2	24	2
13	26	2	25	2
14	27	2	29	1
15	28	1	30	2
16	32	1	31	2
17	34	2	33	2
18	36	1	35	2
19	37	2	38	2
20	39	2	40	2
21	43	2	41	2
22	44	2	42	2
23	45	2	47	2
24	46	2	48	2
25	49	1	50	1
26	51	2	52	2
27	53	2	54	2
28	56	1	55	2
29	58	2	57	2
30	60	2	59	2
31	61	1	63	2
32	62	2	64	1
33	65	2	66	1
34	68	2	67	2
35	71	2	69	2
36	72	2	70	2
37	74	2	73	2
38	75	2	76	2
39	77	2	79	2
40	78	2	80	2
41	81	1	83	1
42	82	2	84	2
43	86	2	85	2
44	87	1	88	2
45	92	2	89	2
46	93	2	90	2
47	94	2	91	1
48	96	2	95	1
49	98	1	97	2
50	99	2	101	2
51	100	2	102	2
52	104	1	103	2
53	107	2	105	2
54	109	2	106	2
55	110	1	108	2
56	111	2	112	1
57	114	1	113	2
58	116	2	115	1
59	117	2	119	2
60	118	1	120	2
61	121	1	122	1
62	126	2	123	2
63	127	2	124	2
64	128	2	125	2
65	129	2	131	2
66	130	2	133	2
67	132	2	135	2
68	134	1	136	1
69	137	1	141	2
70	138	2	142	1
71	139	2	143	2
72	140	1	144	2
73	149	2	145	2
74	150	1	146	2
75	151	1	147	2
76	152	2	148	1
77	153	2	154	2
78	155	2	157	2
79	156	1	159	2
80	158	2	160	2
81	162	2	161	1
82	163	2	165	2
83	164	1	166	2
84	168	2	167	2
85	169	2	170	2
86	171	2	173	2
87	172	2	174	2
88	175	2	176	1
89	177	2	179	2
90	178	2	180	2
91	181	2	182	2
92	184	2	183	2
93	185	1	187	2
94	186	1	188	2
95	190	2	189	2
96	191	2	192	1
97	194	2	193	2
98	195	2	196	2
99	197	2	199	2
100	198	2	200	2
101	201	2	203	2
102	202	1	204	1
103	206	2	205	1
104	208	1	207	2
105	209	1	210	2
106	212	2	211	2

Peso (kg)	Caso	Palonosetrona	Caso	Ondansetrona
1	1	80	3	66
2	2	72	6	116
3	4	70	7	120
4	5	58	8	83
5	9	56	12	86
6	10	90	14	113
7	11	55	15	72
8	13	78	17	86
9	16	60	18	65
10	20	78	19	50
11	21	59	22	82
12	23	57	24	78
13	26	104	25	72
14	27	70	29	85
15	28	65	30	92
16	32	62	31	62
17	34	81	33	65
18	36	98	35	59
19	37	60	38	60
20	39	87	40	97
21	43	55	41	68
22	44	55	42	76
23	45	118	47	50
24	46	60	48	92
25	49	65	50	64
26	51	81	52	66
27	53	72	54	73
28	56	70	55	62
29	58	56	57	69
30	60	91	59	78
31	61	97	63	56
32	62	60	64	90
33	65	75	66	75
34	68	110	67	50
35	71	90	69	66
36	72	58	70	76
37	74	65	73	72
38	75	67	76	83
39	77	68	79	65
40	78	68	80	50
41	81	94	83	75
42	82	78	84	81
43	86	78	85	97
44	87	108	88	70
45	92	95	89	58
46	93	60	90	86
47	94	60	91	99
48	96	78	95	80
49	98	80	97	55
50	99	71	101	47
51	100	70	102	58
52	104	76	103	58
53	107	99	105	82
54	109	46	106	75
55	110	134	108	65
56	111	69	112	81
57	114	170	113	69
58	116	79	115	91
59	117	50	119	85
60	118	105	120	70
61	121	90	122	75
62	126	95	123	79
63	127	100	124	84
64	128	115	125	56
65	129	56	131	78
66	130	84	133	64
67	132	66	135	57
68	134	65	136	103
69	137	80	141	79
70	138	70	142	112
71	139	67	143	85
72	140	92	144	83
73	149	79	145	92
74	150	57	146	115
75	151	70	147	67
76	152	60	148	85
77	153	62	154	70
78	155	65	157	50
79	156	72	159	54
80	158	65	160	111
81	162	63	161	94
82	163	57	165	65
83	164	75	166	70
84	168	60	167	60
85	169	55	170	105
86	171	70	173	68
87	172	67	174	46
88	175	106	176	86
89	177	53	179	65
90	178	73	180	94
91	181	95	182	77
92	184	58	183	82
93	185	74	187	67
94	186	60	188	77
95	190	80	189	89
96	191	73	192	60
97	194	65	193	65
98	195	80	196	107
99	197	95	199	45
100	198	88	200	73
101	201	69	203	76
102	202	90	204	86
103	206	75	205	75
104	208	90	207	57
105	209	72	210	65
106	212	72	211	96

Altura (cm)	Caso	Palonosetrona	Caso	Ondansetrona
1	1	175	3	153
2	2	163	6	168
3	4	159	7	161
4	5	160	8	165
5	9	170	12	170
6	10	155	14	160
7	11	155	15	165
8	13	161	17	171
9	16	168	18	169
10	20	173	19	166
11	21	165	22	160
12	23	163	24	165
13	26	171	25	165
14	27	165	29	175
15	28	175	30	163
16	32	155	31	156
17	34	160	33	150
18	36	176	35	156
19	37	160	38	160
20	39	163	40	161
21	43	162	41	155
22	44	162	42	156
23	45	176	47	150
24	46	162	48	172
25	49	166	50	167
26	51	168	52	159
27	53	150	54	160
28	56	162	55	162
29	58	160	57	150
30	60	166	59	169
31	61	188	63	156
32	62	157	64	185
33	65	160	66	171
34	68	169	67	150
35	71	170	69	163
36	72	165	70	170
37	74	175	73	172
38	75	160	76	169
39	77	158	79	172
40	78	160	80	151
41	81	178	83	165
42	82	165	84	153
43	86	166	85	161
44	87	183	88	174
45	92	163	89	168
46	93	163	90	170
47	94	165	91	181
48	96	159	95	190
49	98	180	97	150
50	99	175	101	148
51	100	167	102	150
52	104	165	103	161
53	107	165	105	173
54	109	154	106	150
55	110	192	108	167
56	111	153	112	176
57	114	192	113	163
58	116	155	115	175
59	117	165	119	160
60	118	195	120	180
61	121	182	122	180
62	126	167	123	156
63	127	167	124	175
64	128	170	125	150
65	129	156	131	155
66	130	156	133	152
67	132	141	135	160
68	134	171	136	188
69	137	170	141	166
70	138	160	142	180
71	139	170	143	167
72	140	170	144	158
73	149	165	145	162
74	150	178	146	173
75	151	176	147	153
76	152	158	148	173
77	153	170	154	168
78	155	162	157	155
79	156	175	159	158
80	158	158	160	164
81	162	150	161	180
82	163	150	165	151
83	164	165	166	167
84	168	173	167	163
85	169	165	170	167
86	171	155	173	162
87	172	165	174	153
88	175	161	176	182
89	177	160	179	155
90	178	153	180	156
91	181	165	182	159
92	184	155	183	167
93	185	170	187	166
94	186	162	188	172
95	190	167	189	163
96	191	164	192	165
97	194	160	193	166
98	195	175	196	158
99	197	162	199	150
100	198	160	200	163
101	201	167	203	150
102	202	180	204	170
103	206	168	205	160
104	208	178	207	162
105	209	170	210	160
106	212	163	211	158

