

**ALEXANDRE SLULLITEL**

**Polimorfismo genético associado com a ocorrência de náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) em pacientes submetidos a cirurgias oncológicas**

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

Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória

Área de concentração: Anestesia e Analgesia

Orientadora: Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona

**São Paulo**

**2023**

**ALEXANDRE SLULLITEL**

**Polimorfismo genético associado com a ocorrência de náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) em pacientes submetidos a cirurgias oncológicas**

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

Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória

Área de concentração: Anestesia e Analgesia

Orientadora: Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona

**São Paulo**

**2023**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Slullitel, Alexandre

Polimorfismo genético associado com a ocorrência de náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) em pacientes submetidos a cirurgias oncológicas / Alexandre Slullitel. -- São Paulo, 2023.

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

Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória. Área de Concentração: Anestesia e Analgesia.

Orientadora: Maria José Carvalho Carmona.

Descritores: 1.Polimorfismos 2.Antieméticos  
3.Fatores de risco 4.Náuseas e vômitos pós-operatórios

USP/FM/DBD-477/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Slullitel A. Polimorfismo genético associado com a ocorrência de náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) em pacientes submetidos a cirurgias oncológicas [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Aprovado em: \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

À minha mãe, Arlinda de Carvalho Slullitel (*in memoriam*), pelo incentivo ao desenvolvimento contínuo e ensinamentos pessoais eternos.

À Dra. Angela Maria Sousa, minha esposa, pelo apoio contínuo na proposta, elaboração e execução deste projeto.

À Amanda Slullitel, minha filha, por todo o tempo e presença abdicados ao longo dos anos, dedicados à formação acadêmica e atividade assistencial.

## AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Maria José de Carvalho Carmona, minha orientadora, pelo incentivo, dedicação e exemplo profissional.

Ao Professor Doutor Jose Otávio Costa Auler Jr., pelo grande aprendizado durante a convivência.

Aos colaboradores do Centro de Investigação Translacional em Oncologia:

Tatiane Katsue Furuya, Miyuki Uno, Alexis Germán Murillo Carrasco; pelo exemplo de capacidade técnica, dedicação, perseverança e estímulos contínuos em busca de conhecimentos e resultados.

Ao Dr. Thiago Grigio, pelo grande auxílio na coleta de dados, execução e condução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Roger Chamas, pelo incentivo inicial, confiança na concepção e execução deste projeto.

## RESUMO

Slullitel A. Polimorfismo genético associado com a ocorrência de náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) em pacientes submetidos a cirurgias oncológicas [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**Introdução:** A decisão clínica sobre qual população cirúrgica deve receber medicação antiemética profilática é baseada preferencialmente em sistemas de pontuação com base no risco clínico. No entanto, os fatores herdados podem desempenhar um papel significativo na sensibilidade basal para NVPO em populações específicas. **Métodos:** Um estudo de caso-controle foi conduzido para identificar possíveis diferenças clínicas, étnicas e genéticas interindividuais que podem ser responsáveis por prever NVPO em uma população submetida a cirurgia oncológica. Foram seguidos consecutivamente 310 pacientes cirúrgicos durante as primeiras 24 horas de pós-operatório. Um *buffy coat* foi obtido a partir de 10 mL de amostra de sangue e processado para genotipagem de 32 diferentes polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), a partir de 23 genes candidatos, usando PCR em tempo real. **Resultados:** Sexo feminino, idade, história de NVPO/enjoo, uso de opioide pós-operatório, escore APFEL e vômito induzido por quimioterapia foram encontrados como fatores de risco para NVPO na análise univariada ( $p < 0,05$ ). História de NVPO ou cinetose permaneceu como o único fator preditor independente para NVPO na análise multivariada (OR ajustado = 3,15; IC 95%: 1,34-7,37,  $p = 0,008$ ). Destaca-se associação significativa de rs208294 (gene P2RX7) e NVPO nos modelos de genótipo, dominante e alelo ( $p < 0,05$ ). Os modelos de regressão multivariada (ajustados para história de NVPO ou cinetose) mostraram o alelo C polimórfico de rs208294 como protetor contra NVPO. Além disso, foram encontradas associações significativas do polimorfismo rs17641121 (gene KCNJ3) e NVPO ( $p < 0,05$ ) em uma amostra estratificada classificada como escore de alto risco de acordo com o escore APFEL. As raças autodeclaradas e a ancestralidade molecular apresentaram maiores percentuais de componentes europeus, africanos ou asiáticos em pessoas autodeclaradas como “brancas”, “negras” ou “amarelas”, respectivamente. No entanto, não houve diferença na incidência de NVPO relacionada à raça. **Conclusão:** Antecedente de NVPO/cinetose, polimorfismo rs208294 do gene P2RX7 e polimorfismo rs17641121 do gene KCNJ3 são os preditores mais importantes para NVPO no presente estudo.

Palavras-chave: Polimorfismos. Antieméticos. Náuseas e vômitos pós-operatórios.

## ABSTRACT

Slullitel A. Genetic polymorphism associated with the occurrence of postoperative nausea and vomiting (PONV) in patients undergoing oncological surgeries [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

**Background:** Clinical decision on which surgical population should receive prophylactic anti-emetic medication is based preferentially on clinical risk-based score systems. However, inherited factors may play a significant role in background sensitivity for PONV in specific populations. **Methods:** A case-control study was conducted to identify possible clinical, ethnic and genetic inter-individual differences that may account for PONV prediction in a population undergoing cancer surgery. We consecutively followed 310 surgical patients during the first 24 postoperative hours. A buffy coat was obtained from a 10 mL blood sample and processed for genotyping of 32 different single nucleotide polymorphisms (SNPs), from 23 candidate genes, using Real-time PCR. **Results:** Female gender, age, history of PONV/motion sickness, postoperative opioid use, APFEL score and chemotherapy-induced vomiting were found as risk factors for PONV in univariate analysis ( $p < 0.05$ ). History of PONV or motion sickness remained as the only independent predictor factor for PONV in the multivariate analysis (adjusted OR=3.15; 95% CI: 1.34-7.37,  $p = 0.008$ ). We detected significant association of rs208294 (*P2RX7* gene) and PONV in Genotype, Dominant and Allele Models ( $p < 0.05$ ). The multivariate regression models (adjusted for history of PONV or motion sickness) showed the polymorphic C allele of rs208294 as protector against PONV. Furthermore, we found significant associations of rs17641121 polymorphism (*KCNJ3* gene) and PONV ( $p < 0.05$ ) in a stratified sample classified as high-risk score according to APFEL Score. Self-declared races and molecular ancestry showed higher percentages of European, African or Asian components in people self-reported as “White”, “Black” or “Yellow”, respectively. However, there was no difference in the incidence of PONV related to race. **Conclusion:** Previous PONV/motion sickness, rs208294 polymorphism from *P2RX7* gene and rs17641121 polymorphism from *KCNJ3* gene are the most important predictors for PONV in the present study.

Keywords: Polymorphisms. Antiemetics. Risk factors. Postoperative nausea and vomiting.



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação dos parâmetros demográficos, NVPO e fatores de risco, dados cirúrgicos entre casos (NVPO presente) e controles (NVPO ausente).....	56
Tabela 2 - Análise de regressão multivariada para risco de náuseas e vômitos pós-operatórios NVPO .....	57
Tabela 3 - Descrição dos trinta e dois polimorfismos selecionados em 23 genes associados a NVPO, comparação de suas frequências alélicas menores (MAF) entre controles (N=158) e casos (N=152), descrição das frequências alélicas disponíveis em outro banco de dados público e resultados do Equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) .....	59
Tabela 4 - Associação do polimorfismo rs208294 (gene P2RX7) e NVPO pelo ensaio de Genotipagem TaqMan e validação técnica pelo Sequenciamento Sanger, considerando a amostra total de controles (N=158) e casos (N=152) em quatro diferentes modelos genéticos.....	61
Tabela 5 - Associação do polimorfismo rs17641121 do gene KCNJ3, considerando a amostra estratificada de controles (N=95) e casos (N=125) classificados como alto risco do escore APFEL .....	62

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG	- 2- aracnidoil-glicerol
5'UTR	- Região não traduzida à montante do códon ( <i>Untranslated region</i> )
5-HT	- Serotonina (5-hidroxitriptamina - subtipo de receptor)
5-HT3	- Gene do receptor 5-hidroxi-triptamina tipo 3
ABCB1	- Gene do cassete de ligação do trifosfato de adenosina subfamília B membro 1
ABP1	- Diamina dioxidade
Ach	- Acetilcolina (neurotransmissor)
AFR	- Africano
AIM	- Marcadores informativos de ancestralidade ( <i>Ancestry informative markers</i> )
AMR	- Americano
ARRB2	- Gene da arrestina beta-2
ASA	- <i>American Society of Anesthesiologists</i>
ATP	- Adenosina trifosfato
BIS	- Índice bispectral
CAPPesq- FMUSP	- Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CHRM3	- Gene do receptor colinérgico muscarínico 3
CHRM5	- Gene do receptor colinérgico muscarínico 5
CNR1	- Gene do receptor 1 de canabinoide
COMT	- Gene catecol-O-metil-transferase
CTO	- Centro de Investigação Translacional em Oncologia
CYP450	- Citocromo P450
D2	- Receptores dopaminérgicos
DNA	- Ácido desoxirribonucleico ( <i>Desoxyribonucleic acid</i> )
DP	- Desvio padrão
DRD2	- Gene receptor de dopamina D2
DRD3	- Gene receptor de dopamina D3
EAS	- Asiático
ERAS	- <b>Enhanced Recovery After Surgery</b>
EROs	- Espécies reativas de oxigênio
EUR	- Europeu
FAPESP	- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FDR	- Correção de testes múltiplos
GABA	- Ácido gama-aminobutírico
GABA <sub>A</sub>	- Receptor ácido $\gamma$ -aminobutírico
GIRK	- Canal de potássio do tipo retificador interno
HAAG	- Hidrolase de amida de ácido graxo

HDC	- Histidina decarboxilase
HNMT	- Histamina n-metil-transferase
HRH1	- Gene do receptor de histamina tipo 1
HTR3A/3B/3C	- Gene do receptor 5-hidroxi-triptamina 3A/3B/3C
HWE	- Equilíbrio de Hardy Weinberg ( <i>Hardy- Weinberg Equilibrium</i> )
IC95	- Intervalo de confianç
ICCs	- Células intersticiais de Cajal
ICESP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IL	- Interleucina
IMC	- Índice de massa corporal
LCR	- Líquido cefalorraquidiano
LMAG	- Lipase mono-acetil-glicerol
LPS	- Lipopolissacarídeos
MAF	- Frequências alélicas menores
MCCPF	- Movimento de cuidado centrado no paciente e na família
MCMC	- <i>Markov Chain Monte Carlo</i>
NA	- Noradrenalina
NANC	- Não adrenérgico e não colinérgico
NDMX	- Núcleo dorsal motor do vago (X)
NK1	- Receptores da neurocinina-1
NLM	- <i>National Library of Medicine</i>
NMDA	- Receptores n-metil-d- aspartato
NNT	- Número necessário para tratar
NTS	- Núcleo do trato solitário
NVIO	- Náuseas e vômitos induzidos por opioides
NVIQ	- Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia
NVPO	- Náuseas e vômitos pós-operatórios
ON	- Óxido nítrico
OPRK1	- Gene do receptor opioide kappa-1
OPRM1	- Gene do receptor opioide mu-1
OR	- <i>Odds ratios</i>
ORF	- Quadro de leitura ( <i>Open Reading Frame</i> )
P2X7R	- Receptor purinérgico P2X7
RASS	- <i>Richmond Agitation and Sedation Scale</i>
SNC	- Sistema nervoso central
SNP	- Polimorfismo de nucleotídeo único ( <i>Single nucleotide polymorphism</i> )
SRPA	- Sala de recuperação pós-anestésica
STAT6	- Transdutor de sinal e ativador do gene de transcrição 6
TACR1	- Gene do receptor 1 de taquicinina
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido

TE-4	- Tampão Tris-EDTA
TGI	- Trato gastrointestinal
TLDA	- <i>TaqMan</i> <sup>®</sup> <i>Low-Density Array</i>
Treg	- Células T reguladoras
ZGQ	- Zona do gatilho quimiorreceptor
$\alpha 7$ nAChRs	- Alfa7 do receptor nicotínico de ACh

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>17</b>
3.1	HISTÓRICO DAS NÁUSEAS E VÔMITOS PÓS-OPERATÓRIOS .....	18
3.2	MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DAS NÁUSEAS E VÔMITOS PÓS- OPERATÓRIOS .....	19
3.2.1	Plexo mioentérico.....	19
3.2.2	<i>Area Postrema</i> .....	20
3.2.3	Núcleo do trato solitário .....	20
3.2.4	Sistema vestibular.....	20
3.3	FATORES DE RISCO PARA NVPO.....	21
3.4	NVPO: PERSPECTIVAS SOBRE A QUALIDADE ASSISTENCIAL E ASPECTOS FARMACOECONÔMICOS.....	22
3.5	GENÔMICA RELACIONADA ÀS NÁUSEAS E VÔMITOS .....	23
3.6	TERAPIA FARMACOLÓGICA E FARMACOGENÔMICA DAS NVPO.....	27
3.6.1	Antagonistas dos receptores de serotonina.....	27
3.6.2	Antagonistas de receptores de dopamina .....	29
3.6.3	Antagonistas de receptores de histamina.....	31
3.6.4	Antagonistas de receptores muscarínicos.....	32
3.6.5	Antagonistas dos receptores de neurocininas .....	36
3.6.6	Corticosteroides.....	36
3.6.7	Agentes anestésicos (propofol, benzodiazepínicos, dexmedetomidina), antipsicóticos atípicos (amisulprida e olanzapina), gabapentinóides e canabinóides .....	38
3.7	MÉTODOS NÃO FARMACOLÓGICOS PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE NVPO .....	42
<b>4</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>44</b>
4.1	PROJETO DE PESQUISA .....	45
4.1.1	Critérios de Inclusão.....	45
4.1.2	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	46
4.1.3	Critérios de Exclusão.....	47
4.2	CASUÍSTICA .....	47
4.3	MÉTODOS.....	48
4.3.1	Coleta de amostras.....	49
4.3.2	Processamento do sangue e extração de DNA .....	50
4.3.3	Seleção do SNP e controle de qualidade .....	50
4.3.3.1	Procura de Variantes Associadas à NVPO, dor e metabolismo .....	50
4.3.3.2	Filtragem de variantes .....	50
4.3.3.3	Procura de Ancestralidade através de Variantes Genéticas.....	51
4.3.3.4	Personalização de cartões TaqMan® Low-Density Array (TLDA).....	52

4.3.3.5	Genotipagem SNP usando cartões TLDA.....	52
4.3.3.6	Processamento de dados TLDA .....	53
4.3.3.7	Análise de ancestralidade .....	53
4.3.4	Coleta de Dados.....	53
4.3.5	Análise estatística.....	54
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>55</b>
5.1	VARIANTES GENÉTICAS SELECIONADAS PARA ASSOCIAÇÃO A NVPO .....	57
5.2	FILTRAGEM DE CONTROLE DE QUALIDADE TLDA.....	58
5.3	DISTRIBUIÇÕES DE FREQUÊNCIA DE GENÓTIPO/ALELO E ASSOCIAÇÃO COM PONV .....	58
5.4	DESEQUILÍBRIO DE LIGAÇÃO E ASSOCIAÇÕES DE HAPLÓTIPOS COM NVPO .....	63
5.5	RESULTADOS DE MARCADORES INFORMATIVOS DE ANCESTRALIDADE .....	63
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>72</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>74</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>87</b>

# **1 INTRODUÇÃO**

As últimas 3 testemunharam expressivo avanço no cuidado do paciente anestésico-cirúrgico. Foram introduzidas novas medicações anestésicas com maior precisão de administração e menor incidência de efeitos residuais, novas técnicas de monitorização de funções fisiológicas foram desenvolvidas, e novas técnicas anestésicas foram descritas, que permitiram aumento progressivo na segurança do ato anestésico e na melhora nos desfechos clínicos, com consecutivas reduções da morbidade e da mortalidade nos períodos intraoperatório e pós-operatório<sup>1</sup>. Além disso, uma série de estratégias paulatinamente aplicadas no período perioperatório ofereceram maior conforto aos pacientes, redução do tempo de recuperação após procedimentos cirúrgicos<sup>1,2</sup> e, por conseguinte, aumento da satisfação<sup>4</sup> com redução dos tempos cirúrgicos e de permanência hospitalar, e com perceptível impacto na utilização de recursos humanos e insumos.

Alguns desfechos intermediários tais como a dor aguda pós-operatória e ocorrência de episódios de náuseas e vômitos, cuja incidência no período pós-operatório de cirurgias de maior porte é bastante frequente, podem impactar negativamente na percepção da qualidade da recuperação<sup>3</sup> e causar insatisfação e, eventualmente, até comprometer a aceitação de futuros procedimentos que sejam necessários<sup>4,7</sup>.

A ocorrência de náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) é um evento frequente mesmo em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos de curta permanência. Nesta situação, em particular, esta manifestação pode retardar ou até mesmo limitar a alta hospitalar precoce ou até mesmo impedindo a liberação do paciente após o procedimento<sup>5</sup>. Estima-se que, enquanto na população geral de pacientes cirúrgicos sem fatores de risco associados, a incidência geral de NVPO aproxime-se de 30%, na população cirúrgica com múltiplos fatores de risco, tal incidência eleve-se para quase 80%<sup>6</sup>. Ainda que relativamente subnotificado<sup>7</sup>, a readmissão hospitalar de pacientes por náuseas e vômitos é um fenômeno também importante e com impacto negativo sobre a qualidade da recuperação após cirurgia e com elevação dos custos hospitalares<sup>8,11-13</sup>. Mesmo em pacientes submetidos a cirurgias cólon-retais gerais ou oncológicas com emprego de protocolos assistências de recuperação precoce após cirurgia – ou *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS), em inglês - episódios de NVPO ou íleo destacam-se entre as principais causas de visitas não planejadas aos serviços de emergência e representam a principal causa de readmissão hospitalar<sup>9</sup>. NVPO podem estar devidamente documentadas como causas diretas de visitas ao setor de emergência e readmissão hospitalar ou podem estar indiretamente relacionadas à descrição de algumas complicações cirúrgicas tais como deiscência de anastomoses, sangramentos e hematomas da incisão cirúrgica, aspiração bronco-pulmonar, ruptura de esôfago, e aumento da pressão intracraniana<sup>16</sup>.



Idealmente, seria fundamental que se pudessem estabelecer elementos da história clínica ou de parâmetros demográficos perioperatórios que pudessem antecipar com precisão a possibilidade da ocorrência de NVPO seria bastante útil, pois permitiria tomar decisões naquela população mais susceptível, estabelecendo-se profilaxia e terapêutica antieméticas mais precisas<sup>10</sup>. Historicamente, desde a publicação da classificação de risco por Apfel et al.<sup>18</sup>, inúmeros estudos têm tentado estabelecer índices de risco para estratificação de subpopulações específicas de pacientes com probabilidades de ocorrência de NVPO. Os quatro critérios clínicos identificados no trabalho original de Apfel et al.<sup>18</sup> têm sido amplamente utilizados, após validações sucessivas em várias populações de pacientes cirúrgicos, para definir estratégias adaptadas à ocorrência de administração de estratégias farmacológicas ou não farmacológicas em função da presença proporcional de fatores de risco em cada paciente. Assim, pacientes com a presença de três a quatro fatores de risco seriam tratados profilaticamente com uma combinação de medicamentos de classes farmacológicas e mecanismos farmacodinâmicos distintos e/ou estratégias antieméticas combinadas para reduzir de forma mais eficiente a ocorrência de NVPO<sup>10</sup>. Ainda assim existe muita discrepância na definição e aplicação de tais critérios, o que contribui para variabilidade de condutas e resultados em termos de estratégias terapêuticas. Ainda que alguns profissionais preconizem o uso profilático universal de antieméticos independentemente da estratificação adaptada ao risco<sup>11,12</sup>, as intervenções farmacológicas mais comuns ora não garantem ausência do evento<sup>13</sup>, ora também incorrem em risco de efeitos colaterais mais ou menos graves em função da medicação empregada ou de morbidades concomitantes<sup>14</sup>.

Apesar da adoção pragmática universal de medicações antieméticas e de estratégias multimodais farmacológicas e não farmacológicas, mesmo em subpopulações sem a presença de qualquer dos fatores de risco, ainda assim, observa-se, na prática clínica, que o risco de NVPO não é totalmente eliminado<sup>15,23</sup>. Contrariamente, em subpopulações de pacientes com fatores de risco múltiplos, onde a ocorrência de NVPO esperada tenderia a ser superior a 60%, o fenômeno de NVPO pode, surpreendentemente, não se manifestar, apesar do uso mais restrito de estratégias antieméticas. Isto sugere tanto a presença de fatores de promoção quanto de proteção, que se manifestem de forma preponderante aos fatores de risco clínico classicamente descritos, principalmente se for considerada a complexidade de mecanismos envolvidos na origem do fenômeno NVPO<sup>16</sup>. Nesse contexto, é possível especular que mecanismos hereditariamente adquiridos (genótipo) possam influenciar a expressão desta condição (fenótipo)<sup>17,18</sup>. Na última década, mecanismos relacionados à expressão gênica desta condição têm sido paulatinamente investigados com intuito de tentar explicar tais

manifestações paradoxais e de estabelecer diferenças entre fenótipos de subpopulações ou mesmo diferenças étnicas, sócio demográficas<sup>19,20,27</sup> expressas de maneira distinta para tal condição.

## **2 OBJETIVOS**

O objetivo primário desse estudo é determinar a associação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) de genes candidatos relacionados à farmacodinâmica ou farmacocinética de medicações analgésicas ou antieméticas com a ocorrência de NVPO em pacientes submetidos a cirurgias oncológicas.

Como objetivo secundário, foi proposto avaliar a genotipagem de 32 SNPs de 15 genes candidatos relacionados aos efeitos farmacodinâmicos e farmacocinéticos de medicações analgésicas e antieméticas. Além disso, foi também proposto analisar a possibilidade de correlação fenotípica (NVPO) com grupos étnicos da população brasileira através da genotipagem de 15 marcadores informativos de ancestralidade (AIMs) distintos.

## **3 REVISÃO DA LITERATURA**

### 3.1 HISTÓRICO DAS NÁUSEAS E VÔMITOS PÓS-OPERATÓRIOS

Os vômitos se caracterizam pelo esforço vigoroso realizado para expulsão de conteúdo estomacal ou duodenal. Representam um mecanismo adaptativo de algumas espécies de proteção contra a ingestão de conteúdo potencialmente nocivo, venenoso ou tóxico, minimizando a possibilidade de absorção de substâncias, que caso não eliminadas, apresentam a possibilidade de absorção e, conseqüentemente, efeitos sistêmicos deletérios. A associação de vômitos na prática anestésica se faz desde o Século XIX, época que testemunhou os primórdios da anestesia. A descrição de vômitos associados à utilização de agentes anestésicos data desde os primeiros relatos de atos anestésicos com os medicamentos empregados à época (apomorfina, hidrato de cloral, éter, ciclo-propano, morfina) até a metade do Século XX, quando surgiram novos agentes anestésicos inalatórios como menor propensão às NVPO<sup>21,22</sup>. Desde o início a ocorrência de vômitos era motivo de grande preocupação pelo fato de estar associado ao risco de aspiração pulmonar do conteúdo gástrico, responsável por complicações respiratórias graves. Somente nas últimas décadas do Século XX, o fenômeno de náuseas e vômitos ganhou relevância devido à preocupação da gestão de qualidade da anestesia. O controle mais adequado das vias aéreas diminuiu a preocupação com o risco de aspiração pulmonar associados aos vômitos e o foco da atenção quanto ao melhor controle da NVPO decorreu da transferência do conhecimento acumulado a partir do controle dos sintomas de náuseas e vômitos de pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. Neste contexto, o surgimento de novos antieméticos, em particular os antagonistas de receptores de serotonina, mais efetivos e com menor incidência de efeitos colaterais, com uso crescente em pacientes oncológicos, contribuiu para melhor qualidade tanto no registro de episódios de NVPO, quanto na melhoria nas estratégias adaptadas ao controle de tais fenômenos. Nas últimas décadas o desenvolvimento de protocolos com atenção no paciente e a preocupação com desfechos desfavoráveis associados à NVPO permitiu a melhoria das práticas assistenciais. No presente, a controvérsia se estabelece no âmbito do custo-efetividade da adoção de protocolos ajustados aos riscos e o custo da medicação antiemética<sup>32</sup>.

## 3.2 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DAS NÁUSEAS E VÔMITOS PÓS-OPERATÓRIOS

A origem das náuseas e vômitos envolve complexos mecanismos fisiopatológicos de vias aferentes periféricas do trato gastrointestinal (TGI), principalmente, e vias eferentes do sistema nervoso central. Os estímulos podem ser decorrentes da anestesia (ou agentes anestésicos), da cirurgia ou decorrente de fatores inerentes ao próprio paciente.

Náuseas e vômitos pós-operatórios é uma denominação própria que consta como um título médico oficial segundo a *National Library of Medicine* (NLM). Tal denominação não desconsidera o fato de que náuseas ou vômitos podem ocorrer a qualquer momento do período perioperatório. Por definição, vômito refere-se à expulsão violenta do conteúdo gastrointestinal através da boca, acompanhada por contração simultânea da musculatura do estômago e da musculatura da parede abdominal e torácica. A ânsia de vômito (do inglês *retching*) descreve o ato de contração da musculatura sem nenhuma expulsão de conteúdo gastrointestinal. E, finalmente, ânsia caracteriza-se pela sensação subjetiva de mal-estar da necessidade de vomitar. Do ponto de vista anatômico e fisiológico os vômitos e ânsia de vômito compartilham do mesmo mecanismo fisiopatológico de resposta do sistema nervoso central (SNC)<sup>23</sup>.

### 3.2.1 Plexo mioentérico

O estímulo inicial desencadeante de náuseas e vômitos decorre da ativação direta ou indireta de quimiorreceptores e mecanorreceptores presentes na parede do TGI. A ativação dos mecanorreceptores desencadeada pela distensão ou estiramento das vísceras abdominais ou a ativação dos mecanorreceptores, diretamente por lesão de células enterocromoafins secretoras de serotonina presentes na luz das vísceras intestinais, ou, indiretamente, por ativação da liberação de prostaglandinas inflamatórias produz ativação das terminações nervosas vagais e esplâncnicas presentes na mucosa e submucosa da parede do TGI<sup>24</sup>. As células enterocromoafins contém serotonina (5-HT) que é liberada para estimular as terminações vagais que irão desencadear o reflexo de vômito.

### 3.2.2 *Area Postrema*

A *area postrema*, também denominada de “centro do vômito” ou “ona do Gatilho Quimiorreceptor” (ZGQ) corresponde à porção posterior do tronco cerebral no assoalho do quarto ventrículo cerebral. Em toda essa região periventricular circunvizinha ao assoalho do quarto ventrículo, tanto as células do endotélio vascular, quanto as células do epêndima são desprovidas de junções conectoras e, portanto, são regiões desprovidas de barreira encefálica<sup>25</sup>, e assim sendo, tornam-se extremamente susceptíveis à estímulos químicos, osmóticos e tóxicos de toda natureza<sup>24</sup>. Essa região conecta-se com inúmeras aferências e eferências de estruturas inferiores assim com núcleos vagais e núcleo do trato solitário (NTS)<sup>26</sup>.

### 3.2.3 Núcleo do trato solitário

O NTS recebe aferências sinápticas vagais abdominais e torácicas diretas e indiretas, da faringe, dos nervos trigêmeo e glossofaríngeo, do trato espinhal, da *area postrema*, do hipotálamo, cerebelo e núcleos vestibulares, sendo uma área de integração importante para vários componentes (emocional, somático e autonômico) associados ao reflexo de vômitos. Do NTS partem também eferências para coordenar respostas efetoras como a salivação, sudorese, respostas respiratórias, cardiovasculares e gastrointestinais<sup>27</sup>. O NTS é responsável por ativar o núcleo dorsal motor do vago (NDMX) e intercambia sinais com os geradores de padrões centrais a partir dos quais são emitidas informações que irão gerar sinais prodrômicos da êmese. Possui conexões diretas com a formação reticular pontina, com o sistema límbico, com o prosencéfalo (hemisférios cerebrais, tálamo e hipotálamo) e indiretas com o córtex cerebral. É responsável pela resposta interoceptiva<sup>24</sup>.

### 3.2.4 Sistema vestibular

Os axônios provenientes da região vestibulo-coclear têm seus corpos celulares localizados nos núcleos vestibulares (rostro-medial superior e caudal medial inferior) do cerebelo e da ponte. Nestes locais formam-se sinapses com os pares de nervos cranianos oculomotor (III), troclear (IV) e abducente (VI), responsáveis pela movimentação cefálica e movimentação ocular. Existem múltiplas projeções descendentes diretas entre o sistema vestibular e o NTS e deste, indiretamente para os núcleo ambíguo e núcleo rostro-ventral pontino. Também existem projeções ascendentes diretas entre o sistema vestibular e o núcleo



parabraquial, de onde partem novas projeções para os sistemas infralímbico e córtex insular, núcleo amigdalóide central e hipotálamo, responsáveis, respectivamente, por componentes, afetivos (ansiedade), cognitivos (comportamento aprendido) e neuroendócrinos (estresse) da resposta emética. Tais alterações podem representar a base para justificar interações entre o processo cognitivo e afetivo que pode predispor à cinetose e distúrbios psíquicos concomitantemente (agorafobia, vertigem relacionada à altura)<sup>24</sup>.

