

BETINA SILVIA BEOZZO BASSANEZI

**CONSTRUÇÃO DE UM MODELO MATEMÁTICO *FUZZY* PARA
PREDIZER O RISCO DE VÔMITOS PÓS-OPERATÓRIOS NUMA
POPULAÇÃO PEDIÁTRICA ONCOLÓGICA A PARTIR DA
DETERMINAÇÃO DOS FATORES DE RISCO**

CAMPINAS

2011



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

**CONSTRUÇÃO DE UM MODELO MATEMÁTICO *FUZZY* PARA
PREDIZER O RISCO DE VÔMITOS PÓS-OPERATÓRIOS NUMA
POPULAÇÃO PEDIÁTRICA ONCOLÓGICA A PARTIR DA
DETERMINAÇÃO DOS FATORES DE RISCO**

BETINA SILVIA BEOZZO BASSANEZI

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP, para obtenção do título de Doutor em Ciências na área de Fisiopatologia Cirúrgica sob orientação do Prof. Dr. ARTUR UDELSMANN e co-orientação do Prof. Dr. ANTÔNIO G. OLIVEIRA FILHO

**CAMPINAS
UNICAMP**

2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

B294c	<p>Bassanezi, Betina Silvia Beozzo, 1969 - Construção de um modelo matemático <i>Fuzzy</i> para predizer o risco de vômitos pós-operatórios numa população pediátrica oncológica a partir da determinação dos fatores de risco. / Betina Silvia Beozzo. – Campinas, SP : [s.n.], 2011.</p> <p>Orientador : Artur Uldesmann Coorientador : Antônio Gonçalves de Oliveira Filho Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.</p> <p>1. Lógica difusa. 2. Anestesia pediátrica. 3. Fatores de risco. I. Uldesmann, Artur. II. Oliveira Filho, Antônio Gonçalves de. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.</p>
-------	---

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Fuzzy model prediction of the probability of postoperative vomiting in
pediatric oncologic patients

Palavra-chave em inglês:

Fuzzy logic

Pediatric anesthesia

Risk factors

Área de concentração: Fisiopatologia cirúrgica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Artur Udelsmann [Orientador]

Márcio Lopes Miranda

João Frederico da Costa Azevedo Meyer

Norma Sueli Pinheiro Módolo

Maria José Carvalho Carmona

Data da defesa: 21-10-2011

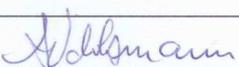
Programa de Pós-Graduação: Ciências

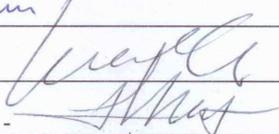
FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

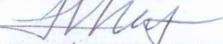
Banca Examinadora da Defesa de Doutorado
BETINA SILVIA BEOZZO BASSANEZI

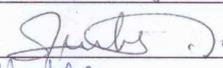
Orientador: Prof. Dr. Artur Udelsmann

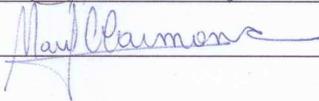
Membros:

1. Prof. Dr. Artur Udelsmann - 

2. Prof. Dr. Márcio Lopes Miranda - 

3. Prof. Dr. João Frederico da Costa Azevedo Meyer - 

4. Prof. Dr. Norma Sueli Pinheiro Módolo - 

5. Prof. Dr. Maria José Carvalho Carmona - 

Curso de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 21/10/2011

Dedico este trabalho...

Aos meus pais, Rodney e Silvia, que me ensinaram a ter um espírito questionador.

Aos meus filhos Mariana e Pedro para os quais espero proporcionar o mesmo.

AGRADECIMENTOS

Em cada passo de minha pesquisa encontrei apoio, estímulo e compreensão de muitas pessoas às quais quero deixar registrado meu reconhecido agradecimento.

Ao meu orientador, médico e professor doutor Artur Udelsmann que acreditou no meu projeto e concordou em me guiar com segurança no desenvolvimento do trabalho.

Ao médico professor doutor Antonio Gonçalves Filho que me ajudou com conselhos profissionais do início da pós-graduação ao término do trabalho.

Ao professor doutor Rodney Carlos Bassanezi, meu pai, especialista na área fuzzy, que abriu meus olhos para as possibilidades da Matemática Fuzzy.

À professora doutora Rosana Jafelice responsável pela junção da Matemática Fuzzy e Anestesia, através do desenvolvimento dos cálculos e modelos utilizados na pesquisa.

Ao professor Paulo Roberto Guimarães que colaborou com a análise estatística dos dados.

À auxiliar de enfermagem Maria Teixeira e a técnica de enfermagem Rosemary Fraga que me ajudaram na coleta dos dados.

À bibliotecária Vera Ficoni que fez chegar às minhas mãos importantes artigos científicos.

Ao especialista em computação Fábio Mengue que possibilitou o acesso ao modelo computacional na internet.

À Sylvia Ribeiro Gomes que gentilmente ajudou na correção e tradução dos textos em inglês.

À Carla Bassanezi Pinsky, minha irmã, que, com muito carinho, fez sugestões sobre a apresentação e escrita do texto.

Aos meus pais, à Camila, ao Paulinho e à Zezé que contribuíram para a minha tranquilidade doméstica se mantivesse durante a elaboração da tese.

Ao Renato, à Célia e ao Jaime, assim como vários outros familiares e amigos, que torceram para que este trabalho chegasse a bom termo.

Por fim, aos pacientes e seus familiares, que mesmo num momento de extrema angustia, contribuíram como instrumento no desenvolvimento deste projeto e continuam sendo o grande motivo do meu comprometimento com a busca de maiores conhecimentos.

***“A mente que se abre
para uma nova ideia
jamais voltará ao
seu tamanho original”***

Albert Einstein

RESUMO

A incidência de vômitos pós-operatórios em pediatria ainda é alta, apesar dos avanços da anestesia. A ocorrência de vômitos pós-operatórios gera grande insatisfação nos pacientes e seus familiares, pois compromete a qualidade de vida e recuperação das crianças neste período.

A profilaxia de vômitos pós-operatórios tem como primeiro passo identificar os pacientes de risco e o grau deste através de uma pontuação. Até o momento existe apenas uma escala de risco proposta para a população pediátrica a escala de Eberhart baseada numa análise estatística de regressão logística. A lógica *fuzzy* é uma teoria matemática que reconhece não somente duas possibilidades, verdadeiro ou falso como na lógica clássica, mas graus diferentes de falso e verdadeiro, o que permite uma melhor análise de variáveis contínuas como: idade e tempo de anestesia. Este estudo teve como objetivo desenvolver uma nova escala utilizando a teoria *fuzzy* para prever a probabilidade de vômitos pós-operatórios em pacientes pediátricos oncológicos a partir da determinação dos fatores de risco. Foram coletados e analisados dados de 198 pacientes menores de 19 anos. Estes dados foram submetidos inicialmente ao teste qui-quadrado e regressão logística para determinar quais variáveis eram estatisticamente significativas para o risco de vômitos pós-operatórios. Destacaram-se quatro fatores de risco: idade, tempo de anestesia, uso de opióides para analgesia pós-operatória e tipo de cirurgia. A partir destes fatores foi criado um sistema para o cálculo de risco baseado na lógica *fuzzy* com uma interface computacional.

O modelo *fuzzy* desenvolvido foi comparado com o proposto por Eberhart e mostrou-se mais efetivo para esta população. A interface computacional está disponível para acesso na internet (www.hc.unicamp.br/downloads/VPO/) e é de fácil utilização, sendo capaz de prever a probabilidade de VPO em crianças com câncer com boa acurácia, possibilitando um melhor planejamento da profilaxia anti-emética.

ABSTRACT

Despite impressive advances in the field of anaesthesia, postoperative vomiting (POV) has a higher incidence in children. PONV may decrease children and parental satisfaction after surgeries, and impact on quality of living during recovery.

The first rule for rational approach of PONV control is identify the patient at risk using predictive factors. There is only one specific score that predicts POV in children, the Eberhart's score. Fuzzy logic is a mathematical theory that has emerged as a type of logic that recognizes more than simple true and false values and takes into account levels of continuous variables such as age or duration of the surgery. In this study, we developed a fuzzy model to predict the probability of POV in pediatric oncologic patients who underwent surgery. Preoperative potential risk factors for POV in 198 children (0–19 yr old) with malignancies were collected and analyzed. Data analysis was performed with the chi-square test and logistic regression to evaluate probable risk factors for POV. This study found four risk factors: age, time of anesthesia, use postoperative opioids and type of surgery. A system based on fuzzy logic was developed with the risk factors found in the logistic regression, and a computational interface was created to calculate the probability of POV. After the analysis, the model was compared with Eberhart's score in the same population and showed a better performance. The use of the computational interface is available through the internet (www.hc.unicamp.br/downloads/VPO/), it is very easy to use and can predict the chance of POV in children with cancer with good accuracy, allowing better planning for postoperative prophylaxis of vomiting.

LISTA DE ABREVIATURAS

PONV= Postoperative nausea and vomiting

POV= Postoperative vomiting

AP= Área Postrema

CPGV= Central Pattern Generator for Vomiting

5-HT= 5-hidroxitriptamina ou serotonina

NMDV= Núcleo Motor Dorsal do Vago

NTS= Núcleo do Trato Solitário

NVPO= Náuseas e Vômitos Pós-Operatório

SNC= Sistema Nervoso Central

VPO= Vômitos Pós-Operatório

ROC= Receiver Operating Characteristic

AUC= Area Under the Curve

SSDE= Sistema de Suporte de Decisão Eletrônica

VPQ= Vômitos pós-quimioterapia

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Representação tabular das características dos 198 pacientes incluídos na análise estatística.....	58
Tabela 2 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo a idade.	67
Tabela 3 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo o sexo.....	68
Tabela 4 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo o tipo de cirurgia.....	69
Tabela 5 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo a técnica anestésica.. ..	70
Tabela 6 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo a utilização de óxido nitroso	70
Tabela 7 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo o tempo de anestesia	71
Tabela 8 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo a analgesia ..	72
Tabela 9 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo a quimioterapia	72
Tabela 10 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo a história de vômitos progressa	73
Tabela 11 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo a história de tabagismo familiar	73
Tabela 12 - Representação tabular dos fatores preditivos resultantes da análise de regressão logística	74

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Representação gráfica da curva de tendência de freqüência de VPO e idade	68
Gráfico 2 - Representação gráfica da curva de tendência de freqüência de VPO e tempo de anestesia	71
Gráfico 3 - Representação gráfica das funções de pertinência para idade	75
Gráfico 4 - Representação gráfica das funções de pertinência para tempo de anestesia.....	75
Gráfico 5 - Representação gráfica das funções de pertinência para tipo de analgesia.....	76
Gráfico 6 - Representação gráfica das funções de pertinência para risco VPO....	77
Gráfico 7 - Representação gráfica da Curva ROC para o modelo <i>Fuzzy</i> na determinação de risco de VPO na população deste estudo.....	79
Gráfico 8 - Representação gráfica da Curva ROC para o modelo de Regressão Logística de Eberhart na determinação de risco de VPO na população deste estudo	79
Gráfico 9 - Representação gráfica da Curva ROC para o modelo de Regressão Logística comparando com o modelo <i>Fuzzy</i> para a determinação de risco de VPO na população deste estudo.....	79

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura básica de um Sistema Baseado em Regra <i>Fuzzy</i>	61
Figura 2 - Esquema de Mamdani para uma entrada e uma saída	64
Figura 3 - Método de Mamdani com composição max-min.....	64
Figura 4 - Ambiente Computacional para determinar o risco de VPO.....	78

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	17
LISTA DE TABELAS	19
LISTA DE GRÁFICOS	21
LISTA DE FIGURAS	23
1. INTRODUÇÃO	27
1.1 A importância da determinação dos fatores de risco que levam à ocorrência de vômitos pós-operatórios	29
1.2 Fisiopatologia do vômito.....	33
1.3 Fatores de Risco de Náuseas e Vômitos Pós-Operatórios	37
1.3.1 Fatores de risco inerentes ao paciente.....	38
1.3.2 Fatores de risco relacionados à anestesia	39
1.3.3 Fatores de risco relacionados à cirurgia.....	40
1.4 Fatores de Risco de Náuseas e Vômitos Pós-Operatórios em Pediatria	41
1.5 Métodos de determinação dos fatores de risco	42
1.6 Lógica <i>Fuzzy</i>	45
2. OBJETIVOS	49
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	53
3.1 Descrição do Modelo <i>Fuzzy</i> e sua relação com o estudo	60
4. RESULTADOS	65
5. DISCUSSÃO	81
6. CONCLUSÃO	95
7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	99
8. ANEXOS	109
8.1 ANEXO I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	111
8.2 ANEXO II - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Infantil Boldrini	112
8.3 ANEXO III - Base de Regras.....	113

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 A importância da determinação dos fatores de risco que levam à ocorrência de vômitos pós-operatórios

A resposta emética é primariamente um reflexo protetor, extremamente complexo, cujo objetivo é defender o organismo contra toxinas ingeridas. Porém, na prática clínica, quando as vias desta resposta são ativadas de forma inapropriada, os vômitos se tornam sinais da presença de uma doença ou efeitos colaterais dos tratamentos utilizados¹. Frequentemente, pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos sob anestesia geral apresentam náuseas e vômitos no período pós-operatório (NVPO). A incidência deste efeito indesejável e prejudicial ao paciente diminuiu relativamente pouco nos últimos 30 anos a despeito de mudanças importantes ocorridas na prática anestésica².

Desde a descoberta e utilização da anestesia, náuseas e vômitos aparecem como complicação em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. Existem vários relatos de morte por inalação ou por pneumonia química decorrentes de vômitos e aspiração do conteúdo gástrico após procedimento anestésico. Devido a isso, aumentaram os temores em relação à anestesia, desenvolvendo-se, então, o conceito de jejum pré-operatório. O medo de vômitos relacionados à anestesia geral se manteve por muitos anos. Antes da década de cinquenta, o vômito era a complicação mais temida em anestesia geral³.

O desenvolvimento de novas drogas e equipamentos após a Segunda Guerra Mundial tornou a anestesia um procedimento muito mais seguro em vários

aspectos. Entre as décadas de 1950 e 1960, novas drogas anestésicas - os barbituratos e novos opióides - foram descobertas e tornaram o despertar pós-anestésico mais rápido. Por outro lado, evidenciaram as náuseas pós-anestésicas e, conseqüentemente, aumentaram o interesse no tratamento e profilaxia da NVPO.

Entre os anos de 1980 a 1990, outros problemas com a segurança em anestesia foram sendo resolvidos e a morte relacionada à anestesia passou a ser um evento raro. Assim, a qualidade do atendimento prestado ao paciente no pós-operatório passou a figurar entre as principais preocupações médicas, ao lado da questão da segurança no momento da cirurgia. Essa nova realidade fez crescer o interesse na prevenção e no tratamento de náuseas e vômitos decorrentes da anestesia.

As cirurgias ambulatoriais, iniciadas nessa mesma época, foram importantes na promoção do desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas e drogas anestésicas⁴. Com isso, a NVPO passou a ser o inconveniente mais frequente na alta hospitalar do paciente submetido à cirurgia ambulatorial e, juntamente com a dor e demais complicações cirúrgicas, atraiu maior atenção por parte da Medicina.