Fumante 0=Não 1=Sim	Caso	Palonosetrona	Caso	Ondansetrona
1	1	1	3	0
2	2	0	6	0
3	4	0	7	0
4	5	0	8	0
5	9	0	12	0
6	10	0	14	0
7	11	0	15	0
8	13	1	17	0
9	16	0	18	0
10	20	0	19	0
11	21	0	22	0
12	23	0	24	1
13	26	0	25	0
14	27	0	29	0
15	28	0	30	0
16	32	0	31	1
17	34	0	33	1
18	36	0	35	0
19	37	0	38	0
20	39	0	40	1
21	43	0	41	1
22	44	1	42	0
23	45	0	47	0
24	46	0	48	0
25	49	0	50	0
26	51	0	52	0
27	53	1	54	0
28	56	1	55	0
29	58	1	57	0
30	60	0	59	0
31	61	0	63	0
32	62	0	64	0
33	65	0	66	0
34	68	0	67	0
35	71	0	69	0
36	72	0	70	0
37	74	0	73	0
38	75	0	76	0
39	77	0	79	0
40	78	0	80	0
41	81	1	83	0
42	82	0	84	0
43	86	1	85	0
44	87	0	88	0
45	92	0	89	0
46	93	0	90	0
47	94	0	91	0
48	96	0	95	0
49	98	0	97	0
50	99	0	101	0
51	100	0	102	0
52	104	0	103	0
53	107	1	105	0
54	109	0	106	0
55	110	0	108	0
56	111	0	112	0
57	114	0	113	0
58	116	0	115	0
59	117	0	119	0
60	118	0	120	0
61	121	0	122	1
62	126	1	123	0
63	127	0	124	0
64	128	0	125	0
65	129	0	131	0
66	130	0	133	0
67	132	0	135	1
68	134	0	136	0
69	137	0	141	0
70	138	0	142	0
71	139	0	143	0
72	140	0	144	0
73	149	0	145	0
74	150	0	146	1
75	151	0	147	0
76	152	0	148	0
77	153	0	154	0
78	155	0	157	0
79	156	0	159	0
80	158	0	160	0
81	162	0	161	0
82	163	0	165	0
83	164	0	166	0
84	168	0	167	0
85	169	0	170	0
86	171	0	173	0
87	172	0	174	0
88	175	0	176	1
89	177	0	179	0
90	178	0	180	0
91	181	0	182	0
92	184	0	183	0
93	185	0	187	0
94	186	0	188	0
95	190	0	189	0
96	191	0	192	0
97	194	0	193	0
98	195	0	196	0
99	197	0	199	0
100	198	0	200	0
101	201	0	203	0
102	202	0	204	0
103	206	0	205	0
104	208	1	207	0
105	209	0	210	1
106	212	0	211	0

História Prévia NVPO 0=Não 1=Sim	Caso	Palonosetrona	Caso	Ondansetrona
	1	0	3	0
	2	1	6	0
	3	1	7	1
	4	1	8	0
	5	0	12	0
	6	0	14	0
	7	0	15	1
	8	1	17	0
	9	0	18	0
	10	0	19	0
	11	0	22	0
	12	0	24	0
	13	0	25	0
	14	0	29	0
	15	0	30	1
	16	0	31	1
	17	1	33	0
	18	0	35	0
	19	1	38	0
	20	1	40	0
	21	0	41	0
	22	0	42	0
	23	0	47	0
	24	0	48	1
	25	0	50	0
	26	0	52	0
	27	0	54	0
	28	0	55	0
	29	0	57	0
	30	1	59	1
	31	0	63	1
	32	0	64	0
	33	0	66	0
	34	0	67	0
	35	0	69	0
	36	0	70	0
	37	0	73	0
	38	0	76	0
	39	1	79	0
	40	1	80	0
	41	0	83	0
	42	0	84	0
	43	0	85	0
	44	0	88	0
	45	1	89	0
	46	0	90	0
	47	0	91	0
	48	0	95	0
	49	0	97	0
	50	0	101	0
	51	0	102	1
	52	0	103	0
	53	0	105	0
	54	0	106	0
	55	0	108	0
	56	0	112	0
	57	0	113	0
	58	0	115	0
	59	0	119	0
	60	0	120	0
	61	0	122	0
	62	0	123	0
	63	0	124	0
	64	0	125	0
	65	0	131	0
	66	0	133	0
	67	0	135	0
	68	0	136	0
	69	0	141	0
	70	0	142	0
	71	0	143	0
	72	0	144	0
	73	0	145	0
	74	0	146	0
	75	0	147	0
	76	0	148	0
	77	0	154	0
	78	0	157	0
	79	0	159	1
	80	0	160	0
	81	1	161	0
	82	0	165	1
	83	0	166	0
	84	0	167	0
	85	0	170	1
	86	1	173	0
	87	0	174	0
	88	0	176	0
	89	1	179	0
	90	0	180	0
	91	1	182	0
	92	0	183	0
	93	0	187	0
	94	0	188	1
	95	0	189	0
	96	0	192	0
	97	0	193	0
	98	0	196	0
	99	0	199	0
	100	1	200	0
	101	0	203	0
	102	0	204	0
	103	0	205	0
	104	0	207	0
	105	0	210	1
	106	0	211	0

