



REVISÕES SISTEMÁTICAS

Antagonistas do receptor da neurocinina-1 no tratamento de náusea e vômito no pós-operatório: Revisão sistemática e meta-análise



Chiaki Murakami^a, Nami Kakuta^a, Shiho Satomi^b,
Ryuji Nakamura^c, Hirotsugu Miyoshi^c, Atsushi Morio^c, Noboru Saeki^c, Takahiro Kato^c,
Naohiro Ohshita^d, Katsuya Tanaka^a e Yasuo M. Tsutsumi^{id c,*}

^a Tokushima University, Department of Anesthesiology, Kumamoto, Japão

^b University of California, Department of Anesthesiology, San Diego, EUA

^c Hiroshima University, Department of Anesthesiology and Critical Care, Minami, Japão

^d Osaka Dental University, Department of Anesthesiology, Chuo, Japão

Recebido em 5 de novembro de 2019; aceito em 12 de abril de 2020

Disponível na Internet em 7 de julho de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Náusea e vômito no
pós-operatório;
Profilaxia;
Tratamento;
Antagonistas do
receptor NK-1

Resumo

Histórico: Náusea e Vômito no Pós-Operatório (NVPO) é um evento adverso frequente da anestesia geral. Várias classes de antieméticos, incluindo antagonistas do receptor 5-Hidroxitriptamina₃ (5-HT₃) e antagonistas do receptor da Neurocinina-1 (NK-1), têm sido utilizados para tratar a NVPO.

Objetivo: Comparar o efeito antiemético dos antagonistas do receptor NK-1, incluindo o fosa-prepitanto.

Fontes de dados: Foram utilizadas bases de dados *on-line* (PubMed, MEDLINE, Scopus, The Cochrane Library).

Crítérios de elegibilidade do estudo, participantes e intervenções: Foram incluídos Estudos Clínicos Randomizados (ECR) realizados em pacientes acima de 18 anos classificação ASA I a III, com o objetivo de avaliar a eficácia de antieméticos que incluíssem antagonistas do receptor NK-1 e antagonistas do receptor 5-HT₃, e que comparassem a incidência de NVPO.

Métodos de avaliação e síntese do estudo: Todas as avaliações estatísticas foram realizadas por abordagem de efeito aleatório e foram calculadas razões de chances e Intervalos de Confiança de 95%.

* Autor para correspondência.

E-mail: yasuo223@hiroshima-u.ac.jp (Y.M. Tsutsumi).

KEYWORDS

Postoperative nausea and vomiting;
Prophylaxis;
Treatment;
NK-1 receptor antagonists

Resultados: As doses de 40 mg e 80 mg de aprepitanto reduziram significativamente a incidência de vômito no período de 0 a 24 horas pós-operatórias (razão de chances [OR = 0,40]; Intervalo de Confiança de 95% [95% IC] 0,30-0,54; $p < 0,001$ e OR = 0,32; 95% IC 0,19-0,56; $p < 0,001$). O fosaprepitanto pode também reduzir significativamente a incidência de vômito tanto de 0-24 horas como no período de 0-48 horas pós-operatórias (OR = 0,07; 95% IC 0,02-0,24; $p < 0,001$ e OR = 0,07; 95% IC 0,02-0,23; $p < 0,001$).

Limitações: Os fatores de risco para NVPO não foram analisados, ECRs usando múltiplos antieméticos foram incluídos, ECRs para fosaprepitanto tinham amostras pequenas, podendo haver algum viés.

Conclusões e implicações dos principais achados: Aprepitanto e fosaprepitanto podem ser drogas antieméticas profiláticas efetivas para vômito no pós-operatório. No entanto, são necessários mais estudos para elaboração de meta-análises de melhor qualidade.

Número de registro da revisão sistemática: CRD42019120188.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Neurokinin-1 receptor antagonists for postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis**Summary**

Background: Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) is a common complication of general anesthesia. Several kinds of antiemetics, including 5-Hydroxytryptamine₃ (5-HT₃) receptor antagonists and Neurokinin-1 (NK-1) receptor antagonists, have been used to treat PONV.

Objectives: To compare the antiemetic effect of NK-1 receptor antagonists, including fosaprepitant.

Data sources: Online databases (PubMed, MEDLINE, Scopus, The Cochrane Library databases) were used.

Study eligibility criteria, participants, and interventions: Randomized Controlled Trials (RCTs) performed in patients over 18 years with ASA-PS of I-III, aimed to assess the efficacy of antiemetics including NK-1 receptor antagonists and 5-HT₃ receptor antagonists, and compared the incidence of PONV were included.

Study appraisal and synthesis methods: All statistical assessments were conducted by a random effect approach and odds ratios and 95% Confidence Intervals were calculated.

Results: Aprepitanto 40 mg and 80 mg significantly reduced the incidence of vomiting 0-24 hours postoperatively (Odds Ratio [OR = 0.40]; 95% Confidence Interval [95% CI 0.30-0.54]; $p < 0.001$, and OR = 0.32; 95% CI 0.19-0.56; $p < 0.001$). Fosaprepitant could also reduce the incidence of vomiting significantly both 0-24 h and 0-48 hours postoperatively (OR = 0.07; 95% CI 0.02-0.24; $p < 0.001$ and OR = 0.07; 95% CI 0.02-0.23; $p < 0.001$).

Limitations: Risk factors for PONV are not considered, RCTs using multiple antiemetics are included, RCTs for fosaprepitant is small, and some bias may be present.

Conclusions and implications of key findings: Aprepitanto and fosaprepitant can be effective prophylactic antiemetics for postoperative vomiting. However, more studies are required for higher-quality meta-analyses.

Systematic review registration number: CRD42019120188

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Justificativa

Náusea e Vômito no Pós-Operatório (NVPO) ocorrem em 30-50% dos pacientes submetidos à anestesia geral, e a incidência pode atingir 80% em pacientes que apresentam múltiplos fatores de risco, como sexo feminino, não fumante, história de cinetose e/ou NVPO, e uso de opioide no pós-operatório.¹⁻³ A ondansetrona, um antagonista seletivo do receptor 5-Hidroxitriptamina 3 (5-HT₃),

é comumente usada para prevenir a NVPO,² mas é difícil impedir a NVPO completamente.⁴ O aprepitanto, um antagonista do receptor da Neurocinina-1 (NK-1) com meia-vida longa de 9-12 horas, recebeu atenção como antiemético profilático eficaz para NVPO, e vários estudos clínicos randomizados sugeriram a eficácia superior do aprepitanto em relação a outros antieméticos na prevenção de NVPO.⁴⁻⁶ Recentemente, o fosaprepitanto, um dos antagonistas da NK-1 e pró-fármaco do aprepitanto,⁷ também foi descrito

como antiemético eficaz na prevenção dos vômito pós-operatórios.⁸⁻¹¹

Foram realizadas diversas revisões sistemáticas e meta-análises que analisaram o papel dos antagonistas do receptor da NK-1 na prevenção de NVPO, com base nos estudos clínicos randomizados publicados antes de 2015,¹²⁻¹⁴ e sugere-se que os antagonistas do receptor NK-1, principalmente o aprepitanto, possam diminuir a incidência de vômito no pós-operatório.^{13,14} No entanto, o fosaprepitanto não foi incluído nessas revisões e sua eficácia não foi avaliada. Além disso, nenhuma revisão sistemática nem meta-análise em NVPO comparou a eficácia dos antagonistas do receptor NK-1 com os antagonistas do receptor 5-HT3.