Atualmente, náusea e vômito pós-operatório são os efeitos colaterais após a anestesia mais comuns, ocorrendo em 30% dos pacientes cirúrgicos em geral e em 70% dos pacientes cirúrgicos que apresentam esse risco aumentado nas primeiras 24 horas após a cirurgia⁵. Apesar da NVPO raramente estar associada à mortalidade de pacientes e não apresentar o risco de se tornar

crônica, ela é identificada como o fator de maior impacto negativo na satisfação do paciente frente à experiência cirúrgica⁶⁻⁸ e é a responsável pela redução da qualidade de vida nos primeiros cinco dias de recuperação pós-cirúrgica⁹. Kafta e Roizen¹⁰ mostraram que os pacientes apresentam grande apreensão com relação à NVPO, comparável ao medo de dor pós-operatória. Em outro estudo¹¹ ficou demonstrado, inclusive, que muitos pacientes estão dispostos a custear a própria profilaxia anti-emética!

Além da questão do desconforto para o paciente, a presença de vômitos no pós-operatório aumenta o risco de complicações como desidratação, distúrbios metabólicos, aspiração, deiscência de sutura, rotura esofágica, enfisema subcutâneo, pneumotórax, sangramento, aumento da pressão intracraniana e outros¹²⁻¹⁵. Quando se trata de crianças, estas complicações podem ter consequências ainda mais desastrosas.

Atualmente a profilaxia da NVPO é motivo de grande discussão, principalmente no que diz respeito ao seu custo-benefício. Esta condição não apresenta risco de morte para o paciente e algumas drogas anti-eméticas são de alto custo, não são livres de riscos e efeitos colaterais^{16,17}. Por outro lado, existem custos indiretos relacionados ao tratamento de NVPO já instalada como: aumento dos cuidados de enfermagem, necessidade de medicações de resgate, atraso da alta hospitalar ou readmissão do paciente, indicando que esforços no sentido de evitar ou minimizar podem ser mais efetivos e menos onerosos¹⁸⁻²¹. O custo anual com a NVPO nos E.U.A. é estimado em de bilhões de dólares^{20,21}. Não há porque pensar que no Brasil os custos não sejam altos.

Entretanto, rotinas de profilaxia anti-emética aplicada a todos pacientes submetidos à anestesia balanceada não melhora a recuperação de todos estes pacientes, mas só dos que realmente precisam delas. Portanto, o que parece mais interessante, do ponto de vista de custo benefício, é **determinar quais os pacientes com maiores e menores riscos de desenvolver NVPO e indicar ou não a profilaxia de uma forma individualizada**^{22,23}. É por isso que vários autores propõem o seu tratamento profilático de acordo com o risco de ocorrência, ou seja, se for baixo não recomendam qualquer tipo de profilaxia, se o risco for moderado ou alto a profilaxia é realizada de uma forma multimodal com associações de drogas e diminuição dos riscos^{18,23}.

Outra discussão é quanto ao momento certo de iniciar o tratamento, se antecipadamente (submetendo o paciente a efeitos colaterais de uma medicação de alto custo que ele talvez nem precisasse) ou após a presença dos sintomas (que são extremamente desagradáveis e que podem se perpetuar até que os anti-eméticos façam efeito)^{19,20}.

Em resumo, a presença de náuseas e vômitos no pós-operatório é um dos motivos de maior desconforto dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos e uma das causas mais comuns de retardo da alta hospitalar, aumentando os custos da instituição de saúde. Portanto, o desenvolvimento de uma profilaxia adequada dos vômitos pós-operatórios não é só uma questão de humanização do tratamento do paciente cirúrgico, mas está relacionado à redução dos gastos hospitalares com estes eventos e com a internação dos pacientes. Essa almejada profilaxia anti-emética realizada de forma racional, considerando

custos e benefícios, só é possível se os pacientes de risco e o grau de risco para a ocorrência de vômitos pós-operatórios forem identificados. Assim, a determinação dos fatores de risco que levam à ocorrência de vômitos pós-operatórios na população pediátrica adquire relevância.

1.2 Fisiopatologia do vômito

O entendimento dos mecanismos básicos envolvidos no processo de náuseas e vômitos leva ao conhecimento do porquê estes sintomas ocorrem em determinadas situações e podem indicar caminhos para a prevenção e o tratamento¹.

O vômito é conceituado como uma expulsão forçada do conteúdo gástrico através da boca. O mecanismo do vômito tem seu início com a ativação de mecanorreceptores e quimiorreceptores das vias aferentes vagais e termina por ativar mecanismos coordenados somáticos e autonômicos; a interação da atividade coordenada de diversos músculos e reflexos autonômicos resultam na expulsão forçada e retrógrada do conteúdo gástrico^{1,24}. Durante a fase de náusea, a musculatura do diafragma e a musculatura abdominal se contraem e relaxam simultaneamente, enquanto que, na fase de expulsão, ocorre uma contração prolongada da musculatura abdominal coordenada com a atividade da musculatura intercostal e dos músculos da laringe e faringe. As vias aéreas se fecham e o palato mole se eleva. Na porção intestinal ocorre uma grande contração retrógrada, a porção proximal do esôfago relaxa e ocorre aumento da

pressão abdominal interna com expulsão do conteúdo gástrico. A frequência respiratória e cardíaca e a transpiração aumentam. O nervo vago é o principal aferente dos estímulos eméticos, transmitindo as informações para as regiões do tronco cerebral. A interação de todas as informações que culminam no processo, envolvendo uma complexa série de repostas autonômicas combinadas, ocorre na porção posterior de cérebro (romboencéfalo) ao nível da medula oblongata²⁵. No entanto, a localização exata do centro do vômito no tronco cerebral ainda é motivo de discussão.

Fukuda e Koga²⁶ sugeriram a existência de um “*central pattern generator for vomiting*” (CPGV) na região dorso-lateral da medula oblongata ao invés de um centro do vômito. Baseados em experimentos com animais, eles descreveram que as informações relevantes sobre a êmese vindas do trato gastro-intestinal são integradas numa interface de aferência e eferência vagal no CPGV ou próxima dele. A ativação de vários circuitos em uma determinada sequência fica mais fácil de ser entendida em termos de um CPGV do que em termos de um centro do vômito específico. O gatilho para o desencadeamento do vômito pode envolver diferentes mecanismos como a radiação, quimioterapia, intoxicação alimentar, psicogênicos, procedimentos anestésico-cirúrgicos e outros²⁷.

As vias eferentes envolvidas na êmese incluem as vísceras abdominais, coração, sistema vestibular, área postrema no tronco cerebral (zona de gatilho quimiorreceptora) e os centros superiores do sistema nervoso central (SNC). A área postrema também é conhecida como zona de gatilho, pois nessa região existe uma descontinuidade da barreira hemato-encefálica que a torna sensível à

detecção de agentes eméticos presentes na corrente sanguínea e no líquido cefalo-raquidiano.

Receptores quimio-sensíveis detectam a presença de agentes eméticos no sangue e transmitem estas informações através dos neurônios na área postrema (AP) para o núcleo do trato solitário (NTS). O NTS é a região responsável por coordenar o processo do vômito no tronco cerebral convergindo impulsos do vago (provenientes das vísceras do trato gastro-intestinal), do sistema vestibular, sistema límbico e área postrema²⁵, portanto o NTS é o maior núcleo de interação das aferências do reflexo do vômito²⁴.

Existem pelo menos cinco neurotransmissores presentes na AP e no NTS, que têm sido associados ao mecanismo de VPO, como: serotonina, substância P, dopamina, acetilcolina, histamina. Receptores de dopamina são localizados em abundância na AP e no NTS e antagonistas de dopamina têm sido efetivos no controle de vômitos, principalmente naqueles induzidos por citotoxinas^{28,29}.

A serotonina ou 5- hidroxitriptamina (5-HT) é um hormônio e um neurotransmissor que inibe a secreção gástrica e é o mais comumente relacionado à êmese. Ela é encontrada principalmente em células enterocromafins do trato gastrointestinal, em áreas específicas do SNC e em pequenas concentrações nas plaquetas. O efeito da serotonina é complexo devido à presença de vários subtipos de receptores que podem ativar o mecanismo de vômito a partir dos neurônios aferentes vagais ou por estímulo direto de receptores presentes na zona de gatilho. Dois subtipos de receptores da

serotonina (5-HT₃; 5-HT₄) parecem ser os mais importantes no desenvolvimento do mecanismo de vômitos^{30,31}.

A substância P é um membro da família das taquicininas (biopeptídeos ativos) e serve como neurotransmissor para vários neurônios sensoriais com função similar nas vias aferentes do reflexo de vômito. Possui três subtipos de receptores: NK1, NK2 e NK3. A grande quantidade de receptores NK1 na AP, no NTS e no Núcleo Motor Dorsal do Vago (NMDV) e o resultado de estudos experimentais sugere que estes receptores são extremamente importantes no mecanismo do vômito³⁰.

A ação periférica da histamina na musculatura lisa vascular e da permeabilidade vascular tem ação emética via o NTS²⁷.

Os anticolinérgicos são os anti-eméticos mais antigos na prática clínica. Atuam bloqueando a transmissão colinérgica proveniente do núcleo vestibular para os centros superiores do sistema nervoso central e da formação reticular para o CPG²⁷.

Os procedimentos anestésicos cirúrgicos são capazes de ativar esses receptores e vias do SNC e desencadear o mecanismo de vômito no pós-operatório.

Os novos agentes anti-eméticos parecem bloquear receptores nas terminações periféricas vagais aferentes e no complexo vagal dorsal o que altera a percepção do estímulo emético. O bloqueio dos receptores dos neurônios vagais motores previne o relaxamento fúndico e reduz a motilidade antral essencial no processo do vômito²⁵.

Apesar dos avanços na descoberta de novas drogas para controle dos vômitos pós-operatórios e na fisiopatologia dos mecanismos eméticos, o estudo de fatores de risco, bem como, modelos de prevenção de sua ocorrência ainda é um amplo campo a ser explorado.

Atualmente, o sucesso das estratégias de controle de NVPO depende primariamente da identificação dos pacientes de risco, seguido da manutenção do risco baixo e por fim da combinação de anti-eméticos na profilaxia de pacientes com risco moderado e alto de vômitos no pós-operatório^{12,32}.

1.3 Fatores de Risco de Náuseas e Vômitos Pós-Operatórios

Apesar dos avanços tecnológicos das últimas décadas, a incidência de náuseas e vômitos após anestesia balanceada se mantém em torno de 20 e 30% na população geral cirúrgica e de 70 a 80% nos pacientes cirúrgicos de alto risco¹².

Em 1993, Pallazo e Evans³³ publicaram o primeiro estudo avaliando retrospectivamente 147 pacientes para a determinação das variáveis independentes na incidência de NVPO através da análise de regressão logística. A partir desse trabalho pioneiro, a busca da determinação dos fatores de risco avançou, com a publicação de vários estudos que usavam modelos de regressão logística e analisavam múltiplas variáveis ao mesmo tempo³⁴. É sabido que existem inúmeros fatores que podem influenciar, mas, atualmente, existem evidências suficientes apontando para um espectro limitado deles relacionados à

êmese após anestesia balanceada. Assim, é possível dizer que êmese após anestesia balanceada pode ser prevista através da pontuação de risco destes fatores específicos²². Sua identificação deve ser feita com cautela para que não sofra influência de outros que ocorram simultaneamente, pois os fatores de risco podem ser divididos em (1) não anestésicos ou inerentes ao paciente, (2) anestésicos e (3) cirúrgicos.

Um exemplo desse problema: antes se acreditava que a realização de cirurgias ginecológicas representava um fator de risco para NVPO por um mecanismo de irritação autonômica causada pela tração ou mobilização dos órgãos ginecológicos; mais tarde, descobriu-se que o sexo do paciente é que é o real fator de risco, uma vez que a incidência de NVPO é de 2 a 4 vezes maior nas mulheres em relação aos homens²².

1.3.1 Fatores de risco inerentes ao paciente

Atualmente acredita-se que os fatores de risco inerentes aos pacientes adultos para NVPO sejam: sexo feminino, não fumante, histórico de cinetose ou NVPO prévia. Dentre eles, sexo feminino é o fator de risco mais importante e apresenta um aumento com o início da puberdade se elevando progressivamente na mulher adulta, chegando a ser até 3 vezes maior em relação ao sexo masculino. Acredita-se, portanto, que as alterações hormonais devam estar intimamente relacionadas à NVPO. Entretanto, a relação entre a ocorrência de NVPO e o ciclo menstrual é assunto ainda controverso^{35,36}.

Pacientes não fumantes são duas vezes mais susceptíveis à NVPO do que os fumantes submetidos à anestesia geral³⁷.

Não fumante, histórico de cinetose e de NVPO, entretanto, são fatores de risco identificados para anestesia geral e não podem ser extrapolados para a anestesia loco-regional sem maiores estudos³⁸.

1.3.2 Fatores de risco relacionados à anestesia

Com relação às técnicas anestésicas e drogas empregadas, parece que as anestésias regionais e as venosas totais utilizando propofol apresentam menor risco de ocorrência de NVPO quando comparadas à anestesia geral balanceada^{37,38}. A utilização de anestésicos voláteis apresenta duas vezes mais risco do que a anestesia com propofol contínuo. Assim, a não utilização de anestésicos voláteis em anestesia geral pode reduzir em 19% a incidência de NVPO, independente do agente volátil analisado^{37,39}.

Os anestésicos locais não são considerados agentes emetogênicos, uma vez que a intoxicação por estas drogas não apresenta vômitos como um sinal característico. O anestésico local e a dose administrada não possuem influência significativa sobre a NVPO quando a hipotensão é evitada³⁸.

Os opióides, por sua vez, são considerados medicamentos eméticos com mecanismo de ação bastante complexo. Apesar de sua utilização estar relacionada à presença de náuseas e vômitos, doses pequenas na indução anestésica não parecem influenciar a incidência de NVPO, mantendo o impacto

dos opióides intra-operatórios um assunto controverso. A utilização de fentanil e sufentanil intratecal ou peridural para controle da dor pós-operatória não parece aumentar a sua incidência e pode até apresentar um efeito benéfico por diminuir a dor visceral intra-operatória. O mesmo não acontece com a utilização da morfina para analgesia pós-operatória a qual está relacionada ao aumento de NVPO. Por outro lado, a dor pós-operatória não parece ser um importante fator de risco⁴⁰.

A utilização de analgesia peridural e de nervos regionais sem o uso de opióides apresenta um efeito benéfico sobre a incidência de NVPO com índices extremamente baixos. Singelyn, Aye e Gouverner, em 1997⁴¹ conseguiram reduzir a incidência em 90% com infusão contínua de anestésicos locais em cateter poplíteo. Na tentativa de diminuir esta intercorrência, a anestesia regional contínua seria, portanto, a técnica anestésica de melhor escolha.

1.3.3 Fatores de risco relacionados à cirurgia

O tipo de cirurgia como fator de risco para NVPO é um tema bastante pesquisado. Alguns estudos sugerem que a cirurgia por si só não afeta sua incidência diretamente e que as diferenças observadas em certos tipos de cirurgia seriam reflexo das características da população e fatores anestésicos que ocorrem concomitantemente. Em outras análises, entretanto, o tipo de cirurgia - como de estrabismo, neurocirurgias intracranianas e cirurgias ortopédicas - pôde ser identificado como fator independente de risco³⁴. Em um estudo recente realizado por Apfel *et al.* em 2004, porém, o tipo de cirurgia realizada não foi um bom fator preditivo de NVPO³⁹.