### 3.3 FATORES DE RISCO PARA NVPO

Há quase 30 anos, um editorial chamava a atenção dos especialistas para que paradoxalmente foi então denominado de “Um Pequeno Grande Problema”<sup>28</sup>. Assim, descrevia a autora do editorial sobre esta experiência extremamente desagradável para os pacientes; um fenômeno que à ocasião ainda não dispunha de título próprio pela NLM. Àquela ocasião, surgiam os antagonistas de receptores de serotonina, moléculas aguardadas com grande expectativa entre o grupo de medicamentos antieméticos e, então, considerados bastante efetivos para o controle da náuseas e vômitos pós-quimioterapia; e desprovidos de efeitos colaterais tais como aqueles relacionados aos demais antagonistas dopaminérgicos (sintomas extrapiramidais de comportamento e movimento), colinérgicos (disforia) e histamínicos (sonolência)<sup>39</sup>. Portanto, estabelecer uma terapêutica eficaz implicaria em definir os grupos de pacientes de maior risco que potencialmente mais se beneficiariam destes medicamentos, cujos custos, à época, ainda limitavam o seu uso universal e que ainda se mantinha restrito a determinados cenários, aliás, uma situação que ocorre na atualidade de maneira análoga aos antagonistas de receptores de neurocininas. No entanto, só quase oito anos após esse editorial, que a primeira iniciativa de estratificar o risco de NVPO seria publicada<sup>29</sup>. É importante notar que ainda que a maioria dos agentes antieméticos tenham recebido aprovação pela maioria de agências regulatórias mundiais, nenhum deles é plenamente desprovido de efeitos colaterais, o que naturalmente deveria limitar seu uso à condição de risco.

Em 1999, o primeiro estudo sugeria uma classificação de risco para NVPO<sup>18</sup>, em pacientes submetidos a cirurgias gerais, não cardíacas sob anestesia inalatória. A esse estudo seguiram-se alguns outros propondo fatores de risco específicos para algumas condições ou cenários tais como procedimentos ambulatoriais<sup>30</sup>, procedimentos em populações pediátricas<sup>41</sup> e procedimentos em subpopulações de pacientes cirúrgicos oncológicos<sup>31,32</sup>. Os preditores positivos incluídos na classificação inicial proposta por Apfel et al.<sup>29</sup> foram: gênero feminino, história prévia de NVPO ou cinetose, uso pós-operatório de opioide e histórico de tabagismo.

A incidência de NVPO associados à zero, um, dois, três ou quatro fatores de risco seria 10%, 21%, 39%, 61% e 79%, respectivamente. Neste contexto, é importante observar cuidadosamente, que mesmo um indivíduo sem fatores de risco apresenta um risco mínimo de 10% da ocorrência do fenômeno. Cabe também destacar a predisposição daqueles indivíduos com manifestação prévia ou recorrente do evento, bem como aqueles indivíduos com histórico de cinetose, sabidamente uma condição com variabilidade de penetrância familiar<sup>33,34</sup>. Atualmente, novos questionamentos sobre as classificações de risco têm surgido e sua respectiva importância para a prevenção e tratamento das NVPO baseadas em diretrizes<sup>10,35</sup>.

### 3.4 NVPO: PERSPECTIVAS SOBRE A QUALIDADE ASSISTENCIAL E ASPECTOS FARMACOECONÔMICOS

Os ecossistemas de saúde paulatinamente têm procurado restringir o acesso dos seus beneficiários ou conveniados à estrutura e recursos dos serviços de saúde, e procurando transferir seus custos para terceiros. No modelo assistencial denominado de pagamento por serviço (do inglês, *fee for service*) o profissional de saúde é remunerado pela execução do serviço independentemente da satisfação ou do resultado produzido pela sua interação com o paciente ou seus representantes<sup>36</sup>. Neste modelo, as necessidades ou as prioridades sob as perspectivas dos pacientes são não antepostos de forma custo-efetiva para as fontes pagadoras. Nas últimas décadas ocorreram modificações na perspectiva de prestação de atendimento buscando agregar valor ao modelo assistencial, redirecionando as prioridades do modelo assistencial em princípios bioéticos e de geração de valor aos pacientes e familiares.

Conceitualmente, o cuidado centrado no paciente e na família é um modelo de cuidado em saúde que prima pela compaixão e respeito pelos pacientes e suas famílias, inclui-os como parceiros e colaboradores, valorizando sua dignidade. Tal modelo deve ser seguro, eficaz, eficiente e equitativo. É um modelo que assume decisões compartilhadas entre cuidadores, familiares e pacientes, sem imposições e com respaldo profissional de maneira crítica. O movimento de cuidado centrado no paciente e na família (MCCPF) vem reformulando as propostas do sistema de saúde, procurando adequar as necessidades, preocupações e prioridades dos pacientes e familiares no atendimento ao paciente. O MCCPF identificou que, muitas vezes, as prioridades dos profissionais de saúde diferem drasticamente daquelas do paciente<sup>37</sup>. Neste contexto, as NVPO muitas vezes são consideradas como complicações de menor importância e mesmo inevitáveis pela equipe anestésico-cirúrgica. Em uma “cartilha” sobre a satisfação de

pacientes adultos nos cenários perioperatórios, os autores mencionam vários estudos transversais onde NVPO constam como um dos principais itens potencialmente modificáveis relacionado à satisfação dos pacientes no período perioperatório<sup>38</sup>. Em um levantamento de opinião de pacientes submetidos à anestesia, foram listados por ordem decrescente dos eventos adversos mais indesejáveis aos menos indesejáveis após a cirurgia, na seguinte sequência: vômitos, engasgo com tubo traqueal, dor incisional, náusea, lembrança de dor, fraqueza residual, tremores, dor de garganta e sonolência<sup>39</sup>. Decorridas duas décadas deste estudo, uma análise mais recente em pacientes asiáticos demonstrou uma preocupação com os mesmos eventos adversos, sendo a dor e as NVPO a principal preocupação manifestada pelos pacientes<sup>40</sup> e de forma idêntica à população ocidental. Os estudos farmacoeconômicos baseados na metodologia de disposição de pagamento (*willingness to pay*) apontam que a maioria dos pacientes hipoteticamente alocariam uma quantia substancial de valores para evitar eventos indesejáveis tais como NVPO<sup>41</sup>. Embora nem sempre transponível para a realidade nacional, uma pesquisa americana apontou um lucro quase dez vezes superior ao custo da medicação antiemética, correspondendo a um benefício econômico que supera nitidamente os custos associados com a readmissão hospitalar de pacientes cirúrgicos<sup>42</sup>.

### 3.5 GENÔMICA RELACIONADA ÀS NÁUSEAS E VÔMITOS

O polimorfismo envolve uma de duas ou mais variantes de uma sequência de ácido desoxirribonucleico (DNA) particular. O tipo mais comum de polimorfismo envolve variação em um único par de bases. Os polimorfismos também podem ser muito maiores em tamanho e envolver longos trechos de DNA. Chamado de polimorfismo de nucleotídeo único, ou SNP (*single nucleotide polymorphism*), os cientistas estão estudando como os SNPs no genoma humano se correlacionam com doenças, resposta a medicamentos e outros fenótipos<sup>43</sup>. Estudos genéticos têm demonstrado uma participação de polimorfismos genéticos na fisiopatologia das NVPO<sup>16,18,44</sup>, como também na farmacodinâmica e farmacocinética de medicamentos antieméticos<sup>45</sup>.

O uso de opioide no pós-operatório é um dos fatores de risco apontados na classificação de risco de Apfel. Um estudo com voluntários gêmeos (monozigóticos e dizigóticos) analisou os efeitos adversos da infusão de opioides<sup>46</sup>. O estudo revelou herdabilidade (a proporção entre a variância genotípica e a variância fenotípica) significativa de vários efeitos colaterais dos opioides: Os achados revelaram herdabilidade significativa para depressão respiratória (30%), náusea (59%) e aversão ao opioide (36%), enquanto a afeição aos opioides, sedação e tontura não mostraram herdabilidade. As estimativas de

herdabilidade mais elevadas foram observadas para náusea<sup>47</sup>. No entanto, nenhuma diferença entre os gêneros foi observada para a náusea, contrariando os dados de um estudo anterior que apontou incidência maior de náuseas induzida por opioides no gênero feminino<sup>48</sup>.

Variações interindividuais na incidência de náuseas e vômitos induzidas por opioides podem estar relacionados a polimorfismos de genes que codificam proteínas relacionadas a vários processos: transporte de opioides através das membranas na barreira hematoencefálica, ligação ao receptor de opioide e sinalização ou modulação de efeitos opioides (por exemplo, gene catecol-O-metil-transferase [COMT] e gene do receptor canabinoide1 [CNR1])<sup>49</sup>. Vários genes também estão envolvidos na transmissão de estímulos pelas vias neurais convergentes no centro do vômito (vestibular, zona do gatilho quimiorreceptor, vias gastrointestinais periféricas, bem como o próprio centro de vômito), gene do receptor colinérgico muscarínico 3 [CHRM3] e gene do receptor colinérgico muscarínico 5 [CHRM5] e gene do receptor histamina tipo 1 [HRH1]<sup>61</sup>. Opioides induzem náuseas e vômitos através de mecanismos centrais e periféricos, convergentes para o centro do vômito: ativação do sistema vestibular e da ZGQ e inibição da motilidade TGI<sup>50</sup>. A seguir são relacionados alguns genes cujos polimorfismos podem contribuir nos processos de náuseas e vômitos induzidos por opioides (NVIO)<sup>50</sup>:

- 1) Transporte de opioides através da barreira hematoencefálica
  - ABCB1 (gene do cassete de ligação do trifosfato de adenosina subfamília B membro 1)
- 2) Ligação do receptor e sinalização interna
  - OPRM1 (gene do receptor opioide mu-1)
  - OPRK1 (gene do receptor opioide kappa-1)
  - ARRB2 (gene da arrestina beta-2)
  - STAT6 (transdutor de sinal e ativador do gene de transcrição 6)
- 3) Modificação de sistemas
  - COMT (gene catecol-O-metil-transferase)
  - CNR1 (gene do receptor 1 de canabinoide)

Vários genes também estão envolvidos nas vias neurais convergentes no “centro do vômito”:

- 1) Vestibular
  - CHRM3 (gene do receptor colinérgico muscarínico 3)
  - CHRM5 (gene do receptor colinérgico muscarínico 5)
  - OPRM1 (gene do receptor opioide mu-1)
  - OPRK1 (gene do receptor opioide kappa-1)

## 2) Zona do Gatilho Quimiorreceptora

- CNR1 (gene do receptor 1 de canabinoide)
- DRD2 (gene receptor de dopamina D2)
- DRD3 (gene receptor de dopamina D3)
- TACR1 (gene do receptor 1 de taquicinina)
- HRH1 (gene do receptor de histamina tipo 1)
- 5-HT3 (gene do receptor 5-hidroxi-triptamina tipo 3)
- HTR3A/3B/3C (gene do receptor 5-hidroxi-triptamina 3A/3B/3C)
- OPRM1 (gene do receptor opioide mu-1)

## 3) Periférico

- HTR3A/3B/3C (gene do receptor 5-hidroxi-triptamina 3A/3B/3C)
- DRD2 (gene receptor de dopamina D2)
- OPRM1 (gene do receptor opioide mu-1)
- OPRK1 (gene do receptor opioide kappa-1)

## 4) Centro de vômito

- CHRM3 (gene do receptor colinérgico muscarínico 3)
- CHRM5 (gene do receptor colinérgico muscarínico 5)
- HRH1 (gene do receptor de histamina tipo 1)

Em um estudo de pacientes submetidos à anestesia geral, no qual foram pesquisados o polimorfismo MOR A118G (Asn40Asp) e o polimorfismo COMT G1947A (Val158Met), os pacientes heterozigotos com mutação A118G e G1947A demonstraram significativamente menor consumo de morfina nas primeiras 48 horas pós-operatórias e menor incidência de náusea<sup>51</sup>. É provável que um componente genético semelhante ao responsável pela cinetose e por NVPO possa estar envolvido no aumento da sensibilidade ao náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ)<sup>52</sup>. Dois estudos nacionais correlacionam a NVIQ e a NVIO como fatores de risco para ocorrência de NVPO<sup>31,43</sup>. Outro estudo analisou pacientes que foram submetidas a cirurgias de mama e, posteriormente, submetidas à quimioterapia. Neste caso, houve uma correlação significativamente maior entre aquelas pacientes isentas de NVPO e que também se mantiveram isentas de NVIQ (95%), do que uma relação positiva entre NVPO e NVIQ (39%). O problema mais frequentemente abordado nas pesquisas sobre o histórico genômico de NVPO/NVIQ está relacionado à resistência herdada ao tratamento antiemético (farmacogenômica) e, em menor grau, ao seu histórico genômico. O Quadro 1 relaciona os principais polimorfismos relacionados à cinetose, NVIQ ou NVPO<sup>17,53</sup>:

**Quadro 1- Genes humanos conhecidos e seus polimorfismos associados à ocorrência de NVPO, CINV e cinetose<sup>17,53</sup>**

<b>Proteína alvo</b>	<b>Símbolo</b>	<b>Tipo de polimorfismo observado</b>
<b>Receptor de Serotonina tipo 3</b>	5 HT <sub>3</sub>	SNP no HTR3A: 1377A>G SNP no HTR3B: rs1176744, rs1672717, rs3782025, rs3758987, Tyr129Ser, Ala223Thr, Y129S; -100_-102delAAG deleção, c5+201_+202delCA, c6-137C>T SNP no HTR3C: K163 N, A405G SNP no HTR3D: rs6443930
<b>Receptor opioide</b>	<b>OPRM1</b>	<b>SNP: rs1799971, haplótipos</b>
<b>Isoforma do citocromo P450 2D6</b>	<b>CYP2D6</b>	<b>SNP: rs16947 (CYP2D6*2), rs35742686 (CYP2D6*3A), rs1135824 ou rs35742686 (CYP2D6*3B), rs3892097 (CYP2D6*4), rs5030655 (CYP2D6*6), rs5030867 (CYP2D6*7), rs5030865 (CYP2D6*8), rs5030656 (CYP2D6*9), rs1065852 (CYP2D6*10), rs5030863 (CYP2D6*11)</b>
<b>Receptor muscarínico tipo 3</b>	<b>CHRM3</b>	<b>SNP: rs685550, rs10802789, rs2165870</b>
<b>Receptor neurocininas 1</b>	<b>TACR1</b>	<b>SNP: rs3755468, haplótipos</b>
<b>Cassete do transportador de ATP subfamília B membro 1</b>	ABCB1	SNP: rs1045642, rs2032582 e rs1128503, 3435C>T, 2677G>T/A
<b>Receptor de Dopamina tipo 2</b>	DRD2	Taq IA
<b>Gene do transportador de serotonina</b>	<b>SLC6A4</b>	<b>SNP: rs1176713 LA/SA</b>
<b>Canal de potássio acoplado à voltagem subfamília B membro 2</b>	<b>KCNB2</b>	<b>SNP: /rs349358</b>
<b>Catecol-orto-metil-transferase</b>	COMT	SNP: rs4680, rs4633, rs165722

### 3.6 TERAPIA FARMACOLÓGICA E FARMACOGENÔMICA DAS NVPO

Existe grande variedade de medicações antieméticas, principalmente nas classes dos antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>, antagonistas de D<sub>2</sub> e antagonistas dos receptores da neurocinina-1 (NK1), corticosteroides, anti-histamínicos e antagonistas colinérgicos muscarínicos. Vários efeitos adversos foram atribuídos às seis classes de substâncias diferentes, como cefaleia, constipação e prolongamento do intervalo QT (antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub>); sintomas extrapiramidais, sedação, arritmia e prolongamento do QTc (antagonistas do receptor D<sub>2</sub>); hiperglicemia, imunossupressão e cicatrização deficiente (corticosteroides); sonolência, xerostomia e retenção urinária (anti-histamínicos); e xerostomia e distúrbios visuais (anticolinérgicos). Atualmente, há evidências limitadas sobre os efeitos adversos decorrentes dos antagonistas do receptor NK1. No entanto, maior frequência de tontura e de cefaleia foi descrito<sup>54</sup>.

#### 3.6.1 Antagonistas dos receptores de serotonina

A serotonina é uma amina biologicamente ativa expressa em plaquetas, em células gastrointestinais (GI) e, em menor grau, no SNC. Cerca de 95% da serotonina é produzida pelas células enterocromafins intestinais. Este composto atua por meio da ativação de sete subtipos de receptores 5-HT (5-HT<sub>1-7</sub>). O receptor 5-HT<sub>3</sub> constitui exceção entre a família de receptores de serotonina, pois é do tipo ionotrópico ativado por ligante que regula o influxo de sódio e cálcio e o efluxo de potássio celulares e pertencente à família de receptores de alça-Cis, à distinção dos demais subtipos de receptores que pertencem aos receptores ligados à proteína G (metabotópicos)<sup>55</sup>. Existe grande variedade de moduladores dos receptores do 5-HT<sub>3</sub>, mas apenas os antagonistas do receptor (conhecidos como “setronas”) têm sido usados clinicamente para NVIQ, NVPO, NVIO e tratamento da síndrome do intestino irritável. O receptor 5-HT<sub>3</sub> é um subtipo do receptor da serotonina que está presente centralmente, no centro do vômito e no nervo vago, e periféricamente no intestino delgado. As NVIQ são desencadeadas periféricamente pela liberação de serotonina das células enterocromafins do duodeno. Os antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> bloqueiam a liberação de serotonina e reduzem a NVIQ e NVPO<sup>56,66</sup>.

Os antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> de primeira geração incluem: ondansetrona, dolasetrona, granisetrona, tropisetrona e ramosetrona. A ondansetrona está disponível como mistura racêmica, que contém os estereoisômeros S (+) e R (-). Ambos os isômeros exibem

elevada afinidade para o receptor 5-HT<sub>3</sub>. No entanto, o agente demonstra ligação não específica ao receptor 5-HT<sub>3</sub>: receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>, alfa-1-adrenérgicos e opioides. A ligação ao receptor não 5-HT<sub>3</sub> é responsável por 20% da ligação total. Portanto, a ondansetrona é menos seletiva na ligação ao receptor em comparação a outros antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub><sup>56</sup>. A estrutura química e/ou metabolismo podem contribuir para esta diferença na afinidade de ligação. Esta propriedade pode ser uma vantagem para o tratamento com ondansetrona, visto que o vômito é devido à ativação de mais do que o receptor 5-HT<sub>3</sub>. Em humanos, o isômero R, administrado isoladamente, apresenta melhor perfil de segurança e eficácia antiemética em comparação com a mistura racêmica. Múltiplas enzimas do citocromo P450 (CYP450) estão envolvidas no metabolismo da ondansetrona: CYP1A1, CYP1A2, CYP2D6 e a subfamília CYP3A<sup>57</sup>. Alguns pacientes com polimorfismo genético do alelo CYP2D6 (três alelos ativos) metabolizam ondansetrona a uma taxa ultrarrápida (ultrametabolizadores) e, como resultado, demonstram maior incidência de falha na terapia profilática de NVPO com ondansetrona comparativamente aos metabolizadores intermediários ou metabolizadores lentos<sup>58</sup>. Distintamente da ondansetrona, a granisetrona é metabolizada principalmente pela subfamília CYP3A, e supostamente, os ultrametabolizadores da CYP2D6 não deveriam demonstrar alteração na eficácia clínica da granisetrona. Consequentemente, a granisetrona poderia representar opção mais adequada para administração concomitante de medicamentos, cujos efeitos inibem ou induzem a isoenzima CYP2D6. No entanto, contrariamente aos pacientes com NVIQ, naqueles pacientes cuja profilaxia perioperatória com ondansetrona demonstrou-se ineficaz, a administração cruzada com granisetrona não revelou resposta antiemética significativa<sup>59</sup>.

A palonosetrona possui afinidade 2500 vezes superior pelo receptor serotoninérgico em relação à serotonina e 100 vezes superior aos demais antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub>. Possui meia-vida de ação prolongada de 40 horas e é classificada como antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub> de segunda geração, cujo principal mecanismo de ação consiste em bloquear o receptor 5-HT<sub>3</sub> por ligação não cooperativa a sítios alostéricos, ao invés da ligação ortostérica convencional dos demais antagonistas<sup>60,61</sup>. A ligação alostérica ocorre em um local diferente do sítio ativo. A palonosetrona por meio da ligação alostérica promove a internalização de receptores de maneira 50% a 60% superior aos demais antagonistas. A interação positiva alostérica entre os receptores de serotonina e os respectivos sítios de ligação, ocorre de tal maneira que, após a ligação da primeira molécula, ocorre facilitação da ligação subsequente de novas moléculas de palonosetrona<sup>56,62</sup>. A palonosetrona produz inibição da interferência entre as vias de sinalização do receptor 5-HT<sub>3</sub> e NK-1. A palonosetrona e a substância P (SP),



agonista do receptor NK-1, não se ligam alternativamente aos respectivos receptores-alvo. No entanto, a serotonina e a substância P aumentam sinergicamente suas respectivas potências, e, portanto, antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> e os antagonistas do receptor NK-1 bloqueiam reciprocamente a ativação dos aferentes *in vitro* e *in vivo*<sup>72</sup>.

### 3.6.2 Antagonistas de receptores de dopamina

Os antagonistas dos receptores dopaminérgicos constituem as moléculas que foram mais amplamente empregadas para profilaxia e tratamento de náuseas e vômitos até o advento dos antagonistas dos receptores de serotonina. Dentre as diversas moléculas pertencentes a este grupo, três delas merecem destaque: metoclopramida, droperidol e haloperidol.

A metoclopramida é um agente antagonista competitivo dos receptores dopaminérgicos (D<sub>2</sub>) e antagonista competitivo menos potente dos receptores 5-HT<sub>3</sub>. A metoclopramida promove a motilidade intestinal pelos três mecanismos: inibição dos receptores D<sub>2</sub> pré-sinápticos e pós-sinápticos, estimulação dos receptores 5-HT<sub>4</sub> excitatórios pré-sinápticos e antagonismo da inibição pré-sináptica dos receptores muscarínicos. Isso promove a liberação de acetilcolina, que por sua vez leva ao aumento da atividade do esfíncter esofágico inferior e aumento do tono gástrico, aumento da pressão intragástrica, melhora da coordenação antro-duodenal e esvaziamento gástrico acelerado. Em doses superiores a 20 mg, atua em múltiplos receptores D<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub> na *area postrema*, além de ter um efeito procinético no trato GI. A dose mínima efetiva para redução de NVPO é de 25 mg, com uma incidência de 1% de efeitos adversos<sup>61</sup>. No entanto, os efeitos colaterais extrapiramidais, como a distonia, acatisia e discinesia tardia, aumentam de forma proporcional à dose total administrada<sup>65</sup>. Um estudo em pacientes com diagnóstico de gastroparesia (diabética ou não) identificou que alguns polimorfismos genéticos se relacionavam com a eficácia terapêutica ou efeitos adversos da metoclopramida. Assim, enquanto os polimorfismos dos genes CYP2D6, KCNH2 e do receptor 5-HT<sub>4</sub> estiveram mais associados a efeitos colaterais, os polimorfismos dos genes KCNH2 e ADRA1D estiveram associados à resposta clínica<sup>63,64</sup>. Nesse estudo, a eficácia da metoclopramida foi reduzida pela variante rs1805123 do gene KCNH2 do canal retificador lento de potássio, hERG (*human ether a-go-go related gene*). O gene hERG codifica a subunidade formadora de poros de ativação rápida do canal retificador lento de potássio (I<sub>Kr</sub>), que são importantes para a repolarização cardíaca<sup>65</sup>. Disfunção de hERG causa síndrome do QT longo e morte súbita. O gene hERG também está envolvido na regulação da atividade secretora de células beta

pancreáticas e células cromafins, bem como na regulação da contratilidade das células do músculo liso no esôfago, duodeno e jejuno, possivelmente regulando a excitabilidade dessas células<sup>66</sup>. Três SNPs no gene CYP2D6 estiveram associados a efeitos adversos. A metoclopramida é metabolizada predominantemente pelo CYP2D6 (e em menor extensão pelo CYP1A2); metabolizadores lentos podem, portanto, ter altas concentrações circulantes e teciduais do medicamento, o que pode resultar em efeitos adversos<sup>64</sup>.

O haloperidol e o droperidol pertencem ao grupo das butirofenonas. O droperidol em dosagem reduzida (de 0,625 mg a 1,25 mg), um antagonista do receptor da D<sub>2</sub>, foi o antiemético mais comumente utilizado para a prevenção de NVPO; no entanto, potencial para *torsades de pointes* e parada cardíaca limitou seu uso em alguns países. Há descrição de polimorfismos no receptor do gene hERG que ocorrem em cerca de 0,5% a 2% da população, e é possível que estes sejam os pacientes de alto risco quando expostos ao droperidol<sup>67</sup>. Assim, não é possível excluir a possibilidade de que a adição de droperidol a outras medicações que induzem prolongamento do intervalo QT, incluindo os demais agentes anestésicos<sup>78</sup>, possam desencadear prolongamentos QT e levar a arritmia cardíaca<sup>68</sup>. No entanto, publicações posteriores confirmaram a segurança da utilização do droperidol em pacientes submetidos à anestesia geral<sup>80</sup> e evidenciaram que o prolongamento do intervalo QTc é provavelmente, dependente da dose, transitório e sem consequências clínicas<sup>69</sup>. Doses profiláticas de droperidol iguais ou inferiores à 1 mg são antieméticas e devem ser utilizadas na prática clínica a fim de evitar reações adversas<sup>70</sup>.

Uma meta-análise de não inferioridade demonstrou que a incidência de prolongamento de QTc é idêntico entre o haloperidol e igualmente comparáveis em relação ao efeito antiemético<sup>71</sup>. Um outro estudo, no entanto, demonstrou que haloperidol em doses reduzidas (0,5 mg) possui efeitos antieméticos no gênero masculino, mas não no feminino<sup>72</sup>. A maioria dos estudos comparando doses habituais de haloperidol, entre 1 mg e 4 mg, comprovam a eficácia do haloperidol no controle efetivo de NVPO. O benefício relativo para prevenir NVPO durante 24 horas com doses de haloperidol entre 0,5 mg e 4 mg em comparação ao placebo foi de um número necessário para tratar (NNT) entre 3,2 e 5,1, sem evidência de relação de resposta relativa à dose administrada<sup>73</sup>. Mecanismos epigenéticos foram descritos para algumas associações observadas entre os padrões de metilação do DNA em algumas regiões promotoras do gene 5-HT e a resposta a medicamentos antipsicóticos<sup>74</sup>. Haloperidol, em particular, pode promover aumento na metilação global do DNA, através do microRNA, e alterar a expressão de vários modificadores epigenéticos. Tais alterações estiveram associadas ao desenvolvimento de efeitos extrapiramidais<sup>88</sup>.

### 3.6.3 Antagonistas de receptores de histamina

O papel fundamental da histamina em eventos celulares é atribuído à sua ligação a quatro subtipos de receptores acoplados à proteína G, designados H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> e H<sub>4</sub>, que são diferencialmente expressos em vários tipos de células. Os antagonistas dos receptores histamínicos H<sub>1</sub> têm sido sistematicamente utilizados na prevenção de tratamento da cinetose NVPO, NVIQ e NVIO. Receptores H<sub>1</sub> estão presentes em áreas do sistema nervoso central que incluem a *area postrema* e o centro do vômito no núcleo vestibular. Compostos com baixa capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, os chamados antagonistas do receptor H<sub>1</sub> de "segunda geração", são desprovidos de atividade antiemética. Os anti-histamínicos de "primeira geração" com maior afinidade pelo receptor H<sub>1</sub>, tais como o dimenidrinato, difenidramina, prometazina e ciclizina são os medicamentos mais comumente utilizados neste contexto. Dimenidrinato é um sal composto por difenidramina, um derivado da etalonamina, e 8-cloroteofilina (teoclato), um derivado da teofilina clorada, na proporção de 1: 1. O dimenidrinato deve ser metabolizado em seu ingrediente ativo difenidramina para atingir eficácia antiemética<sup>61</sup>. O dimenidrinato, por este motivo, tem um início de ação mais lento e é administrado como uma dose de 60 mg para corresponder à potência equivalente de 30 mg de difenidramina. Além do efeito anti-histamínico, estes medicamentos também apresentam ação antagonista em receptores muscarínicos e dopaminérgicos. Os efeitos colaterais incluem sonolência, boca seca, visão turva, retenção urinária e sintomas extrapiramidais. A sonolência induzida por estes medicamentos representa o principal empecilho para a utilização deste grupo de medicamentos como opção antiemética no período perioperatório, prolongando a fase de recuperação anestésica e retardando a alta hospitalar em procedimentos ambulatoriais. A maioria do anti-histamínicos de primeira geração são metabolizados pela CYP2D6, e em menor proporção pela CYP3A4. Todos os anti-histamínicos podem causar efeitos anticolinérgicos; entretanto, a difenidramina é a principal responsável pelos efeitos anticolinérgicos e de toxicidade cardíaca. Os efeitos anticolinérgicos incluem vasodilatação cutânea, hipertermia, aumento da pressão intraocular, delírio, alucinações e retenção urinária. Os efeitos de toxicidade cardíaca incluem taquicardia e QTc prolongado. As arritmias e prolongamento do QTc, são, em parte, decorrentes da atividade nos canais retificadores lentos de potássio (I<sub>Kr</sub>). A população idosa é extremamente susceptível a ocorrência de tais efeitos.