Tempo Anestesia (min)	Caso	Palonosetrona	Caso	Ondansetrona
1	1	75	3	65
2	2	75	6	105
3	4	60	7	115
4	5	60	8	90
5	9	90	12	80
6	10	90	14	135
7	11	160	15	120
8	13	120	17	75
9	16	75	18	80
10	20	120	19	90
11	21	70	22	75
12	23	75	24	90
13	26	90	25	70
14	27	90	29	60
15	28	70	30	60
16	32	70	31	70
17	34	90	33	105
18	36	165	35	105
19	37	70	38	80
20	39	90	40	135
21	43	85	41	80
22	44	100	42	65
23	45	135	47	110
24	46	90	48	65
25	49	75	50	75
26	51	90	52	60
27	53	90	54	75
28	56	160	55	100
29	58	70	57	160
30	60	105	59	65
31	61	100	63	80
32	62	120	64	145
33	65	75	66	75
34	68	95	67	60
35	71	75	69	90
36	72	75	70	75
37	74	60	73	80
38	75	105	76	105
39	77	75	79	60
40	78	75	80	85
41	81	60	83	75
42	82	60	84	70
43	86	90	85	90
44	87	75	88	120
45	92	90	89	75
46	93	90	90	135
47	94	65	91	80
48	96	90	95	95
49	98	60	97	90
50	99	75	101	60
51	100	75	102	120
52	104	65	103	110
53	107	85	105	90
54	109	90	106	85
55	110	90	108	80
56	111	55	112	60
57	114	90	113	75
58	116	120	115	180
59	117	85	119	90
60	118	130	120	70
61	121	75	122	75
62	126	75	123	90
63	127	65	124	60
64	128	95	125	60
65	129	75	131	95
66	130	95	133	80
67	132	85	135	95
68	134	140	136	90
69	137	100	141	90
70	138	110	142	170
71	139	115	143	105
72	140	160	144	90
73	149	65	145	70
74	150	75	146	155
75	151	95	147	90
76	152	55	148	90
77	153	75	154	75
78	155	105	157	75
79	156	70	159	65
80	158	90	160	75
81	162	95	161	90
82	163	105	165	70
83	164	80	166	60
84	168	60	167	85
85	169	100	170	70
86	171	80	173	90
87	172	105	174	60
88	175	120	176	90
89	177	70	179	85
90	178	65	180	80
91	181	75	182	135
92	184	90	183	110
93	185	120	187	90
94	186	85	188	150
95	190	90	189	75
96	191	80	192	50
97	194	60	193	105
98	195	60	196	75
99	197	75	199	70
100	198	65	200	85
101	201	80	203	80
102	202	135	204	120
103	206	100	205	120
104	208	90	207	60
105	209	120	210	70
106	212	75	211	80

Tempo Cirurgia (min)	Caso	Palonosetrona	Caso	Ondansetrona
1	1	45	3	40
2	2	45	6	75
3	4	40	7	80
4	5	35	8	40
5	9	60	12	60
6	10	60	14	80
7	11	140	15	95
8	13	90	17	45
9	16	45	18	50
10	20	75	19	60
11	21	45	22	60
12	23	45	24	50
13	26	65	25	55
14	27	55	29	50
15	28	55	30	40
16	32	55	31	50
17	34	60	33	70
18	36	135	35	60
19	37	45	38	60
20	39	65	40	100
21	43	65	41	50
22	44	80	42	50
23	45	90	47	80
24	46	75	48	45
25	49	60	50	60
26	51	45	52	40
27	53	45	54	45
28	56	135	55	60
29	58	50	57	120
30	60	70	59	25
31	61	80	63	55
32	62	90	64	115
33	65	45	66	55
34	68	60	67	40
35	71	60	69	50
36	72	45	70	45
37	74	35	73	50
38	75	70	76	65
39	77	45	79	45
40	78	45	80	60
41	81	50	83	45
42	82	35	84	30
43	86	60	85	65
44	87	40	88	100
45	92	60	89	60
46	93	65	90	110
47	94	40	91	50
48	96	35	95	65
49	98	35	97	65
50	99	50	101	45
51	100	50	102	60
52	104	45	103	60
53	107	55	105	65
54	109	95	106	60
55	110	60	108	60
56	111	30	112	35
57	114	65	113	40
58	116	65	115	120
59	117	60	119	70
60	118	40	120	50
61	121	60	122	55
62	126	55	123	70
63	127	55	124	35
64	128	65	125	40
65	129	50	131	70
66	130	45	133	55
67	132	60	135	65
68	134	115	136	70
69	137	80	141	50
70	138	90	142	100
71	139	90	143	70
72	140	120	144	60
73	149	45	145	45
74	150	50	146	120
75	151	50	147	60
76	152	30	148	50
77	153	45	154	50
78	155	85	157	60
79	156	30	159	45
80	158	60	160	70
81	162	70	161	60
82	163	80	165	40
83	164	50	166	35
84	168	40	167	60
85	169	80	170	45
86	171	45	173	60
87	172	55	174	40
88	175	80	176	60
89	177	50	179	50
90	178	35	180	50
91	181	45	182	60
92	184	60	183	65
93	185	60	187	65
94	186	60	188	90
95	190	65	189	40
96	191	50	192	30
97	194	45	193	90
98	195	50	196	55
99	197	45	199	50
100	198	30	200	65
101	201	50	203	40
102	202	90	204	90
103	206	65	205	105
104	208	55	207	40
105	209	90	210	50
106	212	50	211	55

Tempo Pneumoperitôneo (min)	Caso	Palonosetrona	Caso	Ondansetrona
1	1	70	3	35
2	2	45	6	70
3	4	40	7	70
4	5	30	8	35
5	9	55	12	50
6	10	50	14	60
7	11	120	15	90
8	13	75	17	40
9	16	30	18	40
10	20	70	19	50
11	21	40	22	50
12	23	37	24	45
13	26	60	25	47
14	27	50	29	40
15	28	50	30	30
16	32	45	31	40
17	34	60	33	55
18	36	120	35	60
19	37	37	38	45
20	39	60	40	90
21	43	50	41	40
22	44	70	42	40
23	45	90	47	60
24	46	55	48	40
25	49	50	50	55
26	51	40	52	35
27	53	40	54	40
28	56	130	55	50
29	58	42	57	100
30	60	60	59	25
31	61	70	63	45
32	62	85	64	100
33	65	40	66	50
34	68	55	67	30
35	71	50	69	40
36	72	40	70	40
37	74	30	73	45
38	75	80	76	60
39	77	40	79	40
40	78	40	80	45
41	81	45	83	40
42	82	30	84	25
43	86	50	85	60
44	87	75	88	85
45	92	50	89	50
46	93	55	90	100
47	94	30	91	45
48	96	30	95	50
49	98	30	97	55
50	99	45	101	40
51	100	40	102	50
52	104	35	103	50
53	107	50	105	60
54	109	45	106	50
55	110	50	108	50
56	111	25	112	30
57	114	60	113	30
58	116	60	115	100
59	117	50	119	45
60	118	35	120	45
61	121	50	122	50
62	126	50	123	55
63	127	50	124	30
64	128	45	125	35
65	129	35	131	65
66	130	40	133	40
67	132	50	135	55
68	134	100	136	60
69	137	70	141	40
70	138	70	142	90
71	139	80	143	50
72	140	90	144	50
73	149	35	145	40
74	150	35	146	110
75	151	33	147	55
76	152	25	148	45
77	153	40	154	40
78	155	75	157	50
79	156	20	159	35
80	158	50	160	60
81	162	60	161	50
82	163	60	165	40
83	164	40	166	30
84	168	35	167	50
85	169	70	170	40
86	171	40	173	50
87	172	50	174	35
88	175	60	176	50
89	177	40	179	40
90	178	30	180	40
91	181	35	182	50
92	184	45	183	60
93	185	55	187	60
94	186	50	188	80
95	190	60	189	35
96	191	40	192	25
97	194	35	193	80
98	195	40	196	45
99	197	40	199	45
100	198	28	200	45
101	201	45	203	25
102	202	75	204	80
103	206	55	205	90
104	208	50	207	30
105	209	80	210	45
106	212	45	211	50

