

Náuseas e Vômitos Pós-Operatórios: Quais São os “Verdadeiros Fatores de Risco?”

INTRODUÇÃO

Náuseas, vômitos e dor constituem as complicações mais freqüentemente observadas no período pós-operatório. Apesar do avanço das técnicas anestésicas, do uso de fármacos com curta duração de ação e do desenvolvimento de novos antieméticos, a incidência permanece em cerca de 20% a 30% ¹. Em populações de risco, náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) podem atingir 70% dos indivíduos, retardando as altas hospitalares, exigindo internações não esperadas, além de determinar menor grau de satisfação do paciente e aumento nos custos hospitalares. Além das conseqüências descritas, poderão originar situações mais graves como deiscência de suturas, aspiração pulmonar, desidratação, alterações hidreletrolíticas, rotura esofágica e aumento da pressão intracraniana. Eberhart e col² avaliaram quais dos 9 cenários propostos (dos 81 possíveis) para a unidade de recuperação pós-anestésica seriam os mais indesejáveis e observaram que para 49% dos pacientes NVPO seriam os efeitos que mais deveriam ser evitados, seguidos de outros cenários como a dor (27%) e a ausência de sedação (13%). Macario e col³, propuseram aos pacientes a gastarem uma quantia hipotética de 100 dólares para evitar alguns efeitos colaterais da anestesia e observaram que os pacientes estariam dispostos a despende uma quantia superior para evitar vômitos (18 dólares) e náuseas (12 dólares) quando comparada ao valor que se pretendia pagar para evitar a dor pós-operatória (17 dólares) ou o tremor (8 dólares).

Porém, a prevenção de NVPO não é necessária para a maioria dos pacientes que, mesmo sem a profilaxia, não apresentariam estas complicações. Além disso, as intervenções empregadas podem causar efeitos colaterais e gerar custos desnecessários ^{4,5}. Segundo Tramer e col⁶, para cada 36 pacientes que recebem ondansetrona, um apresentará cefaléia e para cada 31 pacientes medicados com este agente, um apresentará elevação dos níveis das enzimas hepáticas. Assim, as medidas preventivas devem ser aplicadas de forma preferencial aos pacientes com maior probabilidade de apresentar NVPO, especialmente nos casos em que se administra uma combinação de anti-eméticos, como é o caso da terapia “multimodal “. A compreensão dos fatores de risco e da fisiopatologia das NVPO é complicada pela natureza multifatorial destes efeitos indesejados^{7,8}, no entanto, no início da década de 90, sofisticados estudos que empregam

análises estatísticas multivariáveis melhoraram de forma dramática o conhecimento nesta área.

FATORES DE RISCO

Vários estudos foram realizados com o objetivo de identificar os fatores de risco para NVPO e, desta forma, prever quais pacientes apresentavam maior probabilidade de desenvolver esta complicação. Tradicionalmente, as investigações eram direcionadas para a determinação dos fatores de risco de uma forma isolada, sem a preocupação de analisar outras variáveis, o que gerava falsas informações. Por exemplo: a incidência média de NVPO após vários tipos de cirurgia é de 30%, mas as mulheres apresentam aproximadamente 3 vezes mais NVPO quando comparadas aos homens, o que sugere que a incidência média seria de 45% e 15% para pacientes do sexo feminino e masculino, respectivamente. Se considerarmos as cirurgias ginecológicas, quase a metade das pacientes apresentaria NVPO e provavelmente o motivo não seja a irritação da inervação autonômica dos órgãos femininos como se especula, mas pelo fato dos procedimentos cirúrgicos nesta área incluírem exclusivamente mulheres.

Os fatores de risco para NVPO podem estar relacionados com o paciente, com o procedimento cirúrgico ou com a técnica anestésica.