Os polimorfismos genéticos para as enzimas que metabolizam a histamina são responsáveis por variações interindividuais no seu metabolismo e associados a algumas doenças: histidina decarboxilase (HDC), diamina dioxidade (ABP1) e histamina n-metil-transferase

(HNMT)<sup>75</sup>. Informações sobre SNPs dos receptores de histamina ainda são bastante escassos e em geral ainda com pouco conhecimento entre alterações funcionais de condições patológicas. Os polimorfismos relacionados aos genes de histamina estão relacionados principalmente a manifestações do SNC tais como esquizofrenia, Doença de Parkinson, Síndrome de Shy-Dräger e distúrbio de déficit de atenção<sup>75</sup>. Os polimorfismos do gene HRH1 podem se correlacionar com a eficácia de anti-histamínicos anti-H<sub>1</sub> para o tratamento de pacientes com rinite alérgica da etnia chinesa Han (a etnia mais representativa de origem chinesa)<sup>76</sup>. Os receptores H<sub>4</sub> modulam a migração de eosinófilos e o recrutamento seletivo de mastócitos, levando à amplificação das respostas imunes mediadas pela histamina e, eventualmente, à inflamação crônica. O receptor H<sub>4</sub> promove a ativação de células dendríticas e a diferenciação das células T propiciando função imuno-moduladora. Esta ativação vincula a sua participação em doenças inflamatórias, como alergias, asma, prurido crônico e doenças autoimunes<sup>77</sup>. Os polimorfismos HRH4 podem estar associados ao risco de rinite alérgica e também à eficácia dos anti-H<sub>1</sub>. Variações genéticas do gene HRH4 podem ainda estar associadas tanto à gravidade quanto a apresentações clínicas especiais da psoríase (apresentação palmo-plantar) bem como no desenvolvimento da espondilite anquilosante. A cinetose é o desconforto visceral causado devido ao conflito de dados visuais e vestibulares ao cérebro, que provoca náuseas e vômitos. O conflito sensorial é capaz de promover elevações de histamina como a principal razão cinetose. Estudos experimentais *in vitro* evidenciaram que o pré-tratamento com o flavanoide hesperidina foi capaz de promover a redução da liberação de histamina, da expressão do mRNA e da proteína ligada ao gene HRH1<sup>78</sup>. A maioria dos anti-histamínicos é utilizado como medicação de resgate no tratamento de NVPO, após falha na prevenção com outros grupos farmacológicos de medicação. A farmacogenômica dos antagonistas histamínicos no cenário de NVPO ainda é pouco explorado.

#### **3.6.4 Antagonistas de receptores muscarínicos**

A acetilcolina atua em receptores colinérgicos do ZGQ, sistema vestibular e cerebelo. A acetilcolina está aparentemente envolvida na integração de estímulos sensoriais originados em núcleos vestibulares, participando na transmissão de estímulos sensoriais ao cerebelo. A acetilcolina liberada na parede intestinal promove aumento da motilidade e da secreção intestinal. Os agentes anticolinérgicos, portanto, desempenham um papel importante na prevenção do enjoo e NVPO<sup>61</sup>. A escopolamina transdérmica exerce seu efeito nos receptores muscarínicos pós-ganglionares no sistema nervoso periférico; bloqueia a ação da acetilcolina no músculo liso, nas glândulas secretoras e nas regiões do sistema nervoso parassimpático do

SNC. A escopolamina também antagoniza a histamina e a serotonina<sup>79</sup>. Sua ação no SNC antagoniza os receptores colinérgicos M3 e M5, bloqueando a transmissão aos núcleos vestibulares. Os possíveis efeitos colaterais incluem xerostomia no primeiro dia no pós-operatório e distúrbios da visão, como diplopia no segundo dia<sup>62</sup>.

Recentemente um estudo empregou uma classificação de risco genético com base nos SNPs CHRM3 (gene do receptor de acetilcolina M3) rs2165870 e KCNB2 rs349358. Essa classificação de risco genética foi capaz de prever NVPO de forma significativa e independentemente da classificação de Apfel et al.<sup>18</sup>. O polimorfismo CHRM3 rs2165870 esteve relacionado à incidência de NVPO e aos efeitos do tratamento do ondansetron na prevenção de NVPO na população Han chinesa. O polimorfismo CHRM3 rs2165870 foi relacionado ao risco de NVPO entre homens, fumantes e indivíduos com Apfel Score 3-4 ou classificação ASA 2-3. Os dados mostraram que 49,3% dos pacientes apresentaram resposta ao tratamento com ondansetrona<sup>80</sup>. O mesmo SNP foi identificado como preditor de risco de NVPO na população alemã<sup>81</sup>. No único estudo de associação amplo de genoma ou GWAS (*genome wide association study*) para identificar SNPs preditores de risco para NVPO, o polimorfismo CHRM3 rs2165870 foi demonstrado como preditor independente do risco de NVPO<sup>82</sup>.

Tanto os antagonistas muscarínicos como os antagonistas histamínicos H<sub>1</sub> são empregados na prática clínica para o tratamento da cinetose, condição que embora não demonstre um padrão claro de herança, ocorre em agregados familiares. A cinetose é um distúrbio muito comum caracterizado por tonturas, náuseas e vômitos e outros sintomas autonômicos que aparecem em situações específicas em que há uma incompatibilidade sensorial entre a propriocepção vertical subjetiva esperada e a vertical percebida. Durante a utilização de meios de transporte ou mesmo em ambientes virtuais ou simulação aeroespacial criam-se conflitos sensoriais informativos entre os sistemas visual-vestibular, entre canal semicirculares e otólitos e entre sáculo e o utrículo (teoria da incompatibilidade). Pessoas que apresentam um familiar de primeiro grau (pai ou irmão) que manifesta a condição, têm maior probabilidade de manifestar a condição do que a população geral<sup>97</sup>. Distúrbios vestibulares familiares segregam-se de acordo a um padrão de herança mendeliana, mas penetrância incompleta é observada. Portanto, alguns indivíduos apresentam o fenótipo vestibular, enquanto outros não, mesmo embora carreguem alelos mutantes idênticos<sup>83</sup>. A cinetose não é um distúrbio vestibular propriamente dito, mas sim a resultante de incompatibilidades transitórias de informações simultâneas originadas de diferentes estímulos sensoriais vestibulares e visuais e que são acompanhadas por ativação vagal concomitante.

Distúrbios vestibulares também são caracterizadas por expressividade variável. Isso significa que indivíduos com o mesmo genótipo (por exemplo, gêmeos monozigóticos) também podem apresentar diferentes graus do mesmo fenótipo. Descobertas recentes sobre a genética do distúrbio vestibular mostram dificuldades em relacionar variantes comuns ou raras com a gravidade dos sintomas, uma vez que variantes regulatórias e modificações epigenéticas podem contribuir significativamente para a variação do fenótipo. Variantes comuns presentes em regiões não codificantes são consideradas reguladoras da expressão gênica de vários processos fisiológicos em doenças vestibulares, como a cinetose ou doença de Menière esporádica<sup>83</sup>.

Um estudo recente sugere que os opioides possam afetar a função dos canais semicirculares e que isso condicionaria incompatibilidade entre estímulos sensoriais dos canais e outras informações sensoriais durante o movimento da cabeça, o que desencadeia NVIO<sup>98</sup>. Os opioides afetam a função vestibular, conforme demonstrado por reduções na resposta ao estímulo vestibular de provocação calórica após administração de morfina em voluntários<sup>84</sup>, no reflexo vestibulo-ocular (RVO) diminuído após administração de meperidina e fentanil<sup>85</sup>, e na disfunção vestibular associada ao consumo abusivo de heroína<sup>98</sup> e diminuição transitória e reversível da função do canal semicircular, medida pelo ganho de RVO, durante o tempo da administração de remifentanil, um opioide agonista de receptores mu ( $\mu$ ) com tempo de ação de aproximadamente nove minutos<sup>86</sup>. Os receptores opioides estão presentes no arco reflexo RVO de três neurônios e também no cerebelo e podem mediar as alterações na função motora vestibulo-ocular (ganho RVO)<sup>87</sup>. Achados oculomotores adicionais durante a administração de opioides, como nistagmo evocado pelo olhar, perseguição suave sacádica e, em particular, nistagmo vertical descendente, são sugestivos de envolvimento cerebelar<sup>100</sup>. Os sacádicos representam os movimentos oculares mais rápidos e nos capacitam a redirecionar a linha de visão. Eles incluem alterações voluntárias e involuntárias da fixação, a fase rápida do nistagmo optocinético, a fase REM (*rapid eye movements*) que ocorre durante o sono e a componente rápida do nistagmo pós-calórico<sup>88</sup>.

A cetamina, é um medicamento anestésico capaz de produzir anestesia dissociativa e cujo mecanismo de ação está relacionado principalmente ao bloqueio não competitivo da transmissão glutamatérgica, principalmente, através do bloqueio dos receptores n-metil-d- aspartato (NMDA). A administração de cetamina é capaz de induzir a ocorrência de nistagmo de maneira dependente da dose, provavelmente relacionada ao bloqueio dos NMDA nos núcleos oculomotores do tronco cerebral<sup>89</sup>. A fisostigmina, um antagonista colinérgico capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, mostrou-se capaz de reverter o nistagmo induzido pela cetamina, porém

acompanhado pelo aumento da incidência de náuseas e vômitos<sup>(90)</sup>. A disfunção do rastreamento ocular é um biomarcador da esquizofrenia que não se modifica mesmo quando as manifestações da doença estão estabilizadas com tratamento medicamentoso. Assim, acredita-se que as alterações de rastreamento ocular se caracterizem como um marcador genético para a esquizofrenia<sup>89</sup>. Curiosamente, há estudos sugerindo que polimorfismos relacionados ao gene da COMT estão associados a modificações do desempenho de rastreamento ocular preditivo em indivíduos saudáveis<sup>91</sup>. A variabilidade sistemática na transmissão dopaminérgica devido a polimorfismos genéticos em indivíduos saudáveis oferece uma oportunidade de investigação não-invasiva para determinar associações funcionais dos movimentos oculares<sup>92</sup>, não apenas isoladamente como preditor de distúrbios de movimento ou psiquiátrica, mas também dentro do contexto de outros fenômenos como náuseas e vômitos, cinetose, e alguns tipos de cefaleia (migrânea vestibular) que *per se* são considerados fatores de risco clínicos preditores de NVPO<sup>93,94</sup>. Além disso, os conjuntos de sintomas gastrointestinais como náuseas e vômitos constituem critérios diagnósticos e que podem preceder de horas a minutos os episódios de cefaleia, sendo eventualmente tratados de forma eficiente com medicações abortivas com efeito antidopaminérgico<sup>95</sup>. Além disso, sabe-se que tanto a COMT quanto a CYP450 (CYP17A1) participam na síntese e metabolismo de esteroides e que uma variação na expressão funcional dessas atividades poderia eventualmente justificar eventuais condições clínicas que prevalecem no gênero feminino tais como migrânea menstrual, migrânea com aura e NVPO<sup>96,97</sup>. Recentemente, foram descritas diferenças na incidência e intensidade de NVPO em função da fase do ciclo menstrual<sup>98</sup>, embora o ciclo menstrual ainda seja controverso como fator de risco independente para NVPO<sup>99</sup>. Neste estudo mais recente, pacientes incluídas no grupo do período ovulatório apresentaram níveis de estradiol significativamente mais elevados em comparação com o grupo folicular e o grupo lúteo, coincidindo com maior ocorrência de NVPO precoce e tardia no período de ovulação. Alguns estudos demonstraram que o pico do nível de estradiol no plasma pode estar correlacionado com a ocorrência de vômitos<sup>100</sup>. Foi demonstrado *in vivo* que o estrogênio é neuroregulador do sistema serotoninérgico central e pode aumentar os níveis de serotonina por redução do metabolismo ou por inibição da receptação do neurotransmissor<sup>101</sup>. Observaram que níveis mais baixos de prolactina e níveis mais elevados de estradiol se correlacionaram com a ocorrência de náuseas com ou sem vômitos até a 27ª semana de gestação<sup>102</sup>. Também, recentemente foi demonstrado de que pacientes que apresentaram maior frequência e intensidade de NVPO durante a gestação, apresentaram maior predisposição a manifestar NVPO após cirurgias oncológicas mamárias<sup>103</sup>.

### 3.6.5 Antagonistas dos receptores de neurocininas

Os receptores de NK1 são receptores acoplados à proteína G, presentes no sistema nervoso central e periférico. Existem elevadas concentrações destes receptores localizados em todo trato digestivo e nas áreas do sistema nervoso central associadas ao mecanismo do vômito como NTS, ZGQ e AP e fibras vagais do tipo C (estas também responsáveis por mecanismos da tosse). A substância P é o principal ligante a estes receptores. Experimentos *in vivo* comprovam que a administração exógena de substância P é capaz de desencadear manifestações comportamentais de vômitos em determinadas espécies, manifestação que pode ser revertida com uso dos antagonistas competitivos NK1<sup>61</sup>. Os antagonistas NK1 foram inicialmente desenvolvidos para controle de NVIQ<sup>104</sup>, mas recentemente seu uso têm se expandido para o uso no período perioperatório<sup>105</sup>. O aprepitanto, antagonista NK1 de uso por via oral, é o medicamento antiemético mais estudado, porém novos antagonistas foram desenvolvidos isoladamente ou combinados aos antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> (netupepitanto) para uso oral ou por via endovenosa (fosaprepitanto)<sup>106</sup>. O fosaprepitanto é uma pró-droga hidrossolúvel do gene TACR1, que codifica os receptores NK1, influenciou a diferença na ocorrência de náuseas e vômitos pós-operatórios mais frequente no gênero feminino<sup>107</sup>. Polimorfismo do gene TACR1 também foi identificado como potencial fator de risco genético para o desenvolvimento de CINV de fase tardia<sup>108</sup>. O aprepitanto é metabolizado principalmente pelo CYP3A4 com metabolismo menor pelo CYP1A2 e CYP2C19. Também é considerado um inibidor fraco do CYP2C19 e CYP2C9, um inibidor moderado do CYP3A4 e um indutor do CYP2C9; portanto, há potencial para interações medicamentosas. Por este motivo, a dosagem de dexametasona deve ser reduzida em 50% quando coadministrada com aprepitanto.

### 3.6.6 Corticosteroides

Os glicocorticoides, usados na prática clínica principalmente como antialérgicos e anti-inflamatórios, também são eficazes, isoladamente ou em combinação com outros antieméticos, na prevenção de náuseas e vômitos. A dexametasona, um dos glicocorticoides, é considerada droga de primeira linha para prevenir NVIQ, náuseas e vômitos induzidos por radioterapia e NVPO. A dexametasona combinada com 5-HT<sub>3</sub> ou antagonistas de receptores NK1 também é utilizada nos mesmos contextos. Os glicocorticoides atuam como antieméticos pelos seguintes mecanismos: efeito anti-inflamatório; ação central direta no núcleo do trato solitário; interação com o neurotransmissor serotonina e proteínas receptoras das taquicinininas NK1, NK2 e alfa-adrenalina;



manutenção das funções fisiológicas normais de órgãos e sistemas; regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; e redução da dor e do uso concomitante de opioides, e conseqüentemente, NVIO<sup>109</sup>. Diferentes corticosteroides foram estudados com relação a seus efeitos sobre náuseas e vômitos, mas o corticosteroide mais estudado e usado para NVPO é a dexametasona. A dexametasona foi sugerida pela primeira vez para prevenir contra NVPO no início de 1990. Nas últimas duas décadas, a dexametasona demonstrou diminuir a incidência de NVPO em aproximadamente 25% dos casos, quando utilizada como agente único profilaticamente. Além disso, a dexametasona demonstrou ter um efeito aditivo quando combinada com outros antieméticos para prevenir NVPO<sup>16</sup>. Os corticosteroides são medicamentos anti-inflamatórios e imunossuppressores amplamente utilizados, com inúmeros efeitos colaterais. Ao se ligar ao receptor de glicocorticoide nas células-alvo, esses hormônios podem causar diretamente efeitos rápidos bem como efeitos retardados via regulação gênica/proteica. A ativação dos receptores de glicocorticoides podem regular a expressão gênica através da transativação e da transrepressão. Os efeitos anti-inflamatórios dos corticosteroides são resultantes de ambos os mecanismos, enquanto os efeitos colaterais são determinados pela transativação<sup>110</sup>. A síndrome de resistência a glicocorticoides pode estar associada a alguns polimorfismos associados ao gene NR3C1 (que codifica o receptor glicocorticoide), como ER22/23EK ou GR-9 $\beta$ , no contexto de um perfil metabólico mais saudável. Em contraste, a hipersensibilidade a glicocorticoides foi relatada quando os polimorfismos N363S e BclI estavam presentes no contexto de obesidade visceral<sup>111</sup>. As interações medicamentosas com corticosteroides de uso sistêmico têm bases farmacodinâmicas e farmacocinéticas. Muitos estão relacionados a perfis de reações adversas semelhantes com terapias concomitantes, enquanto as interações farmacocinéticas são frequentemente baseadas nas interações da isoenzima 3A4 do citocromo P450. Os corticosteroides são substratos metabólicos do citocromo 3A4, portanto, quaisquer agentes que inibam ou induzam a atividade do 3A4 alterar a atividade dos corticosteroides<sup>112</sup>. A intensidade da ansiedade pré-operatória foi preditora de NVPO em pacientes de alto risco para NVPO pontuados pela escala de Apfel<sup>113</sup>. Neste contexto, pacientes submetidos a cirurgias cardíacas portadores homozigotos do alelo G BclI mostraram-se com maior risco para manifestação de memórias traumáticas (ansiedade), sintomas de distúrbio de estresse pós-traumático e piores indicadores de qualidade de vida relacionados à saúde por período de seis meses após a cirurgia<sup>114</sup>. As variantes genéticas mais estudadas dos dois receptores centrais de corticosteroides são o receptor de mineralocorticoide de alta afinidade (RGCAA) e o receptor de glicocorticoide de baixa afinidade (RGCBA). No RGCBA, o TthIII, NR3C1-1, ER22/23EK, N363S, BclI e o A3669G, e no RGCAA, o -2 G/C e o I180V modificam a resposta do eixo hipotalâmico-adrenal em vários níveis. Como resultado dessas variantes genéticas, a

reatividade do eixo hipotalâmico-adrenal será alterada, expondo não apenas o cérebro, mas todo o corpo a níveis de cortisol abaixo do ideal durante períodos de estresse<sup>115</sup>. A relação entre neutrófilos e linfócitos ou a relação entre plaquetas e linfócitos, marcadores de atividade inflamatória que podem ser modificados pelos corticosteroides, aparentaram ser discriminativas para prever a ocorrência de NVPO em pacientes submetidas a cirurgias de mama<sup>116</sup>.

### **3.6.7 Agentes anestésicos (propofol, benzodiazepínicos, dexmedetomidina), antipsicóticos atípicos (amisulprida e olanzapina), gabapentinóides e canabinóides**

Propofol é um agente anestésico, com ação antiemética, cujo mecanismo de ação principal relaciona-se à ativação dos canais de cloro ligados ao receptor ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA<sub>A</sub>). O mecanismo antiemético do propofol ainda não é bem esclarecido, porém acredita-se que possa exercer atividade nos receptores de serotonina localizados em áreas do sistema nervoso central relacionados ao controle da resposta do reflexo do vômito. Experimentalmente, demonstrou-se que o propofol depletou a serotonina na *area postrema*<sup>117</sup>. Em pacientes neurocirúrgicos, a administração de propofol se correlacionou inversamente aos níveis plasmáticos de serotonina e positivamente com os níveis de neuropeptídeo Y no líquido cefalorraquidiano (LCR) e esteve associado ao aumento do apetite no período pós-operatório<sup>118</sup>. O metabolismo do propofol também pode ser afetado por polimorfismos no complexo de enzimas da P450. O polimorfismo c.516G> T do gene da CYP2B6 foi associado à redução do metabolismo do propofol, sendo responsável por aproximadamente 7% de redução da dosagem do fármaco em pacientes submetidos à anestesia geral. Um outro estudo verificou maior frequência de portadores homocigotos TT do polimorfismo c.516G>T no grupo de indivíduos metabolizadores rápidos do propofol<sup>119</sup>.

A mutação rs6313 no gene 5HT2A foi correlacionada à suscetibilidade individual na concentração propofol no sítio efêtor e ao tempo de início da indução com propofol. Os indivíduos portadores do alelo G do rs63133 do gene HT2A requereram menos de 20% da dose de propofol e 40% do tempo para induzir a anestesia. Além disso, foram encontradas associações entre rs2279020 do receptor do ácido gama-aminobutírico (GABA) e o rs6746030 do gene SCN9A (Nav1.7) e a suscetibilidade do índice bispectral (BIS) após a anestesia induzida por propofol. Além disso, as mutações dominantes rs2279020 no GABAA1, rs11503014 no GABAA2 e rs1824024 no CHRM2 foram supostamente associadas à suscetibilidade cardiovascular à anestesia com propofol<sup>120</sup>. O uso do propofol para indução e manutenção da anestesia é recomendado para a redução do risco basal de NVPO<sup>105</sup>.

Os benzodiazepínicos também são agentes anestésicos que atuam pela ativação de canais de cloro associados aos receptores GABA<sub>A</sub>. Os benzodiazepínicos podem ser úteis em associações de antieméticos sob determinadas circunstâncias, como ansiedade pré-operatória e quimioterapia com componente antecipatório de náuseas e vômitos. Numerosos estudos relataram que o midazolam previne efetivamente NVPO. O midazolam não apenas reduz a incidência de NVPO, mas também pode ter um efeito ansiolítico combinado. Além disso, o midazolam pode oferecer os benefícios de menor custo e menos efeitos colaterais, como dores de cabeça e sintomas extrapiramidais, que foram relatados com outros antieméticos<sup>121</sup>. Alguns mecanismos sugeridos para justificar o efeito antiemético dos benzodiazepínicos incluem diminuição da ativação dopaminérgica na zona de gatilho quimiorreceptora, bem como redução da liberação de 5-hidroxitriptamina pela ligação ao complexo benzodiazepínico do ácido  $\gamma$ -aminobutírico. O efeito antiemético pode estar indiretamente relacionado ao efeito ansiolítico do midazolam. Experimentalmente, *in vivo*, demonstrou-se redução na captação de adenosina pelas terminações pré-sinápticas, desencadeando, conseqüentemente, redução na síntese, liberação e ação pós-sináptica da dopamina na ZQG<sup>122</sup>. O midazolam é metabolizado no fígado, principalmente, pelas enzimas CYP3A4/CYP3A5. A indução enzimática foi cerca de 50% superior em portadores do genótipo homozigoto CYP3A5 \* 3. A subfamília da CYP3A do grupo de proteína P450 é a mais abundante nos tecidos intestinais e hepáticos humanos e está envolvida no metabolismo da maior parte de medicamentos usados na prática clínica, de hormônios e de substâncias exógenas ambientais potencialmente tóxicas. Algumas dessas variantes ocorrem em frequências relativamente reduzidas e podem estar associadas a padrões de expressão de haplótipos (combinação de um grupo de alelos de loci adjacentes) étnicos<sup>123</sup>. Uma meta-análise evidenciou que a administração de midazolam intravenoso administrado no pré-operatório ou intraoperatório está associada à redução significativa na NVPO e uso de antieméticos de resgate<sup>124</sup>.

A amisulprida é um antagonista seletivo dos receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, utilizado como medicamento antipsicótico. Apresenta potencial para a prevenção de NVPO com tendência reduzida de prolongar o intervalo QT. A amisulprida utilizada na dose de 5 mg, por via intravenosa, é eficaz no tratamento profilático, enquanto a dose de 10 mg é preconizada no resgate de pacientes com NVPO com incidência mínima de efeitos colaterais<sup>125,126</sup>.

A olanzapina é um agente antipsicótico atípico da classe das tiobenzodiazepinas, aprovada para o tratamento das manifestações de transtornos psicóticos. A olanzapina bloqueia vários receptores de neurotransmissores, incluindo receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub>,

D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2a</sub>, 5-HT<sub>2c</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, receptores catecolaminérgicos alfa1-adrenérgicos, receptores colinérgicos muscarínicos e receptores histamina H<sub>1</sub>. A olanzapina tem afinidade cinco vezes superior pelos receptores 5-HT<sub>2</sub> do que os receptores D<sub>2</sub> e é recomendada para tratar esquizofrenia e delírio. A olanzapina pode reduzir as necessidades de opioides em pacientes com câncer com dor mal controlada, com deficiência cognitiva ou com distúrbio de ansiedade<sup>127</sup>. A olanzapina administrada na dose de 10 mg por via oral foi efetiva na redução de NVIQ e NVPO com mínimo efeito sedativo<sup>128</sup>. A olanzapina não causa prolongamento do intervalo QTc, e, portanto, não apresenta menor risco de arritmias graves ou *torsades de pointes*. A sedação é o principal efeito colateral. As doses para administração intramuscular são de 2.5 mg. A via intravenosa pode ser empregada embora não exista aprovação oficial para administrar o medicamento por esta via.

A dexmedetomidina caracteriza-se como um agonista do receptor metabotrópico  $\alpha_2$  adrenérgico acoplado à proteína G, usado como medicamento adjuvante a outros agentes hipnóticos e analgésicos utilizados para anestesia geral ou para sedação de pacientes na UTI. A dexmedetomidina apresenta afinidade 1600 vezes superior ao receptor  $\alpha_2$  adrenérgico comparativamente ao receptor  $\alpha_1$  adrenérgico. A dexmedetomidina apresenta um perfil farmacodinâmico similar à clonidina, porém com maior especificidade pelo receptor alfa-2 adrenérgico (clonidina 1:200)<sup>129</sup>. O potencial efeito antiemético da dexmedetomidina tem sido descrito quando utilizada como componente adjuvante à anestesia geral<sup>130</sup>. No entanto, ainda é difícil discernir se os efeitos observados na redução de NVPO são devidos a efeitos diretos ou efeitos indiretos decorrentes da abolição ou da redução expressiva de medicamentos desencadeantes do fenômeno, como opioides e agentes halogenados inalatórios. Um estudo experimental sugeriu que a dexmedetomidina reduziria a liberação de serotonina nos núcleos dorsal e mediano da rafe, e que os receptores  $\alpha_{2A}$  pós-sinápticos de células contendo 5-HT podem modular diretamente a liberação de 5-HT induzida por dexmedetomidina<sup>131</sup>. Além disso, a dexmedetomidina pode modular a liberação de dopamina, diminuindo, de forma dependente da dose, os níveis extracelulares de dopamina no núcleo accumbens<sup>146</sup> e suprimindo a expressão da interleucina-6 (IL-6), citocina pró-inflamatória, induzida por histamina<sup>132</sup>. Assim, vários mecanismos justificariam a suposta ação antiemética direta e indireta deste fármaco.

Os gabapentinóides (pregabalina e gabapentina) são medicações que foram inicialmente introduzidos na prática clínica como anticonvulsivantes, porém adquiriram importância como adjuvantes utilizados no período perioperatório e no tratamento de condições álgicas aguda e crônica. Supõe-se que os efeitos analgésico e anticonvulsivante dos

gabapentinoides seja devido à inibição direta dos canais de cálcio dependentes de voltagem por meio da ligação à sua subunidade  $\alpha_2\delta-1$ , resultando na redução do influxo pré-sináptico de cálcio e subsequente liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato<sup>133</sup>. Alguns dos efeitos analgésicos são mediados pela modulação das vias descendentes. A facilitação serotoninérgica descendente nos receptores 5HT<sub>3</sub> espinhais está associada ao desenvolvimento de dor. Os efeitos antinociceptivos dos gabapentinoides foram bloqueados pela administração prévia de bloqueadores do receptor da serotonina e pela ablação seletiva dos neurônios do corno dorsal superficial que expressam o receptor da neurocinina-1<sup>134</sup>. A administração pré-operatória de gabapentina esteve associada a redução significativa de NVPO<sup>135</sup>. No entanto, a administração de gabapentinoides com a finalidade de redução de NVPO esteve associado a efeitos adversos como tonturas e alterações visuais<sup>136</sup>.