0-2h NVPO 0=Ausente 1=Náuseas 2=Vômitos	Caso	Palonosetrona	Caso	Ondansetrona
	1	0	3	0
	2	0	6	2
	3	4	7	0
	4	5	8	0
	5	9	12	0
	6	10	14	0
	7	11	15	0
	8	13	17	0
	9	16	18	0
	10	20	19	0
	11	21	22	0
	12	23	24	0
	13	26	25	0
	14	27	29	0
	15	28	30	0
	16	32	31	0
	17	34	33	1
	18	36	35	0
	19	37	38	0
	20	39	40	0
	21	43	41	2
	22	44	42	2
	23	45	47	0
	24	46	48	1
	25	49	50	0
	26	51	52	2
	27	53	54	0
	28	56	55	0
	29	58	57	0
	30	60	59	0
	31	61	63	0
	32	62	64	1
	33	65	66	0
	34	68	67	0
	35	71	69	0
	36	72	70	1
	37	74	73	0
	38	75	76	0
	39	77	79	0
	40	78	80	0
	41	81	83	0
	42	82	84	0
	43	86	85	1
	44	87	88	0
	45	92	89	1
	46	93	90	2
	47	94	91	1
	48	96	95	0
	49	98	97	1
	50	99	101	0
	51	100	102	0
	52	104	103	1
	53	107	105	2
	54	109	106	0
	55	110	108	0
	56	111	112	0
	57	114	113	0
	58	116	115	0
	59	117	119	0
	60	118	120	0
	61	121	122	0
	62	126	123	1
	63	127	124	0
	64	128	125	0
	65	129	131	0
	66	130	133	0
	67	132	135	0
	68	134	136	0
	69	137	141	0
	70	138	142	0
	71	139	143	0
	72	140	144	0
	73	149	145	2
	74	150	146	0
	75	151	147	2
	76	152	148	0
	77	153	154	0
	78	155	157	0
	79	156	159	1
	80	158	160	0
	81	162	161	0
	82	163	165	1
	83	164	166	0
	84	168	167	0
	85	169	170	1
	86	171	173	0
	87	172	174	0
	88	175	176	0
	89	177	179	0
	90	178	180	0
	91	181	182	0
	92	184	183	0
	93	185	187	0
	94	186	188	1
	95	190	189	0
	96	191	192	0
	97	194	193	0
	98	195	196	0
	99	197	199	0
	100	198	200	0
	101	201	203	0
	102	202	204	0
	103	206	205	0
	104	208	207	0
	105	209	210	0
	106	212	211	0

2-6h NVPO 0=Ausente 1=Náuseas 2=Vômitos	Caso	Palonosetrona	Caso	Ondansetrona
	1	0	3	2
	2	0	6	0
	3	1	7	1
	4	1	8	0
	5	0	12	0
	6	2	14	0
	7	2	15	0
	8	0	17	2
	9	2	18	0
	10	2	19	2
	11	0	22	0
	12	2	24	0
	13	1	25	1
	14	1	29	1
	15	0	30	1
	16	0	31	0
	17	2	33	2
	18	0	35	2
	19	0	38	0
	20	2	40	0
	21	0	41	0
	22	0	42	0
	23	0	47	0
	24	0	48	2
	25	0	50	1
	26	2	52	1
	27	1	54	0
	28	0	55	1
	29	1	57	1
	30	0	59	0
	31	0	63	0
	32	0	64	1
	33	2	66	0
	34	0	67	0
	35	0	69	2
	36	2	70	2
	37	0	73	0
	38	0	76	0
	39	0	79	0
	40	0	80	0
	41	0	83	0
	42	0	84	0
	43	1	85	0
	44	0	88	1
	45	2	89	2
	46	0	90	1
	47	0	91	2
	48	1	95	2
	49	0	97	2
	50	0	101	2
	51	0	102	0
	52	0	103	2
	53	0	105	1
	54	2	106	0
	55	0	108	0
	56	2	112	0
	57	1	113	0
	58	0	115	0
	59	0	119	0
	60	0	120	0
	61	0	122	0
	62	0	123	0
	63	0	124	0
	64	0	125	0
	65	0	131	0
	66	2	133	0
	67	0	135	1
	68	0	136	0
	69	0	141	2
	70	2	142	0
	71	0	143	0
	72	0	144	0
	73	2	145	2
	74	2	146	0
	75	0	147	2
	76	0	148	2
	77	1	154	1
	78	0	157	0
	79	0	159	2
	80	1	160	1
	81	0	161	0
	82	0	165	2
	83	0	166	0
	84	2	167	0
	85	2	170	2
	86	0	173	0
	87	2	174	0
	88	0	176	1
	89	2	179	0
	90	0	180	1
	91	0	182	1
	92	0	183	0
	93	0	187	0
	94	1	188	2
	95	2	189	0
	96	0	192	0
	97	2	193	0
	98	0	196	0
	99	0	199	2
	100	2	200	2
	101	2	203	0
	102	0	204	1
	103	0	205	1
	104	1	207	2
	105	1	210	0
	106	0	211	1