Portanto, o objetivo deste estudo foi pesquisar se os antagonistas do receptor NK-1, incluindo o fosaprepitanto, reduzem a incidência de NVPO em comparação aos antagonistas do receptor 5-HT3. Para realizar esta revisão sistemática e meta-análise atualizada, pesquisamos os Estudos Clínicos Randomizados (ECR) de NVPO que foram realizados em pacientes classificados como ASA I-III submetidos à anestesia geral (participantes), em que foram empregados como antieméticos tanto antagonistas do receptor NK-1 quanto antagonistas do receptor 5-HT3 (intervenções), comparando a eficácia dos antieméticos (comparadores) e avaliando a incidência de NVPO (desfechos).

Método

A revisão sistemática e a meta-análise foram realizadas seguindo o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Statement* - PRISMA.¹⁵ A aprovação do comitê de ética não foi necessária, uma vez que o estudo foi realizado através da análise de bases de dados da literatura e não envolveu pacientes. O protocolo do estudo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) (número de registro CRD42019120188).

Critérios de elegibilidade

Incluimos estudos clínicos randomizados realizados em pacientes acima de 18 anos com classificação ASA I-III, com o objetivo de avaliar a eficácia de antieméticos, incluindo antagonistas do receptor NK-1 e antagonistas do receptor 5-HT3, e comparar a incidência de NVPO. Não impusemos restrições a regiões ou idiomas, mas não incluimos estudos em andamento. Revisões, comentários, relatos de caso, editoriais, cartas e estudos duplicados foram excluídos.

Fontes de informação e estratégia de pesquisa

Pesquisamos bancos de dados *on-line* (PubMed, MEDLINE, Scopus e The Cochrane Library) e coletamos literatura publicada desde o início de cada banco de dados até Fevereiro de 2019. Utilizamos os seguintes termos: Náusea e Vômito no Pós-Operatório (PONV), antagonista do receptor da Neurocinina-1 (Antagonista do receptor NK-1, antagonista do NK-1R, NK-1RA, aprepitanto, fosaprepitanto, casopitanto

e rolapitanto) e antagonista do receptor 5-Hidroxitriptamina 3 (antagonista do receptor 5-HT3, ondansetrona, palonosetrona, granisetrona e ramosetrona). Pormenores da estratégia de pesquisa usada para o PubMed estão incluídos no Material Complementar 1.

Desfechos

O desfecho primário foi a incidência de náusea e vômito durante 0-24 e 0-48 horas no pós-operatório, conforme definido nos estudos incluídos. O desfecho secundário foi a incidência de resposta completa (sem vômito e sem uso de terapia antiemética de resgate), uso de antiemético de resgate, tempo para o primeiro episódio de vômito e efeitos adversos. O ano de publicação dos estudos incluídos, se ensaios multicêntricos ou não, tipos de cirurgia, características dos participantes, classes e doses de antieméticos também foram avaliados.

Seleção de estudos e coleta de dados

Dois autores (CM e SS) pesquisaram bancos de dados *on-line*, leram os títulos e resumos e identificaram estudos que atendiam aos critérios de elegibilidade mencionados acima. Os estudos que obedeceram aos critérios de exclusão foram excluídos. Em seguida, outros dois autores (NK e YMT) leram os textos completos dos estudos selecionados e avaliaram a qualidade de cada estudo, finalmente decidindo quais estudos deveriam ser incluídos na meta-análise.

Avaliação da qualidade do estudo

Três autores (CM, SS e TK) avaliaram a qualidade dos estudos incluídos empregando a ferramenta da *Cochrane Collaboration* para avaliar o risco de viés em estudos randomizados.¹⁶ Cada estudo foi avaliado com base nos seguintes indicadores: viés de seleção (geração de sequência aleatória e ocultação de alocação), viés de desempenho-performance (ocultação dos participantes e da equipe), viés de detecção (ocultação da avaliação de desfecho), viés de atrito (dados incompletos do desfecho), e viés de relato (relato seletivo). Também foi utilizado o Sistema de Classificação, Desenvolvimento e Avaliação de Recomendações (GRADE, do inglês *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system*), que fornece um processo transparente e estruturado para classificar a qualidade das evidências em diretrizes e revisões sistemáticas.¹⁷ Classificamos o risco de viés dos estudos selecionados em três classes (baixo risco, risco incerto ou alto risco). O viés de publicação foi avaliado visualmente por gráficos de funil.

Análise estatística

O *software* Review Manager versão 5 (*Cochrane Collaboration*) foi usado para esta meta-análise. Todas as análises estatísticas foram realizadas por abordagem de efeito aleatório. Calculamos a razão de chances e os Intervalos de Confiança de 95% (95% IC). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. O valor estatístico I^2 foi utilizado para avaliar a heterogeneidade entre os ensaios.