1.4 Fatores de Risco de Náuseas e Vômitos Pós-Operatórios em Pediatria

Os pacientes pediátricos apresentam geralmente uma maior incidência de vômitos pós-operatórios (VPO) quando comparados à população adulta e seu pico de incidência ocorre na idade escolar em torno de 7 a 10 anos (34-50%). A menor incidência ocorre nos lactentes (5%) enquanto que os pré-escolares apresentam uma incidência de 20%^{21,42}.

Parece não haver aplicabilidade das pontuações de risco da NVPO desenvolvidas para adultos na população pediátrica. A náusea é um fenômeno subjetivo e muitas crianças não são capazes de descrever a severidade e o grau de seus sintomas, por isso estudos em crianças tendem a utilizar somente os sintomas mais objetivos como o vômito pós-operatório, assim a comparação entre a incidência de VPO em pediatria e NVPO em adultos pode não ser válida. Além disso, alguns fatores, como tabagismo, não se aplicam à idade pediátrica, o sexo só se torna representativo após a fase puberal e um número muito menor de crianças apresenta história de anestesia prévia quando comparadas à população adulta.

Por outro lado, alguns dos fatores de risco determinados para adultos podem ser aparentemente transferidos para a população pediátrica como: história prévia de NVPO e cinetose, duração prolongada da cirurgia (acima de 45 minutos), utilização de anestésicos inalatórios e opióides para analgesia pós-operatória. Ainda não existem dados para dizer se crianças fumantes passivas,

filhas de pais tabagistas, teriam incidência diferente quando comparadas a crianças filhas de pais não fumantes⁴³.

O tipo de cirurgia como fator preditivo para NVPO ainda é um assunto controverso em pacientes adultos, mas a constatação da alta incidência de VPO em cirurgias para correção de estrabismo, adenotonsilectomia, orquidopexia e cirurgias do ouvido médio em pediatria parecem indiscutíveis⁴⁴.

Em 2004, Eberhart *et al.*⁴⁵ destacaram como fatores de risco para VPO em pediatria a duração da cirurgia (maior que 30 minutos), idade acima de 3 anos, cirurgia de estrabismo, história anterior de VPO pessoal ou de seus pais, onde a incidência seria de 9%, 10%, 30%, 55%, e 70% se 0, 1, 2, 3, ou 4 fatores respectivamente fossem observados. Apesar das crianças apresentarem de uma forma geral um risco maior que os adultos, existe uma diferença significativa entre as faixas etárias pediátricas, ou seja, por volta dos 3 anos de idade a incidência aumenta drasticamente e vai crescendo a cada ano. A cirurgia de correção de estrabismo foi o único tipo de cirurgia que se apresentou como um fator independente.

1.5 Métodos de determinação dos fatores de risco

A grande vantagem em se determinar uma escala de pontuação de risco é a possibilidade de classificação do paciente em diferentes grupos de risco e com isso determinar o grau de profilaxia necessária para NVPO.

Existem dificuldades de comparar os resultados de diferentes metodologias aplicadas. Para se determinar a incidência de NVPO, o paciente pode ser questionado repetidamente a respeito, fornecer a informação espontaneamente ou ainda através da notificação da enfermagem. A incidência pode ser a respeito do número de pacientes que apresentaram NVPO ou o número de eventos. Outra dificuldade é definir a gravidade do evento que pode ser em categorias, em uma escala de pontos ou ainda pela necessidade demonstrada de anti-eméticos. O tempo de observação também é importante, se ele é restrito a sala de recuperação da anestesia ou se prolonga por 12- 72 horas.

Palazzo e Evans³³ em 1993 desenvolveu um modelo de predição de NVPO para pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas menores e destacou como fatores de risco mais significativos: sexo, história de NVPO e utilização de opióides no pós-operatório. Estes fatores foram expressos numa equação de regressão logística onde o risco pode ser previsto, pois este método permite a determinação do impacto relativo de todos os fatores inclusos no modelo ao mesmo tempo. Em 1996, Torner *et al.*⁴⁶ testaram este modelo em um grupo de pacientes heterogêneo, com uma sensibilidade de 41% e uma especificidade de 88%.

Koivuranta *et al.*⁶ em 1997 também utilizaram um modelo de regressão logística para pontuar o risco de NVPO onde os cinco fatores preditivos destacados foram: sexo feminino, história anterior de NVPO, duração da cirurgia (se maior que 60 minutos), não fumantes e história de cinetose.

Sinclair, Chung e Mezei⁴⁷ em 1999, por sua vez, elaboraram um modelo de predição do risco de NVPO em pacientes adultos baseado em regressão logística múltipla com eliminação reversa em passos em que as principais variáveis consideradas foram: idade, sexo, tabagismo, história prévia de NVPO, tempo de duração da anestesia, tipo de anestesia e tipo de cirurgia.

No mesmo ano, Apfel *et al.*⁴⁸ publicaram uma pontuação simplificada de risco de NVPO baseada em 4 fatores preditivos: sexo feminino, história de cinetose ou NVPO, não fumantes e uso de opióides para analgesia pós-operatória. Caso nenhum, um, dois, três ou quatro destes fatores estiverem presentes a incidência será de 10, 21, 39, 61 e 79% respectivamente. Enfim, o risco de um indivíduo adulto apresentar náuseas e vômitos no pós-operatório pode ser estimado baseado numa pontuação e será correto em aproximadamente 70% dos casos. A pontuação de risco simplificada parece ter as melhores propriedades preditivas e de fácil aplicabilidade, oferecendo uma direção para as estratégias anti-eméticas⁴⁹.

Eberhart *et al.*⁴⁵, em 2004, foram os únicos até o momento a sugerirem uma escala de risco para VPO na população pediátrica. Estes autores desenvolveram um modelo de pontuação simplificado onde a incidência é de 9%, 10%, 30%, 55%, e 70% se 0, 1, 2, 3, ou 4 fatores de risco forem observados respectivamente, sendo estes: idade maior que 3 anos, duração da cirurgia maior que 30 minutos, história pregressa de VPO e de cinetose da criança ou familiares e cirurgia de estrabismo.

Até o momento, todas as tentativas de elaboração de uma escala de risco para NVPO basearam-se em modelos estatísticos de regressão logística. Com o objetivo de melhorar a predição de VPO em pediatria, optamos por contemplar, nas avaliações das variáveis de controle, a questão da subjetividade. Para isso, desenvolvemos modelos que recorrem à lógica *fuzzy* que vem ganhando espaço cada vez maior na modelagem matemática de fenômenos biológicos.

1.6 Lógica *Fuzzy*

A primeira publicação sobre conjuntos *fuzzy* foi feita por Zadeh⁵⁰ em 1965, com a intenção de dar um tratamento matemático a termos linguísticos subjetivos como: “aproximadamente” ou “em torno de”, ou seja, estabelecer uma relação entre a precisão matemática clássica e a imprecisão do mundo real. Em 1975, Kalmanson e Stegall⁵¹ indicaram a teoria dos conjuntos *fuzzy* como uma alternativa nos processos de tomada de decisão por permitir considerar o caráter complexo dos fenômenos biológicos. A partir daí, a teoria matemática dos conjuntos *fuzzy* vem se desenvolvendo e sendo empregada como ferramenta para a formulação de modelos matemáticos em diversos campos da ciência.

Os modelos criados até o momento para determinar graus de risco em VPO utilizam dados estatísticos que não levam em consideração a subjetividade dos próprios fatores de risco. E isso é um problema, pois ela existe e é importante. Com os avanços da Matemática e da Medicina, não há mais como ignorar que

valores obtidos com a análise de dados estatísticos são valores aproximados ou incertos.

Felizmente, a *incerteza*, proveniente da aleatoriedade de eventos, ocupa um lugar de destaque no elenco da matemática. Muitas vezes quando desenvolvemos modelos a partir de certas situações da realidade, as variáveis linguísticas envolvidas são imprecisas ou subjetivas e nem sempre dispomos de distribuições estatísticas ou aleatórias para fazer alguma avaliação aproximada.

Nestes casos, devemos empregar outra estratégia de avaliação distinguindo ou qualificando as variáveis por meio de graduações e meias-verdades. A aplicação da lógica *fuzzy* é uma das melhores maneiras de tratar as variáveis linguísticas subjetivas em que as fronteiras dos conjuntos podem ser imprecisas, ou seja, um mesmo elemento pode pertencer a dois ou mais conjuntos, tendo a cada um deles um determinado grau de pertinência. A lógica *fuzzy* empregada na modelagem de fenômenos biológicos dá maior flexibilidade a modelos antes determinísticos, uma vez que, na avaliação de fenômenos biológicos não existe algo completamente verdadeiro ou completamente falso, mas parcialmente verdadeiro ou falso, com um grau de verdade, ou de pertinência que varia de 0 a 1. Na lógica *fuzzy*, a transição de pertinência para não pertinência é gradual e não mais abrupta^{52,53}.

Todos os fatores estabelecidos até o momento como de risco para VPO possuem um grau de subjetividade que pode ser transformado em um modelo matemático através da lógica *fuzzy*. Por exemplo: quando se analisa a idade como fator de risco para crianças acima de 3 anos, é preciso saber quem apresenta o

maior risco: a criança com 3 anos e um mês ou aquela com 5 anos? O mesmo vale para análise do tempo cirúrgico. E se ainda a criança apresentar história de vômito pós-operatório para uma cirurgia e não tiver apresentado vômitos para outra, posterior, em comparação com uma criança que apresentou vômitos em mais de uma cirurgia prévia - qual delas tem mais chance de vomitar no pós-operatório em outra oportunidade?

Enfim, a lógica *fuzzy* é capaz de responder a questões como essas, pois é capaz de contar com certa flexibilidade na análise dos fatores de risco de forma mais ampla que outros métodos matemáticos como, por exemplo, o do determinismo de percentagens exatas de risco decorrente da regressão logística, que é o método até o momento utilizado para este tipo de análise ⁵².

Portanto, a flexibilidade permitida pela lógica *fuzzy* associada à raridade de publicações relacionadas a modelos preditivos de VPO em pediatria inspirou o desenvolvimento deste trabalho de pesquisa.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Os objetivos do trabalho são:

1. Identificar as variáveis de risco para ocorrência de vômitos pós-operatórios (VPO) em população de crianças com câncer submetidas à cirurgia.
2. Elaborar um modelo *fuzzy* para auxiliar na predição de VPO na população estudada.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

Foi feito um estudo de coorte retrospectivo aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Boldrini, em que foram englobadas, inicialmente, todas as crianças com patologias oncológicas, com idade até 19 anos, submetidas a procedimento cirúrgico no período de agosto de 2005 a dezembro de 2006, num total de 198 pacientes. Foram excluídas da análise: aquelas com alta hospitalar em um período inferior a 24 horas pós-operatórias; aquelas encaminhadas à Unidade de Terapia Intensiva em ventilação controlada mecânica e aquelas que receberam medicações para a profilaxia de vômitos. Os dados analisados relativos ao período pré-operatório foram: a história prévia de vômitos pós-operatórios e pós-quimioterapia, tabagismo familiar. Além disso, foram observados ainda dados da ficha anestésica tais como idade, sexo, tipo de anestesia utilizada, duração do procedimento anestésico cirúrgico, tipo de cirurgia e analgesia pós-operatória empregada.

Como a náusea é um fenômeno subjetivo e muitas crianças não são capazes de relatá-la, no controle pós-operatório realizado 24h após o procedimento cirúrgico, consta apenas a presença ou não de vômitos informada pelos responsáveis quando questionados pela enfermagem (ANEXO I). De posse dessas informações, as crianças foram divididas em 2 grupos, aquelas que vomitaram e as que não vomitaram.

Do grupo estudado, noventa e cinco crianças eram do sexo masculino (47,98%) e cento e três eram do sexo feminino (52,02%). A idade variou de 1 mês

a 228 meses (mediana de 96 meses) com a idade média de 103,86 meses. Para facilitar a análise dos dados com relação à idade dos pacientes, as crianças foram divididas em 4 grupos de acordo com a classificação de Marcondes⁵⁴: 48 lactentes (29 dias a 2 anos), 50 pré-escolares (2 anos a 7anos), 34 escolares (7 anos a 10 anos) e 66 adolescentes (10 anos a 19 anos).

As cirurgias foram classificadas conforme a abordagem cirúrgica e se dividiram da seguinte forma: 35 crianças foram submetidas a procedimentos neurocirúrgicos (17,68%); 4 crianças a procedimentos oftalmológicos (2,02%); 10 crianças a procedimentos de toracotomia (5,05%); 7 crianças a procedimentos de toracoscopia (3,54%); 37 crianças foram submetidas a procedimentos de laparotomia (18,69%); 21 crianças a procedimento de laparoscopia (10,61%); 8 crianças a procedimento ortopédico de membro superior (4,04%); 31 crianças a procedimento ortopédico de membro inferior (15,66%); e 45 crianças a cirurgias superficiais (cirurgias de cabeça e pescoço, biópsia de gânglio, colocação de cateteres e otorrinolaringológicas) com percentual de 22,73%. O tempo de anestesia variou de 20 a 420 minutos com um tempo médio de 142,09 minutos.

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados sob anestesia geral em 131 pacientes (66,16%), anestesia geral associada à anestesia peridural em 58 pacientes (29,29%) e outras técnicas em 9 pacientes que corresponde a 4,55% (geral endovenosa em 4 pacientes - 2,02%; anestesia geral associada a bloqueio de plexo braquial (BPB) em 1 paciente - 0,5%, anestesia peridural em 2 pacientes -1,01%, e bloqueio de plexo braquial em 2 pacientes -1,01%). Durante a anestesia 152 pacientes inalaram óxido nitroso (76,77%) e 46 não (23,23%).

A analgesia pós-operatória empregada foi morfina peridural em 53 pacientes (26,77%); morfina endovenosa em 9 pacientes (4,55%); tramadol endovenoso em 27 pacientes (13,64%); somente dipirona endovenoso em 95 pacientes (47,98%); morfina e cetamina peridural em 6 pacientes (3,03%) e nenhum analgésico em 8 pacientes (4,04%).

A história de tabagismo na família era positiva em 71 pacientes (35,88%), sendo que em 37 casos (18,69%) só o pai fumava, em 20 casos (10,10%) só a mãe fumava e em 14 casos (7,07%) o pai e a mãe fumavam e em 127 casos (64,14%) ninguém fumava na família.

A história prévia de vômitos durante a quimioterapia era presente em 62 pacientes (31,32%), enquanto que somente 21 pacientes (10,61%) não apresentaram vômitos durante a quimioterapia, 115 pacientes (58,7%) foram submetidos ao procedimento cirúrgico antes do início do tratamento quimioterápico.

A história de vômitos em procedimentos anestésicos anteriores foi positiva em 23 pacientes (11,62%) e negativa em 81 pacientes (40,91%). Noventa e quatro pacientes (47,47%) não haviam sido submetidos a nenhum tipo de anestesia previamente.

A incidência geral de vômitos nesta população foi de 43,43%, ou seja, 86 pacientes apresentaram vômitos no pós-operatório, enquanto que 112 pacientes (56,57 %) não os apresentaram.