FATORES DE RISCO RELACIONADOS AO PACIENTE

- **Sexo feminino**

Provavelmente, o mais importante fator de risco para NVPO seja o sexo feminino (a partir da puberdade). Na maior parte dos estudos sobre o tema, as mulheres apresentam uma probabilidade 2 a 4 vezes maior de apresentar NVPO quando comparadas aos homens⁹. Antes da puberdade, não se observa esta diferença entre os sexos, o que sugere a participação de hormônios femininos na maior predisposição das mulheres às náuseas e ao vômito pós-operatório^{10, 11}.

- **“Estado não-fumante”**

Cohen e col, em 1994, foram os primeiros a identificar os não-fumantes como indivíduos que apresentam maior probabilidade de apresentar NVPO quando comparados aos fumantes, o que foi confirmado por outros autores^{12, 13}.

- **História prévia de NVPO ou cinetose**⁹

- **Idade**

Apesar de ser pouco freqüente em neonatos e crianças com idade menor que 3 anos, a incidência de NVPO aumenta 20 a 40% durante a idade escolar. Segundo Eberhart e col¹¹, a partir de 3 anos de idade, a incidência desta complicação aumenta aproximadamente 0,2 a 0,8% por ano. O número de pacientes que apresentam NVPO parece ser maior entre adultos jovens e diminui continuamente até a velhice. Porém, o impacto da idade como fator de risco é menor quando comparado aos citados previamente^{14,15}.

- **Outros possíveis fatores de risco relacionados ao paciente**

Pior estado físico segundo critério da ASA, história de enxaqueca e a ansiedade pré-operatória foram considerados como possíveis fatores de risco para NVPO segundo alguns estudos^{16,17,18}. O ciclo menstrual e a obesidade não têm sido considerados como fatores de risco para NVPO⁹.

FATORES DE RISCO RELACIONADOS COM A CIRURGIA

Duração da cirurgia

Segundo Sinclair e col, para cada 30 minutos adicionais na duração da cirurgia ocorre aumento de 60% no risco de NVPO. Assim, um paciente que apresenta 10% de risco para NVPO, após 30 minutos de cirurgia, apresentará 16%¹⁵.

Alguns procedimentos cirúrgicos foram, tradicionalmente, associados a maior incidência de NVPO (correção de estrabismo, cirurgia otorrinolaringológica, cirurgia ginecológica, cirurgia para ombro e cirurgia laparoscópica)¹⁵. Recentemente, em um estudo realizado com cerca de 5200 pacientes, o risco relativo para NVPO foi semelhante para os diferentes tipos de cirurgia, quando avaliadas em conjunto com outras variáveis, com exceção da histerectomia e provavelmente da colecistectomia laparoscópica¹⁹. Assim os modelos preditivos de risco para NVPO que incluem o tipo de cirurgia não fornecem maior valor preditivo, quando comparados com os modelos simplificados^{20,21}.

Outros possíveis fatores de risco para NVPO são a hidratação pré e/ou intra-operatória e a administração de cristalóides *versus* colóides. Maharaj e col²², avaliaram pacientes que receberam hidratação pré-operatória com Ringer lactato (2 ml.kg⁻¹.h⁻¹ de

jejum) e compararam a incidência de NVPO com pacientes que receberam apenas 3 ml.kg⁻¹ da mesma solução antes da indução da anestesia para cirurgia ginecológica por via laparoscópica. Os autores observaram que a incidência de NVPO foi significativamente menor no grupo que recebeu hidratação mais generosa. Moretti e col²³ observaram que em pacientes que receberam hidratação perioperatória com soluções colóides a incidência de NVPO foi significativamente menor quando comparada com os pacientes que receberam apenas soluções cristalóides para manutenção de parâmetros hemodinâmicos e diurese durante cirurgias não-cardíacas de grande porte.

FATORES DE RISCO RELACIONADOS COM A ANESTESIA

- **Anestesia geral versus regional**

Segundo Sinclair e col¹⁵, pacientes submetidos à anestesia geral apresentam risco de NVPO 11 vezes maior quando comparados aos pacientes submetidos à anestesia regional.