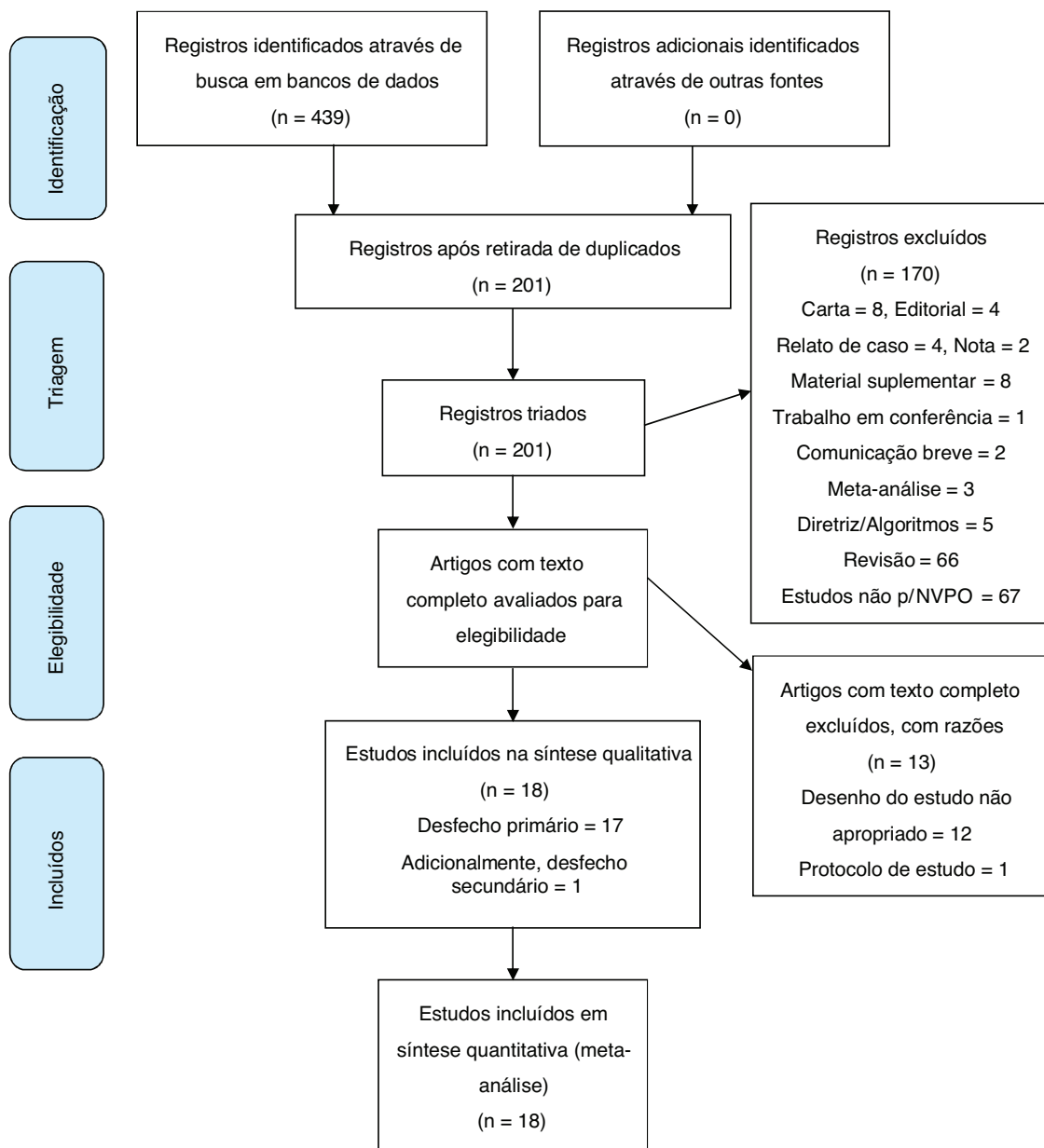


Figura 1 Diagrama de fluxo PRISMA 2009.

$I^2 < 40\%$ foi considerado sem diferença significativa, I^2 entre 40-60% foi considerado como heterogeneidade moderada e $I^2 > 60\%$ foi considerado como alta heterogeneidade. As análises por subgrupo foram realizadas de acordo com os tipos e doses de medicamentos do estudo.

Resultados

Um total de 439 artigos foi identificado inicialmente nas bases de dados. Após cada revisor eliminar os registros duplicados (238 artigos), 170 artigos foram excluídos após a avaliação dos resumos, por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Foi avaliado o texto completo dos 31 artigos restantes e, finalmente, 18 estudos foram incluídos, já que foram relacionados ao desfecho primário ou secundário

da presente revisão sistemática.^{4,5,8-10,18-30} (fig. 1) A figura 2 mostra os resultados da avaliação de qualidade dos estudos incluídos na revisão.

Características dos estudos incluídos

As características dos estudos incluídos são descritas na tabela 1. Todos eram estudos prospectivos randomizados e foram publicados em inglês. Cinco estudos eram ensaios multicêntricos^{4,5,26,28,30} e os outros 13 eram em centro único. O primeiro estudo foi publicado em 2007 e o mais recente, em 2018. Dos 18 estudos incluídos, em 12 os pacientes foram submetidos a cirurgias abdominais, dois envolveram craniotomias, um foi em cirurgia de membros inferiores, um em

Tabela 1 Características dos estudos incluídos

Autor, ano, país	Participantes	Cirurgia	Anestesia	Profilaxia antiemética	Pacientes	Feminino	Idade (anos, Média \pm SD ou mediana)	Duração da Cirurgia (min, média \pm DP ou mediana)	Duração da Anestesia (min, média \pm DP ou mediana)	Analgesia Pós-operatória	Estudo Multicêntrico
Yoo et al. ¹⁸ 2018, Coreia	100	Cirurgia eletiva	Sevoflurano ou desflurano	Ap 80 mg + Palono 0,075 mg vs. Palono 0,075 mg	41 vs. 44	41 vs. 44	52,4 \pm 11,4 vs. 52,1 \pm 12,0	86,2 \pm 56,1 vs. 89,1 \pm 60,0	128,5 \pm 56,1 vs. 131,5 \pm 65,9	PCA-IV com fentanil	Não
de Moraes et al. ¹⁹ 2018, Brasil	66	Procedimentos laparoscópicos abdominais de médio porte ou câncer pélvico	Propofol anestesia peridural	Ap 80 mg + Ondan 4-8 mg + dexametasona 4-8 mg vs. placebo + Ondan 4-8 mg + dexametasona 4-8 mg	34 vs. 32	34 vs. 32	60,5 (31,87) vs. 50,5 (19,77)	437,5 (131,610) vs. 367,5 (145,600)	N/A	tramadol 50 mg + dipirona 2g	Não
Ham et al. ²⁰ 2016, Coreia	110	Cirurgia laparoscópica ginecológica	Sevoflurano	Ap 80 mg + Ondan 4 mg vs. placebo + Ondan 4 mg	55 vs. 55	55 vs. 55	40 (22-55) vs. 42 (23-61)	N/A	N/A	fentanil iv	Não
Kakuta et al. ¹⁰ 2015, Japão	38	Cirurgia de membro inferior	Sevoflurano ou desflurano	fosaprepitanto 150 mg vs. Ondan 4 mg	19 vs. 19	11 vs. 13	61 \pm 11 vs. 56 \pm 16	171 \pm 47 vs. 183 \pm 67	242 \pm 55 vs. 264 \pm 72	diclofenaco de sódio 25mg pentazocina 15mg loxoprofeno 60mg celecoxibe 100mg anestesia peridural com fentanil	Não
Soga et al. ⁹ 2015, Japão	44	Cirurgia ginecológica abdominal	Sevoflurano, Anestesia peridural com fentanil	fosaprepitanto 150 mg vs. Ondan 4 mg	24 vs. 20	24 vs. 20	52 \pm 11 vs. 52 \pm 11	209 \pm 96 vs. 198 \pm 82	246 \pm 94 vs. 239 \pm 86	anestesia peridural com fentanil	Não
Long et al. ²¹ 2014, EUA	94	Histerectomia eletiva	Sevoflurano	Ap 40 mg + dexametasona 8 mg + Ondan 4 mg vs. placebo + dexametasona 8 mg + Ondan 4 mg	35 vs. 59	35 vs. 59	60 \pm 12 vs. 53 \pm 12	153 \pm 64 vs. 159 \pm 81	N/A	N/A	Não
Sinha et al. ²² 2014, EUA	124	Cirurgia bariátrica	Sevoflurano ou desflurano	Ap 80 mg + Ondan 4 mg vs. placebo + Ondan 4 mg	64 vs. 60	42 vs. 39	43,09 \pm 12,45 vs. 43,20 \pm 12,70	153,05 \pm 43,82 vs. 141,97 \pm 41,80	N/A	fentanil iv ou morfina iv	Não