O sistema canabinoide endógeno caracteriza-se por uma classe distinta de mediadores lipídicos, os chamados endocanabinoides e seus receptores específicos acoplados à proteína G, que atualmente são divididos em dois tipos, os receptores CB1 e CB2. Os CB1 são encontrados, em sua maioria, em áreas do cérebro, geralmente com localização pré-sináptica e com papel importante no controle da liberação de neurotransmissores. Os efeitos endocanabinoides centrais mediados pelos receptores CB1 incluem papéis importantes em distúrbios envolvendo movimento, cognição, humor, dependência, memória, a regulação da função visceral ou fertilidade e a regulação do apetite ou comportamento sexual. Além disso, os endocanabinoides modulam o sono, a dor e a êmese. Os receptores CB2 e seus ligantes são encontrados principalmente na periferia, especialmente em células imunológicas e endoteliais<sup>137</sup>. Anandamida é um canabinoide endógeno sintetizado por neurônios e tecidos periféricos, incluindo células sanguíneas nucleadas. A atividade da anandamida é encerrada principalmente por hidrólise por meio da enzima hidrolase de amida de ácido graxo (HAAG). A 2- aracnidoil-glicerol (2-AG) é outro canabinoide endógeno, metabolizado pela lipase mono-acetil-glicerol (LMAG). Receptores de canabinoides e particularmente HAAG e LMAG estão presentes no núcleo dorsal do vago e na área postrema, sugerindo um papel importante dos endocanabinoides no controle de vômitos. As células enterocromoafins apresentam receptores CB1 expressos em suas membranas<sup>138</sup>. Os efeitos dos opioides podem ser potencializados por agonistas canabinoides, incluindo a anandamida. Variantes genéticas de amida HAAG podem estar relacionados a efeitos adversos induzidos por opioides (depressão respiratória, NVPO). Um estudo observacional correlacionou cinco polimorfismos do gene da HAAG que predisuseram duas vezes mais ao risco de NVPO refratários em crianças brancas submetidas à anestesia geral para adenoamidalectomia<sup>139</sup>. Especificamente,

neste grupo de crianças, a adição de uma cópia do alelo menor dos rs4141964, rs3766246, rs324420, rs2295632 e kgp12517369 aumentou as chances de NVPO. Esses cinco SNPs da HAAG, incluindo um polimorfismo missense, rs324420, tinham associações com depressão respiratória relacionado a opioides e permanências prolongadas na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) devido a NVPO refratários. Experimentalmente, algumas medicações anestésicas antieméticas como o propofol inibem a HAAG, aumentando a concentração de anandamida no cérebro e prolongando seus efeitos sobre os receptores canabinoides e favorecendo os efeitos anestésicos do propofol<sup>140</sup>. No entanto, ensaios realizados com amostras de sangue *ex vivo* de pacientes submetidos à anestesia geral com propofol ou agentes inalatórios falharam em comprovar esta correlação<sup>141</sup>. Os canabinoides têm demonstrado algum sucesso na prevenção de CINV, mas não foi demonstrado que possam ser indicados na prevenção de NVPO. O tetra-hidrocanabinol intravenoso foi administrado a pacientes de alto risco de NVPO. Os pacientes que receberam tetra-hidrocanabinol apresentaram redução de 12% na incidência de NVPO geral em comparação com o placebo. No entanto, este efeito é menos significativo do que as terapias padrão, que produzem uma redução média de 25% na incidência de NVPO<sup>142</sup>. A nabilona, um canabinoide sintético com supostos efeitos antieméticos, falhou em demonstrar qualquer benefício na prevenção de NVPO<sup>143</sup>.

### 3.7 MÉTODOS NÃO FARMACOLÓGICOS PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE NVPO

Os principais métodos não farmacológicos empregados no controle de NVPO são a acupuntura/acupressura, o uso de fitoterápicos, como o gengibre e a aromaterapia. Destes, a acupuntura é o método mais estudado.

A maioria dos estudos não farmacológicos para o controle de NVPO enfocou a estimulação do “ponto de acupuntura PC6” no punho. O ponto de acupuntura PC6 encontra-se entre os tendões dos músculos palmar longo e flexor radial do carpo, 4 cm proximal à prega do pulso<sup>144</sup>. Há evidências de baixa qualidade que apoiam o uso de estimulação de pontos de acupuntura PC6 comparado ao agulhamento simulado (*sham*)<sup>145</sup>. A acupuntura reduz também a incidência de NVPO e o uso de medicamentos antieméticos nas primeiras 4 horas após cirurgias pediátricas. A acupuntura realizada antes da anestesia demonstrou ser o momento ideal desta intervenção em crianças<sup>146</sup>.

O gengibre (*Zingiber officinale*) é uma raiz usada na medicina tradicional chinesa. O componente farmacologicamente ativo do gengibre, 6-gingerol, tem ações

antiserotoninérgicas e anticolinérgicas no trato gastrointestinal. Pesquisas recentes têm apresentado evidências de que os compostos presentes no gengibre exercem antagonismo do receptor 5-HT<sub>3</sub>, o que sugere um mecanismo clinicamente relevante para o tratamento de náuseas e vômitos, particularmente para sintomas durante a quimioterapia e cirurgia<sup>147</sup>.

A aromaterapia pode ser definida como a inalação de vapores de óleos essenciais ou de quaisquer substâncias com a finalidade de benefício terapêutico. Os vapores mais usados para prevenir ou tratar náuseas pós-operatórias são álcool isopropílico, óleo de hortelã-pimenta e óleo de gengibre. A rosa-chá (*Rosa damascena*), cujos componentes dos óleos essenciais farmacologicamente ativos são o geraniol e o citronelol, também tem sido empregada com esta finalidade. Há evidências de pouca certeza sobre a eficácia de *Zingiber officinale* e *Rosa damascena* na redução do vômito, náusea e a necessidade de medicação de resgate para a dor em pacientes submetidos a cirurgias laparoscópicas ou obstétricas/ginecológicas<sup>148</sup>.

O mecanismo pelo qual a aromaterapia alivia as náuseas não é claro. Uma desvantagem da aromaterapia é o risco de degradação dos óleos essenciais por oxidação ou evaporação.

## **4 MÉTODOS**



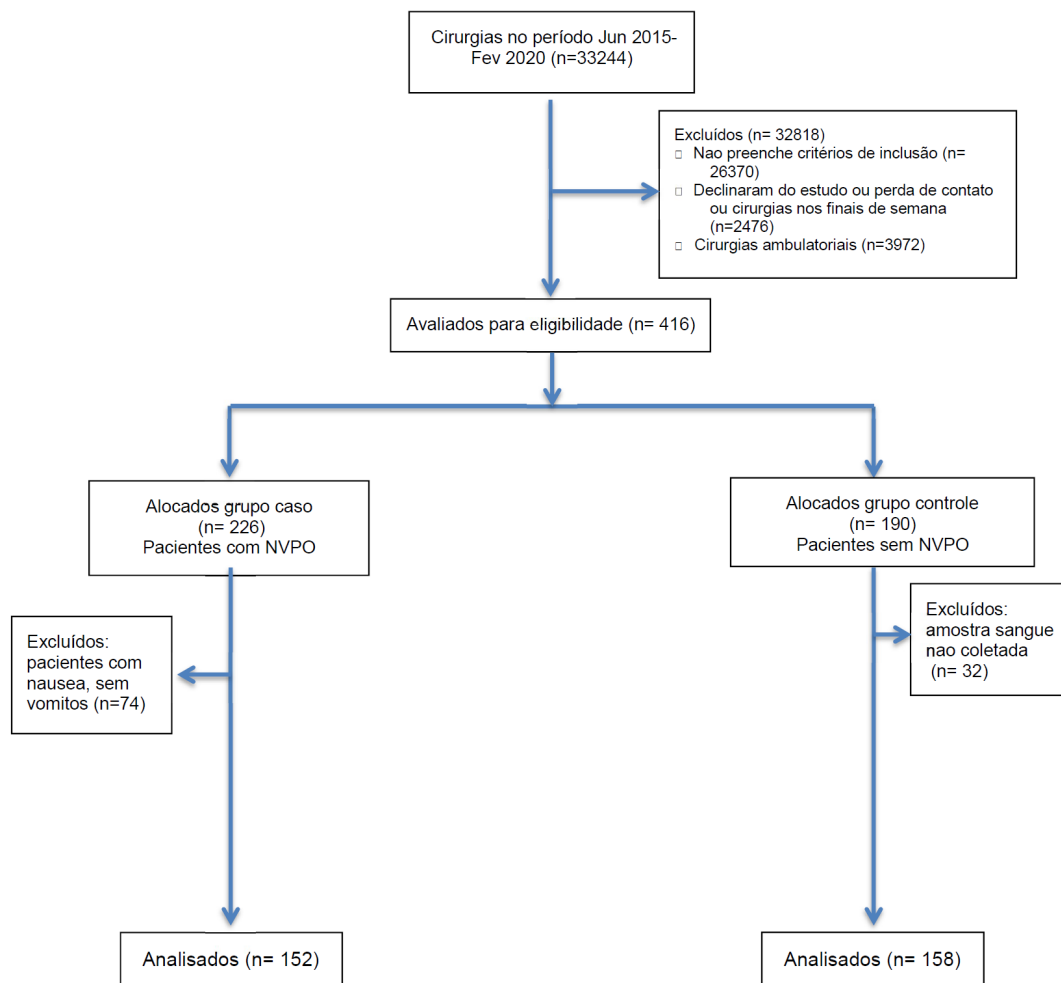
## 4.1 PROJETO DE PESQUISA

Foram analisados pacientes submetidos a cirurgias de médio e grande porte, no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), no período compreendido entre junho de 2015 e fevereiro de 2020 como parte do fluxograma de coleta de amostra biológica do Biobanco (Rede de Pesquisa Acadêmica em Câncer da Universidade de São Paulo) localizado no Centro de Investigação Translacional em Oncologia, ICESP, São Paulo, Brasil. Este protocolo do Biobanco foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Local (nº 031/12 – [Anexo A]), Comitê de Ética Nacional (nº 023/2014). O atual protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq- FMUSP) com o parecer 3081643 CAAE 78315717200000065. O consentimento livre e esclarecido por escrito para a coleta de material genético foi obtido de todos os indivíduos inscritos neste estudo. O protocolo foi registrado no *ClinicalTrials.gov* sob o identificador NCT 03627780. O projeto recebeu fomento à pesquisa pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Processo 17/17914-6).

### 4.1.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes plenamente imputáveis com idade igual ou superior a 18 anos, com classificação funcional de estado físico I a III segundo a *American Society of Anesthesiology (ASA) Physical Status Classification System* de ambos os gêneros, a serem submetidos a cirurgias oncológicas eletivas de médio ou grande porte (gastrointestinais, ginecológicas, plásticas reparadoras, mamárias, urológicas), previamente classificados como de risco moderado a elevado (2 ou 3 pontos) segundo a escala de risco proposta por Apfel. O fluxograma da sequência do estudo está apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma



#### 4.1.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Na véspera da cirurgia, um dos pesquisadores (AS, TG), após verificar as cirurgias de médio e grande porte agendadas para o dia consecutivo, identificava os pacientes potencialmente elegíveis, entrevistava os pacientes elegíveis e classificava-os segundo os critérios de risco utilizando a classificação de Apfel. No caso de pacientes classificados como risco moderado ou elevado, solicitava-se o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para coleta de amostra para o Biobanco da instituição (Anexo B). O TCLE específico para anestesia foi realizado previamente à admissão hospitalar, durante a consulta pré-anestésica realizado pela equipe de anestesia. Um pesquisador do Biobanco coletou a amostra sanguínea após o paciente assinar o TCLE específico.

### 4.1.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos da análise subsequente pacientes nas seguintes condições:

- Recusa na aplicação do TCLE.
- Alteração cognitiva ou da consciência.
- Intubação orotraqueal prolongada no período pós-operatório.
- Antecedente de transtorno mental ou distúrbio cognitivo.
- Presença de distúrbio cognitivo (*delirium*) nas primeiras 24 horas após a cirurgia.
- Óbito no período pós-operatório.
- Impossibilidade da coleta de amostra de sangue.
- Inconsistência ou Incompletude do instrumento de coleta.
- Manifestação exclusiva de náusea nas 24 horas após a cirurgia.
- Vício ou problema de qualidade no processamento de amostra sanguínea.
- Reintervenção cirúrgica.

## 4.2 CASUÍSTICA

A amostra foi calculada para a comparação entre as proporções de indivíduos com e sem presença de polimorfismo genético. Foram utilizados para análise os polimorfismos que possuem frequência de alelo maior ou igual a 15%. Considerando-se que foram pré-selecionados 32 polimorfismos de 15 genes diferentes, foi considerada a frequência de todos os polimorfismos na população geral e calculou-se o número mínimo de indivíduos necessários para detectar uma diferença de 15% entre os grupos caso e controle, para cada polimorfismo. Em seguida, foram escolhidos os maiores valores de indivíduos necessários em cada grupo para detectar tal diferença, usando 5% de erro tipo I e 80% de poder; o tamanho final estimado de amostra foi de 173 em cada grupo (número total = 346). Foi utilizado o programa Stata/MP 14.0 for Windows para o cálculo do tamanho de amostra.

### 4.3 MÉTODOS

Foi proposto um estudo clínico de caso-controle, observacional, com análise prospectiva incluindo consecutivamente 152 indivíduos no grupo de casos e outros 158 indivíduos no grupo controle. Os controles foram definidos como aqueles indivíduos que não apresentaram náuseas nem vômitos ou ânsia de vômito nas 24 horas consecutivas à cirurgia. O sintoma náusea foi definido como sensação desagradável referida como desejo de vomitar, porém não acompanhado por contrações ou esforços musculares. Vômito e ânsia de vômito (do inglês, *retching*) foram definidos, respectivamente, como qualquer esforço muscular para expulsão do conteúdo gastrointestinal pela boca, com ou sem eliminação de qualquer resíduo, mesmo que em quantidades mínimas. A alocação do indivíduo no grupo caso foi realizada a partir do registro daqueles indivíduos que manifestaram náuseas e vômitos nas primeiras 24 horas do período pós-operatório. Todos os pacientes foram entrevistados por um dos pesquisadores participantes do protocolo (AMS ou TRG) após a 24ª hora do período pós-operatório. A ocorrência de náusea e vômito nas 24 horas consecutivas à cirurgia foi registrada e definida a partir dos seguintes critérios: (1) informações do paciente durante a entrevista realizada no período pós-operatório; (2) náuseas e vômitos devidamente documentados no prontuário do paciente; (3) relatos de sintomas fornecidos diretamente pela equipe de enfermagem; ou (4) administração de medicamento antiemético adicional (resgate) aos medicamentos antieméticos regularmente prescritos de forma intermitente e com horários previamente definidos. Os dados analisados foram coletados no Prontuário Médico Eletrônico institucional (Philips- Tasy®) do ICESP. Um pesquisador entrevistou cada paciente após as 24ª do período pós-operatório como parte da rotina e preencheu um formulário de coleta de dados específico contendo todas as variáveis consideradas para análise: etnia informada pelo paciente, idade, dados antropométricos, IMC, gênero, história prévia de NVPO, histórico familiar de náuseas e vômitos, ânsia de vômito ou náusea, tabagismo, consumo e dose total de opioide pós-operatório, score APFEL, história de quimioterapia anterior, antecedente de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, tipo de cirurgia, técnica e agentes anestésicos utilizados, dose de opioides utilizados no intraoperatório e respectivas vias de administração (sistêmica ou via neuroeixo), duração total da cirurgia (minutos), volume de reposição volêmica (mL), intensidade da dor (EVN) e outros efeitos colaterais (prurido, hipotensão arterial, depressão respiratória e sedação). Em relação às náuseas e vômitos pós-operatórios foram registrados sua frequência (números de episódios diários), intensidade, tratamento profilático (número total e doses respectivas de medicações antiemética) e terapêutico (resgate) antiemético nas primeiras 6 horas após a cirurgia (precoce) e até a 24ª hora após a

cirurgia. Prurido foi definido como uma "sensação desconfortável e irritante que motiva o indivíduo a se coçar". Hipotensão arterial foi definida como redução da pressão arterial sistólica ou diastólica superior ou igual a 30% dos valores definidos na admissão hospitalar do paciente ou requerendo administração de medicação vasopressora. Depressão respiratória foi definida pela redução da frequência respiratória inferior ou igual a 10 incursões respiratórias por minuto. A sedação foi avaliada utilizando-se a *Richmond Agitation and Sedation Scale* (RASS) ou Escala de Agitação e Sedação de Richmond.

As informações sobre náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia prévia foram coletadas exclusivamente com base no relato de cada paciente, pois alguns pacientes tratados em regime ambulatorial poderiam não dispor dos registros sobre NVIQ devidamente documentados no Prontuário Médico Eletrônico. A medicação profilática antiemética intraoperatória ficou a critério da equipe anestésica responsável por cada caso, de acordo com os padrões da rotina da instituição. No ICESP, até o presente, não existe nenhuma estratégia de profilaxia de NVPO adaptada ao risco de cada paciente. Tampouco houve interferência na decisão do anestesiológico na sua opção da técnica anestésica. A equipe cirúrgica manteve a utilização da medicação antiemética pós-operatória para a maioria dos pacientes seguindo critérios próprios. Todos os formulários de coleta de dados clínicos, epidemiológicos, anestésicos e amostrais foram transcritos para o *Research Electronic Data Capture* (REDCap v.9.8.5) de forma assíncrona.

#### **4.3.1 Coleta de amostras**

O fluxo de coletas de amostras foi executado pela equipe da enfermagem do BioBanco, localizado no Centro de Investigação Translacional em Oncologia (CTO) do ICESP fazendo parte do "Protocolo de Desenvolvimento - BioBanco USP - Rede Acadêmica de Pesquisa sobre o Câncer" (Protocolo de Pesquisa aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa CEP nº 031/12 e Aprovado Comitê Nacional de Ética em Pesquisa CONEP nº 023/2014).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do BioBanco, foi obtido pela equipe de enfermagem do BioBanco, que em caso de anuência do paciente, coletava, processava e armazenava o material no BioBanco para eventual utilização consecutiva em outras pesquisas dispensando a comunicação prévia. Em seguida, uma amostra de 15 ml de sangue foi coletada em tubos contendo EDTA, por meio venoclise periférica, e, posteriormente processada (*buffy coat*) e armazenada pela equipe do BioBanco para análise posterior.

### 4.3.2 Processamento do sangue e extração de DNA

O DNA de leucócitos periféricos foi extraído pelo método de *Salting Out Procedure*. Para a eluição do DNA, foi utilizado o tampão Tris-EDTA (TE-4). Uma alíquota de cada amostra foi avaliada qualitativamente pelo Equipamento 2200 TapeStation (Agilent Technologies, Santa Clara, CA EUA) e quantitativamente utilizando NanoPhotometer® PClass (Implen, Alemanha). As amostras foram subsequentemente armazenadas a -20°C. Para garantir a confidencialidade de cada paciente, as respectivas amostras foram identificadas por números arábicos. No entanto, não houve dissociação irreversível dos dados. O material excedente deste projeto foi armazenado por tempo indeterminado no Biobanco da Rede Acadêmica de Pesquisa do Câncer da Universidade de São Paulo (USP), CTO-ICESP.

### 4.3.3 Seleção do SNP e controle de qualidade

#### 4.3.3.1 Procura de Variantes Associadas à NVPO, dor e metabolismo

Foram realizados levantamentos manuais nos diferentes bancos de dados para variantes genômicas (ClinVar, Ensembl, dbSNP, COSMIC, UCSC), doenças (Integrity, KEGG, ReFarGen, PharmaVar), populacionais (ABRAOM, ExAC, 1000 genomas) e da literatura científica (PubMed, Google Scholar) em busca de genes candidatos. Na sequência, as variantes (SNPs) pré-selecionadas foram classificadas como associadas à predisposição de náuseas e vômitos, à dor aguda ou crônica e ao metabolismo de medicamentos (analgésicos ou antieméticos).

#### 4.3.3.2 Filtragem de variantes

Foram incluídos polimorfismos com frequência superior ou igual a 15% em pelo menos um dos seguintes bancos de dados: 1000 Genomas (Global e Americana) e/ou ABRAOM (população brasileira) e/ou ExAc (Global e Americana), considerando-se o tamanho da amostra e poder estatístico. Para cada gene, foi mantida pelo menos uma variante descrita, e, na sequência, variantes múltiplas para o mesmo gene foram classificadas e selecionadas segundo sua localização gênica e funcionalidade (preferência pelas localizadas no éxon, não sinônimas) ou possibilidade de regulação da expressão através de região promotora ou região não traduzida à montante do códon (*untranslated region* [5'UTR]);

finalmente, variantes no intron com possibilidade de gerar trocas no quadro de leitura (do inglês *Open Reading Frame* [ORF]) foram consideradas (prévia avaliação com o software HSF). Informações de predição de efeito (Polyphen-2, SIFT e MutationTaster), localização cromossômica e ensaio comercial disponível para genotipagem (Sondas ThermoFisher) foram incluídos.

#### 4.3.3.3 Procura de Ancestralidade através de Variantes Genéticas

Foi realizada busca de informações populacionais relacionadas a doenças. Foram utilizados os bancos de dados PubMed e Google Scholar para vincular artigos que associam a identidade ou ascendência dos pacientes com diferentes doenças, pois não há tem descrição na literatura que correlacionem ancestralidade diretamente à predisposição de NVPO. Logo, as informações de frequência populacional (1000 genomas, ExAc e ABRAOM) e disponibilidade de ensaio comercial para detecção (Sondas ThermoFisher) foram acrescentadas. A maioria dos softwares e bancos de dados usados nesta pesquisa são livres na internet, e apresentados no Quadro 2.

**Quadro 2- Bancos de dados e endereços web de softwares usados na seção de métodos**

Nomenclatura	Fonte	Site de busca
ABRAOM	Banco de Dados	<a href="http://abraom.ib.usp.br/search.php">http://abraom.ib.usp.br/search.php</a>
1000 genomas	Banco de Dados	<a href="http://www.internationalgenome.org/">http://www.internationalgenome.org/</a>
ClinVar/	Banco de Dados	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar</a>
COSMIC	Banco de Dados	<a href="https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic">https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic</a>
dbSNP	Banco de Dados	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/</a>
Ensembl	Banco de Dados	<a href="https://www.ensembl.org">https://www.ensembl.org</a>
ExAC	Banco de Dados	<a href="http://exac.broadinstitute.org/">http://exac.broadinstitute.org/</a>
Google Scholar	Banco de Dados	<a href="https://scholar.google.com/">https://scholar.google.com/</a>
Integrity	Banco de Dados	<a href="https://integrity.thomson-pharma.com/integrity">https://integrity.thomson-pharma.com/integrity</a>
KEGG	Pathways	Banco de Dados <a href="https://www.genome.jp/kegg/pathway.html">https://www.genome.jp/kegg/pathway.html</a>
NCBI dbSNP	Banco de Dados	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp</a>
PharmaVar	Banco de Dados	<a href="https://www.pharmvar.org/genes">https://www.pharmvar.org/genes</a>
PubMed	Banco de Dados	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a>
ReFarGen	Banco de Dados	<a href="http://www.refargen.org.br/rubrique.php?id_rubrique=36&amp;recalcul=oui">http://www.refargen.org.br/rubrique.php?id_rubrique=36&amp;recalcul=oui</a>
Taqman Assays	Banco de Dados	<a href="https://www.thermofisher.com/br/en/home/lifescience/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-assays.html">https://www.thermofisher.com/br/en/home/lifescience/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-assays.html</a>
UCSC	Banco de Dados	<a href="https://genome.ucsc.edu">https://genome.ucsc.edu</a>
HSF	Software	<a href="http://www.umd.be/HSF3/HSF.shtml">http://www.umd.be/HSF3/HSF.shtml</a>
Mutation Taster	Software	<a href="http://www.mutationtaster.org/">http://www.mutationtaster.org/</a>
Polyphen-2	Software	<a href="http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/">http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/</a>
SIFT	Software	<a href="http://sift.bii.a-star.edu.sg/">http://sift.bii.a-star.edu.sg/</a>

#### 4.3.3.4 Personalização de cartões *TaqMan*<sup>®</sup> *Low-Density Array* (TLDA)

Foram adequados cartões TLDA de 384 poços (ThermoFisher, EUA) para genotipagem de SNPs. Esses cartões nos permitem analisar uma matriz de amostras e marcadores simultaneamente usando ensaios *TaqMan*<sup>®</sup>. Cada ensaio de genotipagem inclui um par de primer para detectar e amplificar a região de um SNP específico e duas sondas *TaqMan* MGB específicas de alelo com corantes fluorescentes distintos (canais VIC ou FAM) para cada alelo (tipo selvagem ou polimórfico). Customizamos um painel incluindo 47 ensaios *TaqMan*<sup>®</sup> validados (32 SNPs previamente associados a NVPO, dor ou metabolismo de fármaco e 15 marcadores informativos de ancestralidade (*ancestry informative markers* [AIMs]) e também um marcador de referência (Hs99999901\_s1), totalizando 48 marcadores a serem analisados em oito amostras diferentes simultaneamente por placa de 384 poços. Os detalhes dos ensaios *TaqMan*<sup>®</sup> são descritos na Tabela S1-2. Um arquivo contendo a localização exata de cada marcador no cartão TLDA foi utilizado como referência no software SDS v2.4 (ThermoFisher, EUA).

#### 4.3.3.5 Genotipagem SNP usando cartões TLDA

As amostras de DNA foram diluídas com água ultrapura para obter uma concentração entre 10 ng/ $\mu$ L e 15 ng/ $\mu$ L. Em seguida, cada amostra foi misturada com *TaqMan*<sup>®</sup> Genotyping Master Mix (ThermoFisher, EUA) em volumes iguais (50,5  $\mu$ L) e 100  $\mu$ L desta mistura foram carregados em cartões TLDA. Distribuíram-se aleatoriamente amostras de caso e controle em cada cartão para evitar qualquer viés. Depois, os cartões TLDA foram centrifugados e selados de acordo com as recomendações do fabricante. Incluímos uma amostra não modelo de controle (NTC) em cada grupo de cartões que foram preparados em conjunto para controlar qualquer risco de contaminação.

A amplificação dos cartões TLDA foi executada de acordo com as recomendações do fabricante no equipamento 7900 HT Real-Time PCR (ThermoFisher, EUA). Os cartões TLDA eram sempre lidos duas vezes, antes e depois da amplificação. A primeira leitura registra o estado de fluorescência basal de cada poço no cartão (pré-amplificação), enquanto a segunda leitura registra o nível de fluorescência após a amplificação. A estimativa dos genótipos foi feita subtraindo a pré-amplificação das leituras pós-amplificação para cada poço no cartão.



#### 4.3.3.6 Processamento de dados TLDA

Os arquivos de dados do equipamento 7900 HT Real Time PCR foram analisados no TaqMan<sup>®</sup> Genotype Software v.1.4.0 (ThermoFisher, EUA). Foi realizado controle de qualidade duplo, descartando qualquer amostra com baixa fluorescência no marcador de referência (Hs99999901\_s1) e selecionando apenas genótipos de alta qualidade (com valor  $Q \geq 0,95$ ). Depois, os resultados foram definidos e exportados em formato .CSV usando um código ternário de acordo com seus genótipos ("0" significa homocigoto de tipo selvagem, "1" para heterocigoto e "2" para homocigoto polimórfico) para cada amostra e marcador.

#### 4.3.3.7 Análise de ancestralidade

Para testar a capacidade do painel de ancestralidade molecular para classificar indivíduos, foram baixados os genótipos do banco de dados 1000 Genomes para todos os quinze AIMs investigados em populações identificadas como Ad Mixed Americano (AMR), Africano (AFR), Europeu (EUR) ou Oriental Asiático (EAS). Em seguida, foi realizado um teste não supervisionado no software STRUCTURE v.2.3.4 (Pritchard, Stephens, & Donnelly, 2000) simulando quatro supostas populações e executando um modelo de *Markov Chain Monte Carlo* (MCMC) com 100.000 interações e um *burn-in* de 100.000 amostras. Depois, foi replicado esse procedimento comparando os grupos de caso e controle. Além disso, foi realizado um teste supervisionado avaliando as frequências genotípicas da presente amostra e de cada população ancestral (AMR, EUR, EAS e AFR) no software Admix95. Portanto, foi estimada a porcentagem de populações ancestrais em cada indivíduo, bem como agrupamos por etnia e grupos autorreferidos (caso ou controle).

#### 4.3.4 Coleta de Dados

Os pacientes foram selecionados no período entre junho de 2017 e fevereiro de 2021 e a coleta de dados foi realizada no período pré-intraoperatório e pós-operatório. Os dados referentes ao intraoperatório foram obtidos a partir da ficha de anestesia realizada pelo profissional responsável pela execução do ato anestésico. Os dados foram igualmente compilados no RedCap<sup>®</sup>.

#### 4.3.5 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no software SPSS® 25.0, considerando-se o valor de  $p$  inferior a 0,05 como estatisticamente significativa. As frequências alélicas e genótípicas foram calculadas por contagem de alelos e o Equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) para cada polimorfismo e foi comparado pelo teste do  $\chi^2$ . Todas as análises foram realizadas com base em quatro modelos genéticos descritos na literatura para estudos de associação: Genótipo, Dominante, Recessivo e Alelo/Multiplicativo, todos baseados nos próximos genótipos possíveis (AA, AB ou BB) com dois alelos por marcador: A (tipo selvagem) ou B (polimórfico). O modelo de genótipo compara as frequências AA vs. AB vs. BB entre os grupos estudados. O Modelo Dominante compara as frequências AA vs. AB + BB entre os grupos estudados, em que o alelo polimórfico tem efeito dominante e apenas uma cópia é necessária para o fenótipo avaliado. O Modelo Recessivo compara as frequências AA + AB vs. BB entre os grupos estudados, em que o alelo polimórfico é recessivo e duas cópias do alelo são necessárias para manifestar o fenótipo. O modelo alelo/multiplicativo compara as frequências dos alelos A vs. B entre os grupos estudados. Os testes de  $\chi^2$  ou Exato de Fisher foram usados para comparar a distribuição de frequências de genótipo/alelo entre casos e indivíduos de controle. Esses testes também foram usados para comparar a diferença na distribuição das variáveis sociodemográficas e clínicas entre casos e controles, bem como variáveis relacionadas à cirurgia e anestesia. A idade foi comparada entre os grupos usando o teste de Mann-Whitney. Para várias correções de teste, foram ajustados os valores- $p$  usando o método Benjamini-Hochberg com a função “p.adjust” no software R versão 4.0.2. Modelos de regressão logística binária univariada e multivariada foram utilizados para calcular os fatores de risco para NVPO, estimar seus *Odds Ratios* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Os portadores do genótipo/alelo de tipo selvagem foram usados como referência em modelos de regressão logística. O desequilíbrio de ligação (*linkage disequilibrium* -D) entre os polimorfismos foi medido por  $D'$  usando o software Haploview 4.2 (<https://www.broadinstitute.org/haploview/haploview>). Para análise de haplótipos, incluímos apenas SNPs que seguiram o HWE e apresentaram  $D' \geq 0,75$ . O algoritmo Expectation Maximization foi calculado para estimar as frequências dos haplótipos e os haplótipos com frequência inferior a 1% foram excluídos da análise.