6-12h NVPO 0=Ausente 1=Náuseas 2=Vômitos	Caso	Palonosetrona	Caso	Ondansetrona
1	1	0	3	0
2	2	0	6	0
3	4	1	7	1
4	5	1	8	0
5	9	0	12	0
6	10	0	14	0
7	11	0	15	0
8	13	0	17	0
9	16	0	18	0
10	20	1	19	0
11	21	0	22	0
12	23	0	24	0
13	26	0	25	0
14	27	1	29	0
15	28	0	30	0
16	32	0	31	0
17	34	0	33	0
18	36	0	35	2
19	37	0	38	0
20	39	0	40	0
21	43	0	41	0
22	44	0	42	0
23	45	2	47	0
24	46	0	48	1
25	49	0	50	1
26	51	0	52	2
27	53	0	54	0
28	56	0	55	0
29	58	0	57	0
30	60	0	59	2
31	61	0	63	0
32	62	0	64	0
33	65	0	66	0
34	68	0	67	0
35	71	0	69	2
36	72	1	70	2
37	74	0	73	0
38	75	0	76	0
39	77	2	79	0
40	78	0	80	0
41	81	0	83	2
42	82	0	84	0
43	86	1	85	0
44	87	0	88	0
45	92	2	89	0
46	93	0	90	0
47	94	0	91	0
48	96	0	95	0
49	98	0	97	2
50	99	0	101	0
51	100	0	102	0
52	104	0	103	0
53	107	0	105	2
54	109	2	106	0
55	110	0	108	0
56	111	0	112	0
57	114	0	113	0
58	116	0	115	0
59	117	0	119	0
60	118	0	120	0
61	121	0	122	0
62	126	0	123	0
63	127	0	124	0
64	128	0	125	0
65	129	0	131	0
66	130	0	133	0
67	132	0	135	1
68	134	0	136	2
69	137	0	141	0
70	138	0	142	0
71	139	0	143	0
72	140	0	144	0
73	149	0	145	1
74	150	2	146	0
75	151	0	147	1
76	152	0	148	0
77	153	0	154	0
78	155	0	157	0
79	156	0	159	0
80	158	2	160	0
81	162	2	161	0
82	163	0	165	0
83	164	0	166	0
84	168	2	167	0
85	169	0	170	2
86	171	0	173	2
87	172	0	174	0
88	175	0	176	0
89	177	0	179	0
90	178	0	180	0
91	181	0	182	0
92	184	0	183	0
93	185	0	187	0
94	186	0	188	0
95	190	2	189	0
96	191	0	192	0
97	194	2	193	0
98	195	0	196	0
99	197	0	199	0
100	198	2	200	0
101	201	0	203	0
102	202	0	204	0
103	206	0	205	0
104	208	0	207	2
105	209	0	210	0
106	212	0	211	0

12-24h NVPO 0=Ausente 1=Náuseas 2=Vômitos	Caso	Palonosetrona	Caso	Ondansetrona
1	1	0	3	0
2	2	0	6	0
3	4	0	7	0
4	5	1	8	0
5	9	0	12	0
6	10	0	14	0
7	11	0	15	0
8	13	0	17	0
9	16	0	18	0
10	20	0	19	0
11	21	0	22	0
12	23	0	24	0
13	26	0	25	0
14	27	1	29	0
15	28	0	30	0
16	32	0	31	0
17	34	0	33	0
18	36	0	35	0
19	37	0	38	0
20	39	0	40	0
21	43	0	41	0
22	44	0	42	0
23	45	0	47	0
24	46	0	48	1
25	49	0	50	1
26	51	0	52	0
27	53	0	54	0
28	56	0	55	0
29	58	0	57	0
30	60	0	59	0
31	61	0	63	0
32	62	0	64	0
33	65	0	66	0
34	68	0	67	0
35	71	0	69	1
36	72	0	70	1
37	74	0	73	0
38	75	0	76	0
39	77	0	79	0
40	78	0	80	0
41	81	0	83	0
42	82	0	84	0
43	86	1	85	0
44	87	0	88	0
45	92	0	89	0
46	93	0	90	0
47	94	0	91	0
48	96	0	95	1
49	98	0	97	1
50	99	0	101	0
51	100	0	102	0
52	104	0	103	0
53	107	0	105	0
54	109	0	106	0
55	110	0	108	0
56	111	0	112	0
57	114	0	113	0
58	116	0	115	0
59	117	0	119	0
60	118	0	120	0
61	121	0	122	0
62	126	0	123	0
63	127	0	124	0
64	128	0	125	0
65	129	0	131	0
66	130	0	133	0
67	132	0	135	0
68	134	0	136	0
69	137	0	141	0
70	138	0	142	0
71	139	0	143	0
72	140	0	144	0
73	149	0	145	0
74	150	0	146	0
75	151	0	147	0
76	152	0	148	0
77	153	0	154	0
78	155	0	157	0
79	156	0	159	0
80	158	1	160	0
81	162	0	161	0
82	163	0	165	0
83	164	0	166	0
84	168	0	167	0
85	169	0	170	0
86	171	0	173	0
87	172	0	174	0
88	175	0	176	0
89	177	0	179	0
90	178	0	180	0
91	181	0	182	0
92	184	0	183	0
93	185	0	187	0
94	186	0	188	1
95	190	0	189	0
96	191	0	192	0
97	194	0	193	0
98	195	0	196	0
99	197	0	199	0
100	198	0	200	0
101	201	0	203	0
102	202	0	204	0
103	206	0	205	0
104	208	0	207	0
105	209	0	210	0
106	212	0	211	0

0-2h Resgate 0=Não 1=Sim	Caso	Palonosetrona	Caso	Ondansetrona
1	1	0	3	0
2	2	0	6	0
3	4	1	7	0
4	5	0	8	0
5	9	0	12	0
6	10	0	14	0
7	11	0	15	0
8	13	0	17	0
9	16	0	18	0
10	20	0	19	0
11	21	0	22	0
12	23	0	24	0
13	26	0	25	0
14	27	0	29	0
15	28	0	30	0
16	32	0	31	0
17	34	0	33	0
18	36	0	35	0
19	37	0	38	0
20	39	0	40	0
21	43	0	41	1
22	44	0	42	1
23	45	0	47	0
24	46	0	48	0
25	49	0	50	0
26	51	0	52	1
27	53	0	54	0
28	56	0	55	0
29	58	0	57	0
30	60	0	59	0
31	61	0	63	0
32	62	0	64	1
33	65	0	66	0
34	68	0	67	0
35	71	0	69	0
36	72	0	70	0
37	74	0	73	0
38	75	0	76	0
39	77	0	79	0
40	78	0	80	0
41	81	0	83	0
42	82	0	84	0
43	86	0	85	0
44	87	0	88	0
45	92	0	89	0
46	93	0	90	0
47	94	0	91	0
48	96	0	95	0
49	98	0	97	1
50	99	0	101	0
51	100	0	102	0
52	104	0	103	0
53	107	0	105	1
54	109	0	106	0
55	110	0	108	0
56	111	0	112	0
57	114	0	113	0
58	116	0	115	0
59	117	0	119	0
60	118	0	120	0
61	121	0	122	0
62	126	0	123	1
63	127	0	124	0
64	128	0	125	0
65	129	0	131	0
66	130	0	133	0
67	132	1	135	0
68	134	0	136	0
69	137	0	141	0
70	138	0	142	0
71	139	0	143	0
72	140	0	144	0
73	149	0	145	0
74	150	0	146	0
75	151	0	147	1
76	152	0	148	0
77	153	0	154	0
78	155	0	157	0
79	156	0	159	0
80	158	1	160	0
81	162	0	161	0
82	163	0	165	0
83	164	0	166	0
84	168	0	167	0
85	169	0	170	0
86	171	0	173	0
87	172	0	174	0
88	175	0	176	0
89	177	0	179	0
90	178	0	180	0
91	181	1	182	0
92	184	0	183	0
93	185	0	187	0
94	186	0	188	0
95	190	0	189	0
96	191	0	192	0
97	194	0	193	0
98	195	0	196	0
99	197	0	199	0
100	198	0	200	0
101	201	0	203	0
102	202	0	204	0
103	206	0	205	0
104	208	0	207	0
105	209	0	210	0
106	212	0	211	0