Tabela 1 (Continuação)

Autor, ano, país	Participantes	Cirurgia	Anestesia	Profilaxia antiemética	Pacientes	Feminino	Idade (anos, Média \pm SD ou mediana)	Duração da Cirurgia (min, média \pm DP ou mediana)	Duração da Anestesia (min, média \pm DP ou mediana)	Analgesia Pós-operatória	Estudo Multicêntrico
Tsutsumi et al. ⁸ 2014, Japão	64	Craniotomia eletiva	Propofol	fosaprepitanto 150 mg vs. ondansetrona 4 mg	32 vs. 32	17 vs. 21	62 \pm 10 vs. 58 \pm 14	366 \pm 137 vs. 403 \pm 197	460 \pm 138 vs. 513 \pm 166	diclofenaco de sódio 25mg pentazocina 15mg loxoprofeno 60mg nefopam 20 mg e ACP-IV com fentanil 20 μ g.kg ⁻¹ automática cetorolaco 30 mg	Não
Moon et al. ²³ 2014, Coreia	93	Cirurgia ginecológica laparoscópica	Desflurano	Ap 40 mg vs. Palono 0,075 mg	46 vs. 47	46 vs. 47	37,9 \pm 11,1 vs. 37,6 \pm 8,0	71,5 \pm 37,7 vs. 79,2 \pm 42,2	N/A	nefopam 20 mg e ACP-IV com fentanil 20 μ g.kg ⁻¹ automática cetorolaco 30 mg	Não
Lim et al. ²⁴ 2013, Coreia	90	Cirurgia otorinolaringológica eletiva	Desflurano	Ap 125 mg + Ondan 4 mg vs. Ap 80 mg + Ondan 4 mg vs. Ondan 4mg	26 vs. 28 vs. 24	6 vs. 10 vs. 6	41 \pm 12 vs. 45 \pm 12 vs. 42 \pm 12	55 \pm 32 vs. 83 \pm 72 vs. 62 \pm 32	77 \pm 31 vs. 105 \pm 73 vs. 84 \pm 33	nefopam 20 mg e ACP-IV com fentanil 20 μ g.kg ⁻¹ automática cetorolaco 30 mg	Não
Vallejo et al. ²⁵ 2012, EUA	150	Cirurgia plástica ambulatorial	Sevoflurano	Ap 40 mg + Ondan 4 mg vs. placebo + Ondan 4 mg	75 vs. 75	70 vs. 70	60,5 (31,87) vs. 50,5 (19,77)	122,9 \pm 73,3 vs. 117,4 \pm 65,4	164,3 \pm 80,1 vs. 153,2 \pm 70,1	Fentanil, morfina hidromorfina, oxicodona cetorolaco, meperidina acetaminofeno, ibuprofeno	Não
Altorjay et al. ²⁶ 2011, EUA	456	Cirurgia ginecológica laparoscópica	Sevoflurano	Caso 50 mg + Ondan 4 mg vs. Placebo + Ondan 4 mg	227 vs. 229	227 vs. 229	44,4 \pm 12,19 vs. 44,8 \pm 12,44	87,7 \pm 50,39 vs. 92,1 \pm 56,96	N/A	N/A	Sim

Tabela 1 (Continuação)

Autor, ano, país	Participantes	Cirurgia	Anestesia	Profilaxia antiemética	Pacientes	Feminino	Idade (anos, Média \pm SD ou mediana)	Duração da Cirurgia (min, média \pm DP ou mediana)	Duração da Anestesia (min, média \pm DP ou mediana)	Analgesia Pós-operatória	Estudo Multicêntrico
Lee et al. ²⁷ 2012, Coreia	84	Cirurgia ginecológica	Desflurano	Ap 80 mg + Ramo 0,3 mg vs. Ramo 0,3 mg	42 vs. 42	42 vs. 42	43,8 \pm 8,2 vs. 43,6 \pm 10,4	113,4 \pm 61,6 vs. 124,1 \pm 48,7	145,0 \pm 62,3 vs. 158,8 \pm 48,9	PCA-IV com fentanil 21 μ g.h ⁻¹	Não
Gan et al. ²⁸ 2011, EUA	619	Laparotomia eletiva	Sevoflurano ou desflurano ou isoflurano	Placebo vs. Rola 5 mg vs. Rola 20 mg vs. Rola 70 mg vs. Rola 200 mg vs. Ondan 4 mg	103 vs. 103 vs. 102 vs. 103 vs. 104 vs. 104	103 vs. 103 vs. 102 vs. 103 vs. 104 vs. 104	45,8 \pm 10,1 vs. 44,6 \pm 10,1 vs. 47,1 \pm 12,8 vs. 44,1 \pm 10,1 vs. 47,4 \pm 10,9 vs. 47,9 \pm 12,6	209 \pm 96 vs. 198 \pm 82	2,2 \pm 1,0 vs. 2,2 \pm 1,0 vs. 2,1 \pm 1,9 vs. 2,0 \pm 0,9 vs. 2,3 \pm 1,1	N/A	Sim
Habib et al. ²⁹ 2011, EUA	104	Craniotomia	Isoflurano	Ap 40 mg + dexametasona 10 mg vs. Ondan 4 mg + dexametasona 10 mg	51 vs. 53	28 vs. 30	51 \pm 13 vs. 48 \pm 13	180 (130, 223) vs. 179 (128, 213)	N/A	fentanil iv oxicodeona oral acetaminofeno oral	Não
Singla et al. ³⁰ 2010, EUA	702	Laparotomia ginecológica ou colecistectomia laparoscópica	Sevoflurano ou desflurano	Caso 0 mg + Ondan 4 mg vs. Caso 50 mg + Ondan 4 mg vs. Caso 100 mg + Ondan 4 mg vs. Caso 150 mg + Ondan 4 mg vs. Caso 150 mg	140 vs. 140 vs. 140 vs. 140 vs. 142	140 vs. 140 vs. 140 vs. 140 vs. 142	39,3 \pm 8,15 vs. 38,1 \pm 8,24 vs. 39,5 \pm 8,58 vs. 39,3 \pm 7,84 vs. 38,5 \pm 8,33	77,2 \pm 43,28 vs. 77,0 \pm 49,87 vs. 80,5 \pm 47,92 vs. 77,8 \pm 43,74 vs. 79,1 \pm 51,76	N/A	N/A	Sim
Diemunsch et al. ⁴ 2007, EUA	866	Cirurgia abdominal aberta	Anestesia inalatória	Ap 40 mg vs. Ap 125 mg vs. Ondan 4mg	303 vs. 304 vs. 285	273 vs. 274 vs. 257	46 \pm 11 vs. 46 \pm 11 vs. 45 \pm 11	N/A	2,0 \pm 1,0 vs. 1,9 \pm 1,0 vs. 1,8 \pm 0,9 (h)	N/A	Sim
Gan et al. ⁵ 2007, EUA	766	Cirurgia abdominal aberta	Anestesia inalatória	Ap 40 mg vs. Ap 125 mg vs. Ondan 4 mg	261 vs. 252 vs. 253	245 vs. 238 vs. 239	46 \pm 11,2 vs. 44 \pm 9,4 vs. 45 \pm 11,2	N/A	2,0 \pm 1,0 vs. 2,0 \pm 1,0 vs. 2,2 \pm 1,2 (h)	N/A	Sim