## **5 RESULTADOS**

A Tabela 1 compara os parâmetros demográficos dos pacientes, fatores de risco de NVPO e dados cirúrgicos entre os pacientes sem NVPO (controles; N = 158) e aqueles com NVPO (casos; N = 152) incluídos no presente estudo. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na distribuição de idade, sexo, história de NVPO ou náusea (enjoo), uso de opioides no pós-operatório, classificação de Apfel e vômito induzido por quimioterapia ao comparar casos e controles (teste de  $\chi^2$  ou teste de Mann-Whitney;  $p < 0,05$ ).

**Tabela 1 - Comparação dos parâmetros demográficos, NVPO e fatores de risco, dados cirúrgicos entre casos (NVPO presente) e controles (NVPO ausente)**

Variáveis	Controles (N=158)	Casos (N=152)	$\chi^2/U$	p	OR (95% IC)	p#
<b>Etnia N (%)</b>						
Branco	88 (55,7)	94 (61,8)			1 (Referência)	
Pardo	48 (30,4)	40 (26,3)	1,921	0,589 <sup>a</sup>	0,78 (0,47-1,30)	0,340
Preto	19 (12)	17 (11,2)			0,84 (0,41-1,71)	0,628
Amarelo	3 (1,9)	1 (0,7)			0,31 (0,03-3,06)	0,317
<b>Idade (anos)</b>						
Média (DP)	52,42 (13,11)	49,13 (13,29)	10523	0,060 <sup>b</sup>	0,98 (0,97-0,99)	0,030*
<b>IMC Média (DP)</b>	26,97 (6,10)	28,01 (5,55)	10429	0,045 <sup>b*</sup>	1,03 (0,99-1,07)	0,120
<b>Sexo Feminino N (%)</b>	117 (74,1)	132 (86,8)	8,020	0,005 <sup>a*</sup>	2,31 (1,28-4,17)	0,005*
<b>História de NVPO ou cinetose N (%)</b>	34 (21,5)	77 (50,7)	28,62	<0,001 <sup>a*</sup>	3,74 (2,28-6,14)	<0,001*
<b>Não fumante N (%)</b>	142 (89,9)	142 (93,4)	1,269	0,260 <sup>a</sup>	1,60 (0,70-3,64)	0,263
<b>Uso de opioide pós-operatório N (%)</b>	132 (83,5)	139 (91,4)	4,400	0,036 <sup>a*</sup>	2,11 (1,04-4,27)	0,039*
<b>APFEL N (%)</b>						
1	10 (6,3)	3 (2,0)			1 (Referência)	
2	53 (33,5)	24 (15,8)	35,527	<0,001 <sup>a*</sup>	1,51 (0,38-5,98)	0,558
3	71 (44,9)	61 (40,1)			2,86 (0,75-10,88)	0,122
4	24 (15,2)	64 (42,1)			8,89 (2,25-35,08)	0,002*
<b>História de quimioterapia prévia N (%)</b>	65 (41,1)	67 (44,1)	0,274	0,601	1,13 (0,72-1,77)	0,601
<b>Náusea induzida por quimioterapia N (%)</b>	37 (59,7)	44 (67,7)	0,882	0,348	1,42 (0,69-2,93)	0,348
<b>Vômito induzido por quimioterapia N (%)</b>	20 (32,3)	33 (50,8)	4,472	0,034*	2,17 (1,05-4,45)	0,036*
<b>Tipo de cirurgia N (%)</b>						
Abdominopélvica	107 (67,7)	98 (64,5)			1 (Referência)	
Cirurgia para câncer de mama	28 (17,7)	33 (21,7)	0,780	0,677	1,29 (0,73-2,28)	0,389
Outras cirurgias	23 (14,6)	21 (13,8)			0,99 (0,52-1,91)	0,993
<b>Duração da cirurgia (min)</b>						
Média (DP)	238,7 (137,0)	241,5 (135,5)	11741,5	0,735 <sup>b</sup>	1,00 (0,99-1,02)	0,858
<b>Balanco hídrico (mL) Média (DP)</b>	2304,4 (1309,1)	2269,4 (1186,8)	11993,5	0,985 <sup>b</sup>	1,000 (1,00-1,00)	0,805
<b>Cirurgia Videolaparoscópica N (%)</b>	65 (41,1)	48 (31,6)	3,057	0,080 <sup>a</sup>	0,66 (0,41-1,05)	0,081
<b>Administração de opioides no Neuroeixo N (%)</b>	102 (64,6)	103 (67,8)	0,356	0,551 <sup>a</sup>	1,15 (0,72-1,85)	0,551
<b>Administração de Ondansetrona N (%)</b>	150 (94,9)	143 (94,1)	0,110	0,740 <sup>a</sup>	0,85 (0,32-2,26)	0,74
<b>Administração de Dexametasona N (%)</b>	117 (74,1)	114 (75)	0,037	0,848 <sup>a</sup>	1,05 (0,63-1,75)	0,848
<b>Uso de PCA 24h N (%)</b>	29 (18,4)	28 (18,4)	0	0,988 <sup>a</sup>	1,004 (0,57-1,79)	0,988

IMC: índice de massa corporal; N: Número de indivíduos DP: desvio padrão; PCA: Patient controlled analgesia (Analgesia Controlada pelo Paciente); <sup>a</sup>Chi Square test ( $\chi^2$ ); <sup>b</sup>Mann-Whitney test (U); #Regressão logística Univariada; OR: Odds Ratio; 95% IC: 95% intervalo de confiança; \* $p < 0,05$

Foi realizada análise multivariada incluindo as variáveis independentemente associadas com NVPO no presente estudo (idade, sexo, história de NVPO ou enjojo, uso de opioide pós-operatório e vômito induzido por quimioterapia) e também outras (IMC, abstinência tabágica, tipo e duração de cirurgia) comumente associada a NVPO em estudos anteriores (Tabela 2). A análise multivariada mostra apenas história de NVPO ou cinetose como preditor independente para NVPO (OR ajustado = 3,15; IC 95%: 1,34-7,37,  $p = 0,008$ ).

**Tabela 2 - Análise de regressão multivariada para risco de náuseas e vômitos pós-operatórios NVPO**

Variáveis	aj OR (95% IC)	p
Idade (anos)	0,97 (0,94-1,01)	0,176
IMC	1,01 (0,94-1,09)	0,759
Gênero feminino	3,05 (0,97-9,61)	0,056
História de NVPO ou cinetose	3,15 (1,34-7,37)	<b>0,008*</b>
Não fumante	1,43 (0,34-5,96)	0,627
Uso de opioide no pós-operatório	2,26 (0,60-8,57)	0,231
Vômito induzido por quimioterapia	1,05 (0,43-2,58)	0,917
Tipo de cirurgia (mama/abdominopélvica)	0,62 (0,24-1,57)	0,309
Tipo de cirurgia (outras/abdominopélvica)	2,34 (0,50-11,03)	0,283
Duração da cirurgia (min)	1,00 (1,00-1,01)	0,891

IMC: Índice de massa corporal; aj OR: Odds Ratio ajustado; 95% IC: 95% intervalo de confiança; \* $p < 0,05$

## 5.1 VARIANTES GENÉTICAS SELECIONADAS PARA ASSOCIAÇÃO A NVPO

Após cuidadosa revisão da literatura, foram selecionadas 96 variantes distribuídas em 24 genes envolvendo 12 vias diferentes (Anexo C).

Após exclusões com base nos critérios de filtragem descritos anteriormente, foram selecionados 32 SNPs para compor o painel de marcadores a serem associados a NVPO. Os detalhes de cada variante podem ser encontrados na Tabela suplementar (Anexo D), incluindo informações para transcrições e consequências das variantes encontradas no banco de dados Ensembl.

## 5.2 FILTRAGEM DE CONTROLE DE QUALIDADE TLDA

Todas as amostras foram submetidas a uma abordagem de controle de qualidade em duas etapas, o que aumenta a confiança nos resultados evitando genótipos enganosos. Todas as amostras passaram pelo primeiro filtro de controle de qualidade, mostrando níveis de fluorescência mais altos do que as amostras NTC para o marcador de referência. Depois, os genótipos com valor Q abaixo de 95% foram filtrados e apenas 189 genótipos foram excluídos da análise (1,3% do total).

## 5.3 DISTRIBUIÇÕES DE FREQUÊNCIA DE GENÓTIPO/ALELO E ASSOCIAÇÃO COM PONV

A Tabela 3 descreve informações detalhadas dos 32 polimorfismos selecionados para análise de eventual associação com NVPO e seus genes correspondentes, coordenadas genômicas (hg19), resultados de HWE na amostra total, distribuições de alelo de menor frequência (MAF) entre grupos de caso e controle no modelo de alelo e comparação com outras frequências populacionais descritas nas bases de dados 1000 Genomes, gnomAD e ABraOM. Foram apresentados os valores de p brutos do teste de  $\chi^2$  comparando as frequências entre casos e controles, bem como os valores de p ajustados após a correção de testes múltiplos (FDR). Todos os SNPs seguiram o HWE, com exceção de rs33985936 (SCN11A), rs1176744 (HTR3B), rs16947 e rs1065852 (CYP2D6) ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 3 - Descrição dos trinta e dois polimorfismos selecionados em 23 genes associados a NVPO, comparação de suas frequências alélicas menores (MAF) entre controles (N=158) e casos (N=152), descrição das frequências alélicas disponíveis em outro banco de dados público e resultados do Equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE)**

dbSNP ID	Coordenada Genômica (hg19)	Gene	Alelo Menor	$\chi^2$ HWE (exemplo total)	p HWE (exemplo total)	MAF (%) Controles (N=158)	MAF (%) Casos (N=152)	$\chi^2$	p value	adj p value	MAF (%) 1000 Genomas (global)	MAF (%) 1000 Genomas (AMR)	MAF (%) gnomAD (AMR)	MAF (%) ABRAOM (Brasil)
rs3766246	chr1:46865671	FAAH	G	0,445	0,505	50,0	53,0	0,544	0,461	0,970	43,5	51,3	55,2	53,0
rs324420	chr1:46870761		A	1,054	0,305	29,9	22,7	4,168	0,041*	0,584	26,2	35,2	34,5	26,0
rs2165870	chr1:239785420	CHRM3	G	0,928	0,335	75,3	76,6	0,150	0,699	0,970	77,5	66,7	60,4	68,6
rs685550	chr1:239924408		A	3,091	0,079	71,3	63,9	3,652	0,056	0,584	66,4	74,1	75,9	72,4
rs3755468	chr2:75382391	TACR1	C	3,148	0,076	62,3	64,6	0,358	0,550	0,970	56,1	57,1	59,4	62,4
rs17641121	chr2:155665752	KCNJ3	C	2,769	0,096	29,1	35,9	3,214	0,073	0,584	19,2	22,3	23,9	31,1
rs901865	chr3:11300707	HRHI	C	0,344	0,557	77,8	77,0	0,068	0,795	0,970	82,3	86,7	90,1	80,9
rs33985936	chr3:38936134	SCN1A	T	6,900	0,009*	19,9	20,1	0,002	0,968	0,997	15,4	22,5	24,0	20,1
rs11709492	chr3:38945984		T	0,013	0,910	25,9	24,0	0,310	0,578	0,970	26,4	13,8	16,8	24,3
rs6280	chr3:113890815	DRD3	T	1,665	0,197	54,5	52,6	0,207	0,649	0,970	51,4	57,3	54,9	55,5
rs6443930	chr3:183754294	HTR3D	C	0,019	0,891	52,0	52,8	0,044	0,834	0,970	53,4	45,8	46,3	53,7
rs6766410	chr3:183774762	HTR3C	A	0,518	0,472	38,5	39,5	0,057	0,811	0,970	46,5	52,7	53,8	41,9
rs6807362	chr3:183778010		C	0,171	0,679	49,0	50,4	0,107	0,743	0,970	55,6	67,1	59,5	54,8
rs1799971	chr6:154360797	OPRM1	G	0,082	0,775	13,0	13,5	0,035	0,851	0,970	22,3	20,0	21,5	14,9
rs72552763	chr6:160560881	SLC22A1	-	0,898	0,343	17,1	15,7	0,227	0,634	0,970	11,8	28,8	21,7	NA
rs622342	chr6:160572866		A	1,169	0,280	69,7	67,2	0,429	0,512	0,970	74,1	59,9	64,7	69,6
rs1800795	chr7:22766645	IL6	G	0,130	0,718	73,9	76,3	0,488	0,485	0,970	85,9	81,6	78,6	74,9
rs1045642	chr7:87138645	ABCBI	G	0,018	0,894	59,6	59,5	0,000	0,997	0,997	60,5	57,2	54,8	58,5
rs1072198	chr7:120327349	KCND2	T	0,171	0,679	66,6	64,8	0,212	0,645	0,970	67,5	68,2	71,9	65,2
rs2545457	chr8:140661285	KCNK9	A	1,485	0,223	62,3	64,9	0,437	0,509	0,970	64,2	68,9	65,8	63,0
rs1800532	chr11:18047816	TPHI	T	2,432	0,119	31,8	35,7	1,002	0,317	0,970	32,1	37,2	38,3	34,5
rs1800497	chr11:113270828	DRD2	A	1,669	0,196	24,4	27,3	0,697	0,404	0,970	32,6	31,1	44,9	24,0
rs3758987	chr11:113775275	HTR3B	C	1,263	0,261	28,8	32,2	0,865	0,352	0,970	32,7	35,9	32,8	31,0
rs1176744	chr11:113803028		C	6,015	0,014*	30,0	33,8	0,999	0,318	0,970	35,4	40,8	35,5	36,3
rs1062613	chr11:113846006	HTR3A	C	0,208	0,649	68,7	72,5	1,042	0,307	0,970	75,2	83,1	86,3	71,2
rs208294	chr12:121600253	P2RX7	C	0,013	0,909	54,9	46,0	4,598	0,032*	0,584	53,0	39,0	30,3	55,6
rs35364174	chr17:48731392	ABCC3	A	0,076	0,783	45,6	46,0	0,013	0,909	0,970	40,0	45,2	45,7	44,7
rs1978153	chr17:48737861		G	1,456	0,228	38,0	36,5	0,142	0,707	0,970	43,9	37,5	38,5	40,5
rs4633	chr22:19950235	COMT	T	0,002	0,967	37,6	39,5	0,234	0,629	0,970	37,2	38,0	40,5	41,2
rs4680	chr22:19951271		A	0,056	0,813	38,2	39,8	0,163	0,686	0,970	36,9	37,8	40,5	40,5
rs16947	chr22:42523943	CYP2D6	A	110,999	<0,001*	36,5	32,4	1,076	0,300	0,970	35,9	32,7	31,2	39,2
rs1065852	chr22:42526694		A	15,424	<0,001*	16,4	16,1	0,013	0,909	0,970	23,8	14,8	12,3	17,6

HWE: Equilíbrio de Hardy-Weinberg; N: número de indivíduos; chr: cromossomo; -: excluído; MAF: Frequência do Alelo Menor (o alelo menor foi considerado como o alelo variante, diferente do alelo tipo selvagem); adj: ajustado; AMR: Anúncio Misto Americano; \*p<0,05; NA: não disponível.

Como o antecedente de NVPO ou cinetose estava independentemente associado a NVPO, optou-se por incluí-lo como covariável nas análises multivariadas, incluindo os polimorfismos associados a NVPO. Houve associação significativa de rs208294 (gene P2RX7) e NVPO nos modelos de genótipo, dominante e alelo ( $p < 0,05$ ), ao passo que essas significâncias foram perdidas após o ajuste para correção de testes múltiplos. Os modelos de regressão multivariada (ajustados para história de NVPO ou cinetose) mostraram que a presença do alelo C polimórfico de rs208294 foi capaz de proteger contra NVPO em modelos de genótipo, dominante e alelo (Tabela 4).



**Tabela 4 - Associação do polimorfismo rs208294 (gene P2RX7) e NVPO pelo ensaio de Genotipagem TaqMan e validação técnica pelo Sequenciamento Sanger, considerando a amostra total de controles (N=158) e casos (N=152) em quatro diferentes modelos genéticos**

Modelo Genético	Genótipos/Alelos	Genotipagem TLDA(Ensaio de genotipagem TaqMan)						Genotipagem pelo Sequenciamento Sanger					
		Controles		$\chi^2$	p	OR (95% IC)	p <sup>#</sup>	Controles		$\chi^2$	p	OR (95% IC)	p <sup>#</sup>
		N (%)	Casos N (%)					N (%)	Casos N (%)				
Genotipo	TT	28 (18,3)	43 (31,4)			1 (Ref)		28 (17,7)	43 (28,3)			1 (Ref)	
	TC	82 (53,6)	62 (45,3)	6,698	0,035*	0,39 (0,13-1,18)	0,095	86 (54,4)	74 (48,7)	4,980	0,083	0,53 (0,18-1,55)	0,248
	CC	43 (28,1)	32 (23,4)			0,367 (0,11-1,20)	0,098	44 (27,8)	35 (23,0)			0,44 (0,14-1,41)	0,168
Dominante	TT	28 (18,3)	43 (31,4)	6,695	0,010*	1 (Ref)		28 (17,7)	43 (28,3)	4,900	0,027*	1 (Ref)	
	TC+CC	125 (81,7)	94 (68,6)			0,38 (0,13-1,09)	0,071	130 (82,3)	109 (71,7)			0,50 (0,18-1,38)	0,179
Recessivo	TT+TC	110 (71,9)	105 (76,6)	0,849	0,357	1 (Ref)		114 (72,2)	117 (77,0)	0,949	0,330	1 (Ref)	
	CC	43 (28,1)	32 (23,4)			0,73 (0,31-1,71)	0,469	44 (27,8)	35 (23,0)			0,71 (0,31-1,63)	0,415
Alélico	T	138 (45,1)	148 (54,0)	4,598	0,032*	1 (Ref)		142 (44,9)	160 (52,6)	3,672	0,055	1 (Ref)	
	C	168 (54,9)	126 (46,0)			0,80 (0,41-1,54)	0,500	174 (55,1)	144 (47,4)			0,70 (0,41-1,21)	0,202

N: Número de indivíduos; #ajustado para sexo, idade, história de NVPO ou cinetose, uso de opioides no pós-operatório e vômito induzido por quimioterapia; OR: Razão de Chance; IC: Intervalo de Confiança; \*p<0,05; Ref: referência

**Tabela 5 - Associação do polimorfismo rs17641121 do gene KCNJ3, considerando a amostra estratificada de controles (N=95) e casos (N=125) classificados como alto risco do escore APFEL**

Polimorfismo	Modelo Genético	Genótipos/Alelos	Controles		Casos		$\chi^2$	p	p ajust	OR (95% IC)	p
			N	%	N	%					
Controles (N=95) e casos (N=125) classificados como alto risco de acordo com escore de APFEL											
rs17641121	Genótipo	TT	52	54,7	55	44,0	5,075	0,079	0,585	1 (Ref)	0,361
		TC	37	38,9	51	40,8				1,303 (0,74-2,30)	
		CC	6	6,3	19	15,2				2,994 (1,11-8,08)	
rs17641121	Dominante	TT	52	54,7	55	44,0	2,491	0,115	0,460	1 (Ref)	0,115
		TC+CC	43	45,3	70	56,0				1,539 (0,90-2,63)	
rs17641121	Recessivo	TT+TC	89	93,7	106	84,8	4,230	0,040*	0,599	1 (Ref)	0,046*
		CC	6	6,3	19	15,2				2,659 (1,02-6,95)	
rs17641121	Alelo	T	141	74,2	161	64,4	4,827	0,028*	0,660	1 (Ref)	0,029*
		C	49	25,8	89	35,6				1,591 (1,05-2,41)	

No Modelo de Alelo, também houve associação do polimorfismo rs324420 (FAAH) com NVPO, com o alelo A sendo mais prevalente nos controles (29,9%) do que nos casos (22,7%;  $\chi^2 = 4,17$ ; valor de p bruto = 0,041). Não foi encontrada associação significativa em relação aos outros polimorfismos selecionados (Tabela 3 para o modelo de alelo; dados não mostrados para os outros modelos genéticos).

Foram realizadas as mesmas análises de associação, porém estratificando a amostra para os pacientes classificados como de alto risco segundo a classificação de Apfel (Apfel 3 e 4). A Tabela 5 resume os resultados no Modelo de Alelo, incluindo a amostra de controles (N = 95) e casos (N = 125) para o grupo de alto risco de acordo com a classificação de Apfel. Houve associações significativas do polimorfismo rs17641121 (gene KCNJ3) e NVPO nos modelos Recessivo e Alelo (p < 0,05), enquanto essas significâncias também foram perdidas após o ajuste para correção de testes múltiplos (Tabela 2). Os modelos de regressão multivariada mostraram que a presença do alelo polimórfico C de rs17641121 foi um fator de risco para NVPO nos Modelos de Genótipo, Recessivo e Alelo (Tabela 2).

Também foram realizadas as mesmas análises de associação filtrando por tipo de cirurgia (abdomino-pélvica), mas nenhuma associação genética foi encontrada com NVPO (dados não mostrados).

#### 5.4 DESEQUILÍBRIO DE LIGAÇÃO E ASSOCIAÇÕES DE HAPLÓTIPOS COM NVPO

Para as análises de haplótipos, incluímos a amostra total de casos ( $N = 152$ ) e controles ( $N = 158$ ). Foram realizadas as análises de associação para cada cromossomo que apresentava mais de um polimorfismo (cr 1, 2, 3, 6, 7, 11, 17 e 22). Estimou-se o desequilíbrio de ligação par a par para polimorfismos localizados no mesmo cromossomo usando o software Haploview 4.2. Como a análise do haplótipo requer a suposição do HWE ( $p > 0,01$ ), o polimorfismo rs1065852 (CYP2D6, cr 22) foi excluído desta análise. Considerando  $D' \geq 0,75$ , foi detectado que os seguintes polimorfismos estavam em desequilíbrio de ligação: rs3766246 e rs324420 (gene FAAH; cr 1;  $D' = 1$ ); rs2165870 e rs685550 (gene CHRM3; cr 1;  $D' = 0,75$ ); rs33985936 e rs11709492 (gene SCN11A; cr 3;  $D' = 1$ ); rs6766410 e rs6807362 (gene HTR3C; cr 3;  $D' = 0,92$ ); rs3758987 e rs1176744 (gene HTR3B, cr 1;  $D' = 0,75$ ); e rs4633 e rs4680 (gene COMT; cr 22;  $D' = 0,97$ ). As informações detalhadas sobre os polimorfismos incluídos em cada haplótipo, suas respectivas frequências e os resultados de associação são descritos na Tabela suplementar S5. As análises de associação de haplótipos revelaram dois haplótipos associados a NVPO. O haplótipo AA do gene FAAH (rs3766246 e rs324420;  $p = 0,041$ ) é mais frequente nos controles (29,9%) do que nos casos (22,7%). Haplótipo HH de CHRM3 (rs2165870 e rs685550;  $p = 0,034$ ), sendo mais prevalente nos casos (34,8%) do que nos controles (26,9%).

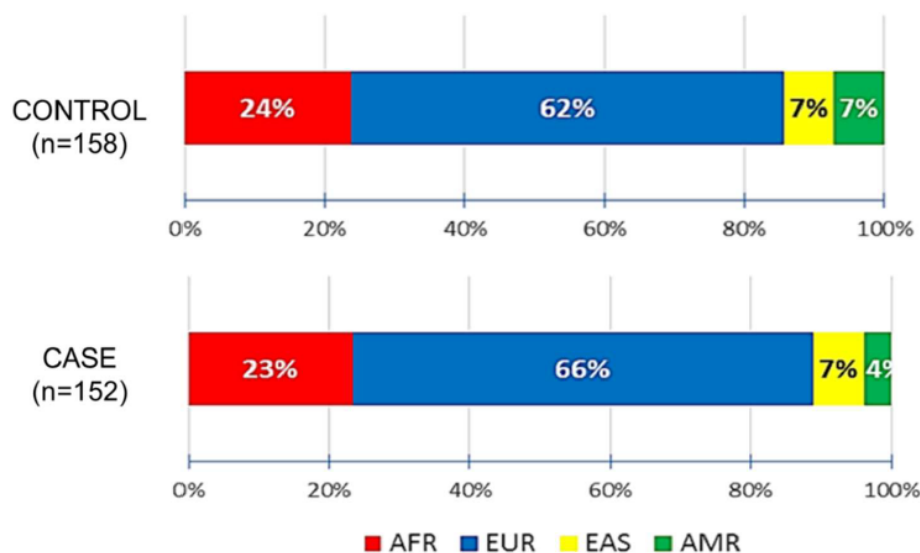
#### 5.5 RESULTADOS DE MARCADORES INFORMATIVOS DE ANCESTRALIDADE

Foram selecionados 15 AIMS para serem analisados na amostra brasileira do presente estudo, a maioria deles em regiões intrônicas ou intergênicas. Havia apenas uma variante localizada na região de codificação, produzindo uma variante sinônimo (Anexo E). Todos os marcadores analisados, exceto o rs2814778, estavam de acordo com o HWE, conforme mostrado na Tabela 3. Esta tabela também mostra as frequências alélicas menores (MAF) para os grupos de caso e controle deste estudo, bem como o MAF para cada população principal do projeto 1000 Genomes (AFR, AMR, EAS e EUR).

Foi confirmada a capacidade do painel de ancestralidade genética composto por 15 AIMS para classificar as amostras do Projeto 1000 Genomes por meio de gráficos de triângulo usando de duas a cinco supostas populações. Considerando que foram identificados perfis diferentes para cada população ancestral, os grupos de caso e controle não mostraram diferenças notáveis na abordagem não supervisionada. Para validar o painel de ancestralidade,

foi testada a capacidade do painel NVPO (composto por 32 marcadores) de classificar a população ancestral e não fomos capazes de diferenciar as populações americanas e europeias. Em um método supervisionado, foi possível estimar a porcentagem de cada população ancestral contribuindo para casos e controles. Nesta abordagem, ainda podem ser verificadas pequenas diferenças entre casos e controles principalmente relacionadas ao percentual do componente EUR, que é maior no grupo caso (66% vs 62% nos grupos caso e controle, respectivamente), e ao Componente AMR, inferior no grupo caso. Por fim, foram comparadas as etnias autodeclaradas e ancestrais moleculares e foram apresentados percentuais mais elevados de componentes europeus, africanos ou asiáticos em pessoas autorreferidas como “brancas”, “negras” ou “amarelas”, respectivamente (Figura 2).

**Figura 2 - Proporção de pacientes com marcadores genéticos africanos, europeus, asiáticos e americanos**



AFR = Africano; EUR = Europeu; EAS = Asiático; AMR = Americano

## **6 DISCUSSÃO**

O presente estudo mostra uma elevada incidência de náuseas vômitos nas primeiras 24 horas pós-operatórias (41,93%), valor superior previamente relatado em outro estudo da mesma instituição (26%)<sup>31</sup>. Tal fato é decorrente do desenho do estudo, que incluiu maior número de pacientes de alto risco para NVPO (Apfel 3 e 4). A maior prevalência dos sintomas ocorreu após as primeiras 24 horas pós-operatórias e a administração simultânea de dexametasona e ondansetrona pode ter contribuído para redução da ocorrência de NVPO. Pacientes mais jovens, gênero feminino, uso de opioides no pós-operatório, antecedente de náuseas e vômitos previamente à cirurgia, medicados com opioides no pós-operatório, e que apresentaram vômitos induzidos por quimioterapia prévia, ou classificados como alto risco pela escala de Apfel também apresentaram maior incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório.

A análise univariada reforça os resultados de estudo anterior deste mesmo grupo de pesquisa, que apontou sexo feminino, idade, náuseas e vômitos prévios, vômitos induzidos por quimioterapia e uso de opioide pós operatórios como fatores de risco para NVPO<sup>31,32</sup>. No entanto, no presente estudo, apenas a história prévia de NVPO manteve significância estatística na análise multivariada. Na atual amostra, há uma proporção muito maior de indivíduos do sexo feminino (245 mulheres) em relação ao masculino (65 homens), ocorrendo perda do poder de discriminação dos fatores preditores. Apenas pacientes de risco moderado e elevado para NVPO foram selecionados e, assim, as variáveis independentes da classificação de Apfel demonstram multicolinearidade. Portanto, quando as variáveis independentes são correlacionadas, isso indica que mudanças em uma variável estão associadas a mudanças em outra variável. Quanto mais significativa a correlação, mais difícil é modificar uma variável sem alterar outra variável colinear. Em modelos regressivos, estimar a relação entre a variável independente e uma suposta variável dependente (explicativa) pode ser impreciso, porque as variáveis independentes tendem seguir a mesma tendência linear. Desse modo, apenas fatores com significância estatística relevantes serão capazes de aparecer como fatores de risco independentes numa análise multivariada. Entre os fatores clínicos preditivos de risco de NVPO, a história prévia de NVPO foi o mais importante de todos os preditores, tendo se manifestado em 50, 7% dos casos em relação a 21,5 % no grupo controle (OR=3,74; IC95 2,28-6.14,  $p < 0,001$ ). A idade embora não habitualmente considerada como fator preditor de risco na escala de Apfel, pode ser considerada como um preditor de risco de NVPO<sup>149,150</sup>. Sinclair et al.<sup>150</sup> propuseram inclusão da idade como um fator de risco inversamente proporcional ao risco de NVPO (a cada acréscimo de dez anos à idade uma redução da probabilidade de NVPO de 13%). Na análise univariável da amostra do presente estudo, o grupo controle, com idade mais jovem apresentou significativamente menor

risco de NVPO (OR=0.98; IC95 0.97-0.99,  $p = 0,03$ ). É provável que o este parâmetro tenha sido menos afetado pela colinearidade em relação aos demais fatores de risco, uma vez que a dose de opioides utilizada no pós-operatório não demonstrou diferenças entre os dois grupos (OR= 2.11; IC95 1.04-4.27,  $p = 0,039$ ). No entanto, a análise multivariável não confirmou diferença estatisticamente significativa em relação à idade (OR<sub>ajustado</sub>= 0,97; IC 95 0,94-1,01,  $p = 0,176$ ).