- **Anestesia venosa versus inalatória**

A anestesia inalatória é considerada um importante fator de risco para NVPO. Segundo Apfel e col²⁴, a incidência desta complicação (até 2 horas após a cirurgia) aumentou de forma proporcional ao tempo de exposição a estes agentes anestésicos, o que não ocorreu quando os pacientes foram anestesiados com propofol, o que pode ser resultado do efeito emetogênico produzido pelos anestésicos inalatórios ou da ação antiemética do propofol. Segundo Visser e col²⁵, a administração do propofol na indução e na manutenção da anestesia efetivamente reduziu a incidência de NVPO nas primeiras 6 horas de pós-operatório.

Quando comparados os anestésicos inalatórios halotano, isoflurano, desflurano, sevoflurano ou enflurano, não se observa diferença significativa na incidência de NVPO. A substituição da anestesia inalatória pela venosa é capaz de reduzir a incidência de NVPO em 19%, o que equivale à administração profilática de um agente anti-emético²⁶.

A substituição do N₂O pelo nitrogênio diminui o risco de NVPO em 12%²⁶. O mecanismo proposto consiste na difusão de N₂O para o ouvido médio, com estimulação do aparelho vestibular e para o intestino, com distensão deste, induzindo ativação do sistema dopaminérgico medular e aumento dos opióides endógenos no líquido cefalorraquidiano²⁷.

- **Opióides**

A associação entre opióides e NVPO parece estar bem estabelecida. Estes agentes atuam nos receptores da zona quimiorreceptora de gatilho (ZQG), localizada na área postrema e, desta forma ativam o centro do vômito que está situado no tronco cerebral. No entanto, quando doses elevadas de morfina, foram administradas em animais, houve bloqueio completo do efeito emético²⁸. Acredita-se que baixas doses de opióides estimulem receptores dopaminérgicos na ZQG, mas doses elevadas exercem efeito anti-emético por estimularem receptores do tipo μ no centro do vômito. O impacto da administração de opióides durante o período intra-operatório permanece controverso, mas vários estudos sugerem que há um aumento significativo na incidência de NVPO após a administração pós-operatória de opióides¹.

- **Neostigmine**

O efeito da neostigmine na incidência de NVPO permanece controverso. Em uma meta-análise publicada em 1999²⁹, os autores concluíram que a neostigmine, quando empregada em doses acima de 2,5 mg, aumentava o risco desta complicação. No entanto, Cheng e col³⁰, em 2005, publicaram uma revisão sistemática sobre o mesmo tema e observaram que a administração deste agente anticolinesterásico não estava associada a maior incidência de NVPO.

LIMITAÇÕES DA CLASSIFICAÇÃO DOS RISCOS PARA NVPO

Características genéticas e relacionadas à biologia molecular dos pacientes submetidos à anestesia ainda não foram completamente investigadas. Segundo Sweeney³¹, um potencial fator de risco para NVPO seria o grau de expressão e atividade das enzimas hepatocelulares do citocromo P (CYP) 450, responsáveis pela metabolização de muitos fármacos, o que inclui agentes anestésicos, analgésicos e anti-eméticos^{32,33}. Quanto maior a atividade destas enzimas, mais rápida é a metabolização destes fármacos, caracterizando os pacientes em “pobres”, “intermediários”, “extensivos” ou “ultra-rápidos” metabolizadores³⁴. Além disso, a síntese das enzimas CYP 450 pode ser influenciada por fatores ambientais, o que talvez explique o efeito “protetor” do cigarro contra NVPO. Outras substâncias que podem afetar a expressão destas enzimas são o álcool, a cimetidina, a eritromicina e a terfenadina⁹.

Alguns estudos têm sugerido que a etnia pode estar envolvida na incidência de NVPO. Chineses e americanos descendentes de asiáticos apresentaram incidência significativamente maior de cinetose induzida em laboratório por movimentos controlados de rotação quando comparados aos europeus e aos afro-americanos³⁵.