Ap, Aprepitanto; Ondan, Ondansetrona; Palono, Palonosetrona; Caso, Casopitanto; Rola, Rolapitanto; Ramo, Ramosetrona; iv, intravenoso; PCA-IV, Analgesia IV Controlada pelo Paciente; SD, Desvio-Padrão; N/A, Não disponível;

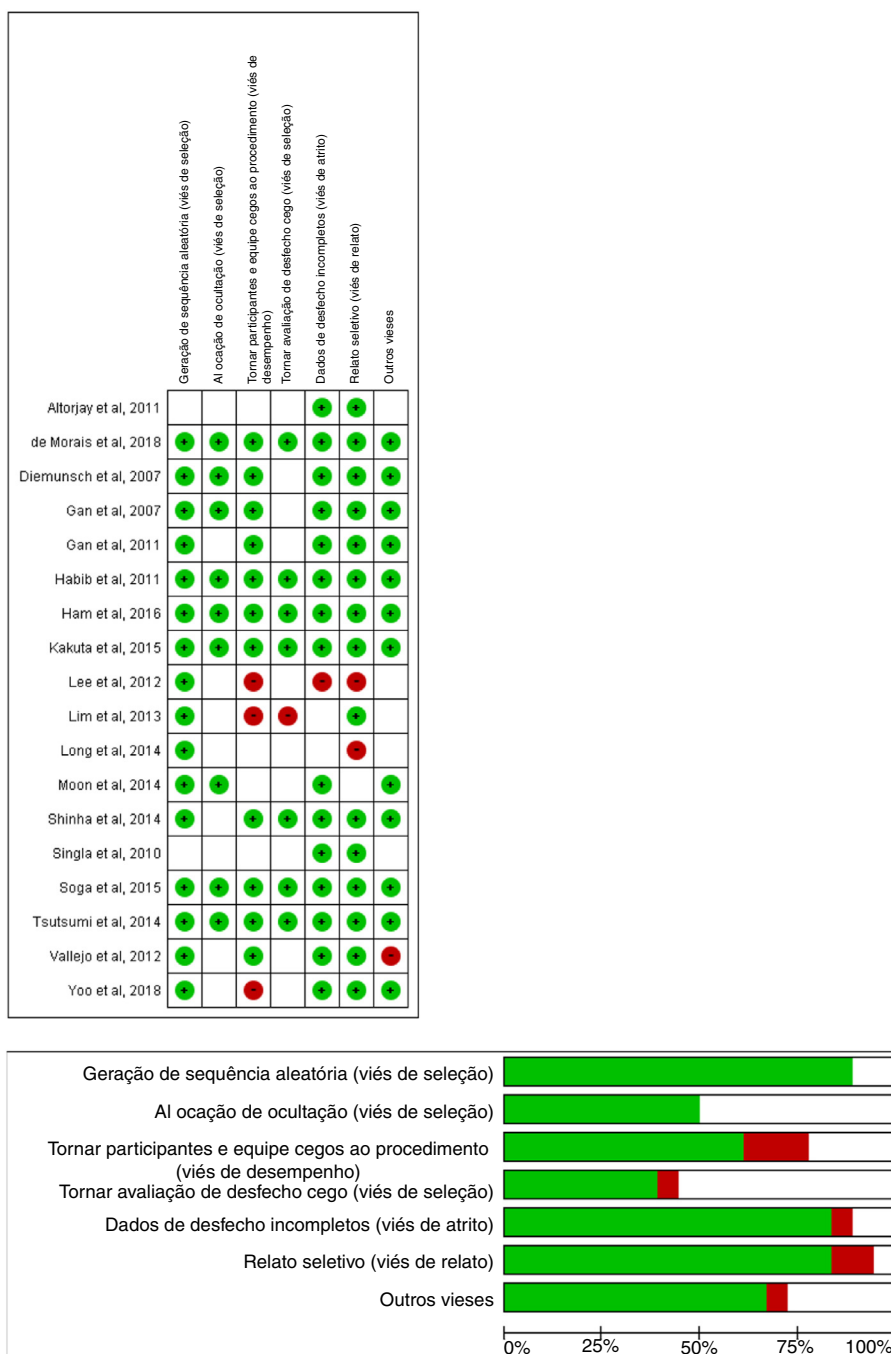


Figura 2 Risco de viés de resumo de todos os estudos incluídos pelo Review Manager Versão 5 (Cochrane Collaboration recommendations).

cirurgia bariátrica, um em cirurgia otorinolaringológica e um em cirurgia plástica ambulatorial.

Dos 18 estudos incluídos, o propofol foi usado na manutenção da anestesia geral em dois estudos, de Tsutsumi et al.⁸ e Moraes et al.,¹⁹ e nos outros 16 estudos, empregaram-se anestésicos voláteis (sevoflurano ou desflurano ou isoflurano). Dois estudos de Soga et al.⁹ e Moraes et al.¹⁹ foram realizados com os pacientes recebendo anestesia geral combinada com peridural. Dois estudos de Lee

et al.²⁷ e Yoo et al.¹⁸ foram realizados com emprego de anestesia geral e analgesia intravenosa com fentanil controlada por paciente (PCA-IV) para gerenciar a analgesia pós-operatória. Os 14 estudos restantes foram realizados sob anestesia geral. Foram utilizadas três doses diferentes de aprepitanto (40, 80 ou 120 mg). As doses de fosaprepitanto, ondansetrona e palonosetrona foram de 150 mg, 4 mg e 0,075 mg/kg, respectivamente. Não foram relatados efeitos colaterais importantes em todos os estudos incluídos.

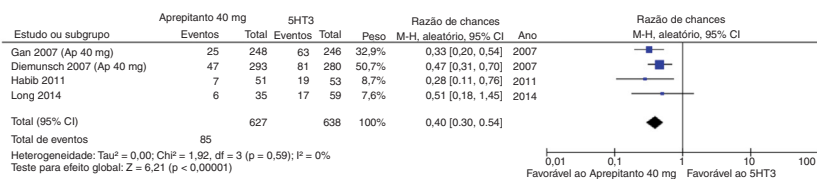


Figura 3 Resumo da razão de chances (OR) para a incidência de vômito no pós-operatório na comparação do aprepitanto 40 mg com antagonistas do receptor 5-HT3 no período de 0-24 h pós-operatórias.