Tabela 1 – Representação tabular das características dos 198 pacientes incluídos na análise estatística

Sexo	
Meninos	95 (47,98%)
Meninas	103 (52,02%)
Idade	
Lactente	48 (24,24%)
Pré-escolar	50 (25,25%)
Escolar	34 (17,17%)
Adolescente	66 (33,33%)
Tempo de anestesia	20-420min
Técnica anestésica	
Geral endovenosa+ inalatória	131 (66,66%)
Geral com bloqueio peridural	58 (29,29%)
Outras	9 (4,55%)
Uso de óxido nitroso	
Sim	152 (76,77%)
Não	46 (23,23%)
Tipo de cirurgia	
Neurocirurgia	35 (17,68%)
Oftalmológica	4 (2,02%)
Toracoscopia	10 (5,05%)
Toracotomia	7 (3,54%)
Laparoscopia	37 (18,69%)
Laparotomia	21 (10,61%)
Ortopédica membro superior	8 (4,04%)
Ortopédica membro inferior	34 (15,66%)
Superficiais	45 (22,73%)
Analgesia pós-operatória	
Morfina peridural	53 (26,77%)
Morfina endovenosa	9 (4,55%)
Morfina e cetamina peridural	6 (3,03%)
Tramadol	27 (13,64%)
Dipirona	95 (47,98%)
Sem medicação	8 (4,04%)
História tabagismo familiar	
Somente o pai	37 (18,69%)
Somente a mãe	20 (10,10%)
Pai e mãe	14 (7,07%)
Ninguém	127 (64,14%)
História de vômitos durante a quimioterapia	
Positiva	62 (31,32%)
Negativa	21 (10,61%)
Não fez quimioterapia	115 (58,08%)
História de vômitos em outra cirurgia	
Positiva	23 (11,62%)
Negativa	81 (40,91%)
Nunca operou	94 (47,47%)
Presença de vômitos pós-operatórios	
Positiva	86 (43,43%)
Negativa	112 (56,57%)

A essência da estatística aplicada neste estudo está na análise de dados discretos através do teste qui-quadrado e regressão logística. Inicialmente, foi aplicado o teste qui-quadrado para a verificação da relação de dependência entre as variáveis e a presença ou ausência de vômitos pós-operatórios. As variáveis que não apresentaram relação significativa com a presença ou ausência de VPO foram eliminadas e em seguida as variáveis contínuas mais significativas e os valores dicotomizados foram submetidos a uma análise de regressão logística que determinou os prováveis fatores de risco para VPO. Na aplicação destes testes foi utilizado o software SAS (*Statistical Analysis Systems. SAS Institute Inc, Cary, NC 1992*).

Após a determinação dos fatores de risco para vômitos no pós-operatório foi formulado um sistema baseado em regras *fuzzy* onde as variáveis de entrada foram os fatores obtidos através da regressão logística e a saída foi o risco de vômitos pós-operatório. O método de inferência subjetiva utilizado foi o Método de Mamdani, sendo o Método de defuzzificação dado pelo Centro de Gravidade, pois as variáveis de entrada e saída são variáveis linguísticas. O programa utilizado para a elaboração do modelo foi o *Toolbox fuzzy* do *Matlab*. Após a elaboração do modelo matemático, este foi submetido à avaliação do seu valor preditivo através do cálculo da área abaixo da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). A curva ROC tem sido utilizada na avaliação do valor preditivo das escalas de pontuação para risco de NVPO, pois é uma forma de avaliação objetiva do poder discriminatório de determinado teste diagnóstico. A curva ROC é uma representação gráfica da relação de sensibilidade e especificidade para todas as

possíveis interpretações de um teste diagnóstico⁵⁵. Também foi analisado o valor preditivo do modelo de Eberhart⁴⁵ na população estudada neste trabalho através da curva ROC para, com isso, podermos comparar os resultados dos dois modelos numa mesma população.

3.1 Descrição do Modelo *Fuzzy* e sua relação com o estudo

A lógica *fuzzy* é uma teoria matemática baseada em “graus de verdade”. A lógica clássica aceita apenas duas possibilidades - verdadeiro ou falso, convencionalmente descritos como 1 e 0 respectivamente - enquanto a lógica *fuzzy* (mais sofisticada, portanto) admite uma continuidade de valores entre 0 e 1, assim uma variável pode ser parte verdadeira e parte falsa ao mesmo tempo. Uma associação clássica entre as variáveis indica se há associação entre os objetos, já uma relação *fuzzy* aponta se há ou não tal associação e indica o grau desta relação. A teoria *fuzzy* já foi utilizada em vários trabalhos relacionados à área médica por conseguir traduzir matematicamente as incertezas e falta de precisão que acompanham a prática e a realidade clínica^{53,56}. O objetivo da lógica *fuzzy* é gerar uma saída lógica a partir de um conjunto de entradas imprecisas como acontece invariavelmente nos fenômenos biológicos.

Sistemas baseados em regras *fuzzy* contêm quatro componentes: um processador de entrada que realiza a fuzzificação dos dados de entrada, uma coleção de regras *fuzzy* chamada de bases de regras, uma máquina de inferência

fuzzy e um processador de saída que transforma novamente o conjunto *fuzzy* em um número real (Figura 1).

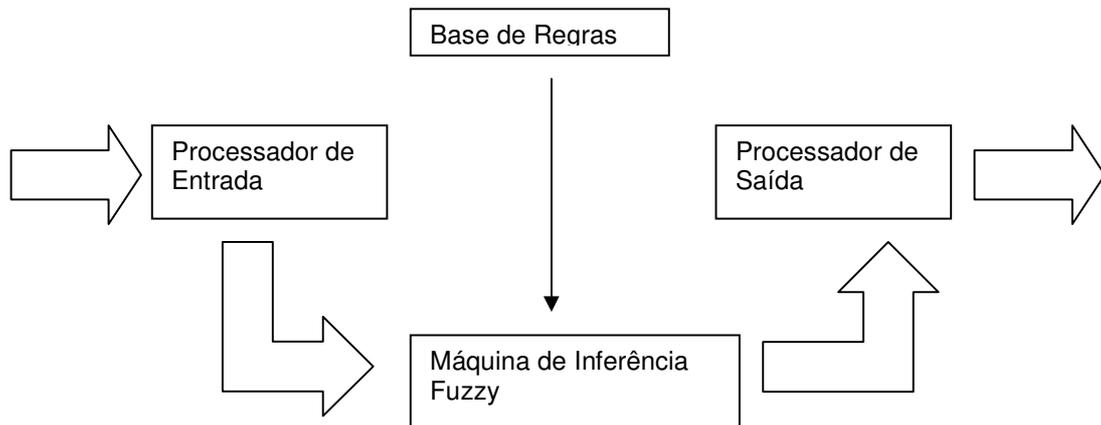


Figura 1 - Estrutura básica de um Sistema Baseado em Regra *Fuzzy*

De acordo com a experiência de um especialista ou experiências testadas ou definidas anteriormente, pode-se estabelecer padrões ou funções de pertinência para cada uma das variáveis linguísticas que se mostrem mais importantes após uma primeira análise estatística. Este processo de transformação de dados em funções de pertinência é chamado de fuzzificação e é o primeiro passo na arquitetura de Sistemas Baseados em Regras *Fuzzy*.

A partir daí, é criada uma base de regras, do tipo: “se...então...” de acordo com a vivência e opinião do especialista por inferências aliada a uma análise de dados experimentais. Portanto, a base de regras são todas as combinações possíveis entre as variáveis de entrada (variáveis causais ou premissas) e as de saída, formando uma coleção de proposições (proposição *fuzzy*) - descritas linguisticamente na forma “se...então...”

O método que modela a base de regras é denominado Método de Inferência *Fuzzy*. A tradução de medidas *fuzzy* para um número real é feita pela defuzzificação do conjunto consequente.

Utilizando este estudo para exemplificar: as variáveis linguísticas são conjuntos *fuzzy* e foram atribuídos valores (graus de pertinência) a cada elemento do conjunto. Assim, se dissermos “x é A” ou “x está em A” então devemos atribuir um valor que represente o quanto “x é A” ou “x está em A”. Se o conjunto *fuzzy* A for “idade baixa”, formado pelos valores no intervalo [0,24] meses, então ambos os pontos $x_1=12$ e $x_2=6$ estão em A, mas x_2 está mais em A do que o ponto x_1 , ou seja, quem tem seis meses tem idade mais baixa do que aquele que tem 12 meses e, portanto, o grau de pertinência de x_2 ao conjunto A é maior que o de x_1 . De uma maneira simplificada escrevemos: $\varphi_A(x_2) > \varphi_A(x_1)$.

Se considerarmos o universo U de interesse das idades formado pelos valores no intervalo [0,240], meses podemos fazer uma partição *fuzzy* deste intervalo tomando, por exemplo, os subconjuntos *fuzzy* A1 :”idade muito baixa” ou “lactente”, A2:”idade baixa” ou “pré-escolar”, A3:”idade média” ou “escolar”, A4:”idade alta” ou ‘adolescente’ com respectivos suportes dados pelos intervalos [0,24], [12,72], [60,168] e [120,240]. Uma idade x no universo U tal que $x=58$ (meses) é pré-escolar com grau de pertinência $\varphi_{A2}(x)$, mas é também escolar com grau de pertinência $\varphi_{A3}(x)$, ou seja, as fronteiras dos conjuntos *fuzzy* não são, necessariamente, bem determinadas.

Neste estudo, as variáveis de entrada (antecedentes) foram: “idade”, “tempo de anestesia”, e “tipo de analgesia” e a variável de saída (consequente) foi

“risco de vômito pós-operatório” em indivíduos com menos de 19 anos. Uma sentença *fuzzy* ou elemento de uma base de regras, neste caso, é do tipo:

“Se [idade é baixa] e [tempo de anestesia é baixo] e [tipo de analgesia é moderado] então [risco de VPO é baixo]”.

Quando se procura estabelecer critérios de tomadas de decisões usando uma base de regras subjetivas, é necessário um processo que equacione e traduza as inferências encontradas em cada regra.

Formalmente, o grau de pertinência à variável de saída R é dado pela equação:

$$\varphi_R(x, u) = \max_{1 \leq i \leq r} (\varphi_{R_i}(x, u)) = \max_{1 \leq i \leq r} [\min(\varphi_{A_j}(x), \varphi_{B_j}(u))].$$

Aqui o número de regras que compõe a base de regras e A_j , B_j são os subconjuntos *fuzzy* (variáveis premissas) da regra j. Assim, esta equação indica que o grau de pertinência do ponto (x,y,z) no conjunto *fuzzy* de saída (consequente) R será o maior valor dos mínimos obtidos na ativação da base de regras. O método que empregamos é denominado Método de Inferência de Mamdani e ele transforma as regras de inferências de variáveis linguísticas em números que “medem” o comportamento esperado da variável consequente. Em termos *fuzzy* esta medida, traduzida por um número real, é obtida pela defuzzificação do conjunto consequente e é uma espécie de média resultante das subjetividades iniciais que nesse caso será o risco de VPO (Figura 2). O método de defuzzificação utilizado foi o Centro de Massa que, no caso de valores discretos, se comporta como uma média ponderada em que os pesos são graus de pertinência dos pontos a cada conjunto (Figura 3).

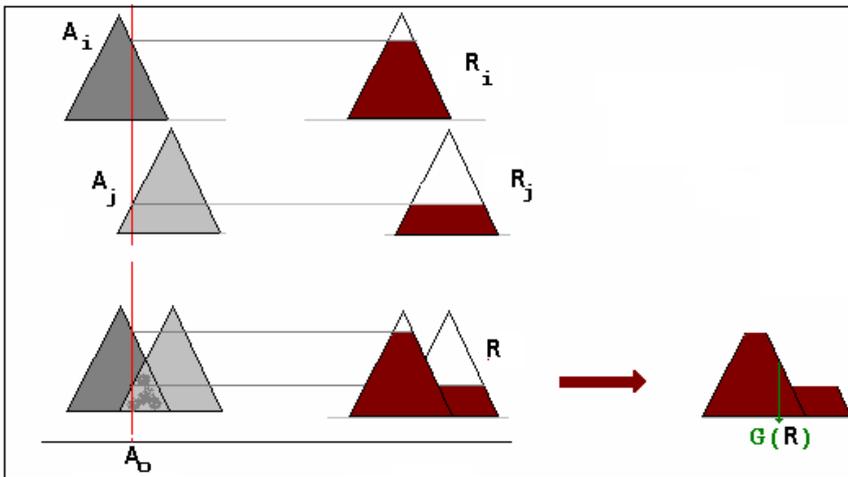


Figura 2 - Esquema de Mamdani para uma entrada e uma saída

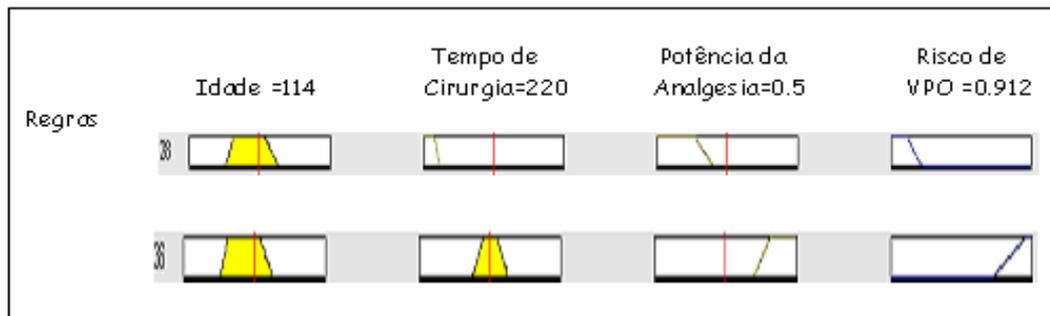


Figura 3 - Método de Mamdani com composição max-min.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Cada variável foi analisada individualmente quanto à presença de VPO, inicialmente. De acordo com a idade, os pacientes foram divididos em 4 grupos: lactentes, pré-escolares, escolares e adolescentes segundo a classificação de Marcondes⁵⁴ e se comportaram com relação a presença de VPO conforme Tabela 2.

Tabela 2 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo a idade.

Idade	Presença de VPO	Ausência de VPO	Total
Lactentes(1 a 24 meses)	10 (5,05%)	38 (19,19%)	48 (24,24%)
Pré-escolares (25 a 84 meses)	26 (13,13%)	24 (12,12%)	50 (25,25%)
Escolares (85 a 120 meses)	17 (8,59%)	17 (8,59%)	34 (17,17%)
Adolescentes (121 a 240 meses)	33 (16,67%)	33 (16,67%)	66 (33,33%)
Total	86 (43,43%)	112 (56,57%)	198 (100%)

*Existe diferença significativa com $p < 0,05$ ($p\text{-valor} = 0,0042$)

O grupo com a maior parcela de contribuição para a diferença estatística foi o de lactentes que apresenta um risco menor de ocorrência de VPO.

Para uma melhor visualização da tendência de VPO com relação à idade, a variável *idade* foi submetida à curva de média móvel (Gráfico 1).