2-6h Resgate 0=Não 1=Sim	Caso	Palonosetrona	Caso	Ondansetrona
1	1	0	3	0
2	2	0	6	0
3	4	0	7	1
4	5	1	8	0
5	9	0	12	0
6	10	1	14	0
7	11	1	15	0
8	13	0	17	1
9	16	1	18	0
10	20	1	19	1
11	21	0	22	0
12	23	1	24	0
13	26	1	25	1
14	27	0	29	1
15	28	0	30	1
16	32	0	31	0
17	34	1	33	1
18	36	0	35	1
19	37	0	38	0
20	39	1	40	0
21	43	0	41	0
22	44	0	42	0
23	45	0	47	0
24	46	0	48	1
25	49	0	50	0
26	51	1	52	0
27	53	0	54	0
28	56	0	55	1
29	58	0	57	1
30	60	0	59	0
31	61	0	63	0
32	62	0	64	0
33	65	1	66	0
34	68	0	67	0
35	71	0	69	0
36	72	1	70	1
37	74	0	73	0
38	75	0	76	0
39	77	0	79	0
40	78	0	80	0
41	81	0	83	0
42	82	0	84	0
43	86	0	85	0
44	87	0	88	0
45	92	1	89	0
46	93	0	90	0
47	94	0	91	1
48	96	1	95	1
49	98	0	97	0
50	99	0	101	0
51	100	0	102	0
52	104	0	103	1
53	107	0	105	0
54	109	0	106	0
55	110	0	108	0
56	111	1	112	0
57	114	1	113	0
58	116	0	115	0
59	117	0	119	0
60	118	0	120	0
61	121	0	122	0
62	126	0	123	0
63	127	0	124	0
64	128	0	125	0
65	129	0	131	0
66	130	1	133	0
67	132	0	135	1
68	134	0	136	0
69	137	0	141	1
70	138	1	142	0
71	139	0	143	0
72	140	0	144	0
73	149	1	145	1
74	150	1	146	0
75	151	0	147	0
76	152	0	148	1
77	153	1	154	0
78	155	0	157	0
79	156	0	159	1
80	158	0	160	0
81	162	0	161	0
82	163	0	165	0
83	164	0	166	0
84	168	1	167	0
85	169	1	170	1
86	171	0	173	0
87	172	1	174	0
88	175	0	176	0
89	177	1	179	0
90	178	0	180	1
91	181	0	182	1
92	184	0	183	0
93	185	0	187	0
94	186	1	188	1
95	190	1	189	0
96	191	0	192	0
97	194	1	193	0
98	195	0	196	0
99	197	0	199	1
100	198	1	200	1
101	201	1	203	0
102	202	0	204	0
103	206	0	205	1
104	208	0	207	0
105	209	1	210	0
106	212	0	211	0

6-12 h Resgate 0=Não 1=Sim	Caso	Palonosetrona	Caso	Ondansetrona
1	1	0	3	0
2	2	0	6	0
3	4	0	7	0
4	5	1	8	0
5	9	0	12	0
6	10	0	14	0
7	11	0	15	0
8	13	0	17	0
9	16	0	18	0
10	20	0	19	0
11	21	0	22	0
12	23	0	24	0
13	26	0	25	0
14	27	0	29	0
15	28	0	30	0
16	32	0	31	0
17	34	0	33	0
18	36	0	35	1
19	37	0	38	0
20	39	0	40	0
21	43	0	41	0
22	44	0	42	0
23	45	0	47	0
24	46	0	48	0
25	49	0	50	1
26	51	0	52	1
27	53	0	54	0
28	56	0	55	0
29	58	0	57	0
30	60	0	59	1
31	61	0	63	0
32	62	0	64	0
33	65	0	66	0
34	68	0	67	0
35	71	0	69	1
36	72	0	70	1
37	74	0	73	0
38	75	0	76	0
39	77	1	79	0
40	78	0	80	0
41	81	0	83	1
42	82	0	84	0
43	86	0	85	0
44	87	0	88	0
45	92	1	89	0
46	93	0	90	0
47	94	0	91	0
48	96	0	95	0
49	98	0	97	1
50	99	0	101	0
51	100	0	102	0
52	104	0	103	0
53	107	0	105	1
54	109	0	106	0
55	110	0	108	0
56	111	0	112	0
57	114	0	113	0
58	116	0	115	0
59	117	0	119	0
60	118	0	120	0
61	121	0	122	0
62	126	0	123	0
63	127	0	124	0
64	128	0	125	0
65	129	0	131	0
66	130	0	133	0
67	132	0	135	1
68	134	0	136	0
69	137	0	141	0
70	138	0	142	0
71	139	0	143	0
72	140	0	144	0
73	149	0	145	0
74	150	1	146	0
75	151	0	147	0
76	152	0	148	0
77	153	0	154	0
78	155	0	157	0
79	156	0	159	0
80	158	1	160	0
81	162	1	161	0
82	163	0	165	0
83	164	0	166	0
84	168	1	167	0
85	169	0	170	1
86	171	0	173	1
87	172	0	174	0
88	175	0	176	0
89	177	0	179	0
90	178	0	180	0
91	181	0	182	0
92	184	0	183	0
93	185	0	187	0
94	186	0	188	0
95	190	1	189	0
96	191	0	192	0
97	194	1	193	0
98	195	0	196	0
99	197	0	199	0
100	198	1	200	0
101	201	0	203	0
102	202	0	204	0
103	206	0	205	0
104	208	0	207	1
105	209	0	210	0
106	212	0	211	0