ESCORE SIMPLIFICADO PARA VERIFICAÇÃO DO RISCO DE NVPO

Tendo em conta que numerosos fatores intervêm na gênese e agravamento de NVPO, várias tentativas têm sido efetuadas para obter fatores preditivos e identificar pacientes com risco elevado para NVPO. A solução para a questão foi a aplicação de um método estatístico denominado análise de regressão logística. Isto possibilitou a determinação do impacto relativo de cada fator de risco na incidência de NVPO³⁶. Palazzo e Evans³⁷ foram os primeiros a adotar tal metodologia e identificaram o sexo feminino, a história de NVPO, a cinetose e o uso de opióides no pós-operatório como os principais fatores de risco.

Infelizmente o estudo avaliou apenas pacientes submetidos a pequenos procedimentos ortopédicos e, portanto o impacto do tipo de cirurgia na incidência de NVPO não pôde ser verificado. Apfel e col, em 1997, avaliaram 1137 pacientes submetidos às cirurgias otorrinolaringológicas e observaram que os fatores relacionados aos pacientes e a duração da anestesia eram mais importantes^{38,39}. Segundo Apfel e col, a inclusão do tipo de cirurgia como possível fator de risco não alterou a previsibilidade de NVPO e, portanto poderia ser desconsiderado para facilitar a aplicação clínica de um escore simplificado para determinação do risco para NVPO. Este escore baseia-se em 4 fatores de risco: sexo feminino, história de cinetose e/ou história de NVPO, ausência de tabagismo e uso pós-operatório de opióides. A incidência NVPO seria 10%, 20%, 40%, 60% e 80%, respectivamente, se nenhum, 1, 2, 3 ou 4 fatores de risco estivessem presentes.

A aplicação deste modelo foi capaz de prever de forma significativamente mais eficaz NVPO quando comparado à avaliação de fatores isolados de risco como tipo de cirurgia, história de NVPO ou cinetose e o emprego de opióides no pós-operatório³⁶. Os escores preditivos de Apfel são fáceis de aplicar, apresentando uma razoável previsibilidade sobre NVPO (70 a 80%), e simultaneamente permitem a comparação entre vários grupos no domínio da investigação clínica de antieméticos⁹.

FATORES DE RISCO EM CRIANÇAS

Como a náusea é um sintoma subjetivo e, portanto de difícil avaliação em crianças, considera-se nesta faixa etária apenas o vômito pós-operatório (VPO). Muitos dos fatores de risco para esta complicação em crianças são os mesmos observados em adultos, mas com algumas diferenças importantes. VPO é raro abaixo de 2 anos, mas em crianças com mais de 3 anos, a incidência atinge 40%, ou seja, quase o dobro da observada em adultos⁴⁰ e o risco de VPO é o mesmo entre os sexos antes da puberdade⁴. O tipo de cirurgia (adenoamigdalectomia, correção de estrabismo, orquidopexia, postectomia e herniorrafia) parece representar um papel mais importante como fator de risco para as crianças que para os adultos⁴⁰. Eberhart e col avaliaram a aplicabilidade dos escores empregados para previsão de NVPO em adultos nas crianças e concluíram que é necessária a criação de um novo método de previsão de VPO em crianças que deve incluir: história de POV em anestesia prévia, cirurgia para correção de estrabismo, duração da anestesia (>45 minutos), idade maior que 5 anos e administração de opióides no pós-operatório⁴¹.