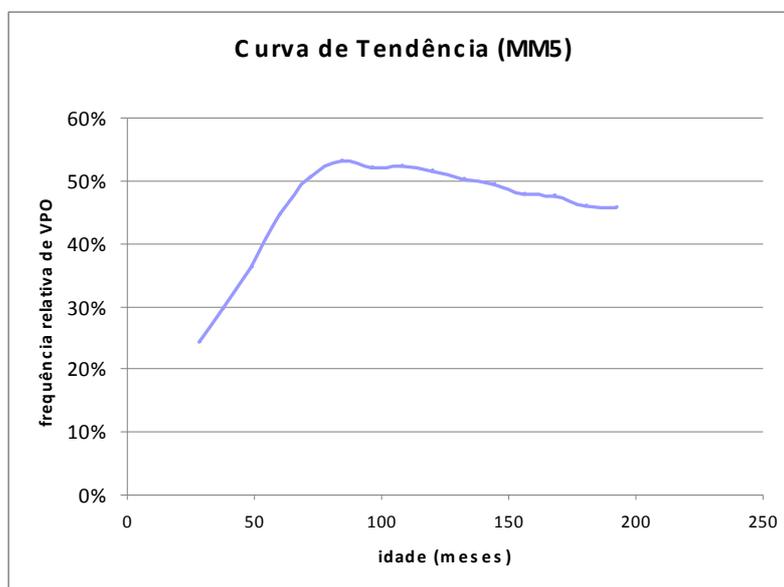


Gráfico 1 - Curva de tendência de frequência de VPO e idade

Com relação ao sexo e a presença de VPO os pacientes se comportaram conforme a Tabela 3.

Tabela 3 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo o sexo.

Sexo	Presença de VPO	Ausência de VPO	Total
masculino	36 (18,18%)	59 (29,80%)	95 (47,98%)
feminino	50 (25,25%)	53 (26,77%)	103 (52,02%)
Total	86 (43,43%)	112 (56,57%)	198 (100%)

*Não existe diferença significativa com $p > 0,05$ ($p\text{-valor} = 0,1310$)

Não houve diferença estatística observada do sexo com relação a ocorrência de VPO.

O tipo de cirurgia com relação à presença de VPO foi analisado agregando as cirurgias de colocação de cateteres, biópsias de gânglio, cirurgias de cabeça e pescoço e otorrinolaringológicas como cirurgias superficiais (Tabela 4).

Tabela 4 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo o tipo de cirurgia.

Tipo de Cirurgia	Presença de VPO	Ausência de VPO	Total
Neurocirurgia	20 (10,10%)	15 (7,58%)	35 (17,68%)
Cirurgias oftalmológicas	3 (1,52%)	1 (0,51%)	4 (2,02%)
Toracotomia	5 (2,53%)	5 (2,53%)	10 (5,05%)
Toracoscopia	2 (1,01%)	5 (2,53%)	7 (3,54%)
Laparotomia	15 (7,58%)	22 (11,11%)	37 (18,69%)
Laparoscopia	7 (3,54%)	14 (7,07%)	21 (10,61%)
Ortopédicas membro superior	2 (1,01%)	6 (3,03%)	8 (4,04%)
Ortopédicas membro inferior	21 (10,61%)	10 (5,05%)	31 (15,66%)
Superficiais	11 (5,56%)	34 (17,17%)	45 (22,73%)
Total	86 (43,43%)	112 (56,57%)	198 (100%)

*Existe diferença significativa com $p < 0,05$ (p-valor= 0,0065)

A maior parcela de contribuição para a diferença estatística encontrada foi dada pelo grupo submetido a cirurgias ortopédicas de membros inferiores que se apresentou com uma maior incidência de VPO e o grupo submetido a cirurgias superficiais com a menor incidência de VPO.

A técnica anestésica com relação a presença de VPO foi analisada e não houve diferença estatística observada (Tabela 5).

Tabela 5 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo a técnica anestésica.

Técnica Anestésica	Presença de VPO	Ausência de VPO	Total
Geral	53 (26,77%)	78 (39,39%)	131 (66,16%)
Geral com bloqueio peridural	30 (15,15%)	28 (14,14%)	58 (29,29%)
Outras	3 (1,52%)	6 (3,03%)	9 (4,55%)
Total	86 (43,43%)	112 (56,57%)	198 (100%)

*Não existe diferença significativa $p > 0,05$ (p-valor = 0,2911)

A utilização do óxido nitroso e a presença de VPO foi outro parâmetro analisado (Tabela 6).

Tabela 6 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo a utilização de óxido nitroso.

Utilização de óxido nitroso	Presença de VPO	Ausência de VPO	Total
Sim	67 (33,84%)	85 (42,93%)	152 (76,77%)
Não	19 (9,6%)	27 (13,64%)	46 (23,23%)
Total	86 (43,43%)	112 (56,57%)	198 (100%)

*Não existe diferença significativa $p > 0,05$ (p-valor = 0,7394)

Neste caso também não houve diferença estatística significativa quanto a utilização de óxido nitroso e a ocorrência de VPO.

Após a primeira análise da variável “tempo de anestesia”, esta foi submetida à curva de média móvel para a identificação dos momentos mais significativos na ocorrência de VPO (Gráfico 2), e assim foi possível dividir o tempo de anestesia em quatro termos linguísticos: tempo de anestesia baixo, médio, alto e muito alto (Tabela 7).

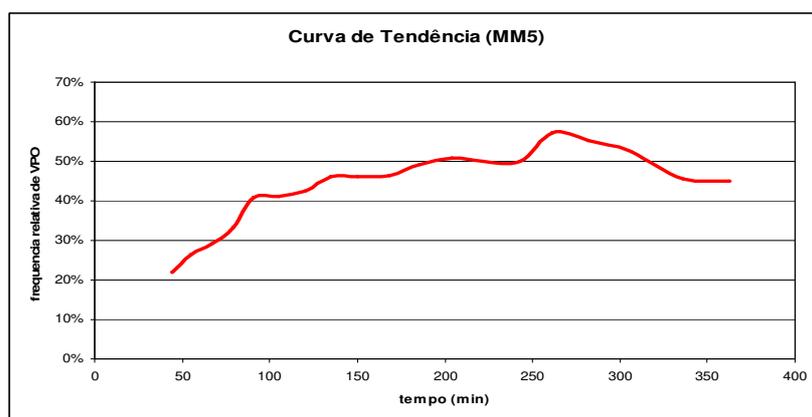


Gráfico 2 - Curva de Tendência de frequência de vômitos e tempo de anestesia

Tabela 7 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo o tempo de anestesia.

Tempo de anestesia	Presença de VPO	Ausência de VPO	Total
Baixo (0-60min)	12 (6,06%)	37 (18,69%)	49 (24,78%)
Médio (61-180min)	49 (24,75%)	51 (25,79%)	100 (50,51%)
Alto (181-320min)	22 (11,11%)	22 (11,11%)	44 (22,22%)
Muito alto (acima de 321min)	03 (1,52%)	02 (1,01%)	05 (2,53%)
Total	86 (43,43%)	112 (56,57%)	198 (100%)

*Existe diferença significativa com $p < 0,05$ (p-valor = 0,02)

A maior parcela de contribuição para a diferença estatística encontrada foi a dada pela menor incidência de VPO no “tempo baixo de anestesia”.

O tipo de analgesia empregada no pós-operatório teve sua relação com VPO analisada (Tabela 8).

Tabela 8 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo a analgesia

Analgesia	Presença de VPO	Ausência de VPO	Total
Morfina peridural	28 (14,14%)	25 (12,63%)	53 (26,77%)
Morfina endovenosa	7 (3,54%)	2 (1,01%)	9 (4,55%)
Tramadol	16 (8,08%)	11 (5,56%)	27 (13,64%)
Dipirona	28 (14,14%)	67 (33,84%)	95 (47,98%)
Morfina e Cetamina	3 (1,52%)	3 (1,52%)	6 (3,03%)
Nenhum analgésico	4 (2,02%)	4 (2,02%)	8 (4,04%)
Total	86 (43,43%)	112 (56,57%)	198 (100%)

*Existe diferença significativa com $p < 0,05$ (p-valor = 0,0050)

A maior parcela de contribuição para a diferença estatística encontrada foi dada pelo grupo que utilizou dipirona para controle da dor pós-operatória que apresentou uma baixa incidência de VPO, enquanto que os grupos que utilizaram algum tipo de opióide apresentaram uma alta incidência de VPO.

A relação entre a presença de vômitos induzida pela quimioterapia e a VPO foi analisada e não houve diferença estatística (Tabela 9).

Tabela 9 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo a quimioterapia

Quimioterapia	Presença de VPO	Ausência de VPO	Total
1-2x(número de VPQ)	11 (5,56%)	12 (6,06%)	23 (11,62%)
+2x(número de VPQ)	9 (4,55%)	8 (4,04%)	17 (8,59%)
Não tem VPQ, mas faz profilaxia	11 (5,56%)	11 (5,56%)	22 (11,11%)
Não fez quimio	49 (24,75%)	66 (33,33%)	115 (58,08%)
Não vomita	6 (3,03%)	15 (7,58%)	21 (10,61%)
Total	86 (43,43%)	112 (56,57%)	198 (100%)

*Não existe diferença significativa $p > 0,05$ (p-valor = 0,5393)

O antecedente de VPO em cirurgia anteriores e sua relação com a presença de VPO na cirurgia atual foi analisada e não houve diferença estatística observada (Tabela 10).

Tabela 10 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo a história prévia de vômitos

História anterior de VPO	Presença de VPO	Ausência de VPO	Total
Sim	15 (7,58%)	8 (4,04%)	23 (11,62%)
Não	35 (17,68%)	46 (23,23%)	81 (40,91%)
Nunca operou	36 (18,18%)	58 (29,29%)	94 (47,47%)
Total	86 (43,43%)	112 (56,57%)	198 (100%)

*Não existe diferença significativa $p > 0,05$ (p-valor = 0,0654)

A presença de tabagismo familiar e a sua relação com a incidência de VPO foi analisada (Tabela 11).

Tabela 11 - Representação tabular da ocorrência de VPO segundo a história de tabagismo familiar

Tabagismo Familiar	Presença de VPO	Ausência de VPO	Total
Só o pai	17 (8,59%)	20 (10,10%)	37 (18,69%)
Só a mãe	7 (3,54%)	13 (6,57%)	20 (10,10%)
Pai e mãe	7 (3,54%)	7 (3,54%)	14 (7,07%)
ninguém	55 (27,78%)	72 (36,36%)	127 (64,14%)
Total	86 (43,43%)	112 (56,57%)	198 (100%)

*Não existe diferença significativa $p > 0,05$ (p-valor = 0,8205)

A incidência de vômitos no período pós-operatório foi de 43,43% (86 pacientes). Após a análise de qui-quadrado foi possível estabelecer uma relação

dos vômitos pós-operatórios com: idade, tempo de anestesia, tipo de cirurgia, tipo de analgesia e história prévia de vômitos pós-operatório. Não houve associação estatisticamente significativa entre sexo, tipo de anestesia, história de vômitos durante tratamento quimioterápico, tabagismo paternos e uso de óxido nitroso durante a anestesia com a ocorrência de vômitos no pós-operatório.

As variáveis significativas - idade, tempo anestesia, tipo de analgesia e tipo de cirurgia - foram submetidas à regressão logística para a determinação dos fatores de risco para a ocorrência de VPO (Tabela 12).

Tabela 12 - Representação tabular dos fatores preditivos resultantes da análise de regressão logística

Variáveis	OR	95% limite de confiança
idade	5,14	1,863-14,228
Tipo de cirurgia	2,33	1,006-5,407
Analgesia	2,57	1,393- 4,739
Tempo de anestesia	2,50	1,153- 5,436

A partir dos fatores de risco para VPO obtidos na análise regressão logística, foi criado um modelo matemático *fuzzy* para determinação do risco geral da ocorrência de VPO. As variáveis idade, analgesia e tempo de anestesia foram fuzzificadas.

As funções de pertinência para o fator “idade” foram montadas levando em consideração as classificações de faixas etárias de Marcondes⁵⁴ e Nelson⁵⁷ (Gráfico 3).

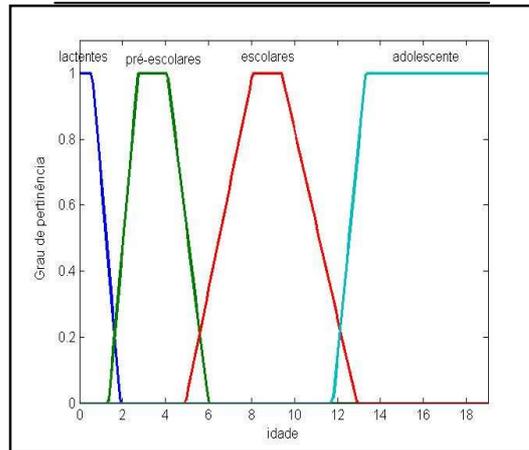


Gráfico 3 - Funções de pertinência para idade

As funções de pertinência para o “tempo de anestesia” foram construídas com base no gráfico da incidência de vômitos pelo tempo de anestesia obtido anteriormente neste estudo (Gráfico 4).

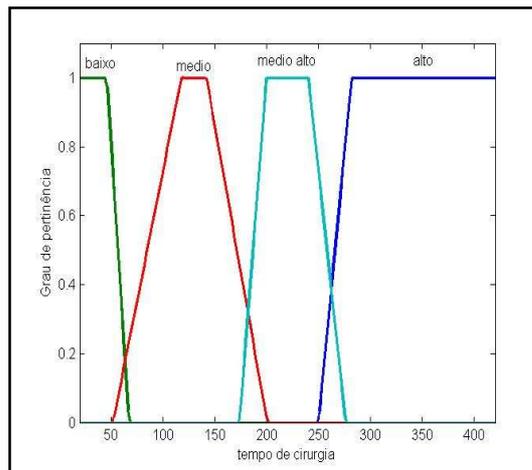


Gráfico 4 - Funções de pertinência para tempo de anestesia.

As funções de pertinência para “tipo de analgesia” foram elaboradas de acordo com o grau de dor que a medicação utilizada é indicada pela Organização Mundial de Saúde, ou seja, em pacientes com dores leves é indicado o uso de analgésicos não opióides, dores moderadas opióides fracos e dores intensas opióides fortes. Desta forma, quando foram utilizados analgésicos não opióides para o controle da dor pós-operatória, considerou-se uma analgesia fraca; quando utilizados opióides fracos considerou-se uma analgesia moderada; e quando utilizado opióides fortes a analgesia foi considerada forte (Gráfico 5).

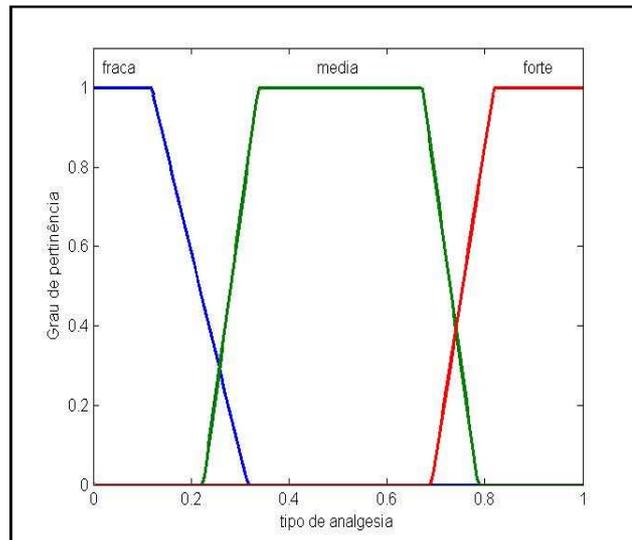


Gráfico 5 - Funções de pertinência para tipo de analgesia

A variável “tipo de cirurgia” não foi submetida ao processo de fuzzificação, por não se apresentar como uma variável subjetiva. Esta variável entrou no modelo matemático multiplicando a percentagem da frequência de vômitos em cada cirurgia pelo resultado da saída *fuzzy*.