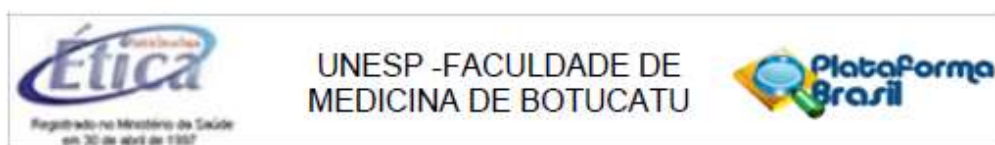
12-24h Resgate 0=Não 1=Sim	Caso	Palonosetrona	Caso	Ondansetrona
1	1	0	3	0
2	2	0	6	0
3	4	0	7	0
4	5	0	8	0
5	9	0	12	0
6	10	0	14	0
7	11	0	15	0
8	13	0	17	0
9	16	0	18	0
10	20	0	19	0
11	21	0	22	0
12	23	0	24	0
13	26	0	25	0
14	27	0	29	0
15	28	0	30	0
16	32	0	31	0
17	34	0	33	0
18	36	0	35	0
19	37	0	38	0
20	39	0	40	0
21	43	0	41	0
22	44	0	42	0
23	45	0	47	0
24	46	0	48	0
25	49	0	50	1
26	51	0	52	0
27	53	0	54	0
28	56	0	55	0
29	58	0	57	0
30	60	0	59	0
31	61	0	63	0
32	62	0	64	0
33	65	0	66	0
34	68	0	67	0
35	71	0	69	0
36	72	0	70	0
37	74	0	73	0
38	75	0	76	0
39	77	0	79	0
40	78	0	80	0
41	81	0	83	0
42	82	0	84	0
43	86	0	85	0
44	87	0	88	0
45	92	0	89	0
46	93	0	90	0
47	94	0	91	0
48	96	0	95	0
49	98	0	97	0
50	99	0	101	0
51	100	0	102	0
52	104	0	103	0
53	107	0	105	0
54	109	0	106	0
55	110	0	108	0
56	111	0	112	0
57	114	0	113	0
58	116	0	115	0
59	117	0	119	0
60	118	0	120	0
61	121	0	122	0
62	126	0	123	0
63	127	0	124	0
64	128	0	125	0
65	129	0	131	0
66	130	0	133	0
67	132	0	135	0
68	134	0	136	0
69	137	0	141	0
70	138	0	142	0
71	139	0	143	0
72	140	0	144	0
73	149	0	145	1
74	150	1	146	0
75	151	0	147	0
76	152	0	148	0
77	153	0	154	0
78	155	0	157	0
79	156	0	159	0
80	158	1	160	0
81	162	0	161	0
82	163	0	165	0
83	164	0	166	0
84	168	0	167	0
85	169	0	170	0
86	171	0	173	0
87	172	0	174	0
88	175	0	176	0
89	177	0	179	0
90	178	0	180	0
91	181	0	182	0
92	184	0	183	0
93	185	0	187	0
94	186	0	188	1
95	190	0	189	0
96	191	0	192	0
97	194	0	193	0
98	195	0	196	0
99	197	0	199	0
100	198	0	200	0
101	201	0	203	0
102	202	0	204	0
103	206	0	205	0
104	208	0	207	0
105	209	0	210	0
106	212	0	211	0

Número de fatores de risco segundo Apfel 1999	Caso	Palonosetrona	Caso	Ondansetrona
1	1	1	3	3
2	2	4	6	3
3	4	4	7	4
4	5	4	8	3
5	9	2	12	2
6	10	3	14	3
7	11	3	15	4
8	13	3	17	3
9	16	3	18	3
10	20	2	19	3
11	21	2	22	3
12	23	3	24	2
13	26	3	25	3
14	27	3	29	2
15	28	2	30	4
16	32	3	31	3
17	34	4	33	2
18	36	3	35	3
19	37	4	38	3
20	39	4	40	2
21	43	3	41	2
22	44	2	42	3
23	45	3	47	3
24	46	3	48	4
25	49	2	50	2
26	51	3	52	3
27	53	2	54	3
28	56	1	55	3
29	58	1	57	3
30	60	4	59	4
31	61	2	63	4
32	62	3	64	2
33	65	3	66	2
34	68	3	67	3
35	71	3	69	3
36	72	3	70	3
37	74	3	73	3
38	75	3	76	3
39	77	4	79	3
40	78	4	80	3
41	81	1	83	2
42	82	3	84	3
43	86	2	85	3
44	87	2	88	3
45	92	4	89	3
46	93	3	90	3
47	94	3	91	2
48	96	3	95	2
49	98	2	97	3
50	99	3	101	3
51	100	3	102	4
52	104	2	103	3
53	107	2	105	3
54	109	3	106	3
55	110	2	108	3
56	111	3	112	2
57	114	2	113	3
58	116	3	115	2
59	117	3	119	3
60	118	2	120	3
61	121	2	122	1
62	126	2	123	3
63	127	3	124	3
64	128	3	125	3
65	129	3	131	3
66	130	3	133	3
67	132	3	135	2
68	134	2	136	2
69	137	2	141	3
70	138	3	142	2
71	139	3	143	3
72	140	2	144	3
73	149	3	145	3
74	150	2	146	2
75	151	2	147	3
76	152	3	148	2
77	153	3	154	3
78	155	3	157	3
79	156	2	159	4
80	158	3	160	3
81	162	4	161	2
82	163	3	165	4
83	164	2	166	3
84	168	3	167	3
85	169	3	170	4
86	171	4	173	3
87	172	3	174	3
88	175	3	176	1
89	177	4	179	3
90	178	3	180	3
91	181	4	182	3
92	184	3	183	3
93	185	2	187	3
94	186	2	188	4
95	190	3	189	3
96	191	3	192	2
97	194	3	193	3
98	195	3	196	3
99	197	3	199	3
100	198	4	200	3
101	201	3	203	3
102	202	2	204	2
103	206	3	205	2
104	208	1	207	3
105	209	2	210	3
106	212	3	211	3

Náuseas e/ou Vômitos 0=não 1=sim	Caso	Palonosetrona	Caso	Ondansetrona
1	1	0	3	1
2	2	0	6	1
3	4	1	7	1
4	5	1	8	0
5	9	0	12	0
6	10	1	14	0
7	11	1	15	0
8	13	0	17	1
9	16	1	18	0
10	20	1	19	1
11	21	0	22	0
12	23	1	24	0
13	26	1	25	1
14	27	1	29	1
15	28	0	30	1
16	32	0	31	0
17	34	1	33	1
18	36	1	35	1
19	37	0	38	0
20	39	1	40	0
21	43	0	41	1
22	44	0	42	1
23	45	1	47	0
24	46	0	48	1
25	49	0	50	1
26	51	1	52	1
27	53	1	54	0
28	56	0	55	1
29	58	1	57	1
30	60	0	59	1
31	61	0	63	0
32	62	0	64	1
33	65	1	66	0
34	68	0	67	0
35	71	0	69	1
36	72	1	70	1
37	74	0	73	0
38	75	0	76	0
39	77	1	79	0
40	78	0	80	0
41	81	0	83	1
42	82	0	84	0
43	86	1	85	1
44	87	0	88	1
45	92	1	89	1
46	93	0	90	1
47	94	0	91	1
48	96	1	95	1
49	98	0	97	1
50	99	1	101	1
51	100	0	102	0
52	104	0	103	1
53	107	0	105	1
54	109	1	106	0
55	110	1	108	0
56	111	1	112	0
57	114	1	113	0
58	116	0	115	0
59	117	0	119	0
60	118	0	120	0
61	121	0	122	0
62	126	0	123	1
63	127	0	124	0
64	128	0	125	0
65	129	1	131	0
66	130	1	133	0
67	132	1	135	1
68	134	0	136	1
69	137	0	141	1
70	138	1	142	0
71	139	0	143	0
72	140	0	144	0
73	149	1	145	1
74	150	1	146	0
75	151	0	147	1
76	152	0	148	1
77	153	1	154	1
78	155	0	157	0
79	156	0	159	1
80	158	1	160	1
81	162	1	161	0
82	163	1	165	1
83	164	0	166	0
84	168	1	167	0
85	169	1	170	1
86	171	0	173	1
87	172	1	174	0
88	175	0	176	1
89	177	1	179	0
90	178	0	180	1
91	181	1	182	1
92	184	0	183	0
93	185	0	187	0
94	186	1	188	1
95	190	1	189	0
96	191	0	192	0
97	194	1	193	0
98	195	1	196	0
99	197	0	199	1
100	198	1	200	1
101	201	1	203	0
102	202	0	204	1
103	206	0	205	1
104	208	1	207	1
105	209	1	210	0
106	212	0	211	1