IMPORTÂNCIA DA CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO O RISCO PARA NVPO

Há um consenso crescente de que a administração profilática aleatória de antieméticos, sem critérios bem estabelecidos, apresenta benefício duvidoso. O índice de satisfação dos pacientes, sem considerar o risco para NVPO, não parece ser superior nos pacientes que receberam terapia antiemética profilática quando comparado ao obtido entre aqueles que receberam apenas o tratamento de resgate⁴². Os agentes antieméticos podem causar efeitos colaterais e custos adicionais desnecessários em pacientes que não apresentariam NVPO, mesmo sem terem recebido a profilaxia medicamentosa. Assim, parece ser racional administrar antieméticos de forma profilática segundo um critério baseado nos fatores de risco para NVPO.

Várias são as questões colocadas quando se aborda o tema profilaxia *versus* tratamento de NVPO. Na conferência de consenso entre especialistas no assunto⁴, em 2003, foi recomendada a profilaxia para os pacientes com risco moderado a elevado para NVPO ou para aqueles com potencial morbidade associada à náusea e ao vômito, especificamente deiscência de suturas, rotura esofágica, formação de hematoma e

pneumonia aspirativa⁴. É possível reduzir os riscos para NVPO com medidas que não incluem a administração de antieméticos (Tabela 1).

Tabela 1 – Estratégia para redução dos riscos para NVPO

Emprego da anestesia regional
Nos casos em que a anestesia for geral:
indução e manutenção da anestesia com propofol
evitar a administração dos anestésicos inalatórios
evitar a administração do N ₂ O
Reduzir, quando possível, a dose de opióides no intra e principalmente no pós-operatório
Hidratação perioperatória adequada
Reduzir, quando possível a dose de neostigmine (?)

(?) Controverso

No entanto, para os indivíduos que apresentam risco moderado ou elevado, devem ser consideradas outras medidas, como a associação de diferentes agentes. Mais de 1000 estudos randomizados e controlados foram realizados com o objetivo de avaliar métodos de prevenção e tratamento de NVPO. Os antagonistas da serotonina, a dexametasona e o droperidol estão entre os agentes mais pesquisados²⁴. Com relação à metoclopramida, uma revisão sistemática concluiu que, em doses habituais (10 mg), este agente é ineficaz na prevenção de NVPO⁴³. A tabela 2 apresenta alguns agentes antieméticos empregados como profilaxia para NVPO, o melhor momento para a administração e as doses recomendadas.

TABELA 2 – Principais agentes antieméticos empregados como profilaxia para NVPO, as doses recomendadas e o melhor momento para a administração.

Antiemético	Doses	Melhor momento
Ondansetrona	4 a 8 mg via venosa	Final da cirurgia
Dexametasona	4 a 10 mg via venosa	Início da cirurgia
Droperidol	0,625 a 1,25 mg via venosa	Final da cirurgia
Dimenidrato	1 a 2 mg.kg ⁻¹	?
Escopolamina	Patch transdérmico	Na noite anterior ou 4 horas antes do fim da cirurgia

Adaptado de Gan e col⁴

Os principais agentes antieméticos empregados na profilaxia de VPO em crianças então listados na tabela 3.

TABELA 3 - Principais agentes antieméticos empregados como profilaxia em crianças e as doses recomendadas.