As funções de pertinência para o risco de vômito pós-operatório foram finalmente elaboradas conforme o risco baixo, médio e alto (Gráfico 6).

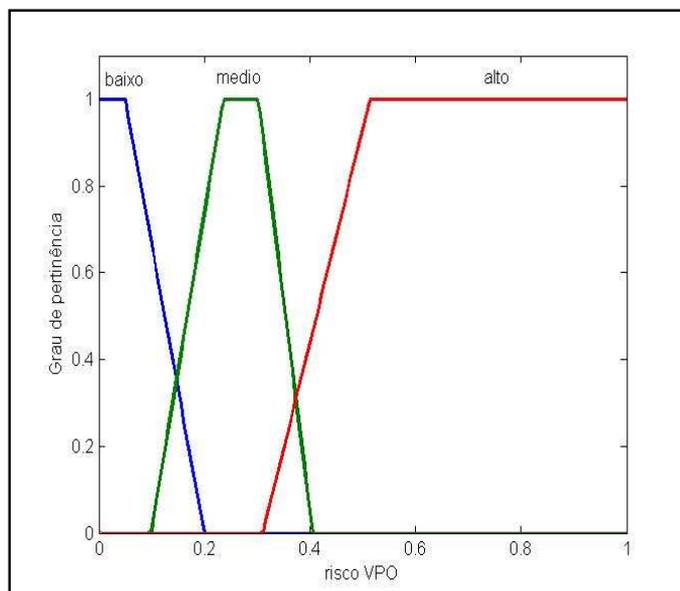


Gráfico 6 - Funções de pertinência para risco VPO.

Após o processo de fuzzificação das variáveis, foi criada uma base de regras com 48 regras (ANEXO III).

Por fim, foi elaborado um ambiente computacional para Calcular o Risco de VPO, em que, ao colocar os valores de entrada do paciente (idade, tempo de anestesia, tipo de cirurgia e analgesia), obtemos o risco de vômito pós-operatório (Figura 4).

Risco de VPO

Tipo de Cirurgia: Neurocirurgia

Potencia da Analgesia: Media

Idade (meses): 34

Tempo de Cirurgia (min): 120

Risco de VPO: **0.518458**

Calcular Limpar

Figura 4 - Ambiente Computacional para determinar o risco de VPO.

Os resultados obtidos através do modelo matemático *fuzzy* tiveram seu valor preditivo avaliado através do cálculo da área abaixo da curva ROC (AUC= 0,72: 95% CI: 0,66-0,78) (Gráfico 7).

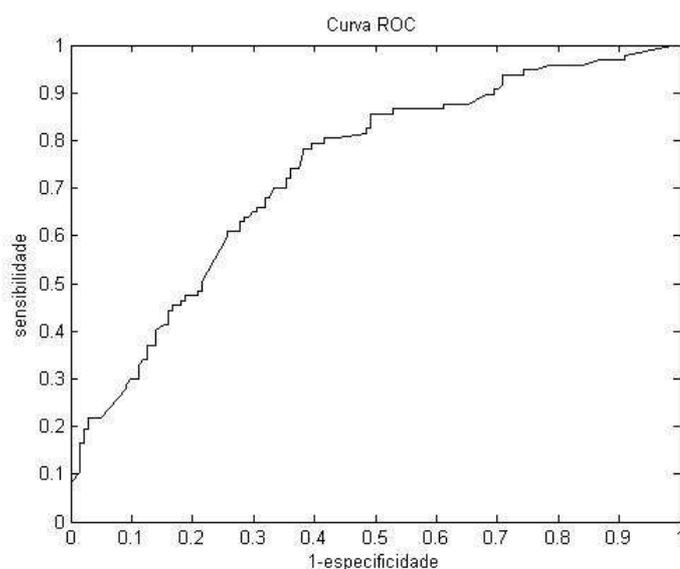


Gráfico 7 - Curva ROC para o modelo *Fuzzy* na determinação de risco de VPO na população deste estudo

O Modelo de Eberhart *et al.*⁴⁵ foi testado nesta população e seu valor preditivo foi avaliado também através do cálculo da área abaixo da curva ROC (AUC=0,62;95% CI: 0,55-0,69)), como ilustrado na Gráfico 8.

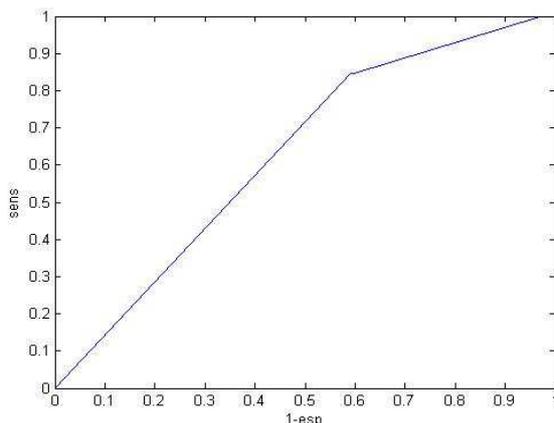


Gráfico 8 - Curva ROC para o modelo de Regressão Logística de Eberhart na determinação de risco de VPO na população deste estudo

As curvas ROC originadas do modelo *Fuzzy* e da Regressão Logística foram comparadas dentro de um mesmo gráfico (Gráfico 9).

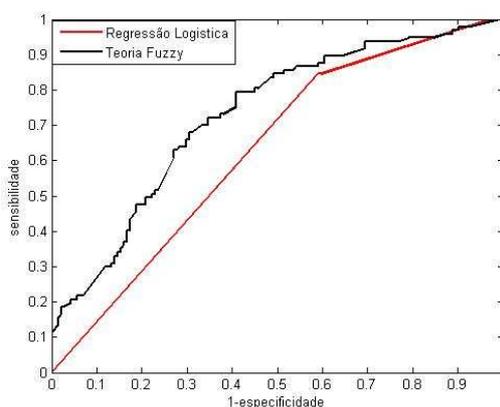


Gráfico 9 – Comparação das curvas ROC do Modelo Fuzzy e Regressão Logística

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Levando em conta que, apesar dos avanços na descoberta de novas drogas para controle dos vômitos pós-operatórios e no conhecimento da fisiopatologia dos mecanismos eméticos, a incidência de NVPO permanece alta e é identificada como o fator de maior impacto negativo na satisfação do paciente frente à experiência cirúrgica, concluímos que estudos são necessários para que possam ser esclarecidas as muitas dúvidas que ainda restam a respeito da prevenção e do tratamento do vômito pós-operatório.

O tratamento de NVPO tem se baseado em três passos: (1) identificar os pacientes de risco; (2) modificar a técnica anestésica para diminuir os riscos ao máximo; e (3) usar racionalmente as medicações anti-eméticas³². Na população pediátrica, esses passos são mais difíceis de serem seguidos, pois, apesar de tratar-se da população com maior incidência de náuseas e vômitos, há menos pesquisas que a contemplem com relação à população adulta. Isso faz com que o tratamento adequado de NVPO para crianças pareça uma realidade ainda mais distante. Para ter uma ideia dessa defasagem, o primeiro “score” para fatores de risco de VPO em pediatria foi proposto (Eberhart *et al.*⁴⁵) apenas em 2004 , após a constatação que os modelos de risco estabelecidos para a população adulta não se estendiam à população pediátrica⁴⁵.

Eberhart *et al.*⁴⁵ destacaram como fatores de risco para VPO: a idade, a duração da cirurgia, a história prévia de vômitos em outros pós-operatórios e cirurgia de estrabismo. Seus resultados se assemelham bastante ao que foi

encontrado em nosso estudo, que destacou a idade, tipo de cirurgia, tipo de analgesia, e tempo cirúrgico.

Eberhart *et al.*⁴⁵ não destacam em seu estudo a incidência de vômitos pós-operatórios. As diferenças entre as variáveis definidas por Eberhart *et al.*⁴⁵ e deste estudo podem ser explicadas pelas diferenças das populações estudadas.

Eberhart *et al.*⁴⁵ destacam a cirurgia de estrabismo como fator de risco importante para VPO. O nosso estudo não incluiu cirurgias de estrabismo, mas analisa as cirurgias de enucleação que, apesar do seu número pequeno em nossa amostra, também revelaram uma tendência à presença de VPO.

As cirurgias ortopédicas de membros inferiores também se mostraram fator de risco para VPO, porém, na população de Eberhart *et al.*⁴⁵, as cirurgias ortopédicas representaram apenas 5,41% do total de cirurgias não lhe permitindo fazer inferências significativas quanto a esse aspecto. Alguns estudos sugerem que a cirurgia ortopédica pode ser uma variável independente para VPO⁴⁷. Outros autores relatam uma alta incidência de NVPO após cirurgias ortopédicas de artroplastias de joelho e quadril^{58,59}. Assim, o tipo de cirurgia como fator de risco é um assunto ainda controverso. Se identificarmos que tipos de cirurgias ortopédicas são analisados nos diferentes trabalhos, talvez possamos esclarecer esta questão.

No Centro Infantil Boldrini, onde nossas pesquisas foram feitas, as cirurgias ortopédicas são em sua maioria cirurgias de grande porte para ressecção tumoral. Nelas, existe uma perda sanguínea que se mantém por algum tempo no pós-

operatório, o que pode explicar a maior incidência constatada de VPO, ou seja, ela teria relação com a hipovolemia acarretada pelo sangramento.

Alguns estudos têm demonstrado que a reposição volêmica com cristalóides ou colóides diminui a incidência de NVPO, revelando a importância do adequado equilíbrio hídrico na ocorrência da NVPO⁶⁰⁻⁶². Outro fator que pode auxiliar o entendimento da presença significativa de VPO nas cirurgias ortopédicas é a constatação da intolerância ortostática e da resposta cardiovascular à mobilização precoce no pós-operatório, descrita por Bundgaard-Nielsen *et al.* em 2009, nas quais a diminuição da resistência periférica e do débito cardíaco provocam a intolerância ortostática e a limitação da mobilização precoce por sintomas de hipoperfusão cerebral como náuseas e vômitos⁶³.

A idade como observada por outros autores é um fator determinante para a ocorrência de VPO^{34,44-45}, mas, apesar de a condição pediátrica ser apontada como fator de risco, o que se observa neste estudo é que, até os dois anos de idade, as crianças são menos suscetíveis aos estímulos eméticos do que as crianças em idade pré-escolar, escolar e adolescente, com uma tendência de aumento na idade escolar, corroborando estudos anteriores.

No estudo de Eberhart *et al.*⁴⁵, o tempo de anestesia é menor com uma média de 60 minutos, enquanto que em nosso estudo foi de mais de 140 minutos, evidenciando que a população que analisamos foi submetida a um tempo maior de exposição aos anestésicos em cirurgias mais longas e de maior complexidade.

Observando a curva de tendência de incidência de VPO/tempo de anestesia (Gráfico 2), concluímos que o tempo de anestesia influencia

principalmente a partir de 50-60 minutos de cirurgia, que é quando a incidência de vômitos começa a aumentar, e permanece estável entre 170 e 250 minutos; volta a aumentar atingindo o momento mais crítico em torno de 250-300 minutos e, depois, diminui progressivamente.

A explicação para a razão da influência do tempo anestésico como fator de risco para VPO ainda não está clara. O assunto precisa ser mais estudado. O lógico seria pensar que, quanto maior o tempo de exposição aos agentes eméticos, maior será a chance de vômitos no pós-operatório, mas a curva de incidência de vômitos/tempo não corrobora esta explicação, uma vez que ela não se apresenta de uma forma ascendente constantemente.

Ao contrário do tempo de anestesia, o tipo de anestesia não se comportou como fator de risco para VPO, conforme observamos. Na população pediátrica, quase sempre se utiliza anestesia geral associada ou não a algum tipo de bloqueio para melhorar a qualidade da analgesia intra e pós-operatória e diminuir a dosagem das medicações anestésicas e seus efeitos colaterais.

Rose e Watcha⁴⁴ já destacam a problemática existente com relação a utilização de óxido nitroso e a incidência de NVPO, onde a omissão do óxido nitroso reduz a incidência de vômitos pós-operatórios somente nos indivíduos com alto risco para esta complicação.

Nós concluímos, a partir deste estudo, que a utilização de opióides e óxido nitroso no intra-operatório não altera a incidência de VPO, mas a utilização de opióides para analgesia é um fator importante na ocorrência de VPO, principalmente quando se utiliza morfina para o tratamento da dor pós-operatória.

Na nossa pesquisa, um número proporcionalmente maior fez uso de algum tipo de opióide no controle da dor pós-operatória (9,4% no estudo de Eberhart e 48,9% no estudo atual) diferentemente do que ocorre na pesquisa de Eberhart *et al.*⁴⁵, o que pode explicar por que eles não incluíram a utilização de opióides no controle da dor pós-operatória como fator de risco para VPO.

Por sua vez, Gan³⁴ classifica sim a utilização de opióides no pós-operatório como fator de risco já bem estabelecido na literatura.

A morfina pode atuar de três maneiras distintas no reflexo do vômito: por estimulação direta dos receptores da AP na zona de gatilho; por aumento da sensibilidade do aparelho vestibular e daí estimulando indiretamente a AP e através da diminuição da motilidade gástrica. Hirayama, Ishii e Ogata. apresentaram uma incidência de 60,9% de NVPO em pacientes que utilizaram morfina peridural para o controle da dor pós-operatória⁶⁴.

Enfim, parece claro que opióides causam efeito significativo sobre a ocorrência de vômitos com consequências excitatórias e inibitórias sob o trato gastrointestinal, afetando a motilidade intestinal e a modulação da transmissão colinérgica²⁷.

A história prévia de VPO é apontada como fator de risco na maioria dos estudos sobre o tema e também é destacada por Eberhart *et al.*⁴⁵ na população pediátrica por eles analisada³⁴. Em nosso estudo, este fator não se repetiu. Mais da metade da população estudada apresentava cirurgia prévia, apesar de se observar uma tendência maior de VPO na população que relatava VPO em outra intervenção anestésica, este fator não foi significativo numa primeira análise

estatística utilizando o qui-quadrado, mostrando que outros fatores foram bem mais relevantes na análise de risco.

Uma das dificuldades em utilizar a história anterior para a definição do risco de VPO e profilaxia advém da constatação de que grande parte da população pediátrica não possui história de cirurgia anterior. Porém, na população pediátrica oncológica, a ocorrência de mais de uma cirurgia é comum, metade da população (53%) pesquisada por nós tinha história de cirurgias anteriores, enquanto que no estudo de Eberhart *et al.*⁴⁵ apenas 30% tinham história de cirurgia anterior e, dentre estes, 18,6% haviam vomitado no pós-operatório, o que pode explicar a diferença dos achados das duas pesquisas.

Um fator que poderia ajudar na população oncológica a definir a probabilidade de VPO seria a ocorrência de vômitos pós-quimioterapia, mas, nossas investigações mostraram que não houve qualquer relação observável entre eles. Isto vai de encontro aos trabalhos que propõem mecanismos distintos para a ocorrência de vômitos pós-operatórios e pós-quimioterapia^{30,65}.