Entre os 32 polimorfismos genéticos (SNPs) de genes candidatos utilizados no presente estudo, nos pacientes do grupo controle, apenas o polimorfismo do gene P2X7 (rs208294) se revelou estatisticamente significativo em dois modelos distintos de sequenciamento genético, TLDA e Sanger (Método Sanger, OR= 0,236; IC95 0,166-0,336;  $p < 0,001$  no modelo alélico; OR= 0,457; IC95 0,258-0,808;  $p = 0,007$  no modelo dominante e OR= 0,395; IC95 0,197-0,792;  $p = 0,009$  Genótipo homocigoto CC e OR = 0,488; IC95 0,268-0,888;  $p = 0,019$  Genótipo heterocigoto TC) como variável independente associada à redução de NVPO, nos modelos genótipo, alélico e dominante.

Nos casos (fenótipo NVPO), a análise do subgrupo de pacientes de alto risco (Apfel 3 e 4) identificou o polimorfismo do gene KCNJ3 (rs17641121) como variável independentemente associada à ocorrência de NVPO nos modelos genótipo, alelo e recessivo (OR= 2,659; IC95 1,02-6,95;  $p = 0,046$  no modelo recessivo e OR= 1,591 IC95 1,05-2,41;  $p = 0,029$  no modelo alelo e OR= 2,994; IC95 1,11-8,08;  $p = 0,03$  no modelo genótipo).

Receptores purinérgicos estão amplamente distribuídos no trato gastrointestinal e modulam a sinalização na glia entérica, no sistema nervoso entérico e na junção neuromuscular. A transmissão neuromuscular gastrointestinal não mediada pelos transmissores clássicos de acetilcolina (ACh) e noradrenalina (NA), não adrenérgico e não colinérgico (NANC), tem a adenosina trifosfato (ATP) como neurotransmissor no intestino<sup>151</sup>.

A participação dos receptores P2X7 (purinérgico) na sinalização purinérgica intestinal é bastante complexa. Esse sistema está envolvido na motilidade, secreção e absorção intestinal e pode ser influenciada pelo ATP liberado de neurônios entéricos intrínsecos, nervos simpáticos ou nervos sensoriomotores durante reflexos do axônio, agindo diretamente nos purinoceptores do músculo liso, mediando o relaxamento ou contração ou na secreção de células epiteliais. Além disso, o ATP liberado de células epiteliais da mucosa pode ativar neurônios entéricos sensoriais envolvidos em atividades de reflexo. Os nucleotídeos e nucleosídeos de purina podem atuar nos vasos sanguíneos, glia e células intersticiais de Cajal (ICCs), modulando indiretamente os padrões de motilidade. Após a degradação em adenosina, o ATP atua nos terminais nervosos pré-juncionais para modificar a liberação do transmissor das vias neurais motoras e inibitórias<sup>152</sup>.

O polimorfismo rs208294, no entanto, atua como uma alteração funcional promotora da ativação dos receptores P2X7. Curiosamente, este polimorfismo, no presente estudo, apresentou-se como fator protetor relacionado à ocorrência de NVPO. Aparentemente parece particularmente paradoxal que a presença de uma modificação funcional de ativação confira função protetora num cenário clínico.

O P2X7 é um purinoceptor ligado a canal catiônico não seletivo ativado por ATP extracelular. A ativação aumenta a permeabilidade de pequenos cátions como  $\text{Ca}^{+2}$  ou  $\text{K}^{+1}$ , mas com ativação prolongada, P2X7 pode mudar para a função de poro, permitindo a passagem de moléculas maiores, de até 900 D,  $\text{Na}^{+1}$  e  $\text{Ca}^{+2}$  efluxo de  $\text{K}^{+1}$  resultando em mudanças na homeostase iônica da célula. Isso leva à ativação de cascatas intracelulares e causa várias consequências funcionais, incluindo maturação e liberação de mediadores excitatórios e inflamatórios, aumentando a sinalização purinérgica e inflamação. Tal aumento da resposta inflamatória pode estimular fibras aferentes parassimpáticas e desencadear náuseas e vômitos.

Em doenças infecciosas e no câncer, a expressão da sinalização através do receptor P2X7 pode ter efeitos divergentes, em função da intensidade da ativação, da célula tecidual, do tipo de patógeno e da gravidade da infecção ou da doença. No nível molecular, os efeitos benéficos do receptor P2X7 são mediados pela estimulação de mecanismos microbicidas e produção de mediadores inflamatórios em células fagocíticas, como espécies reativas de oxigênio (EROs), óxido nítrico (ON) e interleucinas (ILs). O receptor P2X7 atua como um segundo sinal para a ativação de inflamassoma NLRP3 e liberação de IL-1 $\beta$ . Além disso, no nível celular o receptor P2X7 está envolvido na ativação de células T efetoras e favorece a polarização de células T em células Th17, diminuindo a atividade supressora e a viabilidade de células T reguladoras (Treg). O ATP, via receptor P2X7, é o segundo mensageiro para a ativação do inflamassoma, induzindo a maturação e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$  e IL-18, e a produção de nitrogênio e EROs. Além disso, o receptor P2X7 está envolvido na ativação de caspases, bem como na indução de apoptose. Portanto, este receptor está envolvido em vários processos patológicos inflamatórios. A localização de receptores em neurônios do trato intestinal poderia explicar a redução de náuseas e vômitos pela função dos receptores P2X7 e P1, como moduladores pré-juncionais de neurônios motores e interneurônios, modulando a transmissão de nervos parassimpáticos extrínsecos vagais.

O nervo vago inerva TGI. A ACh liberada na extremidade distal do nervo vago atua nos neurônios intrínsecos do sistema nervoso entérico, e no nível do trato GI para inibir a liberação de TNF pelos macrófagos. Uma via vago-esplênica que inibe a liberação de TNF



por macrófagos esplênicos também foi descrita pelo grupo Tracey. Este efeito é mediado através da ligação de norepinefrina em receptores  $\beta$ 2-adrenérgicos de células T CD4 + esplênicas que liberam ACh atuando em  $\alpha$ 7nAChRs de macrófagos esplênicos, ou seja, a via colinérgica não neuronal. A sinalização intracelular de  $\alpha$ 7nAChRs inibe a atividade transativacional do fator de transcrição NF-kB p65 e ativa a sinalização Jak2 e STAT3. Em 2000, o grupo Tracey introduziu o conceito de via anti-inflamatória colinérgica.

Na verdade, na sepse, o aumento da produção de TNF induzido pelo choque, no fígado e no sangue de camundongos, foi atenuado pela estimulação da secção da extremidade distal do nervo vago, argumentando assim para um efeito anti-inflamatório dos eferentes vagais que liberam ACh. Este grupo mostrou que a subunidade alfa7 do receptor nicotínico de ACh ( $\alpha$ 7nAChRs) é necessária para a inibição da ACh da liberação de TNF de macrófagos. Além do TNF, outras citocinas pró-inflamatórias, como IL6, IL1 $\beta$  foram significativamente reduzidas pela estimulação do nervo vago (VNS), mas não a citocina anti-inflamatória IL-10.

A Piroptose, uma forma distinta de morte celular programada, é mediada por caspase-1 (via canônica) ou caspase-11 (via não canônica). A piroptose opera para defesa contra infecções microbianas, mas a ativação aberrante de piroptose pode contribuir para o desenvolvimento de sepse. O receptor purinérgico P2X7 (P2X7R) é um canal iônico controlado por ATP. Estimulação por lipopolissacarídeos (LPS) ou ATP via P2X7R leva à abertura de um poro maior que permite a absorção de moléculas orgânicas e, posteriormente, induz a destruição de células. Evidências crescentes demonstraram que P2X7R desempenhou um papel crítico na indução de piroptose mediada por caspase-1 e caspase-11, e a ausência de P2X7R diminuiu a morte de células imunológicas e mortalidade do animal após a ligação cecal e punção e administração de LPS. É importante ressaltar que a literatura mostrou que P2X7R foi expressa em células epiteliais intestinais. Propofol, um agente hipnótico comum em anestesia geral, conferiu uma proteção contra apoptose de enterócitos após ataque de LPS e queimaduras. No entanto, poucos estudos exploraram o efeito de propofol na piroptose potencial de enterócitos durante a sepse. O propofol pode inibir a regulação positiva do P2X7R induzida em neurônios após parada cardíaca. Experimentos *in vitro* mostraram que o pré-tratamento com propofol inibiu a ativação microglial induzida por ATP e liberação de fator de necrose tumoral- $\alpha$  e interleucina-1 $\beta$ . Portanto, pode-se especular que o propofol, comprovadamente dotado de propriedades antieméticas na prática clínica, possa produzir inibição da expressão de P2X7R e reduzindo a atividade de um polimorfismo que confere ganho de função, inibir a ativação de vias aferentes responsáveis pela ativação inflamatória intestinal. A ativação de receptores P2X evoca respostas eméticas em espécies de mamíferos.

O homômero P2X (3) e/ou heterômero P2X (2/3) na área postrema pode ser responsável pela resposta emética. Esse achado contribui para a elucidação dos papéis desempenhados pela sinalização extracelular de ATP em vários sintomas eméticos.

O segundo polimorfismo que se mostrou significativo nos pacientes de alto risco, rs17641121, do gene *KCNJ3*, que é um canal de potássio controlado pelas proteínas G. São caracterizados por permitir que o potássio flua para dentro da célula em vez de fluir para fora dela.

Sua dependência de voltagem é regulada pela concentração de potássio extracelular e à medida que a concentração de potássio externo aumenta, a faixa de tensão da abertura do canal muda para tensões mais positivas. A retificação interna deve-se principalmente ao bloqueio da corrente iônica externa pelo magnésio no interior do canal.

Os canais de potássio desempenham papéis funcionais importantes em células excitáveis, neurônios e células musculares e a ativação ou inibição dos canais de K<sup>1+</sup> hiperpolariza ou despolariza a membrana celular, e respectivamente, determinam a redução ou aumento do influxo de Ca<sup>2+</sup> no músculo liso através de canais de cálcio voltagem-dependente. Estudos recentes destacam a importância dos canais do tipo 7Kp (KV7 ou KCNQ) dependentes da voltagem na regulação do tônus muscular e contratilidade no estômago e cólon.

Os canais de potássio estão presentes na maioria das células de mamíferos, onde participam de uma ampla gama de respostas fisiológicas. A proteína codificada por este gene é uma proteína de membrana integral e um canal de potássio do tipo retificador interno (GIRK).

A ativação do canal pode inibir a deflagração do potencial de ação ao hiperpolarizar a membrana plasmática. Este receptor desempenha um papel crucial na regulação da pulsação cardíaca e no trânsito intestinal, via receptores colinérgicos. A acetilcolina liberada do nervo vago atua nos receptores colinérgicos muscarínicos. Estimulação vagal do receptor muscarínico M2 resulta na ativação direta de canais de potássio (complexo GIRK1/4) através do complexo G $\beta\gamma$ , induzindo um efluxo de íons de potássio e hiperpolarização da membrana. Neste estudo, a expressão de polimorfismo para o *KCNJ3* se mostrou mais frequente no grupo de pacientes que vomitaram do que no grupo controle. É possível que a fisiologia desse fenótipo seja mediada por receptores colinérgicos, porém o mecanismo não é completamente conhecido.

Sintomas de náuseas e vômitos estão presentes na síndrome clínica denominada dispepsia funcional, uma síndrome clínica frequentemente encontrada em populações ocidentais (prevalência estimada em 15% a 20%). É comumente definida como a presença de

sintomas originados no trato gastroduodenal na ausência de qualquer componente orgânico, ou doenças metabólicas que possam explicá-los. Os sintomas típicos desta doença incluem dor epigástrica ou queimação, aumento do volume abdominal, saciedade precoce, plenitude pós-prandial, eructação, náuseas e vômitos. O mecanismo pelo qual o aumento da incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios está relacionado ao polimorfismo KCNJ3, no entanto, é desconhecido até o momento.

Em conclusão, os resultados do presente estudo mostram que o polimorfismo genético encontrado foi significativo, apesar da amostra estudada ser de pacientes de alto risco para o fenótipo de náuseas e vômitos. Pode-se considerar, portanto, que o polimorfismo P2X7 e KCNJ3 são fatores preditivos mais significativos em pacientes com risco moderado ou elevado para NVPO, além dos fatores clínicos já definidos pelo escore de Apfel (sexo feminino, não fumantes e uso de opioides pós-operatórios).

## **7 CONCLUSÕES**

O presente estudo ratifica o antecedente de risco relacionado a antecedentes de náuseas e vômitos ou cinetose como o principal fator de risco clínico preditor de NVPO.

A análise de 32 SNPs de genes candidatos demonstrou que o polimorfismo do gene P2X7 (rs208294) esteve associado à condição que protege os indivíduos contra a ocorrência de NVPO. Esta condição esteve presente nos modelos alélico, genótipo e dominante

O polimorfismo rs17641121 do gene KCNJ3 esteve associado de forma significativa à ocorrência de NVPO no grupo de pacientes classificados como de risco clínico elevado pela escala de Apfel.

Não houve diferença significativa de incidência de NVPO entre os quatro principais grupos étnicos estudados através de 15 marcadores informativos de ancestralidade distintos.

## **REFERÊNCIAS\***

---

\* De acordo com Estilo Vancouver.

1. Wick EC, Galante DJ, Hobson DB, Benson AR, Lee KH, et al. Organizational Culture Changes Result in Improvement in Patient-Centered Outcomes: Implementation of an Integrated Recovery Pathway for Surgical Patients. *J Am Coll Surg*. 2015 Sep;221(3):669-77.
2. Oliveira CR, Bernardo WM, Nunes VM. Benefit of general anesthesia monitored by bispectral index compared with monitoring guided only by clinical parameters. Systematic review and meta-analysis. *Braz J Anesthesiol*. 2017 Jan-Feb;67(1):72-84.
3. Oliveira CR, Bernardo WM, Nunes VM. Benefit of general anesthesia monitored by bispectral index compared with monitoring guided only by clinical parameters. Systematic review and meta-analysis. *Braz J Anesthesiol*. 2017 Jan-Feb;67(1):72-84.
4. Miralpeix E, Nick AM, Meyer LA, Cata J, Lasala J, Mena GE, et al. A call for new standard of care in perioperative gynecologic oncology practice: Impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) programs. *Gynecol Oncol*. 2016 May;141(2):371-8.
5. Rae A. Reasons for delayed patient discharge following day surgery: a literature review. *Nurs Stand*. 2016 Nov 9;31(11):42-51.
6. Tan HS, Dewinter G, Habib AS. The next generation of antiemetics for the management of postoperative nausea and vomiting. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020 Dec;34(4):759-69.
7. Coelho JCU, Dalledone GO, Martins Filho EL, Ramos EJB, Roeder da Costa MA, de Loyola e Silva OO. Feasibility of Routine Ambulatory Laparoscopic Cholecystectomy in Brazil. *JSLs*. 2019 Apr-Jun;23(2):e2019.00016.
8. Berger ER, Huffman KM, Fraker T, Petrick AT, Brethauer SA, Hall BL, et al. Prevalence and Risk Factors for Bariatric Surgery Readmissions: Findings From 130,007 Admissions in the Metabolic and Bariatric Surgery Accreditation and Quality Improvement Program. *Ann Surg*. 2018 Jan;267(1):122-31.
9. Wood T, Aarts MA, Okrainec A, Pearsall E, Victor JC, McKenzie M, et al. Emergency Room Visits and Readmissions Following Implementation of an Enhanced Recovery After Surgery (iERAS) Program. *J Gastrointest Surg*. 2018 Feb;22(2):259-66.
10. Darvall J, Handscombe M, Maat B, So K, Suganthirakumar A, Leslie K. Interpretation of the four risk factors for postoperative nausea and vomiting in the Apfel simplified risk score: an analysis of published studies. *Can J Anesth Can Anesth*. 2021;68:1057-63.
11. 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 Feb;114(2):252-60.
12. Pignot G, Brun C, Tourret M, Lannes F, Fakhfakh S, Rybikowski S, et al. Essential elements of anaesthesia practice in ERAS programs. *World J Urol*. 2022 Jun;40(6):1299-309.

13. Kappen TH, van Loon K, Kappen MA, van Wolfswinkel L, Vergouwe Y, van Klei WA, et al. Barriers and facilitators perceived by physicians when using prediction models in practice. *J Clin Epidemiol*. 2016 Feb;70:136-45.
14. Kranke P, Meybohm P, Diemunsch P, Eberhart LHJ. Risk-adapted strategy or universal multimodal approach for PONV prophylaxis? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020 Dec;34(4):721-34.
15. Kappen TH. Risk-tailored prophylaxis for postoperative nausea and vomiting: has the big little problem gotten any smaller? *Br J Anaesth*. 2018 Jan;120(1):9-13.
16. Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, Williams JP. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan 5;722:55-66.
17. Candiotti K, Shrestha C, Silva Ceschim MR. Is there a place for genetics in the management of PONV? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020 Dec;34(4):713-20.
18. Klenke S, de Vries GJ, Schiefer L, Seyffert N, Bachmann HS, Peters J, et al. Genetic contribution to PONV risk. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020 Feb;39(1):45-51.
19. Alli A, Omar S, Tsang S, Naik BI. The effect of ethnicity on the incidence of postoperative nausea and vomiting in moderate to high risk patients undergoing general anesthesia in South africa: A controlled observational study. *Middle East J Anaesthesiol*. 2017;24(2):119-29.
20. Rodseth RN, Gopalan PD, Cassimjee HM, Goga S. Reduced incidence of postoperative nausea and vomiting in black South Africans and its utility for a modified risk scoring system. *Anesth Analg*. 2010 Jun 1;110(6):1591-4.
21. Thumas LJ. Ueber das Brechcentrum und über die Wirkung einiger pharmakologischer Mittel auf dasselbe. *Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med*. 1891; Jan 123(1):44-69.
22. Raeder J, Kehlet H. History of postoperative nausea and vomiting. In: Gan TJ, Habib AS, organizadores. *Postoperative Nausea and Vomiting*. Cambridge: Cambridge University Press [Internet] 2016 [citado em 25 dmar 2021]. Disponível em: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781316135853%23CN-bp-1/type/book\\_part](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781316135853%23CN-bp-1/type/book_part).
23. Becker DE. Nausea, vomiting, and hiccups: a review of mechanisms and treatment. *Anesth Prog*. 2010 Winter;57(4):150-6.
24. Naylor RJ. Nausea and Vomiting. In: *Encyclopedia of the Human Brain*. Elsevier [Internet]2002 [citado em 26 mar 2021].. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B0122272102002296>.
25. Kaur C, Ling EA. The circumventricular organs. *Histol Histopathol*. 2017 Sep;32(9):879-92.



26. Bashashati M, McCallum RW. Neurochemical mechanisms and pharmacologic strategies in managing nausea and vomiting related to cyclic vomiting syndrome and other gastrointestinal disorders. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan 5;722:79-94.
27. Babic T, Browning KN. The role of vagal neurocircuits in the regulation of nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan 5;722:38-47.
28. Kapur PA. The big "little problem". *Anesth Analg*. 1991 Sep;73(3):243-5.
29. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*. 1999 Sep;91(3):693-700.
30. Apfel CC, Philip BK, Cakmakkaya OS, Shilling A, Shi YY, Leslie JB, et al. Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery? *Anesthesiology*. 2012 Sep;117(3):475-86.
31. da Silva HB, Sousa AM, Guimarães GM, Slullitel A, Ashmawi HA. Does previous chemotherapy-induced nausea and vomiting predict postoperative nausea and vomiting? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015 Oct;59(9):1145-53.
32. Yamada LAP, Guimarães GMN, Silva MAS, Sousa AM, Ashmawi HA. Development of a multivariable predictive model for postoperative nausea and vomiting after cancer surgery in adults. *Braz J Anesthesiol*. 2019 Jul-Aug;69(4):342-9.
33. Hromatka BS, Tung JY, Kiefer AK, Do CB, Hinds DA, Eriksson N. Genetic variants associated with motion sickness point to roles for inner ear development, neurological processes and glucose homeostasis. *Hum Mol Genet*. 2015 May 1;24(9):2700-8.
34. Hromatka BS, Tung JY, Kiefer AK, Do CB, Hinds DA, Eriksson N. Genetic variants associated with motion sickness point to roles for inner ear development, neurological processes and glucose homeostasis. *Hum Mol Genet*. 2015 May 1;24(9):2700-8.
35. Stoops S, Kovac A. New insights into the pathophysiology and risk factors for PONV. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020 Dec;34(4):667-79.
36. DiGioia AM, Greenhouse PK. Creating Value with the Patient- and Family-Centered Care Methodology and Practice: What Trainees Need to Know, Why, and Strategies for Medical Education. *AMA J Ethics*. 2016 Jan 1;18(1):33-9.
37. Hooper VD, Kehlet H. Patients' experience and nursing perspective. In: Gan TJ, Habib AS, organizadores. *Postoperative Nausea and Vomiting*. Cambridge: Cambridge University Press [Internet] 2016 [citado em 25 mar 2021].. Disponível em: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781316135853%23CN-bp-4/type/book\\_part](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781316135853%23CN-bp-4/type/book_part).
38. Trinh LN, Fortier MA, Kain ZN. Primer on adult patient satisfaction in perioperative settings. *Perioper Med (Lond)*. 2019 Sep 19;8:11.
39. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg*. 1999 Sep;89(3):652-8.

40. Look X, Mok MUS, Tay YS, Abdullah HR. How do Singapore patients view post-anaesthesia adverse outcomes? A single-centre willingness-to-pay study. *Singapore Med J*. 2018 May;59(5):264-70.
41. Gress K, Urits I, Viswanath O, Urman RD. Clinical and economic burden of postoperative nausea and vomiting: Analysis of existing cost data. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020 Dec;34(4):681-6.
42. Dzwonczyk R, Weaver TE, Puente EG, Bergese SD. Postoperative nausea and vomiting prophylaxis from an economic point of view. *Am J Ther*. 2012 Jan;19(1):11-5.
43. Polymorphism - National Human Genome Research Institute [Internet]. genome.gov. 2021 [citado em 27 mar 2021]. Disponível em: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Polymorphism>.
44. Candiotti KA, Carvalho EMF, Mavarez AC, Kehlet H. Genomics and personalized medicine in postoperative nausea and vomiting management. In: Gan TJ, Habib AS, organizadores. *Postoperative Nausea and Vomiting*. Cambridge: Cambridge University Press [Internet] 2016 [citado em 25 mar 2021]. Disponível em: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781316135853%23CN-bp-5/type/book\\_part](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781316135853%23CN-bp-5/type/book_part).
45. Gabriel RA, Burton BN, Urman RD, Waterman RS. Genomics Testing and Personalized Medicine in the Preoperative Setting. *Anesthesiol Clin*. 2018 Dec;36(4):639-52.
46. Angst MS, Lazzeroni LC, Phillips NG, Drover DR, Tingle M, Ray A, et al. Aversive and reinforcing opioid effects: a pharmacogenomic twin study. *Anesthesiology*. 2012 Jul;117(1):22-37.
47. Fillingim RB. Genetic contributions to opioid side effects: helix me, helix me not. *Anesthesiology*. 2012 Jul;117(1):6-7.
48. Riley JL 3rd, Hastie BA, Glover TL, Fillingim RB, Staud R, Campbell CM. Cognitive-affective and somatic side effects of morphine and pentazocine: side-effect profiles in healthy adults. *Pain Med*. 2010 Feb;11(2):195-206.
49. Smith HS, Laufer A. Opioid induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan 5;722:67-78.
50. Coluzzi F, Rocco A, Mandatori I, Mattia C. Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced nausea and vomiting: mechanisms and strategies for their limitation. *Curr Pharm Des*. 2012;18(37):6043-52.
51. Kolesnikov Y, Gabovits B, Levin A, Voiko E, Veske A. Combined catechol-O-methyltransferase and mu-opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects. *Anesth Analg*. 2011 Feb;112(2):448-53.
52. Sugino S, Janicki PK. Pharmacogenetics of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Pharmacogenomics*. 2015 Jan;16(2):149-60.

53. Janicki PK, Sugino S. Genetic factors associated with pharmacotherapy and background sensitivity to postoperative and chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Exp Brain Res*. 2014 Aug;232(8):2613-25.
54. Weibel S, Schaefer MS, Raj D, Rücker G, Pace NL, Schlesinger T, et al. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: an abridged Cochrane network meta-analysis. *Anaesthesia*. 2021 Jul;76(7):962-73.
55. Juza R, Vlcek P, Mezeiova E, Musilek K, Soukup O, Korabecny J. Recent advances with 5-HT<sub>3</sub> modulators for neuropsychiatric and gastrointestinal disorders. *Med Res Rev*. 2020 Sep;40(5):1593-678.
56. Nouriel J, Oliveira GD, Kehlet H. Pharmacology of serotonin antagonists. In: Gan TJ, Habib AS, organizadores. *Postoperative Nausea and Vomiting*. Cambridge: Cambridge University Press [Internet] 2016 [citado em 25 mar 2021]. Disponível em: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781316135853%23CN-bp-6/type/book\\_part](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781316135853%23CN-bp-6/type/book_part).
57. Stamer UM, Lee EH, Rauers NI, Zhang L, Kleine-Brueggeney M, Fimmers R, et al. CYP2D6- and CYP3A-dependent enantioselective plasma concentrations of ondansetron in postanesthesia care. *Anesth Analg*. 2011 Jul;113(1):48-54.
58. Niewiński PA, Wojciechowski R, Śliwiński M, Hurkacz ME, Głowacka K, Orzechowska-Juzwenko K, et al. CYP2D6 basic genotyping as a potential tool to improve the antiemetic efficacy of ondansetron in prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Nov;27(11):1499-503.
59. Candiotti KA, Nhuch F, Kamat A, Deepika K, Arheart KL, Birnbach DJ, et al. Granisetron versus ondansetron treatment for breakthrough postoperative nausea and vomiting after prophylactic ondansetron failure: a pilot study. *Anesth Analg*. 2007 Jun;104(6):1370-3, table of contents.
60. Davies PA. Allosteric modulation of the 5-HT<sub>3</sub> receptor. *Curr Opin Pharmacol*. 2011 Feb;11(1):75-80.
61. Zabirowicz ES, Gan TJ. Pharmacology of Postoperative Nausea and Vomiting. In: *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*. Elsevier [Internet] 2019 [citado em 27 mar 2021]. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978032348110600034X>.
62. Kovac AL, Kehlet H. Mechanisms of nausea and vomiting. In: Gan TJ, Habib AS, organizadores. *Postoperative Nausea and Vomiting*. Cambridge: Cambridge University Press [Internet] 2016 [citado em 25 mar 2021]. Disponível em: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781316135853%23CN-bp-2/type/book\\_part](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781316135853%23CN-bp-2/type/book_part).
63. Parkman HP, Mishra A, Jacobs M, Pathikonda M, Sachdeva P, Gaughan J, et al. Clinical response and side effects of metoclopramide: associations with clinical, demographic, and pharmacogenetic parameters. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Jul;46(6):494-503.

64. Camilleri M, Shin A. Lessons from pharmacogenetics and metoclopramide: toward the right dose of the right drug for the right patient. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Jul;46(6):437-9.
65. Lamothe SM, Guo J, Li W, Yang T, Zhang S. The Human Ether-a-go-go-related Gene (hERG) Potassium Channel Represents an Unusual Target for Protease-mediated Damage. *J Biol Chem*. 2016 Sep 23;291(39):20387-401.
66. He FZ, McLeod HL, Zhang W. Current pharmacogenomic studies on hERG potassium channels. *Trends Mol Med*. 2013 Apr;19(4):227-38.
67. Schworer AP, Blütner C, Brandt S, Binder S, Siebrands CC, Ehmke H, et al. Molecular interaction of droperidol with human ether-a-go-go-related gene channels: prolongation of action potential duration without inducing early afterdepolarization. *Anesthesiology*. 2007 May;106(5):967-76;
68. Scuderi PE. You (still) can't disprove the existence of dragons. *Anesthesiology*. 2005 Jun;102(6):1081-2.
69. Soghomonyan S, Stoicea N, Ackermann W, Bhandary SP. PONV management in patients with QTc prolongation on the EKG. *Front Pharmacol*. 2021 Jan 12;11:565704.
70. Schaub I, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Low-dose droperidol ( $\leq 1$  mg or  $\leq 15$   $\mu$ g kg<sup>-1</sup>) for the prevention of postoperative nausea and vomiting in adults: quantitative systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol*. 2012 Jun;29(6):286-94.
71. Singh PM, Borle A, Makkar JK, Trikha A, Fish D, Sinha A. Haloperidol Versus 5-HT<sub>3</sub> Receptor Antagonists for Postoperative Vomiting and QTc Prolongation: A Noninferiority Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Pharmacol*. 2018 Feb;58(2):131-43.
72. Brettner F, Janitza S, Prüll K, Weninger E, Mansmann U, Küchenhoff H, et al. Gender-Specific Differences in Low-Dose Haloperidol Response for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting: A Register-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016 Jan 11;11(1):e0146746.
73. Büttner M, Walder B, von Elm E, Tramèr MR. Is low-dose haloperidol a useful antiemetic? A meta-analysis of published and unpublished randomized trials. *Anesthesiology*. 2004 Dec;101(6):1454-63.
74. Grubor M, Zivkovic M, Sagud M, Nikolac Perkovic M, Mihaljevic-Peles A, et al. *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C* and *HTR6* Gene Polymorphisms and Extrapiramidal Side Effects in Haloperidol-Treated Patients with Schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 28;21(7):2345.
75. García-Martín E, Ayuso P, Martínez C, Blanca M, Agúndez JA. Histamine pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2009 May;10(5):867-83.
76. Chu JT. Histamine H<sub>1</sub> receptor gene polymorphism acts as a biological indicator of the prediction of therapeutic efficacy in patients with allergic rhinitis in the Chinese Han population. *J Cell Biochem*. 2019 Jan;120(1):164-70.