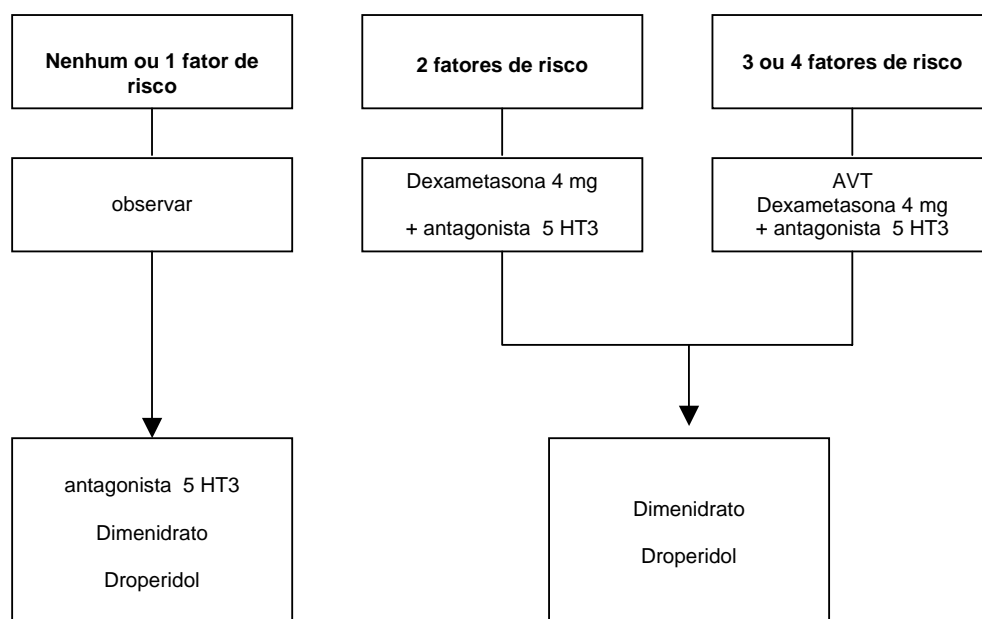
Antiemético	Doses
Ondansetrona	50 a 100 µg.kg ⁻¹ via venosa, máximo de 4 mg.
Dexametasona	150 µg.kg ⁻¹ via venosa, máximo de 8 mg
Droperidol	50 a 75 µg.kg ⁻¹ via venosa até 1,25 mg
Dimenidrato	0,5 mg.kg ⁻¹

Adaptado de Gan e col⁴

Apfel e col, propõem que medidas para reduzir o risco de NVPO devem ser, sempre que possível, adotadas. Para os pacientes de baixo risco, a profilaxia farmacológica não está indicada, mas deve haver um agente de resgate no pós-operatório, como um antagonista 5HT₃, o dimenidrato ou o droperidol. Os indivíduos com risco moderado ou elevado devem receber, de

forma profilática, a dexametasona e algum antagonista 5HT3 e como resgate o droperidol ou o dimenidrato (tabela 4).

Tabela 4 – Prevenção de NVPO segundo a classificação de risco



REFERÊNCIAS

1. Apfel CC, Roewer N – Risk assessment of postoperative nausea and vomiting. Int Anesth Clin, 2003; 41:13-32.
2. Eberhart LH, Morin AM, Wulf H e col - Patient preferences for immediate postoperative recovery. Br J Anaesth, 2002;89: 760-761
3. Macario A, Weinger M, Carney S e col - Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid ? The perspective of patients. Anesth Analg, 1999;89:652-658
4. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 2003;97:62–71.

5. Habib AS, Gan TJ. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Can J Anaesth* 2004;51: 326–41.
6. Tramer MR, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a qualitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 1997; 87:1277–89.
7. Habib AS, Gan TJ. Pharmacotherapy of postoperative nausea and vomiting. *Expert Opin pharmacother* 2003;4:457–73.
8. Everett LL. Can the risk of postoperative nausea and vomiting be identified and lowered during the preoperative assessment? *Int Anesthesiol Clin* 2002;40:47– 62.
9. Gan TJ – Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, 2006; 102: 1884-1898.
10. Rowley MP, Brown TC. Postoperative vomiting in children. *Anaesth Intensive Care* 1982;10:309 –313.
11. Eberhart LH, Geldner G, Kranke P, et al. The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. *Anesth Analg* 2004; 99: 1630–1637.
12. Hough M, Sweeney B – The influence of smoking on postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 1998; 53: 932-933.
13. Chimbira W, Sweeney B - The effect of smoking on postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 2000; 55: 540-544.
14. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I e col – A risk score to predict the probability of postoperative of post-operative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998; 42: 495-501.
15. Sinclair DR, Chung F, Mezei G – Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology*, 1999; 91: 109-118.
16. Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997;52:443–9.
17. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP e col – The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg*, 1994; 78: 7-16.
18. Van den Bosch JE, Moons KG, Bonsel GJ, Kalkman CJ. Does measurement of preoperative anxiety have added value for predicting postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg* 2005;100:1525–32.