Os vômitos induzidos pela quimioterapia podem ser classificados em agudos e tardios, de acordo com o momento em que se iniciam e terminam, e diferem nos mecanismos que os desencadeiam. Apesar de os mecanismos e neurotransmissores envolvidos nos dois tipos de êmese não estarem bem esclarecidos, os vômitos agudos respondem melhor ao tratamento com antagonistas serotoninérgicos como o VPO, enquanto que os tardios respondem parcialmente^{30,65}.

Talvez exista uma relação maior entre os vômitos agudos pós-quimioterapia e os vômitos pós-operatórios, mas em nosso estudo não foi possível diferenciar se os vômitos pós-quimioterapia relatados pelos pacientes eram agudos ou tardios.

O tabagismo é apontado por vários estudos como um fator protetor do estímulo emético no pós-operatório. Uma das teorias para tentar explicar este fenômeno é a da existência do estímulo das vias enzimáticas do fígado provocado pelos diversos componentes do cigarro, o que aumentaria em 3 vezes a atividade enzimática hepática, acarretando o aumento do metabolismo de várias substâncias, inclusive de anestésicos voláteis e dos anestésicos não voláteis^{66,67}. Nesta linha de raciocínio o consumo de álcool também pode ser um fator importante na determinação de vômitos no pós-operatório.

Em nosso estudo não conseguimos relacionar o tabagismo dos pais com a incidência de vômitos no pós-operatório das crianças. Talvez o fumante passivo precise de uma exposição maior aos elementos do cigarro para que se evidencie um aumento da sua própria atividade enzimática hepática. Além disso, como nosso trabalho debruçou-se sobre pacientes oncológicos, talvez seus pais tenham tido uma preocupação maior em diminuir a exposição de seus filhos à fumaça do cigarro que fumavam.

Em todos os trabalhos que analisam os fatores de risco para VPO, o sexo é apontado como o mais forte fator na população adulta e, até o momento, nenhum estudo contradisse este achado¹². É aceito, portanto, que a população adulta feminina apresenta de 2 a 4 vezes maior risco de VPO do que a masculina, provavelmente devido a fatores hormonais.

Alguns estudos correlacionam o estradiol à potencialização da ação da serotonina em diferentes aspectos como na alteração do humor e depressão pós-menopausa, na liberação de prolactina pelo hipotálamo e na vasodilatação coronariana^{68,69}.

A facilitação da ação da serotonina, um neurotransmissor que tem sua relação com a VPO já bem definida, pelo estradiol talvez explique porque o sexo não é um fator de risco para VPO na população pediátrica onde os níveis de estradiol são baixos e vão aumentando progressivamente nos diferentes estágios da puberdade⁷⁰, diferente da população feminina adulta.

Vários autores têm demonstrado que a utilização de medicações anti-eméticas administradas de forma profilática, baseada numa pontuação de risco, é eficaz para a diminuição da incidência de NVPO⁷¹⁻⁷⁵. Na população pediátrica, porém, ainda não localizamos trabalhos que testem a eficiência da profilaxia anti-emética de acordo com a escala de risco proposta por Ebehart *et al*⁴⁵.

Contudo, Engelman, Salengros e Barvais⁷⁶ já demonstraram que a resposta da população pediátrica na redução da incidência de VPO com a utilização de profilaxia pode ser o dobro daquela obtida na população adulta. Ou seja, embora sofram mais, são bem mais suscetíveis à prevenção.

Apesar destas evidências animadoras, existe ainda pouca adesão da equipe médica à utilização de escalas de pontuação de risco na prática clínica para a profilaxia de NVPO^{77,78}, fato que também se repete no Brasil⁷⁹. Agravando esta situação, observa-se uma tendência por parte dos anestesiológicos de subestimar a necessidade de profilaxia anti-emética⁸⁰.

Até o momento, nenhum algoritmo para NVPO é universalmente aplicável e é consenso que estratégias de profilaxia e tratamento de NVPO devem considerar a associação de medicamentos anti-eméticos e as particularidades da instituição e seus pacientes⁸¹⁻⁸³.

Com nossa pesquisa, ficou demonstrado que o modelo matemático *fuzzy* construído a partir dos quatro fatores de risco por nós identificados têm uma boa propriedade preditiva (medida pela área abaixo da curva ROC). De fato, ele consegue englobar a flexibilidade das variáveis envolvidas, permitindo uma transição gradual entre cada termo linguístico, inclusive na análise do risco de VPO. Isso é um avanço significativo com relação à passagem abrupta que ocorre no modelo desenvolvido no trabalho de Eberhart *et al.*⁴⁵ que mede o risco com percentagens fixas.

Se o modelo de regressão logística simplificada proposta por Eberhart *et al.*⁴⁵ é de fácil aplicação, a utilização de um ambiente computacional para calcular o risco de VPO tal qual propomos aqui também é de fácil manejo. O modelo e ambiente computacional têm ainda duas vantagens sobre o do trabalho de Eberhart *et al.*⁴⁵:

- 1) permite que não se abra mão de características do paciente em favor da simplificação do modelo (como acontece com a regressão logística);

- 2) pode ser facilmente adaptado às características de uma população pediátrica específica, individualizando o sistema de pontuação e melhorando sua eficácia.

A utilização do ambiente computacional para calcular o risco de VPO proposto em nosso trabalho vai ao encontro das ideias de Kooji *et al.*⁷⁸ que defendem a utilização de um sistema de suporte de decisão eletrônica (SSDE) para aumentar a aderência da equipe médica à rotina de profilaxia de NVPO. Após a inserção dos dados do paciente no sistema de rotina da instituição, o SSDE avisaria automaticamente o anestesista do risco do paciente, evitando decisões demasiadamente subjetivas, erros de cálculo e, também, acelerando o processo de tratamento.

O ambiente computacional para cálculo de risco de VPO na população pediátrica oncológica baseado na *Teoria de Lógica Fuzzy* é, de fato, eficiente e pode ser usado como um SSDE para aumentar a utilização de rotinas de prevenção de VPO na prática clínica, reduzindo a sua frequência e melhorando a qualidade da assistência prestada à criança com câncer.

O fato deste estudo ser retrospectivo, talvez tenha deixado de contemplar alguns aspectos importantes como: a relação da perda volêmica e hipotensão ortostática com a presença de VPO; o tempo de despertar com o início do VPO; a gravidade do VPO; a satisfação do paciente e seus familiares frente ao procedimento anestésico-cirúrgico; e o custo hospitalar relacionado à profilaxia e ao tratamento do VPO. Além disso, este estudo foi realizado numa única instituição hospitalar e somente com pacientes oncológicos o que pode ter tendenciado de alguma maneira os resultados. De qualquer forma, o sistema computacional desenvolvido neste trabalho serve como ponto de partida para implementar novas políticas de controle de NVPO na população pediátrica,

através de novos estudos multicêntricos avaliando a qualidade do atendimento, a satisfação do paciente, adesão do corpo clínico e custos hospitalares envolvidos. A Lógica *Fuzzy*, utilizada para o desenvolvimento do sistema computacional se mostrou bastante eficiente na predição da ocorrência de VPO na população pediátrica e isso pode abrir um campo maior para a sua utilização como ferramenta para o entendimento e tradução de outras situações clínicas comuns na nossa prática anestésica.

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Neste estudo foi possível identificar quatro variáveis de risco para VPO na população pediátrica oncológica submetida a procedimentos anestésicos-cirúrgicos: idade, tempo de anestesia, tipo de analgesia pós-operatória e tipo de cirurgia.

A partir destes fatores e da utilização da teoria de lógica *fuzzy* se construiu um sistema computacional com o modelo *fuzzy* capaz de prever o risco de VPO de forma simples e eficiente na população pediátrica oncológica que pode ser acessado via internet no endereço [www.hc.unicamp.br /downloads/VPO/](http://www.hc.unicamp.br/downloads/VPO/) .

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrews PIR, Richards CA, Smith JE. The neurophysiology of emesis: Lessons from basic science for understanding paediatric problems. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;suppl 1,32.
2. Toner CC, Broomhead CJ, Littlejohn HI, Samra GS, Powney JG, Palazzo MGA, Evans SJW, Strunin L. Prediction of postoperative nausea and vomiting using a logistic regression model. *Br J Anaesth* 1996;76: 347-51.
3. Morton HJ, Wylie WD. Anaesthetic deaths due to regurgitation or vomiting. *Anaesthesia* 1951;6:190-201.
4. Raeder J. History of postoperative nausea and vomiting. *Int Anesthesiol Clin* 2003;41:1-12
5. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2006;102:1884-98.
6. Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997;52:443-9.
7. Macário A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg* 1999;89:652-8.
8. Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesth*. 2000;84:6-10.
9. Pan PH, Lee SC, Harris LC. Antiemetic prophylaxis for postdischarge nausea and vomiting and impact on functional quality of living during recovery in patients with high emetic risks: A prospective, randomized, double-blind comparison of two prophylactic antiemetic regimens. *Anesth Analg* 2008;107:429-38.
10. Kafta JM, Roizen MF. Current understanding of patient's attitudes toward and preparation for anesthesia: A Review. *Anesth Analg* 1996; 83:1314-21.
11. Gan TJ, Sloan F, Dear Gde L, El-Moalem HE, Lubarsky DA. How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg* 2001;92:393-400.
12. Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC. Society for ambulatory anesthesia guidelines for management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2007;105:1615-28.

13. Scuderi PE, Conlay LA. Postoperative nausea and vomiting and outcome. *Int Anesthesiol Clin* 2003;41:165-74.
14. Schumann R, Polaner DM. Massive subcutaneous emphysema and sudden airway compromise after postoperative vomiting. *Anesth Analg* 1999;89:796-7.
15. Bremner WG, Kumar CM. Delayed surgical emphysema, pneumomediastinum and bilateral pneumothoraces after postoperative vomiting. *Br J Anaesth* 1993;71:296-7.
16. Kantor GS. Arrhythmia risk of antiemetic agents. *Anesthesiology* 2002;97:286.
17. Makechnie K, Froese A. Ventricular tachycardia after ondansetron administration in child with undiagnosed long QT syndrome. *Can J Anesth* 2010;57:453-7.
18. Habib AS, White WD, Eubanks S, Pappas TN, Gan TJ. A randomized comparison of a multimodal management strategy versus combination antiemetics for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2004;99:77-81.
19. Pueyo FJ, López-Olaondo L, Sanchez-Ledesma MJ, Ortega A, Carrascosa F. Cost-effectiveness of three combinations of antiemetics in the prevention of postoperative náusea and vomiting. *Br J Anaesth* 2003;91:589-92.
20. Hill RP, Lubarsky DA, Philips-Bute B. Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology* 2000;92:958-67.
21. Watcha MF. The cost-effectiveness management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2000;92:931-3.
22. Apfel CC, Roewer N. Risk assessment of postoperative nausea and vomiting. *Int Anesthesiol Clin* 2003;41:13-32.
23. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Frances C, *et al.* Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003;97:62-71.
24. Carvalho WA, Vianna PTG, Braz JRC. Náuseas e Vômitos em Anestesia: Fisiopatologia e Tratamento. *Rev Bras Anesthesiol* 1999;49:65-79.

25. Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med.* 2001;111 Suppl 8A:106S-112S.
26. Fukuda H, Koga T. The Böttinger complex as the pattern generator for retching and vomiting in the dog. *Neurosci Res* 1991;12:471-85.
27. Gan TJ. Mechanisms underlying postoperative nausea and vomiting and neurotransmitter receptor antagonist-based pharmacotherapy. *CNS Drugs,* 2007;21:813-33.
28. Meadows N. The central control of vomiting. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:S20-1.
29. Kovac AL. Management of postoperative nausea and vomiting in children. *Pediatr Drugs* 2007;9:47-69.
30. Saito R, Takano Y, Kamiya H. Roles of substance P and NK1 receptor in the brainstem in the development of emesis. *J Pharmacol Sci* 2003;91:87-94.
31. Endo T, Minami M, Hirafuji M, Ogawa T, Akita K, Nemoto M, Saito H, Yoshioka M, Parvez. Neurochemistry and neuropharmacology of emesis- the role of serotonin. *Toxicology* 2000;153:189-201.
32. Tramèr MR. Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'enfant: une approche basée sur les preuves. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:529-34.
33. Palazzo M, Evans R. Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment. *Br J Anaesth* 1993;70:135-40.
34. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2006;102:1884-98.
35. Eberhart LH, Morim AM, Georgieff M. Menstruationszyklus in der postoperativen Phase: Der Einfluss auf die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen. *Anaesthesist* 2000;49:532-5.
36. Kitamnura A, Korn T, Kaminuama M, Ogawa R. Menstrual stage influences postoperative nausea and vomiting following peridural buprenorphine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:368-71.
37. Apfel CC, Stoecklein K, Lipfert P. PONV: A problem of inhalational anaesthesia? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005;19:485-500.

38. Borget A, Ekatothramis G, Schenker CA. Postoperative nausea and vomiting in regional anesthesia. *Anesthesiology* 2003;98:530-47.
39. Apfel CC, Kortilla K, Abdalla M *et al.* A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Engl J Med* 2004;350:2441-51.
40. Apfel CC, Roewer N. Risk factors for nausea and vomiting after general anesthesia: fictions and facts. *Anaesthesist* 2000;49:629-42.
41. Syngelyn FJ, Aye F, Gouverner JM. Continuous popliteal sciatic nerve block. An original technique to provide postoperative analgesia after foot surgery. *Anesth Analg* 1997;84:383-6.
42. Kenny GN. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49 S6-10.
43. Eberhart LHJ, Morin AM, Guber D, Kretz FJ, Schäufflen A, Treiber H, Wulf H, Geldner G. Applicability of risk scores for postoperative nausea and vomiting in adults to paediatric patients. *Br J Anaesth* 2004;93:386-92.
44. Rose JB, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients. *Br J Anaesth* 1999; 83:104-17.
45. Eberhart LHJ, Geldner G, Kranke P, Morin AM, Schäufflen A, Treiber H, Wulf H. The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. *Anesth Analg* 2004; 99:1630-7.
46. Toner CC, Broomhead CJ, Littlejohn IH, Samra GS, Powney JG, Palazzo MG, Evans SJ, Strunin L. Prediction of postoperative nausea and vomiting using a logistic regression model. *Br J Anaesth* 1996;76:347-51.
47. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology* 1999;91:109-18.
48. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting post-operative nausea and vomiting : conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999;91:693-700.
49. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ, Roos A, Roewer N. Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2002;88:234-40.
50. Zadeh L. Fuzzy sets. *Information and Control*.1965:338-53.