77. Zampeli E, Tiligada E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders. *Br J Pharmacol*. 2009 May;157(1):24-33.
78. Deshetty UM, Tamatam A, Bhattacharjee M, Perumal E, Natarajan G, Khanum F. Ameliorative Effect of Hesperidin Against Motion Sickness by Modulating Histamine and Histamine H1 Receptor Expression. *Neurochem Res*. 2020 Feb;45(2):371-84.
79. Meyer TA, McAllister RK, Kehlet H. Pharmacology of histamine, muscarine and dopamine antagonists. In: Gan TJ, Habib AS, organizadores. Postoperative Nausea and Vomiting. Cambridge: Cambridge University Press [Internet] 2016 [citado em 25 mar 2021]. Disponível em: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781316135853%23CN-bp-7/type/book\\_part](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781316135853%23CN-bp-7/type/book_part).
80. Wang J, Li Y, Zheng C, Sun Y, Yang J. CHRM3 rs2165870 Polymorphism Correlates with Postoperative Nausea and Vomiting Incidence and the Efficacy of Ondansetron in a Chinese Han Population. *Pharmgenomics Pers Med*. 2020 Aug 13;13:319-26.
81. Klenke S, de Vries GJ, Schiefer L, Seyffert N, Bachmann HS, Peters J, et al. CHRM3 rs2165870 polymorphism is independently associated with postoperative nausea and vomiting, but combined prophylaxis is effective. *Br J Anaesth*. 2018 Jul;121(1):58-65.
82. Janicki PK, Vealey R, Liu J, Escajeda J, Postula M, Welker K. Genome-wide Association study using pooled DNA to identify candidate markers mediating susceptibility to postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 2011 Jul;115(1):54-64.
83. Gallego-Martinez A, Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. Genetic contribution to vestibular diseases. *J Neurol*. 2018 Oct;265(Suppl 1):29-34.
84. Rubin A, Winston J. The role of the vestibular apparatus in the production of nausea and vomiting following the administration of morphine to man; clinical and experimental data including the effects of dramamine and benzedrine. *J Clin Invest*. 1950 Oct;29(10):1261-6.
85. Rottach KG, Wohlgemuth WA, Dzaja AE, Eggert T, Straube A. Effects of intravenous opioids on eye movements in humans: possible mechanisms. *J Neurol*. 2002 Sep;249(9):1200-5.
86. Lehnen N, Heuser F, Sağlam M, Schulz CM, Wagner KJ, Taki M, et al. Opioid-Induced Nausea Involves a Vestibular Problem Preventable by Head-Rest. *PLoS One*. 2015 Aug 27;10(8):e0135263.
87. Ramaioli C, Colagiorgio P, Sağlam M, Heuser F, Schneider E, Ramat S, et al. The effect of vestibulo-ocular reflex deficits and covert saccades on dynamic vision in opioid-induced vestibular dysfunction. *PLoS One*. 2014 Oct 20;9(10):e110322.
88. Netto AAT de C, Colafêmina JF. Movimentos sacádicos em indivíduos com alterações cerebelares. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010; Fev, 76(1):51-8.

89. Radant AD, Bowdle TA, Cowley DS, Kharasch ED, Roy-Byrne PP. Does ketamine-mediated N-methyl-D-aspartate receptor antagonism cause schizophrenia-like oculomotor abnormalities? *Neuropsychopharmacology*. 1998 Nov;19(5):434-44.
90. Toro-Matos A, Rendon-Platas AM, Avila-Valdez E, Villarreal-Guzman RA. Physostigmine antagonizes ketamine. *Anesth Analg*. 1980 Oct;59(10):764-7.
91. Thaker GK, Wonodi I, Avila MT, Hong LE, Stine OC. Catechol O-methyltransferase polymorphism and eye tracking in schizophrenia: a preliminary report. *Am J Psychiatry*. 2004 Dec;161(12):2320-2.
92. Billino J, Hennig J, Gegenfurtner KR. The Role of Dopamine in Anticipatory Pursuit Eye Movements: Insights from Genetic Polymorphisms in Healthy Adults. *eNeuro*. 2017 Jan 10;3(6):ENEURO.0190-16.2016.
93. Kim JH, Lim MS, Lee SH, Kwon YS, Lee JJ, Sohn JH. Consideration of Migraines Among Risk Factors for Postoperative Nausea and Vomiting. *J Clin Med*. 2020 Sep 29;9(10):3154.
94. Stadler M, Bardiau F, Seidel L, Albert A, Boogaerts JG. Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 2003 Jan;98(1):46-52.
95. Khazaei M, Hosseini Nejad Mir N, Yadranji Aghdam F, Taheri M, Ghafouri-Fard S. Effectiveness of intravenous dexamethasone, metoclopramide, ketorolac, and chlorpromazine for pain relief and prevention of recurrence in the migraine headache: a prospective double-blind randomized clinical trial. *Neurol Sci*. 2019 May;40(5):1029-1033.
96. Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Negro A, Ornello R, Raffaelli B, et al. Male and female sex hormones in primary headaches. *J Headache Pain*. 2018 Nov 29;19(1):117.
97. Lim JH, Kim SY, Kim DJ, Park SY, Han HW, Han JY, et al. Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase and cytochrome P450c17 $\alpha$  in preeclampsia. *Pharmacogenet Genomics*. 2010 Oct;20(10):605-10.
98. Zou L, Miao S, Wang L, Wang G. Effects of menstrual cycle on nausea and vomiting after general anesthesia. *J Anesth*. 2020 Aug;34(4):519-526.
99. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 2012 Nov;109(5):742-53,
100. Coburn R, Lane J, Harrison K, Hennessey J. Postoperative vomiting factors in IVF patients. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1993 Feb;33(1):57-60.
101. Benmansour S, Weaver RS, Barton AK, Adeniji OS, Frazer A. Comparison of the effects of estradiol and progesterone on serotonergic function. *Biol Psychiatry*. 2012 Apr 1;71(7):633-41.
102. Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC. Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study. *Obstet Gynecol*. 2003 Apr;101(4):639-44.

103. Wang B, Yan T, Sun L, Zhang G, Zheng H. A history of severe nausea and vomiting during pregnancy predicts a higher incidence of postoperative nausea and vomiting after breast cancer surgery without breast reconstruction. *Breast Cancer*. 2021 Mar;28(2):506-12.
104. Herrstedt J. The latest consensus on antiemetics. *Curr Opin Oncol*. 2018 Jul;30(4):233-239.
105. 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 Aug;131(2):411-48.
106. Murakami C, Kakuta N, Satomi S, Nakamura R, Miyoshi H, Morio A, et al. Antagonistas do receptor da neurocinina-1 no tratamento de náusea e vômito no pós-operatório: Revisão sistemática e meta-análise. *Braz J Anesthesiol*. 2020 Sep-Oct;70(5):508-19.
107. Hayase T, Sugino S, Moriya H, Yamakage M. TACR1 gene polymorphism and sex differences in postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 2015 Oct;70(10):1148-59.
108. Tsuji D, Matsumoto M, Kawasaki Y, Kim YL, Yamamoto K, Nakamichi H, et al. Analysis of pharmacogenomic factors for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021 Jan;87(1):73-83.
109. Chu CC, Hsing CH, Shieh JP, Chien CC, Ho CM, Wang JJ. The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan 5;722:48-54.
110. Jusko WJ, Jin JY, Bois DC, Almon RR. Pharmacodynamics and Pharmacogenomics of Corticosteroids: Microarray Studies. In: D'Argenio DZ, organizador. *Advanced Methods of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Systems Analysis Volume 3*. Boston: Kluwer Academic Publishers [Internet] 2004 [citado em 5 abr 2021]. Disponível em: [http://link.springer.com/10.1007/0-306-48523-0\\_5](http://link.springer.com/10.1007/0-306-48523-0_5).
111. Vitellius G, Trabado S, Bouligand J, Delemer B, Lombès M. Pathophysiology of Glucocorticoid Signaling. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Jun;79(3):98-106.
112. Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respir Care*. 2018 Jun;63(6):655-670.
113. Laufenberg-Feldmann R, Müller M, Ferner M, Engelhard K, Kappis B. Is 'anxiety sensitivity' predictive of postoperative nausea and vomiting?: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2019 May;36(5):369-374.
114. Hauer D, Weis F, Papassotiropoulos A, Schmoeckel M, Beiras-Fernandez A, Lieke J, et al. Relationship of a common polymorphism of the glucocorticoid receptor gene to traumatic memories and posttraumatic stress disorder in patients after intensive care therapy. *Crit Care Med*. 2011 Apr;39(4):643-50.

115. Derijk RH. Single nucleotide polymorphisms related to HPA axis reactivity. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16(5):340-52.
116. Karaca O, Dogan G. Can Neutrophil-to-Lymphocyte or Platelet-to-Lymphocyte Ratio Be Used to Predict Postoperative Nausea and Vomiting in Breast Reduction? *Cureus* 10 de março [Internet] 2020 [citado em 5 abr 2021]; Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/28845-can-neutrophil-to-lymphocyte-or-platelet-to-lymphocyte-ratio-be-used-to-predict-postoperative-nausea-and-vomiting-in-breast-reduction>.
117. Cechetto DF, Diab T, Gibson CJ, Gelb AW. The effects of propofol in the area postrema of rats. *Anesth Analg*. 2001 Apr;92(4):934-42.
118. Grouzmann E, Borgeat A, Fathi M, Gaillard RC, Ravussin P. Plasma and cerebrospinal fluid concentration of neuropeptide Y, serotonin, and catecholamines in patients under propofol or isoflurane anesthesia. *Can J Physiol Pharmacol*. 2000 Feb;78(2):100-7.
119. Mikstacki A, Zakerska-Banaszak O, Skrzypczak-Zielinska M, Tamowicz B, Predecki M, Dorszewska J, et al. The effect of UGT1A9, CYP2B6 and CYP2C9 genes polymorphism on individual differences in propofol pharmacokinetics among Polish patients undergoing general anaesthesia. *J Appl Genet*. 2017 May;58(2):213-220..
120. Zhong Q, Chen X, Zhao Y, Liu R, Yao S. Association of Polymorphisms in Pharmacogenetic Candidate Genes with Propofol Susceptibility. *Sci Rep*. 2017 Jun 13;7(1):3343.
121. Ahn EJ, Kang H, Choi GJ, Baek CW, Jung YH, Woo YC. The Effectiveness of Midazolam for Preventing Postoperative Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg*. 2016 Mar;122(3):664-76.
122. Phillis JW, O'Regan MH. The role of adenosine in the central actions of the benzodiazepines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1988;12(4):389-404.
123. Lee SJ, Goldstein JA. Functionally defective or altered CYP3A4 and CYP3A5 single nucleotide polymorphisms and their detection with genotyping tests. *Pharmacogenomics*. 2005 Jun;6(4):357-71.
124. Grant MC, Kim J, Page AJ, Hobson D, Wick E, Wu CL. The Effect of Intravenous Midazolam on Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-Analysis. *Anesth Analg*. 2016 Mar;122(3):656-63.
125. Zhang LF, Zhang CF, Tang WX, He L, Liu Y, Tian DD, et al. Efficacy of amisulpride on postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020 Jul;76(7):903-12.
126. Kumar A, Singh A, Brashier DBS, Karan A, Sharma S, Pratap U. Amisulpride: tackling postoperative nausea and vomiting not a nightmare any more. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2020; Jun 26,9(7):1167. 127. Navari RM. Olanzapine for the prevention and treatment of chronic nausea and chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan 5;722:180-6.



128. Hyman JB, Park C, Lin HM, Cole B, Rosen L, Fenske SS, et al. Olanzapine for the Prevention of Postdischarge Nausea and Vomiting after Ambulatory Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2020 Jun;132(6):1419-28.
129. Pichot C, Ghignone M, Quintin L. Dexmedetomidine and clonidine: from second- to first-line sedative agents in the critical care setting? *J Intensive Care Med*. 2012 Jul-Aug;27(4):219-37.
130. Kwak H, Chang YJ, Lee KC, Jung WS, Kwon S, Jo YY. Antiemetic efficacy of dexmedetomidine versus dexmedetomidine-dexamethasone combination in patients undergoing breast surgery. *J Int Med Res*. 2019 Oct;47(10):5060-9.
131. Hopwood SE, Stamford JA. Noradrenergic modulation of serotonin release in rat dorsal and median raphé nuclei via alpha(1) and alpha(2A) adrenoceptors. *Neuropharmacology*. 2001 Sep;41(4):433-42.
132. Yang D, Hong JH. Dexmedetomidine Modulates Histamine-induced Ca(2+) Signaling and Pro-inflammatory Cytokine Expression. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2015 Sep;19(5):413-20.
133. Chincholkar M. Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2018 Jun;120(6):1315-34.
134. Suzuki R, Rahman W, Rygh LJ, Webber M, Hunt SP, Dickenson AH. Spinal-supraspinal serotonergic circuits regulating neuropathic pain and its treatment with gabapentin. *Pain*. 2005 Oct;117(3):292-303.
135. Grant MC, Lee H, Page AJ, Hobson D, Wick E, Wu CL. The Effect of Preoperative Gabapentin on Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-Analysis. *Anesth Analg*. 2016 Apr;122(4):976-85.
136. Verret M, Lauzier F, Zarychanski R, Perron C, Savard X, Pinard AM, et al. Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*. 2020 Aug;133(2):265-79.
137. Schelling G, Hauer D, Azad SC, Schmoelz M, Chouker A, Schmidt M, et al. Effects of general anesthesia on anandamide blood levels in humans. *Anesthesiology*. 2006 Feb;104(2):273-7.
138. Hasenoehrl C, Taschler U, Storr M, Schicho R. The gastrointestinal tract - a central organ of cannabinoid signaling in health and disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Dec;28(12):1765-80.
139. Sadhasivam S, Zhang X, Chidambaran V, Mavi J, Pilipenko V, Mersha TB, et al. Novel associations between FAAH genetic variants and postoperative central opioid-related adverse effects. *Pharmacogenomics J*. 2015 Oct;15(5):436-42.
140. Patel S, Wohlfeil ER, Rademacher DJ, Carrier EJ, Perry LJ, Kundu A, et al. The general anesthetic propofol increases brain N-arachidonyl ethanolamine (anandamide) content and inhibits fatty acid amide hydrolase. *Br J Pharmacol*. 2003 Jul;139(5):1005-13.

141. Jarzinski C, Karst M, Zoerner AA, Rakers C, May M, Suchy MT, et al. Changes of blood endocannabinoids during anaesthesia: a special case for fatty acid amide hydrolase inhibition by propofol? *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Jul;74(1):54-9.PMC3394128.
142. Kleine-Brueggeney M, Greif R, Brenneisen R, Urwyler N, Stueber F, Theiler LG. Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg*. 2015 Nov;121(5):1157-64.
143. Levin DN, Dulberg Z, Chan AW, Hare GM, Mazer CD, Hong A. A randomized-controlled trial of nabilone for the prevention of acute postoperative nausea and vomiting in elective surgery. *Can J Anaesth*. 2017 Apr;64(4):385-95.
144. Lee A, Gin T, Kehlet H. Nonpharmacologic management of postoperative nausea and vomiting. In: Gan TJ, Habib AS, organizadores. *Postoperative Nausea and Vomiting*. Cambridge: Cambridge University Press [Internet] 2016 [citado em 25 mar 2021]. Disponível em: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781316135853%23CN-bp-10/type/book\\_part](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781316135853%23CN-bp-10/type/book_part).
145. Lee A, Chan SK, Fan LT. Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting. Cochrane Anaesthesia Group, organizador. *Cochrane Database Syst Rev*. 2 de novembro [Internet]2015 [citado em 6 abr 2021]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003281.pub4>.
146. Zhang Y, Zhang C, Yan M, Wang N, Liu J, Wu A. The effectiveness of PC6 acupuncture in the prevention of postoperative nausea and vomiting in children: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth*. 2020 May;30(5):552-63.
147. Marx W, Kiss N, Isenring L. Is ginger beneficial for nausea and vomiting? An update of the literature. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2015 Jun;9(2):189-95.
148. Arruda APN, Zhang Y, Gomaa H, Bergamaschi CC, Guimaraes CC, Righesso LAR, et al. Herbal medications for anxiety, depression, pain, nausea and vomiting related to preoperative surgical patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019 May 24;9(5):e023729.
149. Sarin P, Urman RD, Ohno-Machado L. An improved model for predicting postoperative nausea and vomiting in ambulatory surgery patients using physician-modifiable risk factors. *J Am Med Inform Assoc*. 2012 Nov-Dec;19(6):995-1002.
150. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology*. 1999 Jul;91(1):109-18.
151. Burnstock G, Jacobson KA, Christofi FL. Purinergic drug targets for gastrointestinal disorders. *Curr Opin Pharmacol*. 2017 Dec;37:131-41.
152. Burnstock G. Purinergic Signalling in the Gut. In: Brierley S, Costa M, organizadores. *The Enteric Nervous System*. Cham: Springer International Publishing [Internet] 2016 [citado em 8 abr 2021]. Disponível em: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-27592-5\\_10](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-27592-5_10).

## **ANEXOS**

## Anexo A - Formulário Epidemiológico Biobanco, ficha de coleta de dados e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



BIOBANCO  
FORMULÁRIO EPIDEMIOLÓGICO

### Dados pessoais

RGHC:

Data da primeira consulta (dd/mm/aaaa): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data do primeiro diagnóstico (dd/mm/aaaa): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Origem (centro de referência): \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Telefone/e-mail contato: \_\_\_\_\_

Cidade natal: \_\_\_\_\_

Cidade/Estado onde reside: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_

Data de nascimento (dd/mm/aaaa): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Sexo: ① Feminino ② Masculino

Raça/cor: ① Branco ② Negro ③ Asiático ④ Índio ⑤ Outro; Especificar \_\_\_\_\_

Escolaridade: ① Analfabeto ② Analfabeto funcional ③ Fundamental incompleto ④ Fundamental completo ⑤ Ensino médio incompleto ⑥ Ensino médio completo ⑦ Curso técnico ⑧ Superior incompleto ⑨ Superior completo (99) Sem informação

Profissão (Ocupação): \_\_\_\_\_

Medidas antropométricas: Peso: \_\_\_\_kg Altura: \_\_\_\_m IMC: \_\_\_\_kg/m<sup>2</sup>

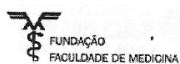
Estado nutricional: ① Baixo peso ② Eutrófico/normal ③ Sobrepeso ④ Obeso

### Hábitos de vida

#### A. Atividade física

① Não pratica ② Pratica esporadicamente ③ Pratica regularmente ④ Pratica frequentemente  
(99) Sem informação

#### B. Consumo de tabaco





① Nunca fumou ② Fumou no passado ③ Fuma atualmente (99) Sem informação

**b.1 Quantidade e tempo de exposição**

Idade de início: \_\_\_\_ anos      Idade que parou: \_\_\_\_ anos      \_\_\_\_ cigarros por dia  
ou      \_\_\_\_ cigarros por semana

**C. Consumo de álcool**

① Nunca bebeu ② Bebia no passado ③ Bebe atualmente (99) Sem informação

**c.1 Cerveja**

Idade de início: \_\_\_\_ anos      Idade que parou: \_\_\_\_ anos  
Quantidade: \_\_\_\_      Unidades: ① Copo ② Lata ③ Garrafa  
Frequência: \_\_\_\_      ① Dia ② Semana ③ Mês

**c.2 Vinho**

Idade de início: \_\_\_\_ anos      Idade que parou: \_\_\_\_ anos  
Quantidade: \_\_\_\_      Unidades: ① Copo ② Lata ③ Garrafa  
Frequência: \_\_\_\_      ① Dia ② Semana ③ Mês

**c.3 Destilados (cachaça, whisky, vodka)**

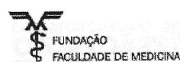
Idade de início: \_\_\_\_ anos      Idade que parou: \_\_\_\_ anos  
Quantidade: \_\_\_\_      Unidades: ① Copo ② Lata ③ Garrafa  
Frequência: \_\_\_\_      ① Dia ② Semana ③ Mês

**História familiar de câncer**

Você já teve algum familiar com câncer (mãe, pai, filhos, irmãos, avós, avôs, primos)?

① Não ② Sim

Relação de parentesco	Tipo de câncer
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	



SECRETARIA  
DA SAÚDE

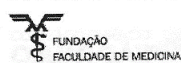




Antidiabéticos	① Não ② Sim (88) Não se aplica (99) Não sabe	2.
Hipolipemiantes	① Não ② Sim (88) Não se aplica (99) Não sabe	1. 2.

#### Avaliação do entrevistador

① Insatisfatório ② Questionável ③ Confiável



SECRETARIA  
DA SAÚDE



Ficha de coleta de dados

PROTOCOLO GENÉTICA

Etiqueta		data: ____/____/____		Raça	Peso	altura
INDICADORES DOR AGUDA - AVALIAÇÃO INICIAL			Duração cirurgia (min):	APFEL (preditor de NV):		
Sexo: ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	Idade: _____	Duração anestesia (min):	Video ( ) sim ( ) não	Sexo feminino:	<input type="checkbox"/>	"+1"
PROCEDIMENTO CIRÚRGICO				NV prévios/cinetose	<input type="checkbox"/>	"+1"
Dor crônica prévia? ( ) sim ( ) não	se sim, qual diagnóstico?			Usando opióides PO:	<input type="checkbox"/>	"+1"
Usa analgésico crônico? ( ) sim ( ) não	se sim, qual medicação?			Não fumante:	<input type="checkbox"/>	"+1"
Doença psiquiátrica prévia? ( ) sim ( ) não se sim, qual diagnóstico?				total:		
USUÁRIO CRONICO DE OPIOIDES: ( ) 1-Sim ( ) 2-Não ( ) 3-não sabe				Tipo de incisão:		
Já fez QT? ( ) sim ( ) não	Há quanto tempo foi a última QT? _____	Teve náusea induzido pela QT? ( ) sim ( ) não		Teve vômitos induzido pela QT? ( ) sim ( ) não		
Já fumou? ( ) sim ( ) não	Parou de fumar há quanto tempo?		Carga tabágica:			
TIPO ANESTESIA: ( ) geral ( ) peridural ( ) raqui-anestesia ( ) bloqueio periférico			Nível do bloqueio peridural: _____	OPIOIDE NEUROEIXO: ( ) 1-Sim ( ) 2-Não ( ) 3-NÃO SE APLICA		
			Cateter peridural ( ) sim ( ) não			
Neostigmina na SO: ( ) Sim ( ) não Dose: _____			Dose de anestésico neuroeixo:		Dose de morfina: _____ mg	
			Qual anestésico?		Dose de fentanil: _____ mcg	
					Dose de sufentanil: _____ mcg	
Opióides usados na SO via endovenosa: ( ) remifentanil ( ) fenta intermitente: dose mcg _____ ( ) sufenta intermitente: dose mcg _____ ( ) sufenta contínuo						
Anestésico usado na SO: ( ) Propofol contínuo _____ min; Dose propofol bolus : _____; Etomidato: _____ mg; ( ) Anestésico Inalatório: _____ min;						
Precedex na SO? ( ) s ( ) n Dose: _____ mg	Tramadol na SO? ( ) s ( ) n Dose: _____ mg	Cetamina na SO? ( ) s ( ) n Dose: _____ mg	Morfina na SO? ( ) s ( ) n Dose: _____ mg	Dipirina SO? ( ) sim ( ) não Dose: _____ g	AINES SO? ( ) sim ( ) não Qual? _____ Dose? _____	
Ondansetrona na SO? ( ) s ( ) n Dose: _____ mg	Dexa na SO? ( ) s ( ) n Dose: _____ mg	Dimenidrato SO? ( ) s ( ) n Dose: _____ mg	Metoclopramida SO? ( ) s ( ) n Dose: _____ mg	Droperidol SO? ( ) s ( ) n Dose: _____ mg	Midazolam na SO? ( ) s ( ) n Dose: _____ mg	
Náuseas nas 1 <sup>o</sup> 6h	Vômitos nas 1 <sup>o</sup> 6h	Número de vômitos nas 1 <sup>o</sup> 6h	Feito algum antiemético resgate nas 1 <sup>o</sup> 6h?	Se SIM, qual?		Analgésico nas 1 <sup>o</sup> 6h? ( ) sim ( ) não ( ) não encontrado
( ) SIM ( ) NÃO ( ) NÃO encontrado	( ) SIM ( ) NÃO ( ) NÃO encontrado	_____ vez (es) ( ) NÃO encontrado	( ) SIM ( ) NÃO ( ) NÃO encontrado	_____		_____

PROTOCOLO GENÉTICA

Etiqueta		data: ____/____/____		OBS: S/R da PCA colocar em número de vezes solicitadas pelo paciente e NÃO em quantidade em ml. No Tasy, também em número de vezes solicitadas												
Analgésicos no pós-operatório de horário: DOSE TOTAL DIÁRIA																
Analgésicos no pós-operatório se necessário: DOSE TOTAL RECEBIDA																
PCA: ( ) sim ( ) não ritmo: _____ bolus: _____ intervalo: _____ min limite em 4 h: _____ S: _____ A: _____				SOLUÇÃO: ( ) MORFINA PADRÃO ( ) BUPI PADRÃO ( ) ROPI PADRÃO ( ) METADONA PADRAO ( ) FENTANIL PADRAO												
				( ) OUTRA :												
PO	Náusea nas últimas 24h	intensidade de náusea	Vômito nas últimas 24h	Número de episódios de vômitos	História familiar NV	Hipotensão	Prurido	Returinação	FR < 10	Bloq. Motor	Antiemético de horário	Antiemético S/N	Recebeu antiemético de resgate	DOR AGORA	DOR MÉDIA EM 24 H	DOR COM ATIVIDADES REGULARES
	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3		( ) 1 ( ) 2 ( ) 3		( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	0 a 10	0 a 10	0 a 10
POR DOR NAS ÚLTIMAS 12 H	ANDANSETRONA NAS ÚLTIMAS 12 H	Ondansetrona S/N	Dexametasona S/N	Dimenidrato S/N	Bromoprida S/N	Metoclopramida S/N	Ondansetrona S/N	Dexametasona S/N	Dimenidrato S/N	Bromoprida S/N	Metoclopramida S/N	Droperidol	Recebeu?	Sedação	instalado cateter	retirado cateter
0 a 10	0 a 10	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3	____/____/____	____/____/____	____/____/____
Volume de hidratação na SO:		ASA	Retching ( ) sim ( ) não	Dose e nome do antiemético recebido nas últimas 24 h:				Dose e nome do opioide recebido nas últimas 24 h:								
				_____ mg _____ mg _____ mg				_____ mg _____ mg _____ mg								

## Aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Polimorfismo genético associado com a ocorrência de náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) em pacientes submetidos a cirurgias oncológicas

**Pesquisador:** ANGELA MARIA SOUSA

**Área Temática:** Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

**Versão:** 5

**CAAE:** 78315717.2.0000.0065

**Instituição Proponente:** FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

**Patrocinador Principal:** FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.081.643

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de Emenda (E2) apresentada para a Inclusão da pesquisadora e orientadora Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona (<http://lattes.cnpq.br/2636111337875377>) que orientará projeto de doutorado do pesquisador executante Alexandre Slullitel (<http://lattes.cnpq.br/0352170203434442>). Foi apresentado também relatório parcial com resultados obtidos no período. Foram estudados até o momento 273 pacientes, sendo 122 com náusea, 82 com náusea e vômito ou ânsia de vomitar. Os resultados parciais e análise estatística descritiva, permitiram concluir que o fator náusea e vômito induzido por quimioterapia (NVIQT) é um fator fator preditivo para NVPO. Além disso, os pacientes conhecidamente com maior chance de NVPO, como Apfel 3 e 4, quando fazem QT e apresentam náuseas pós QT, tem um risco muito maior de NVPO.

Os fatores causais dessa predisposição podem estar relacionados a modificações epigenéticas no sistema nervoso central, ou mecanismo de memória do centro do vômito, ou mesmo a modificações da microbiota intestinal.

Além disso, o levantamento dos SNPs relacionados a náuseas e vômitos mostram que até o momento, foram selecionados 50 variantes de um total de 17 genes, conhecidamente relacionados a NVPO em publicações anteriores. Foi iniciada a extração do DNA das amostras de sangue coletadas até o momento.

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

**Bairro:** PACAEMBU

**CEP:** 01.246-903

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3893-4401

**E-mail:** cep.fm@usp.br



USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.081.643

**Objetivo da Pesquisa:**

O objetivo primário do projeto é investigar se diferenças inter-individuais relacionadas a NVPO estão associadas a marcadores genéticos representados por polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNP) de genes candidatos nas vias de sinalização de NVPO. Objetivo Secundário: O objetivo secundário é investigar se diferenças inter-individuais

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

De acordo com parecer nº2.417.052

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

De acordo com parecer nº2.417.052

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foi solicitada a inclusão da Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona como orientadora do pós-graduando Alexandre Slullitel, no entanto a Dra Maria Jose não foi inserida na equipe da Plataforma Brasil, somente no projeto completo. Foi apresentado também relatório parcial do período.