19. Thomas R - The effect of smoking on postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 2000;55:1032-1033.
20. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LH et al - Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, 2002;88:234-240.
21. Pierre S, Benais H, Pouymayou J - Apfel's simplified score may favourably predict the risk of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth*, 2002;49:237-242.
22. Maharaj CH, Kallam SR, Malik A e col - Preoperative intravenous fluid therapy decreases postoperative nausea and pain in high risk patients. *Anesth Analg*, 2005; 100: 675-82.
23. Moretti EW, Robertson KM, El-Moalem H, Gan TJ. Intraoperative colloid administration reduces postoperative nausea and vomiting and improves postoperative outcomes compared with crystalloid administration. *Anesth Analg* 2003; 96:611-7.
24. Apfel CC, Kortilla K, Abdalla M e col – A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*, 2004; 350: 2441-2451.
25. Visser K, Hassink EA, Bonsel GJ, et al. Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous oxide: postoperative nausea with vomiting and economic analysis. *Anesthesiology*, 2001;95:616-26.
26. Apfel CC, Kranke P, Katz MH e col – Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative nausea and vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth*, 2002; 88: 659-668.
27. Lages N, Fonseca C, Neves A, Landeiro N, Abelha FJ – Náuseas e Vômitos no Pós-Operatório: Uma Revisão do "Pequeno- Grande" Problema. *Rev Bras Anesthesiol* 2005; 55: 5: 575 - 585
28. Thompson PI, Bingham S, Andrews PL e col – Morphine 6-glucuronide: a metabolite of morphine with greater emetic potency than morphine in the ferret. *Br J Pharmacol*, 1992; 106; 3-8.
29. Tramer MR, Fuchs-Buder – Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis: a systematic review. *Br J Anaesth*, 1999; 82: 379-386.

30. Cheng CR, Sessler DI, Apfel CC – Does neostigmine administration produce a clinically important increase in postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg*, 2005; 101: 1349-1355.
31. Sweeney BP. Why does smoking protect against PONV? *Br J Anaesth* 2002;89:810–3.
32. Kaiser R, Sezer O, Papias A, et al. Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002;20:2805–11.
33. Candiotti KA, Birnbach DJ, Lubarsky DA, et al. The impact of pharmacogenomics on postoperative nausea and vomiting: do CYP2D6 allele copy number and polymorphisms affect the success or failure of ondansetron prophylaxis? *Anesthesiology* 2005;102:543–9.
34. Brockmoller J, Kirchheiner J, Meisel C, Roots I. Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment. *Pharmacogenomics* 2000; 1:125–51.
35. Stern RM. The psychophysiology of nausea. *Acta Biol Hung* 2002; 53:589 –99.
36. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1999;91:693–700.
37. Palazzo M, Evans R – Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment. *Br J Anaesth*, 1993; 70: 135-140.
38. Apfel CC, Goepfert C, Sefrin P e col – A risk score for prediction of postoperative vomiting. *Br J Anaesth*, 1997; 78: 1-2.
39. Apfel CC, Rauch S, Goepfert C e col – Predictors prediction of postoperative vomiting: a model for risk Assessment. *Anesthesiology*, 1997; 87: A52.
40. Lerman J. Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992;69(Suppl 1):S24–32.
41. Eberhart LH, Morin AM, Guber D e col - Applicability of risk scores for postoperative nausea and vomiting in adults to paediatric patients. *Br J Anaesth*, 2004; 93:386-92.
42. Scuderi PE, James RL, Harris L e col – Antiemetic prophylaxis does not improve outcomes after outpatient surgery when compared to symptomatic treatment. *Anesthesiology*, 1999; 90: 360-371.

43. Henzi J e col - Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled studies. Br J Anaesth, 1999.