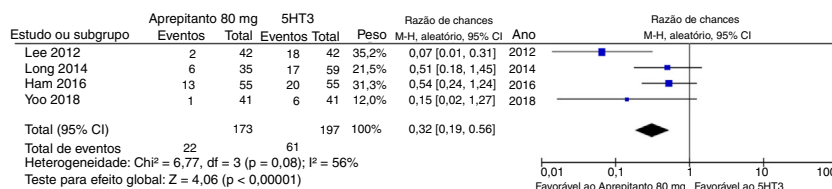


Figura 4 Resumo da razão de chances (OR) para a incidência de vômito no pós-operatório na comparação do aprepitanto 80 mg com antagonistas do receptor 5-HT3 no período de 0-24 h pós-operatórias.

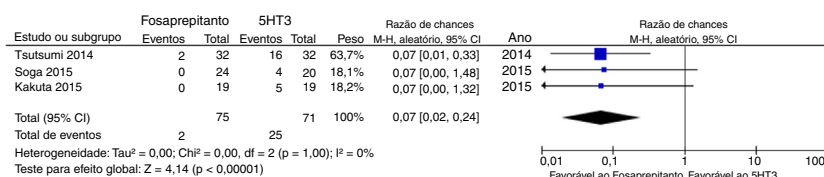


Figura 5 Resumo da razão de chances (OR) para a incidência de vômito no pós-operatório na comparação do fosaprepitanto 40 mg com antagonistas do receptor 5-HT3 no período de 0-24 h pós-operatórias.

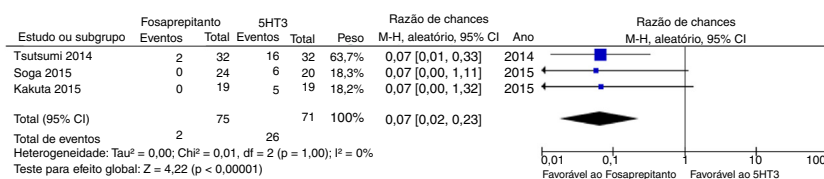


Figura 6 Resumo da razão de chances (OR) para a incidência de vômito no pós-operatório na comparação do fosaprepitanto com antagonistas do receptor 5-HT3 no período de 0-48 h pós-operatórias.

Desfecho primário

Incidência de vômito

A incidência de vômito de 0-24 horas após a cirurgia foi descrita em 14 estudos,^{4,5,8-10,18-21,26-30} e os dados de 21 subgrupos estavam disponíveis. A razão de chances combinada de Mantel-Haenszel foi de 0,33 (95% IC 0,24-0,47; $p < 0,00001$) e a heterogeneidade foi de 75% (Material Complementar 2). A incidência de vômito de 0-48 horas após a cirurgia foi relatada em 10 estudos,^{4,5,8-10,28-30} e os dados de 17 subgrupos estavam disponíveis. A razão de chances combinada de Mantel-Haenszel foi de 0,37 (95% IC 0,25-0,53; $p < 0,00001$) e a heterogeneidade foi de 80% (Material Complementar 3). As análises por subgrupo foram realizadas de acordo com os tipos e doses das drogas do estudo. Aprepitanto na dose de 40 mg foi utilizado como antagonista do receptor NK1 em 4 dos 14 estudos que descreviam a incidência de vômito de 0-24 horas após a cirurgia,^{4,5,21,29} e aprepitanto na dose de 80 mg também foi usado em quatro estudos.^{18,20,21,27} A razão de chances combinada de Mantel-Haenszel foi de 0,40

(95% IC 0,30-0,54; $p < 0,00001$) e 0,32 (95% IC 0,19-0,56; $p < 0,00001$), e a heterogeneidade foi de 0% e 56%, respectivamente (figs. 3 e 4). O Fosaprepitanto foi empregado em três estudos.⁸⁻¹⁰ A razão de chances combinada de Mantel-Haenszel para a incidência de vômito de 0-24 e 0-48 horas pós-operatórias foi de 0,07 (95% IC 0,02-0,24; $p < 0,0001$) e 0,07 (95% IC 0,02-0,23; $p < 0,0001$), respectivamente, e a heterogeneidade foi de 0% (figs. 5 e 6). Gráficos de funil para as figuras 3, 4, 5 e 6 são mostrados no Material Complementar 4.

Incidência de NVPO

Cinco estudos relataram a incidência de NVPO 0-24 horas após a cirurgia,^{8-10,19,29} e os dados para oito subgrupos estavam disponíveis. A razão de chances combinada de Mantel-Haenszel foi de 0,82 (95% IC 0,56-1,19; $p = 0,61$) e a heterogeneidade dessa análise foi de 47% (Material Complementar 5). Três estudos relataram a incidência de NVPO 0-48 horas após a cirurgia.⁸⁻¹⁰ A razão de chances combinada de Mantel-Haenszel foi de 1,13 (95% IC 0,

42-3,06; $p = 0,81$) e a heterogeneidade foi de 54% (Material Complementar 6).

Desfechos secundários

Resposta completa

Encontramos 13 estudos que relataram o número de pacientes sem vômito e sem uso de drogas de resgate (Resposta Completa - RC) durante 0-24 horas no pós-operatório,^{4,5,8-10,20,21,24-26,28-30} e 8 estudos relatando esses achados no período de 0 a 48 horas no pós-operatório.^{8-10,20,26,28-30} A razão de chances combinada de Mantel-Haenszel foi de 1,35 (95% IC 1,12-1,63; $p = 0,002$; $I^2 = 55\%$) e 1,42 (95% IC 1,09-1,84; $p = 0,009$; $I^2 = 54\%$), respectivamente. Sinha et al. apresentaram o número de pacientes com RC de 0-72 horas no pós-operatório.²² Gan et al. também relataram a RC, agora nos períodos de 0-72 e 0-120 horas pós-operatórias.²⁸ Não houve diferenças significantes entre os grupos NK-1 e 5-HT3 em ambos os estudos.

Uso de drogas de resgate

Doze estudos relataram o uso de drogas de resgate no período de 0-24 horas pós-operatórias.^{4,5,8,10,18,19,23-27,29} As drogas de resgate empregadas foram metoclopramida ou dexametasona. A razão de chances combinada de Mantel-Haenszel foi de 0,90 (95% IC 0,74-1,09; $p = 0,27$; $I^2 = 29\%$). Cinco estudos também relataram o uso de drogas de resgate no período de 0 a 48 horas pós-operatórias.^{8,10,20,27,29} Não houve diferenças significantes entre os grupos nesses estudos.

Tempo decorrido até o primeiro episódio de vômito

Nove estudos relataram a análise do tempo decorrido até o primeiro vômito nos períodos de 0-24 e 0-48 horas pós-operatórias.^{4,5,8-10,26,29,30} Todos esses estudos demonstraram que o tempo foi significativamente maior no grupo NK-1 do que no grupo 5-HT3.

Efeitos adversos

Dos 18 estudos incluídos, doze relataram efeitos adversos relacionados às drogas do estudo.^{4,5,18-21,24,25,27-30} Não houve diferenças significantes entre os grupos NK-1 e 5-HT3 em todos os estudos. Os efeitos adversos comuns foram cefaleia, tontura e sonolência. No entanto, nenhum estudo relatou eventos graves relacionados aos medicamentos do estudo (Material Complementar 7).