**Recomendações:**

Recomendo que seja incluída a pesquisadora Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona na equipe da plataforma e não somente no projeto completo.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovação com a recomendação de inclusão da orientadora de doutorado e pesquisadora Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona na equipe do projeto junto a Plataforma Brasil.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_126342_1_E2.pdf	23/11/2018 14:46:57		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetogenetica_AngelaSousa_AlexandreNVPO_23nov18.docx	23/11/2018 14:45:15	ANGELA MARIA SOUSA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_AngelaSousa_AlexandreNVPO_23nov18.pdf	23/11/2018 14:45:05	ANGELA MARIA SOUSA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	AngelaSousa_TCLE_Biobanco_10abril2018.pdf	10/04/2018 12:18:22	ANGELA MARIA SOUSA	Aceito

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

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.081.643

Outros	intranet_AngelaSousa_NVPO_08MAR2018.pdf	09/03/2018 10:10:30	ANGELA MARIA SOUSA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ParecerNP_ICESP_AngelaSousa_AlexandreNVPO.pdf	28/02/2018 11:03:51	ANGELA MARIA SOUSA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	AnuenciaBIOBANCO_03Abr2017_AngelaSousa_AlexandreNVPO.pdf	28/02/2018 11:03:18	ANGELA MARIA SOUSA	Aceito
Folha de Rosto	FR_AngelaSousa_NVPO.PDF	28/09/2017 10:43:17	ANGELA MARIA SOUSA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetogenetica_AngelaSousa_NVPO.pdf	28/09/2017 10:42:58	ANGELA MARIA SOUSA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 13 de Dezembro de 2018

Assinado por:

**Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

**Bairro:** PACAEMBU

**CEP:** 01.246-903

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

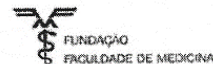
**Telefone:** (11)3893-4401

**E-mail:** cep.fm@usp.br

## Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO  
Octávio Frias de Oliveira  
Secretaria de Estado da Saúde  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

## DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

## DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO: **Protocolo de Desenvolvimento de Biobanco**  
2. LOCAL: **Instituto do Câncer do Estado de São Paulo**  
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	<input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MÉDIO	<input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input type="checkbox"/>

Rubrica Participante \_\_\_\_\_

Rubrica responsável pelo Consentimento \_\_\_\_\_

Você foi admitido(a) neste hospital para o tratamento de sua doença. Como parte deste tratamento, poderão ser solicitados exames de sangue e biópsias e até mesmo a realização de cirurgia para retirada do tumor. O tecido tumoral coletado nas biópsias ou retirado na cirurgia são encaminhados para análise para que seu diagnóstico seja finalizado. Nestes casos pode ser que sobre um pouco deste material, que depois é descartado.

Você está sendo convidado(a) a fornecer este material que será descartado, amostra(s) de sangue adicional, de aproximadamente 15ml cada e, eventualmente, uma amostra de urina de 50ml ou de saliva de 5ml também poderão ser solicitadas. Antes de decidir, leia este documento que se chama Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE. Faça quantas perguntas achar necessário e, se for preciso, leve para casa e discuta com seus amigos e familiares. Tenha certeza que entendeu todo o texto.

**Objetivos – Porque fornecer o material?**

É importante conhecer melhor a sua doença e os pesquisadores (médicos de diversas áreas) vão fazer testes com estas amostras. Os resultados encontrados poderão ajudar a desenvolver novas possibilidades de diagnóstico e tratamento para o tipo de câncer que você tem.

**Riscos de sua participação:**

Não existem riscos adicionais relacionados ao processo de armazenamento das amostras.

Os riscos para coleta de sangue são os mesmos existentes para as outras coletas que já tenha realizado. São eles: dor e sangramento, e em alguns casos mais raros, infecção. Você pode sentir-se tonto e, às vezes, até mesmo desmaiar. A coleta do tecido tumoral no ato operatório ou da biópsia não implica na mudança de plano cirúrgico ou da biópsia originais. Assim, não há riscos adicionais nesses casos além dos já previstos para estes procedimentos. Para eventuais coletas de urina ou saliva não há riscos adicionais.

Você estará nos cedendo o direito de armazenar e de usar o material para diferentes projetos de pesquisa sobre o câncer, sempre em busca de conhecermos mais sobre esta doença, sua prevenção e tratamento. Sempre que quiser, você poderá ter acesso às informações que obtivermos que podem indicar se você ou seus familiares tem ou não risco de desenvolver alguma outra doença, por exemplo. Nossa equipe estará pronta para orientá-lo sobre o que precisa ser feito, no momento que você quiser.

Este protocolo de nada vai interferir com o seu tratamento. Todos os procedimentos serão realizados por profissionais treinados e qualificados para minimizar os potenciais riscos e desconfortos que possam acontecer ao participante deste protocolo.

**Coleta do material:**

As amostras de tecido tumoral serão coletadas a partir do material que sobrar dos procedimentos de biópsia e/ou cirurgia. Serão coletados tubos extras de sangue, aproximadamente 15ml. As eventuais coletas de urina 50ml ou saliva 5ml acontecerão durante seu atendimento ambulatorial ou internação. Não será exigido que você faça consultas extras ou tome medicações a mais.

Rubrica Participante \_\_\_\_\_

Rubrica responsável pelo Consentimento \_\_\_\_\_

**Depósito do material:**

O material coletado será processado, congelado e/ou feito cultura de células e as informações ficarão guardadas em um Banco que é chamado de **Biobanco**. Este Biobanco é de responsabilidade do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP. O ICESP garante que seu material será guardado em segurança e utilizado somente com a autorização da comissão do Biobanco. Tanto os pesquisadores quanto o ICESP garantem e são responsáveis pela conservação do material que você forneceu.

Caso o material seja perdido, destruído, ou alterado de alguma forma, você será comunicado o mais rápido possível. Se houver transferência do Biobanco ou caso o Biobanco seja fechado, você também será comunicado. Se houver necessidade de descartar as suas amostras, você será consultado antes que isto ocorra.

O Biobanco irá armazenar seu material, bem como suas informações clínicas e todos os resultados provenientes das pesquisas realizadas.

**Utilização do material: Proteção dos seus direitos e de sua confidencialidade.**

Todo o material se usado para pesquisa será identificado no laboratório por um código formado por números e letras. Assim seu nome não vai ser divulgado e sua privacidade e identidade serão preservadas. Os resultados da pesquisa, quando publicados, irão manter o seu anonimato e poderão ser utilizados em pesquisas futuras. As amostras serão liberadas para pesquisa somente com a aprovação da comissão do Biobanco e do Comitê de Ética em Pesquisa. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros participantes, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante individualmente.

**Direitos de informação:**

Você tem o direito de ser mantido informado sobre os resultados das pesquisas que utilizarem sua amostra. Este direito é assegurado e você pode solicitar a qualquer momento. Os resultados disponíveis poderão ser explicados para você, incluindo dados genéticos (resultados de exames do seu DNA). Se for necessário, você poderá receber um aconselhamento genético. Esta é uma consulta sobre possíveis riscos de doenças que podem afetar membros de sua família.

**Pagamentos, despesas e benefícios:**

Se você concordar que os pesquisadores usem o material fornecido do modo explicado aqui, você não receberá pagamentos por isso. Se a pesquisa gerar resultados com este material, você também não terá direito a pagamentos por isso. Os resultados das pesquisas com seu material podem, futuramente, ajudar e beneficiar outras pessoas com câncer, melhorando o diagnóstico da doença e/ou seu tratamento. Não há despesas pessoais para o voluntário e nem ajuda de custo. Havendo qualquer despesa decorrente da sua participação, a mesma será ressarcida pelo Biobanco.

Rubrica Participante \_\_\_\_\_

Rubrica responsável pelo Consentimento \_\_\_\_\_

**Autonomia:**

Sua decisão de fornecer o material é totalmente voluntária. Se você não concordar em permitir o uso do seu material para futuras pesquisas, sua decisão não afetará em nenhum modo o seu tratamento. Você pode também decidir não querer mais participar do protocolo a qualquer momento. Esta decisão será respeitada sem qualquer problema a você ou seu atendimento na instituição. Caso isso ocorra, você ou seu representante legal deverá assinar um documento escrito que confirme e registre sua decisão. Após a manifestação escrita o material será separado pelo Biobanco e entregue a você ou ao seu representante legal.

Por favor, leia com atenção e assinale as opções que você concorda. Estas serão as condições que iremos tratar o material que você fornecerá.

- 1) Você concorda em fornecer o material para pesquisa e concorda com a guarda no Biobanco de todas as informações?

Sim  Não

Se sim, você autoriza a utilização do material em diversas pesquisas?

Sim, pode usar em todas  Não

Se sim, você quer ser notificado e autorizar a cada pesquisa?

Sim  Não é necessário

Caso você não consiga autorizar o uso do material, você indicaria uma ou mais pessoas para autorizar por você?

Sim  Não, não quero indicar outras pessoas  Não se aplica

Se sim, qual(is) o(s) nome(s) da(s) pessoa(s), grau de parentesco e forma de contato?

---



---



---

- 2) Eventualmente, poderá ser necessário realizar coletas adicionais de material biológico ao longo de seu tratamento, você está de acordo?

-Sangue (15mL)	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não se aplica
-Urina	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não se aplica
-Saliva	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não se aplica
-Tecido (cirurgia/biópsia)	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não se aplica

- 3) Você autoriza que seja aplicado um questionário de qualidade de vida?

Sim  Não

Em caso afirmativo, você autoriza a utilização dos dados para fins de pesquisa?

Sim  Não

Rubrica Participante \_\_\_\_\_

Rubrica responsável pelo Consentimento \_\_\_\_\_

Sempre que você quiser conversar sobre algum resultado de pesquisa de seu material, ou quiser obter informações de qualquer tipo, ou tirar qualquer dúvida, você deve procurar a um dos responsáveis pelo Protocolo de Desenvolvimento do Biobanco (11-38932000).

O investigador responsável é o Prof. Dr. Roger Chammas, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Arnaldo, 251 - 8º andar – Cerqueira César – São Paulo – SP – CEP: 01246-000, Telefone: (11) 38932000. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

A Coordenadoria de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP é um órgão de natureza técnico-científica permanente, que tem por finalidade avaliar a pesquisa em seres humanos, realizadas no complexo HC-FMUSP. Para tanto o CAPPesq zela, nos projetos de pesquisa, pelos aspectos: técnicos-científicos; éticos; enquadramento nas legislações vigentes; financiamento e origem dos recursos; adequação as diretrizes das políticas institucionais; integração com as demais ações setoriais; interesse e conveniência para o setor público. O “Protocolo de Desenvolvimento de Biobanco” foi avaliado e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da FMUSP (CEP-FMUSP) e Comitê de Ética Nacional em Pesquisa (CONEP). Todos os futuros projetos de pesquisa envolvendo as amostras armazenadas pelo Biobanco serão avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética em pesquisa.

O CAPPesq-HC-FMUSP pode ser encontrado na Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Prédio da Administração– Telefones: (11) 26617585 ou 26611548 ou 26611549

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br. Horário de funcionamento das 7h00 as 16h00.

Acredito ter sido devidamente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrito no Protocolo de Desenvolvimento de Biobanco”  
Eu discuti com \_\_\_\_\_ sobre a minha decisão em participar nesse protocolo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste protocolo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Este TCLE, elaborado em duas vias, deverá ser obrigatoriamente rubricado em todas as paginas por você ou pelo seu representante legal e pelo pesquisador responsável.

Rubrica Participante \_\_\_\_\_

Rubrica responsável pelo Consentimento \_\_\_\_\_

Página de assinaturas:

Nome do Participante/Representante legal

Assinatura do Participante/Representante legal Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome da Testemunha

Assinatura da testemunha Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Para casos de participantes, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

*(Somente para o responsável do projeto)*

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

Nome do Investigador

Assinatura do Investigador do Biobanco Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



**Anexo C - Resumo das variantes previamente associadas à dor pós-operatória, náuseas e vômitos pesquisadas em nosso estudo (96 variantes em 24 genes), principais referências analisando essas variantes e as vias enriquecidas fornecidas por cada lista de genes. As 32 variantes finais selecionadas para análise de genotipagem estão indicadas em negrito**

Via	Gene	Qty	Variantes	Referência
Metabolismo da anandamida	<i>FAAH</i>	5	rs4141964, <b>rs3766246</b> , <b>rs324420</b> , rs2295632, kgp12517369	Sadhasivam et al., 2015
Metabolismo da codeína e morfina	<i>CYP2D6</i>	10	<b>rs16947</b> , rs35742686, rs1135824, rs3892097, rs5030655, rs5030867, rs5030865, rs5030656, <b>rs1065852</b> , rs5030863	Janicki et al., 2014; López-Morales et al., 2017; Singh et al., 2019
Via antiinflamatória da IL-10	<i>IL6</i>	1	<b>rs1800795</b>	Palada et al., 2018
	<i>CHRM3</i>	3	<b>rs685550</b> , rs10802789, <b>rs2165870</b>	Janicki et al., 2014; Klenke et al., 2018
	<i>DRD2</i>	3	<b>Taq IA (rs1800497)</b> , rs4648317, rs12364283	Janicki et al., 2014; López-Morales et al., 2017; Hoofwjik et al., 2016; Wesmiller et al., 2017
Interação ligante-receptor neuroativo	<i>DRD3</i>	1	<b>rs6280</b>	Wesmiller et al., 2017
	<i>OPRM1</i>	1	<b>rs1799971</b>	Janicki et al., 2014; Hoofwjik et al., 2016
	<i>P2RX7</i>	3	<b>rs208294</b> , rs208296, rs7958311	Hoofwjik et al., 2016
	<i>TACR1</i>	1	<b>rs3755468</b>	Janicki et al., 2014
Biossíntese de serotonina e melatonina	<i>TPHI</i>	1	<b>rs1800532</b>	Wesmiller et al., 2017
	<i>KCND2</i>	5	rs17376373, rs702414, rs802340, rs12706292, <b>rs1072198</b>	Hoofwjik et al., 2016; Langford et al., 2015
Sinapse serotoninérgica	<i>KCNJ3</i>	11	rs6435329, rs11895478, rs3106653, rs3111006, rs12471193, rs7574878, rs12995382, rs13398937, rs2591157, <b>rs17641121</b> , rs4467223	Hoofwjik et al., 2016; Langford et al., 2015
	<i>SLC6A4</i>	3	rs1176713, 5-HTTLPR, rs25531	Janicki et al., 2014; Wesmiller et al., 2017
Canais de potássio com domínio de poros em tandem	<i>KCNK9</i>	4	rs2542424, rs2014712, <b>rs2545457</b> , rs888349	Hoofwjik et al., 2016; Langford et al., 2015
	<i>ABCB1</i>	5	<b>rs1045642</b> , rs2032582, rs1128503, 3435C>T, 2677G>T/A	Janicki et al., 2014; López-Morales et al., 2017; Singh et al., 2019
	<i>ABCC3</i>	7	<b>rs35364174</b> , rs4148412, rs739923, rs733392, <b>rs1978153</b> , rs7216383, rs886493	Palada et al., 2018
	<i>HTR3A</i>	5	<b>rs1062613</b> , rs1176713, rs33940208, rs1985242, rs10160548	Janicki et al., 2014; Wesmiller et al., 2017; Yi-Mei et al., 2014; Singh et al., 2019
Transporte transmembrana de pequenas moléculas	<i>HTR3B</i>	9	<b>rs1176744</b> , rs1672717, rs3782025, <b>rs3758987</b> , Tyr129Ser, Ala223Thr, -100_-102delAAG deletion, c5+201_+202delCA, c6-137C>T	Janicki et al., 2014; López-Morales et al., 2017; Singh et al., 2019
	<i>HTR3C</i>	2	<b>rs6766410</b> , <b>rs6807362</b>	Janicki et al., 2014; Singh et al., 2019
	<i>HTR3D</i>	1	<b>rs6443930</b>	Janicki et al., 2014; Sing et al., 2019
	<i>SLC22A1</i>	4	rs34447885, rs2282143, <b>rs72552763</b> , <b>rs622342</b>	Jacobs et al., 2014
Metabolismo da tirosina	<i>COMT</i>	5	<b>rs4680</b> , <b>rs4633</b> , rs165722, rs4818, rs6269	Janicki et al., 2014; Wesmiller et al., 2017; Hoofwjik et al., 2016
Regulação de mediadores inflamatórios de canais TRP	<i>HRH1</i>	1	<b>rs901865</b>	Wesmiller et al., 2017
Contração muscular	<i>SCN11A</i>	5	<b>rs33985936</b> , rs13080116, rs11720988, <b>rs11709492</b> , rs11720013	Palada et al., 2018

Qty: quantidade de variantes por gene. Os caminhos enriquecidos foram analisados pelo servidor Enrichr.

**Anexo D - Lista das variantes de NVPO selecionadas para investigação em nosso estudo. As colunas descrevem ensaios de genotipagem TaqMan, detalhes genômicos, consequências e características regulatórias para cada variante**

Ensaio	dbSNP ID	Chr	Posição (hg19)	Variante Alélica	Gene	Nome do Gene	Consequência	Biotipo	Alelos analisados	aa mudado	Previsão pelo PolyPhen	Previsão pelo SIFT	Recurso regulatório ID estável	Recurso regulatório Sequência de alelos	Recurso regulatório tipo de consequência
C__1897305_10	rs3766246	1	46865671	A/C/G	<i>FAAH</i>	Fatty Acid Amide Hydrolase	Variante do intron; transcrição não codificante	codificação de proteínas; transcrição processada	A/G						
C__1897306_10	rs324420	1	46870761	C/A	<i>FAAH</i>	Fatty Acid Amide Hydrolase	Variante missense; variante do exon transcrito não codificante	codificação de proteínas; transcrição processada	C/A	P/T	benigno	tolerado			
C__9774837_30	rs2165870	1	239785420	A/C/G	<i>CHRM3</i>	Cholinergic Receptor Muscarinic 3	variante de transcrição não codificante; variante do intron	transcrição processada	A/C						
C__1018542_10	rs685550	1	239924408	G/A/T	<i>CHRM3</i>	Cholinergic Receptor Muscarinic 3	variante de transcrição não codificante; variante do intron	transcrição processada; codificação de proteínas	G/A						
C__27474834_20	rs3755468	2	75382391	T/C	<i>TACRI</i>	Tachykinin Receptor 1	variante de transcrição não codificante; variante do intron	anti-sentido; codificação de proteínas	T/C				ENSR00001181697	T/C	variante da região regulatória
C__3251251_10	rs17641121	2	155665752	T/C	<i>KCNJ3</i>	Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 3	variante do intron; variante de transcrição não codificante	codificação de proteínas; transcrição processada	T/C						
C__25471612_10	rs901865	3	11300707	T/C	<i>HRH1</i>	Histamine Receptor H1	5 variantes UTR principais	codificação de proteínas	T/C				ENSR00001654413	T/C	variante da região regulatória
C__428338_20	rs33985936	3	38936134	C/A/T	<i>SCN11A</i>	Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 11	Variante missense	codificação de proteínas	C/T	V/I	benigno	tolerado			
C__428349_10	rs11709492	3	38945984	C/T	<i>SCN11A</i>	Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 11	variante do intron	codificação de proteínas	C/T						
C__949770_20	rs6280	3	113890815	C/T	<i>DRD3</i>	dopamine receptor D3	Variante missense	codificação de proteína	C/T	G/S	benigno	Tolerado			
C__28960641_10	rs6443930	3	183754294	G/A/C/T	<i>HTR3D</i>	5-Hydroxytryptamine Receptor 3D	variante sem sentido; variante doadora de splice; variante do intron	codificação de proteínas	G/C	G/A	benigno	Tolerado			
C__26004660_10	rs6766410	3	183774762	C/A/T	<i>HTR3C</i>	5-Hydroxytryptamine Receptor 3C	variante missense	proteín codificação de proteínas	C/A	N/K	benigno	Tolerado			
C__28948667_10	rs6807362	3	183778010	G/A/C	<i>HTR3C</i>	5-Hydroxytryptamine Receptor 3C	variante missense	p codificação de proteínas	G/C	G/A	benigno	Tolerado			
C__8950074_1_	rs1799971	6	154360797	A/G	<i>OPRM1</i>	mu ( $\mu$ ) opioid receptor	variante missense; variante do intron; variante de éxon transcrito não codificante; Variante de transcrição NMD	codificação de proteínas; transcrição processada; decadência mediada por absurdo	A/G	N/D	provavelmente prejudicial; benigno; possivelmente prejudicial	deletério; tolerado	ENSR00001381414	A/G	variante da região regulatória

Continua

Ensaio	dbSNP ID	Chr	Posição (hg19)	Variante Alélica	Gene	Nome do Gene	Consequência	Biotipo	Alelos analisados	aa mudado	Previsão pelo PolyPhen	Previsão pelo SIFT	Recurso regulatório ID estável	Recurso regulatório Sequência de alelos	Recurso regulatório tipo de consequência
C__34211613_10	rs72552763	6	160560881	ATGAT/AT	<i>SLC22A1</i>	Solute Carrier Family 22 Member 1	exclusão de quadro; 3 variantes UTR principais; Variante de transcrição NMD	codificação de proteínas; decadência mediada por absurdo	ATGAT/AT	MI/I			ENSR00001382808	ATGAT/AT	variante da região regulatória
C__928527_20	rs622342	6	160572866	C/A	<i>SLC22A1</i>	Solute Carrier Family 22 Member 1	variante do intron; Variante de transcrição NMD	codificação de proteínas; decadência mediada por absurdo	C/A						
C__1839697_20	rs1800795	7	22766645	C/G	<i>IL6</i>	interleukin 6	variante de transcrição não codificante; variante do intron	anti-sense; codificação de proteínas	C/G			ENSR00000209422	C/G	variante da região regulatória	
C__7586657_20	rs1045642	7	87138645	A/G/T	<i>ABCB1</i>	ATP binding cassette subfamily B member 1	variante sinônima; variante do exon transcrito não codificante	codificação de proteínas; transcrição processada	A/G	I					
C__2291537_10	rs1072198	7	120327349	C/T	<i>KCND2</i>	Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily D Member 2	variante do intron	codificação de proteínas	C/T						
C__16255498_10	rs2545457	8	140661285	G/A	<i>KCNK9</i>	Potassium Two Pore Domain Channel Subfamily K Member 9	Variante de transcrição NMD; variante do intron	nonsense mediated decay; codificação de proteínas	G/A						
C__8940793_10	rs1800532	11	18047816	G/T	<i>TPH1</i>	Tryptophan 5-hydroxylase 1	variante do intron; Variante de transcrição NMD	codificação de proteínas; decadência mediada por nonsense	G/T						
C__7486676_10	rs1800497	11	113270828	G/A	<i>DRD2</i>	dopamine receptor D2	variante missense	protein codificação de proteínas	G/A	E/K	benigno	tolerado			
C__27512451_10	rs3758987	11	113775275	T/C	<i>HTR3B</i>	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 3B	variante do intron	codificação de proteínas	T/C						
C__7488596_1_	rs1176744	11	113803028	A/C	<i>HTR3B</i>	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 3B	variante missense	codificação de proteínas	A/C	Y/S	benigno	tolerado	ENSR00001541016	A/C	variante da região regulatória
C__7488465_10	rs1062613	11	113846006	T/C	<i>HTR3A</i>	Hydroxytryptamine Receptor 3A	5 variantes UTR principais	codificação de proteínas	T/C				ENSR00001541022; ENSR00000359778	T/C	variante da região regulatória
C__3019032_1_	rs208294	12	121600253	T/A/C/G	<i>P2RX7</i>	Purinergic Receptor P2X 7	3 variantes UTR principais; Variante de transcrição NMD; variante sem sentido; variante de exon transcrito não codificante; variante do intron; 5 variantes UTR principais	Decay mediada por nonsense; codificação de proteínas; intron retido; transcrição processada	T/C	Y/H	provavelmente prejudicial; possivelmente prejudicial	deletério			
C__2568032_10	rs35364174	17	48731392	G/A	<i>ABCC3</i>	ATP Binding Cassette Subfamily C Member 3	Variante de transcrição NMD; variante do intron	nonsense mediated decay; codificação de proteínas	G/A						

Continua

Ensaio	dbSNP ID	Chr	Posição (hg19)	Variante Alélica	Gene	Nome do Gene	Consequência	Biotipo	Alélos analisados	aa mudado	Previsão pelo PolyPhen	Previsão pelo SIFT	Recurso regulatório ID estável	Recurso regulatório Sequência de alélos	Recurso regulatório tipo de consequência
C__11935512_20	rs1978153	17	48737861	C/G/T	<i>ABCC3</i>	ATP Binding Cassette Subfamily C Member 3	variante do intron; Variante de transcrição NMD	variante do intron; Variante de transcrição NMD	C/G				ENSR00000095705	C/G	variante da região regulatória
C__2538747_20	rs4633	22	19950235	C/T	<i>COMT</i>	Catechol O-Methyltransferase	synonymous variant; non coding transcript exon variant; NMD transcript variant	codificação de proteínas; intron retido; nonsense mediated decay	C/T	H			ENSR00001649441	C/T	variante da região regulatória
C__25746809_50	rs4680	22	19951271	G/A	<i>COMT</i>	Catechol O-Methyltransferase	missense variant; NMD transcript variant; non coding transcript exon variant	codificação de proteínas; transcrição processada; nonsense mediated decay	G/A	V/M	benigno	tolerado; deletério	ENSR00001649441	G/A	variante da região regulatória
C__27102425_10	rs16947	22	42523943	A/G/T	<i>CYP2D6</i>	Cytochrome P450 Family 2 Subfamily D Member 6	variante de transcrição não codificante; variante do intron; Variante de transcrição NMD; variante da região de splice; variante nonsense; variante do exon transcrito não codificante	anti-sense; nonsense mediated decay; codificação de proteínas; intron retido	A/G	C/R	benigno	tolerado			
C__11484460_40	rs1065852	22	42526694	G/A	<i>CYP2D6</i>	Cytochrome P450 Family 2 Subfamily D Member 6	transcrição não codificante; variante do intron; variante nonsense; variante do exon transcrito não codificante	anti-sense; codificação de proteínas; intron retido	G/A	P/S	possivelmente prejudicial;	deletério			provavelmente prejudicial

Chr: chromosome; Todas as informações foram obtidas no banco de dados Ensembl.

**Anexo E - Descrição das quinze variantes selecionadas para painel de ancestralidade, comparação de suas frequências alélicas menores (MAF) entre controles (N = 158) e casos (N = 152), descrição das frequências alélicas disponíveis para o Projeto Genoma 1000 em outro banco de dados público e resultados do Equilíbrio de Hardy-Weinberg**

dbSNP ID	Coordenada genômica (hg19)	Gene	Menor alelo	$\chi^2$ HWE (exemplo total)	p HWE (exemplo total)	MAF Controles (N=158)	MAF Casos (N=152)	$\chi^2$	p	MAF 1000 Genomas (AMR)	MAF 1000 Genomas (AFR)	MAF 1000 Genomas (EUR)	MAF 1000 Genomas(EAS)
rs140864	chr1:36391662	<i>AGO1</i>	-	1,638	0,201	0,101	0,095	0,060	0,806	0,303	0,113	0,012	0,650
rs2814778	chr1:159174683	<i>ACKR1</i>	C	23,306	<0.001*	0,196	0,204	0,058	0,810	0,078	0,964	0,006	0,000
rs1876482	chr2:17362568	-	A	8,916	0,003	0,111	0,092	0,591	0,442	0,231	0,002	0,078	0,775
rs952718	chr2:215888624	<i>ABCA12</i>	G	3,347	0,067	0,696	0,742	1,582	0,209	0,726	0,296	0,916	0,954
rs1344870	chr3:21307401	-	G	0,249	0,617	0,113	0,118	0,046	0,831	0,416	0,064	0,043	0,267
rs1363448	chr5:140783596	<i>PCDHGB4</i>	T	0,115	0,735	0,557	0,543	0,121	0,728	0,618	0,843	0,424	0,327
rs2352476	chr7:137900133	-	G	0,081	0,776	0,525	0,477	1,453	0,228	0,594	0,707	0,367	0,588
rs285	chr8:19815189	<i>LPL</i>	T	0,000	0,996	0,564	0,609	1,281	0,258	0,461	0,933	0,517	0,336
rs714857	chr11:15974389	-	A	0,050	0,823	0,224	0,253	0,704	0,401	0,220	0,772	0,066	0,613
rs722869	chr14:97277005	<i>VRK1</i>	G	0,892	0,345	0,140	0,160	0,476	0,490	0,343	0,126	0,103	0,831
rs1129038	chr15:28356859	<i>HERC2, OCA2</i>	T	2,366	0,124	0,234	0,273	1,237	0,266	0,203	0,028	0,635	0,001
rs735612	chr15:34076642	<i>RYR3</i>	T	0,253	0,615	0,598	0,576	0,322	0,570	0,438	0,412	0,660	0,956
rs1823718	chr15:74147244	-	G	0,550	0,458	0,446	0,424	0,301	0,583	0,464	0,219	0,494	0,050
rs1858465	chr17:51142920	-	T	0,293	0,588	0,694	0,737	1,375	0,241	0,852	0,171	0,854	0,737
rs4884	chr19:45810035	<i>CKM</i>	G	1,074	0,300	0,649	0,671	0,344	0,558	0,427	0,826	0,691	0,268