ANEXOS

ANEXO 1 – Parecer consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Palonosetrona versus Ondansetrona para Profilaxia de Náuseas e Vômitos Pós-Operatórios em Colectomias Videolaparoscópicas. Estudo Controlado Randomizado de Não-Inferioridade

Pesquisador: PAULO DO NASCIMENTO JUNIOR

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 59227016.9.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Anestesiologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.758.166

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo randomizado controlado, comparando efeito de 2 medicações já em uso para profilaxia de náuseas e vômitos. O estudo é projeto de tese de doutorado, vinculado ao Depto. de Anestesia, sendo realizado em 2 hospitais em Araras.

Serão convidados 212 pacientes adultos de 18 a 65 anos, ASA 1 e 2, em programação de cirurgia eletiva de colecistectomia videolaparoscópica, para serem sorteados a receber uma das medicações em estudo, ou Palonosetrona versus Ondansetrona. Os pacientes serão avaliados por 24 horas para as intercorrências de náuseas, vômitos e necessidade de medicação complementar seguindo protocolo padrão elaborado e em anexo.

Testa-se a hipótese de que a palonosetrona não é inferior a ondansetrona, considerando-se margem de 15% na diferença de risco.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar a incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes que serão submetidos à cirurgia de colecistectomia videolaparoscópica e que receberão profilaticamente palonosetrona ou ondansetrona.

Endereço: Chácara Butignoll, s/n

Bairro: Rubião Junior

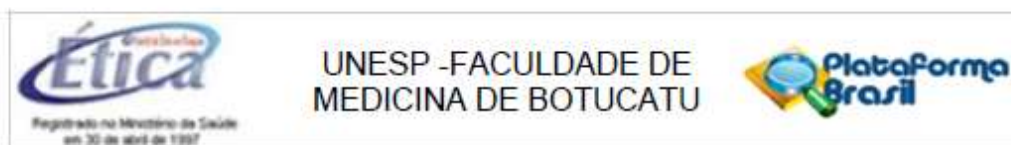
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.758.166

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

riscos considerados pequenos, ambas as medicações estão em uso rotineiro, com efeitos colaterais como cefaléia, irritação no local da injeção.

Benefícios: estudos randomizados controlados como este permitirão elaborar protocolo de uso de medicação com melhor relação custo-benefício com melhor evidência.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo bem delineado, dentro da linha de pesquisa do departamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE para ambos os hospitais onde será realizado o estudo.

Há anuência de todas as instituições para a realização do estudo

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considero projeto adequado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião ORDINÁRIA do CEP de 03/10/2016, sem necessidade de envio à CONEP.

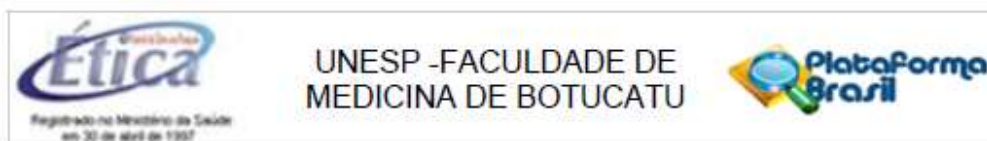
O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADA APÓS DIA 03/10/2016, DATA De APROVAÇÃO DO CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_780016.pdf	29/08/2016 11:14:19		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ColecistectomiaSantaCasa.pdf	29/08/2016 11:12:08	PAULO DO NASCIMENTO JUNIOR	Aceito

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1608 E-mail: capeliup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.758.166

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ColecistectomiaAraras.pdf	29/08/2016 11:11:49	PAULO DO NASCIMENTO JUNIOR	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2016_08_29_PalonosetronavsOndansetrona_colecistectomialaparoscopica_PNJ.docx	29/08/2016 11:06:00	PAULO DO NASCIMENTO JUNIOR	Aceito
Outros	coleta_dados.doc	25/08/2016 10:32:21	PAULO DO NASCIMENTO JUNIOR	Aceito
Outros	SantaCasaAraras.jpg	25/08/2016 10:28:57	PAULO DO NASCIMENTO JUNIOR	Aceito
Outros	Unimed.jpg	25/08/2016 10:27:24	PAULO DO NASCIMENTO JUNIOR	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_institucional.pdf	25/08/2016 10:24:53	PAULO DO NASCIMENTO JUNIOR	Aceito
Cronograma	cronograma.doc	25/08/2016 10:22:25	PAULO DO NASCIMENTO JUNIOR	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto1.pdf	25/08/2016 10:18:34	PAULO DO NASCIMENTO JUNIOR	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 03 de Outubro de 2016

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
 (Coordenador)

Endereço: Chácara Butignólli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1608 E-mail: capellup@fmb.unesp.br

ANEXO 2 – Registro da pesquisa na Plataforma de Pesquisa Clínica

RBR-4mjv6r Palonosetrona versus Ondansetrona para Profilaxia de Náuseas e Vômitos Pós-Operatórios em Colecistectomias Videolaparoscópicas. Estudo Controlado Randomizado de Não-Inferioridade

Data de registro: 19 de Jan. de 2017 às 09:50

Last Update: 12 de Abril de 2017 às 11:42

Tipo do estudo: Intervenções

Título científico

PT-BR	EN
Palonosetrona versus Ondansetrona para Profilaxia de Náuseas e Vômitos Pós-Operatórios em Colecistectomias Videolaparoscópicas. Estudo Controlado Randomizado de Não-Inferioridade	Palonosetron versus Ondansetron for Postoperative Nausea and Vomiting Prophylaxis in Videolaparoscopic Cholecystectomy. A Randomized Controlled Noninferiority Trial

Identificação do ensaio

Número do UTN: U1111-1191-

8525

Título público

PT-BR	EN
Comparação de dois medicamentos para prevenir náuseas e vômitos após cirurgias de retirada de vesícula biliar	Comparison of two drugs to prevent nausea and vomiting after surgery for removing the gallbladder

Acrônimo científico:

Acrônimo público:

Identificadores secundários:

Número do Parecer Consubstanciado do CEP: 1.758.166

Órgão emissor: Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, UNESP

Número: 59227016.9.0000.5411 - CAAE

Órgão emissor: Plataforma Brasil

Patrocinadores

Patrocinador primário: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, UNESP

Patrocinadores secundários:

Instituição: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, UNESP

Fontes de apoio financeiro ou material:

Instituição: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, UNESP