Discussão

Os achados desta revisão sistemática e meta-análise sugerem que os antagonistas do receptor NK-1, isoladamente ou em combinação com outras drogas, são superiores aos antagonistas do receptor 5-HT3 na prevenção de vômito nos períodos de 0-24 h e 0-48 horas pós-operatórias. Embora não tenham sido observadas diferenças significantes entre os grupos na NVPO durante os dois períodos, a porcentagem de pacientes com resposta completa no período de 0-24 horas pós-operatórias foi maior no grupo NK-1, e o tempo para o primeiro vômito foi significativamente maior no grupo NK-1. Esses resultados sugerem que os antagonistas

do receptor NK-1 foram superiores na prevenção de vômito no pós-operatório.

Os antagonistas do receptor NK-1 incluídos nesta meta-análise foram aprepitanto, fosaprepitanto, rolapitanto e casopitanto. Rolapitanto e casopitanto foram avaliados em apenas um estudo cada; portanto, análises por subgrupo foram realizadas nos grupos aprepitanto ou fosaprepitanto. Durante os dois períodos, 0-24 e 0-48 horas pós-operatórias, o aprepitanto apresentou tendência a eficácia superior na prevenção do vômito em comparação com os antagonistas do receptor 5-HT3. Além disso, a análise por subgrupo comparando aprepitanto nas doses de 40 mg ou 80 mg com antagonistas do receptor 5-HT3 revelou que o aprepitanto mostra efeitos significativamente mais potentes no vômito pós-operatório, embora com heterogeneidade baixa a moderada. O aprepitanto tem meia-vida mais longa do que a ondansetrona, o que pode garantir melhores efeitos na prevenção de vômito no pós-operatório e maior tempo para o primeiro vômito. Esses resultados são consistentes com os achados de algumas meta-análises anteriores, que relataram a superioridade dos antagonistas do receptor NK-1, especialmente aprepitanto, para PONV.¹²⁻¹⁴ Embora não pudemos realizar análises separadas com base na dose de aprepitanto no período de 0-48 horas pós-operatórias pela insuficiência de dados, pode ser mais benéfico estudar a dose-dependência na eficácia do aprepitanto por períodos pós-operatórios mais longos. Estudos adicionais são necessários para estabelecer a eficácia do aprepitanto.

Esta meta-análise incluiu estudos em que fosaprepitanto foi usado como droga de estudo, e esse é um dos aspectos originais da análise. O fosaprepitanto, um pró-fármaco do aprepitanto, é um antagonista do receptor NK-1 altamente seletivo e tem meia-vida mais longa.⁷ Tanto o aprepitanto quanto o fosaprepitanto são considerados eficazes no manejo da Náusea e Vômito Induzidos por Quimioterapia (NVIQ),³¹ e seu uso foi aprovado para a prevenção de NVIQ pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA. O uso de aprepitanto para a prevenção de NVPO também foi aprovado pelo FDA, o que ainda não ocorreu, entretanto, para o fosaprepitanto. Não existem muitos estudos clínicos randomizados que compararam a eficácia do fosaprepitanto com outros antieméticos no manuseio da NVPO, e nenhuma revisão sistemática e meta-análise para NVPO foi realizada com o fosaprepitanto.

Nas bases de dados acima mencionadas, três estudos preencheram os critérios de elegibilidade da análise, e foi conduzida análise por subgrupo comparando fosaprepitanto com antagonista do receptor 5-HT3. Nesses três estudos, o antagonista do receptor 5-HT3 utilizado foi ondansetrona. O fosaprepitanto mostrou efeitos significativamente superiores contra vômito nos períodos de 0-24 e 0-48 horas pós-operatórias com baixa heterogeneidade, e o tempo para ocorrência do primeiro vômito foi maior do que o observado com ondansetrona. Não foram relatados efeitos adversos graves do fosaprepitanto nos três estudos incluídos. Isso sugere que o fosaprepitanto mostra eficácia na prevenção de vômito no pós-operatório semelhante ao aprepitanto. Embora o custo mais alto seja uma das desvantagens do fosaprepitanto, pode ser uma alternativa ao aprepitanto nos casos em que a administração intravenosa é mais conveniente do que a via oral.

O antagonista do receptor 5-HT₃ mais utilizado nos estudos incluídos foi ondansetrona. Ramosetrona foi utilizada em um estudo e palonosetrona em dois estudos. Em uma análise por subgrupo foi comparado aprepitanto na dose de 80 mg com dois antagonistas do receptor 5-HT₃, e incluiu ramosetrona e palonosetrona. A heterogeneidade desta análise por subgrupo foi discretamente elevada (56%) porque os antagonistas do receptor 5-HT₃ são diferentes nos quatro estudos incluídos.

Existem várias limitações na presente meta-análise. Primeiro, não consideramos os fatores de risco para NVPO. Apfel et al. sugeriram que sexo feminino, uso de opioides, não fumante e cinetose são os fatores que influenciam a incidência de NVPO.² Nesta meta-análise, mulheres e homens foram incluídos, e anestesia peridural e PCA-IV com fentanil foram usadas no controle da dor pós-operatória em três estudos. Além disso, os participantes dos estudos incluídos foram submetidos a diferentes tipos de cirurgia. Esses fatores podem ter sido responsáveis pela heterogeneidade. Segundo, esta meta-análise incluiu alguns estudos nos quais os antagonistas do receptor NK-1 ou antagonistas do receptor 5-HT₃ não foram utilizados isoladamente, mas em combinação com outros antieméticos. Dexametasona e/ou droperidol foram usados nos grupos NK-1 e 5-HT₃ em três estudos. Esses medicamentos são frequentemente usados como antieméticos e seu uso pode influenciar a incidência de NVPO. Portanto, talvez fosse melhor excluir esses três estudos para avaliar a eficácia dos antagonistas do receptor NK-1 ou antagonistas do receptor 5-HT₃ isolados na NVPO. Terceiro, nosso objetivo foi comparar a eficácia dos antagonistas do receptor NK-1 e antagonistas do receptor 5-HT₃, mas havia apenas três estudos clínicos randomizados de NVPO, incluindo fosaprepitanto e antagonistas do receptor 5-HT₃. Em uma análise por subgrupo dos grupos fosaprepitanto e 5-HT₃, o número total de pacientes incluídos foi 75 e 71, respectivamente. Esse número pode ser pequeno para avaliar a eficácia do fosaprepitanto; portanto, são necessários mais estudos para meta-análises de alta qualidade. Quarto, não entramos em contato com os autores de estudo para obter dados ausentes, ou desfechos ou avaliação de risco de viés insuficientes nos estudos incluídos. Essa seria a limitação mais importante para avaliar os resultados do presente estudo.

Conclusões

Este estudo demonstrou que os antagonistas do receptor NK-1, especialmente aprepitanto e fosaprepitanto, foram mais efetivos do que os antagonistas do receptor 5-HT₃ na prevenção de vômito no pós-operatório e no período para a ocorrência do primeiro vômito. No entanto, são necessários mais dados para meta-análises de alta qualidade com baixa heterogeneidade.

Contribuições dos autores

Chiaki Murakami e Nami Kakuta desenharam o estudo, conduziram a seleção e extração de dados, analisaram os dados e escreveram o manuscrito. Shiho Satomi conduziu a seleção dos estudos e a extração de dados e avaliou a qualidade metodológica. Ryuji Nakamura, Hirotugu Miyoshi, Atsushi

Morio e Naohiro Ohshita realizaram a análise dos achados e ajudaram a redação do manuscrito. Katsuya Tanaka ajudou a analisar os dados e a escrever o manuscrito. Yasuo M. Tsutsumi projetou o estudo, conduziu a seleção e extração de dados e ajudou a avaliar a qualidade metodológica e a escrever o manuscrito. Todos os autores discutiram os achados, editaram e aprovaram o manuscrito. Noboru Saeki e Takahiro Kato ajudaram a reescrever nosso manuscrito e nos ofereceram sugestões apropriadas.

Suporte financeiro

Nenhum financiamento externo a ser declarado.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado por JSPS KAKENHI Auxílio de pesquisa n^o16K10940.

Apêndice. Material adicional

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.bjan.2020.04.005](https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.04.005).

Referências

1. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, et al. Society for Ambulatory Anesthesia Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2014;118:85–113.
2. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, et al. A Simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*. 1999;91:693–700.
3. Gan TJ. Risk Factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2006;102:1884–98.
4. Diemunsch P, Gan TJ, Philip BK, et al., Aprepitant-PONV Protocol 091 International Study Group. Single-dose aprepitant vs. ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind phase III trial in patients undergoing open abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2007;99:202–11.
5. Gan TJ, Apfel CC, Kovac A, et al., Aprepitant-PONV Study Group. A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist, aprepitant, versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2007;104:1082–9.
6. Kakuta N, Tsutsumi YM, Horikawa YT, et al. Neurokinin-1 receptor antagonism, aprepitant, effectively diminishes post-operative nausea and vomiting while increasing analgesic tolerance in laparoscopic gynecological procedures. *J Med Invest*. 2011;58:246–51.
7. Lasseter KC, Gambale J, Jin B, et al. Tolerability of fosaprepitant and bioequivalency to aprepitant in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:834–40.
8. Tsutsumi YM, Kakuta N, Soga T, et al. The effects of intravenous fosaprepitant and ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in neurosurgery patients:

- a prospective, randomized, double-blinded study. *Biomed Res Int.* 2014;2014:307025.
9. Soga T, Kume K, Kakuta N, et al. Fosaprepitant versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients who undergo gynecologic abdominal surgery with patient-controlled epidural analgesia: a prospective, randomized, double-blind study. *J Anesth.* 2015;29:696–701.
 10. Kakuta N, Kume K, Hamaguchi E, et al. The effects of intravenous fosaprepitant and ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients who underwent lower limb surgery: a prospective, randomized, double-blind study. *J Anesth.* 2015;29:836–41.
 11. Atsuta J, Inoue S, Tanaka Y, et al. Fosaprepitant versus droperidol for prevention of PONV in craniotomy: a randomized double-blind study. *J Anesth.* 2017;31:82–8.
 12. Singh PM, Borle A, Rewari V, et al. Aprepitant for postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2016;92:87–98.
 13. Milnes V, Gonzalez A, Amos V. Aprepitant: a new modality for the prevention of postoperative nausea and vomiting: an evidence-based review. *J Perianesth Nurs.* 2015;30:406–17.
 14. Liu M, Zhang H, Du BX, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists in preventing postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e762.
 15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, for the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2525.
 16. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. Cochrane Bias Methods Group. Cochrane Statistical Methods Group. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
 17. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines:1 Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:383–94.
 18. Yoo JH, Kim SI, Chung JW, et al. Aprepitant in combination with palonosetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in female patients using intravenous patient-controlled analgesia. *Korean J Anesthesiol.* 2018;71:440–6.
 19. De Moraes LC, Sousa AM, Flora GF, et al. Aprepitant as a fourth antiemetic prophylactic strategy in high-risk patients: a double-blind, randomized trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2018;62:483–92.
 20. Ham SY, Shim YH, Kim EH, et al. Aprepitant for antiemesis after laparoscopic gynaecological surgery: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33:90–5.
 21. Long JB, Galdi L, Hentz JG, et al. Prevention of postoperative nausea and vomiting in elective hysterectomy: a prospective, randomized, placebo controlled outcomes trial of aprepitant NK-1 receptor antagonist. *Open J Anesthesiol.* 2014;4:301–7.
 22. Sinha AC, Singh PM, Williams NW, et al. Aprepitant's prophylactic efficacy in decreasing postoperative nausea and vomiting in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014;24:225–31.
 23. Moon HY, Baek CW, Choi GJ, et al. Palonosetron and aprepitant for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients indicated for laparoscopic gynaecologic surgery: a double-blind randomized trial. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:68.
 24. Lim CS, Ko YK, Kim YH, et al. Efficacy of the oral neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant administered with ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Korean J Anesthesiol.* 2013;64:212–7.
 25. Vallejo MC, Phelps AL, Ibinson JW, et al. Aprepitant plus ondansetron compared with ondansetron alone in reducing postoperative nausea and vomiting in ambulatory patients undergoing plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129:519–26.
 26. Altorjay A, Melson T, Chinachoi T, et al. Casopitant and ondansetron for postoperative nausea and vomiting prevention in women at high risk for emesis: a phase 3 study. *Arch Surg.* 2011;146:201–6.
 27. Lee SJ, Lee SM, Kim SI, et al. The effect of aprepitant for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynecologic surgery with intravenous patient controlled analgesia using fentanyl: aprepitant plus ramose-tron vs ramose-tron alone. *Korean J Anesthesiol.* 2012;63:221–6.
 28. Gan TJ, Gu J, Singla N, et al. Rolapitant Investigation Group Rolapitant for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a prospective, double-blinded, placebo-controlled randomized trial. *Anesth Analg.* 2011;112:804–12.
 29. Habib AS, Keifer JC, Borel CO, et al. A comparison of the combination of aprepitant and dexamethasone versus the combination of ondansetron and dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing craniotomy. *Anesth Analg.* 2011;112:813–8.
 30. Singla NK, Singla SK, Chung F, et al., Phase II. study to evaluate the safety and efficacy of the oral neurokinin-1 receptor antagonist casopitant (GW679769) administered with ondansetron for the prevention of postoperative and postdischarge nausea and vomiting in high-risk patients. *Anesthesiology.* 2010;113:74–82.
 31. Aapro M, Carides A, Rapoport BL, et al. Aprepitant and fosaprepitant: a 10-year review of efficacy and safety. *Oncologist.* 2015;20:450–8.