51. Kalmanson D, Stegall HF. Cardiovascular investigations and fuzzy sets theory. *Am J Cardiol*, 1975;35:80-4.
52. Barros LC, Bassanezi RC. Conjunto fuzzy como modelador de incerteza. Em *Tópicos de Lógica Fuzzy e Biomatemática*. Campinas, SP: UNICAMP/IMECC, 2006;7-13.
53. Jafelice RSM, Barros LC, Yamakami A, Gomide F. Fuzzy modeling in symptomatic HIV vírus infected population. *Bull Math Biol* 2004;66:1597-620.
54. Marcondes E, Machado DVM, Setian N. Crescimento e desenvolvimento. In: Marcondes E. Coordenador. *Pediatria básica*. 7.ed. São Paulo: Sarvier, 1985. p. 46-53.
55. Castanho MJP (2005). Construção e avaliação de um modelo matemático para prever a evolução do câncer de próstata e descrever seu crescimento utilizando a teoria dos conjuntos fuzzy. 125p.. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica e de Computação)-Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
56. Pereira JC, Tonelli PA, Barros LC, Ortega NR. Clinical signs of pneumonia in children: association with and prediction of diagnosis by sets theory. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:701-9
57. Needlman RD. Growth and development. Overview and assessment of variability. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson textbook of pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: W.B Saunders, 2000. pt 2, cap. 7, p. 23-7.
58. Miyagawa Y, Ejiri M, Kuzuya T, Osada T, Yshiguros N, Yamada K. Methylprednisolone reduces postoperative nausea in total knee and hip arthroplasty. *J Clin Pharmacy Therapeutics* 2010; 35:679-84.
59. Hartrick CT, Tang YS, Hunstad D, Pappas J, Muir K, Pestano C, Silvasi D. Aprepitant vs. multimodal prophylaxis in the prevention of nausea and vomiting following extend-release peridural morphine. *Pain Practice* 2010;10:245-48.
60. Lambert KG, Wakim JH, Lambert NE. Preoperative fluid bolus and reduction of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic gynecologic surgery. *AANA J*. 2009;77:110-4.
61. Adanir T, Aksun M, Ozgürbüz U, Altin F, Sencan A. Does preoperative hydration affect postoperative nausea and vomiting? A randomized, controlled trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2008;18:1-4.

62. Goodarzi M, Matar MM, Shafa M, Townsend JE, Gonzalez I. A prospective randomized blinded study of the effect of intravenous fluid therapy on postoperative nausea and vomiting in children undergoing strabismus surgery. *Paediatr Anaesth* 2006;16:49-53
63. Bundgaard-Nielsen M, Jørgensen CC, Jørgensen TB, Ruhnau B, Secher NH, Kehlet H. Orthostatic intolerance and the cardiovascular response to early postoperative mobilization. *Br J Anaesth* 2009;102:756-62.
64. Hirayama T, Ishii F, Yago K, Ogata H. Evaluation of the effective drugs for the prevention of nausea and vomiting induced by morphine used for postoperative pain: a quantitative systematic review. *Yakugaku Zasshi* 2001;121:179-85.
65. Andrews PLR, Naylor RJ, Joss RA. Neuropharmacology of emesis and its relevance to anti-emetic therapy. Consensus and controversies. *Support Care Cancer* 1998:197-203.
66. Chimbira W, Sweeney BP. The effect of smoking on postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 2000;55:540-4.
67. Brattwall M, Warrén Stomberg M, Rawal N, Segerdahl M, Houltz E, Jakobsson J. Postoperative impact of regular tobacco use, smoking or snuffing, a prospective multi-center study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54:321-7.
68. Moysés MR, Barker LA, Cabral AM. Sex hormone modulation of serotonin-induced coronary vasodilation in isolated heart. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34:949-58.
69. Lasiuk GC, Hegadoren KM. The effects of estradiol on central serotonergic systems and its relationship to mood in women. *Biol Res Nurs*. 2007;9:147-60.
70. Speroff L. Part II Clinical endocrinology. In: Mitchell C. (ed.). *Clinical gynecologic endocrinology & infertility*. 5th ed. Baltimore- Williams & Wilkins. 1994. p. 370.
71. Pierre S, Corno G, Benais H, Apfel CC. A risk score-dependent antiemetic approach effectively reduces postoperative nausea and vomiting- a continuous quality improvement initiative. *Can J Anesth* 2004;51:320-25.
72. Biedler A, Wermelt J, Kunitz O, Müller A, Wilhelm W, Dethling J, Apfel CC. A risk adapted approach reduces the overall institutional incidence of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anesth* 2004;51:13-19

73. Rüsç D, Eberhart L, Biedler A, Dethling J, Apfel CC. Prospective application of simplified risk score to prevent postoperative nausea and vomiting. *Can J anesth* 2005;52: 478-84.
74. White PF, O'Hara JF, Roberson CR, Wender RW, Candiotti KA. The impact of current antiemetic practices on patient outcomes: A prospective study on high-risk patients. *Anesth Analg* 2008;107: 452-58.
75. Sigaut S, Merckx P, Peuch C, Necib S, Pingeon F, Mantz J. Does an educational strategy based on systematic preoperative assessment of simplified Apfel's score decrease postoperative nausea and vomiting? *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29:765-69.
76. Engelman E, Salengros JC, Barvais L. How much does pharmacologic prophylaxis reduce postoperative vomiting in children? *Anesthesiology*, 2008;109:1023-35.
77. Dzwonczyk R, Weaver TE, Puente EG, Bergese SD. Postoperative nausea and vomiting prophylaxis from an economic point of view. *Am J Ther* 2010;0:1-5
78. Kooij FO, Klok T, Hollmann MW, Kal JE. Decision support increases guideline adherence for prescribing postoperative nausea and vomiting prophylaxis. *Anesth Analg* 2008;106:893-8.
79. Patti CAM, Vieira JE, Benseñor EM. Incidência e profilaxia de náuseas e vômitos na recuperação pós-anestésica de um hospital-escola terciário. *Rev Bras Anesthesiol* 2008;58:462-9.
80. Roberts A, Barclay P, Stott M. Improving the accuracy of risk assessment in postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2010; 65: 857-66
81. Van den Bosch JE, Kalkman CJ, Vergouwe Y, Van Klei WA, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KG. Assessing the applicability of scoring systems for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2005;60:323-31
82. Kranke P, Eberhart LH, Toker H, Roewer N, Wulf H, Kiefer P. A prospective evaluation of the POVOC score for the prediction of postoperative vomiting in children. *Anesth Analg* 2007;105:1592-7
83. Kranke P, Eberhart LH, Gan TJ, Roewer N, Tramèr MR. Algorithms for prevention of postoperative nausea and vomiting: an efficacy and efficiency simulation. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:856-67.

8. ANEXOS

8.1 ANEXO I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Convidamos seu filho a participar do estudo intitulado: **“Determinação dos fatores de risco para ocorrência de vômitos pós-operatórios e modelo matemático de predição de vômitos pós-operatórios em população pediátrica oncológica”**.

O que este estudo propõe é determinar fatores de risco para vômitos pós-operatórios e a partir da identificação destes riscos poderemos criar um modelo matemático que possa prever a possibilidade da criança vomitar após uma cirurgia.

O vômito após a cirurgia não é raro e é mais freqüente nas crianças, juntamente com a dor, são os sintomas mais desconfortáveis após uma cirurgia. Se pudermos prever a possibilidade da criança vomitar após a cirurgia, poderemos no futuro tratar este sintoma de forma preventiva sem acrescentar riscos desnecessários ao paciente.

Este trabalho científico não expõe a criança a nenhum risco anestésico adicional, e não mudará qualquer conduta anestésica ou cirúrgica.

Caso seja autorizado que a criança participe do estudo, ela estará contribuindo na busca de uma anestesia mais segura e confortável.

É importante esclarecer que a não autorização não acarretará qualquer prejuízo ao paciente, não interferindo no tratamento habitual. O responsável poderá solicitar a saída do paciente do grupo de estudo a qualquer momento, mesmo após a assinatura deste consentimento, sem incorrer em nenhum prejuízo ao atendimento médico da criança.

A pessoa responsável pelo paciente pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de concordar com a proposta e assinar a autorização.

A identificação do paciente e seus dados ficarão em sigilo e os resultados serão publicados sem a revelação da identidade. Esta pesquisa não trará benefícios imediatos ao paciente, mas ajudará no aprimoramento e conforto da anestesia.

Agradecemos sua atenção.

Declaro que li e entendi todas as informações referentes a esta pesquisa e que todas as minhas perguntas foram respondidas adequadamente, e sei que tenho o direito de não participar sem que isso acarrete conseqüências ruins para o paciente e para minha pessoa. Portanto autorizo a participação nesta pesquisa de _____, do qual sou responsável.

Nome do paciente:

Idade:

Registro:

Endereço:

Nome do responsável legal:

Idade:

RG.:

Endereço:

Grau de parentesco:

Assinatura:

Nome do pesquisador:

Assinatura:

Data:

Telefones: Comissão de Ética: 37875000/ Centro Cirúrgico: 37875033/ Dra. Betina Bassanezi 32878125

Campinas, 27 de junho de 2007.
Centro Infantil Boldrini

Ilmo. Sr.
Dr. ANTONIO ROBERTO BATISTA
Serviço de Arquivo Médico
Centro Infantil Boldrini
Prezado Doutor,

Informamos que o projeto intitulado "**DETERMINAÇÃO DOS FATORES DE RISCO PARA A OCORRÊNCIA DE VÔMITOS PÓS-OPERATÓRIO EM POPULAÇÃO PEDIÁTRICA ONCOLÓGICA**" da pesquisadora Betina Silvia B. Bassanezi , foi aprovado em reunião do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Infantil Boldrini (CEP/Boldrini) de 27/06/2008.

Está prevista a consulta aos dados dos prontuários médicos dos pacientes. Diante do exposto solicitamos a liberação para consulta aos prontuários médicos.

Sem mais para o momento, ratificando nossos protestos de elevada estima e apreço, subscrevemo-nos.

Cordialmente,
Prof. Dr. Sérgio Muhlen
Coordenador do CEP/Boldrini

util. Públ, **Municipal Lei nº 496**
Util. Públ, Estadual Dec. na 22.018
Unl. Publ. Federal oec. nc 88.747
CENTRO INFANTIL DR. DOMINGOS A. BOLDRINI
Dr. Gabriel Porto, 1270

8.3 ANEXO III - Base de Regras

1. If (idade is lactentes) and (tempodeanestesia is muito alto) and (potencia analgesica is fraca) then (riscoVPO is baixo) (1)
2. If (idade is lactentes) and (tempodeanestesia is muitoalto) and (potenciaanalgesica is media) then (riscoVPO is baixo) (1)
3. If (idade is lactentes) and (tempodeanestesia is muitoalto) and (potenciaanalgesica is forte) then (riscoVPO is medio) (1)
4. If (idade is lactentes) and (tempodeanestesia is baixo) and (potenciaanalgesica is fraca) then (riscoVPO is baixo) (1)
5. If (idade is lactentes) and (tempodeanestesia is baixo) and (potenciaanalgesica is media) then (riscoVPO is baixo) (1)
6. If (idade is lactentes) and (tempodeanestesia is baixo) and (potenciaanalgesica is forte) then (riscoVPO is medio) (1)
7. If (idade is lactentes) and (tempodeanestesia is medio) and (potenciaanalgesica is fraca) then (riscoVPO is baixo) (1)
8. If (idade is lactentes) and (tempodeanestesia is medio) and (potenciaanalgesica is media) then (riscoVPO is baixo) (1)
9. If (idade is lactentes) and (tempodeanestesia is medio) and (potenciaanalgesica is forte) then (riscoVPO is medio) (1)
10. If (idade is lactentes) and (tempodeanestesia is alto) and (potenciaanalgesica is fraca) then (riscoVPO is baixo) (1)
11. If (idade is lactentes) and (tempodeanestesia is alto) and (potenciaanalgesica is media) then (riscoVPO is medio) (1)
12. If (idade is lactentes) and (tempodeanestesia is alto) and (potenciaanalgesica is forte) then (riscoVPO is alto) (1)
13. If (idade is pré-escolares) and (tempodeanestesia is muitoalto) and (potenciaanalgesica is fraca) then (riscoVPO is medio) (1)
14. If (idade is pré-escolares) and (tempodeanestesia is muitoalto) and (potenciaanalgesica is media) then (riscoVPO is alto) (1)
15. If (idade is pré-escolares) and (tempodeanestesia is muitoalto) and (potenciaanalgesica is forte) then (riscoVPO is alto) (1)
16. If (idade is pré-escolares) and (tempodeanestesia is baixo) and (potenciaanalgesica is fraca) then (riscoVPO is baixo) (1)
17. If (idade is pré-escolares) and (tempodeanestesia is baixo) and (potenciaanalgesica is media) then (riscoVPO is medio) (1)
18. If (idade is pré-escolares) and (tempodeanestesia is baixo) and (potenciaanalgesica is forte) then (riscoVPO is medio) (1)
19. If (idade is pré-escolares) and (tempodeanestesia is medio) and (potenciaanalgesica is fraca) then (riscoVPO is medio) (1)
20. If (idade is pré-escolares) and (tempodeanestesia is medio) and (potenciaanalgesica is media) then (riscoVPO is medio) (1)
21. If (idade is pré-escolares) and (tempodeanestesia is medio) and (potenciaanalgesica is forte) then (riscoVPO is alto) (1)
22. If (idade is pré-escolares) and (tempodeanestesia is alto) and (potenciaanalgesica is fraca) then (riscoVPO is medio) (1)
23. If (idade is pré-escolares) and (tempodeanestesia is alto) and (potenciaanalgesica is media) then (riscoVPO is alto) (1)
24. If (idade is pré-escolares) and (tempodeanestesia is alto) and (potenciaanalgesica is forte) then (riscoVPO is alto) (1)
25. If (idade is escolares) and (tempodeanestesia is muitoalto) and (potenciaanalgesica is fraca) then (riscoVPO is medio) (1)
26. If (idade is escolares) and (tempodeanestesia is muitoalto) and (potenciaanalgesica is media) then (riscoVPO is alto) (1)

27. If (idade is escolares) and (tempodeanestesia is muitoalto) and (potenciaanalgesica is forte) then (riscoVPO is alto) (1)
28. If (idade is escolares) and (tempodeanestesia is baixo) and (potenciaanalgesica is fraca) then (riscoVPO is baixo) (1)
29. If (idade is escolares) and (tempodeanestesia is baixo) and (potenciaanalgesica is media) then (riscoVPO is medio) (1)
30. If (idade is escolares) and (tempodeanestesia is baixo) and (potenciaanalgesica is forte) then (riscoVPO is alto) (1)
31. If (idade is escolares) and (tempodeanestesia is medio) and (potenciaanalgesica is fraca) then (riscoVPO is medio) (1)
32. If (idade is escolares) and (tempodeanestesia is medio) and (potenciaanalgesica is media) then (riscoVPO is medio) (1)
33. If (idade is escolares) and (tempodeanestesia is medio) and (potenciaanalgesica is forte) then (riscoVPO is alto) (1)
34. If (idade is escolares) and (tempodeanestesia is alto) and (potenciaanalgesica is fraca) then (riscoVPO is medio) (1)
35. If (idade is escolares) and (tempodeanestesia is alto) and (potenciaanalgesica is media) then (riscoVPO is alto) (1)
36. If (idade is escolares) and (tempodeanestesia is alto) and (potenciaanalgesica is forte) then (riscoVPO is alto) (1)
37. If (idade is adolescente) and (tempodeanestesia is muitoalto) and (potenciaanalgesica is fraca) then (riscoVPO is medio) (1)
38. If (idade is adolescente) and (tempodeanestesia is muitoalto) and (potenciaanalgesica is media) then (riscoVPO is medio) (1)
39. If (idade is adolescente) and (tempodeanestesia is muitoalto) and (potenciaanalgesica is forte) then (riscoVPO is alto) (1)
40. If (idade is adolescente) and (tempodeanestesia is baixo) and (potenciaanalgesica is fraca) then (riscoVPO is baixo) (1)
41. If (idade is adolescente) and (tempodeanestesia is baixo) and (potenciaanalgesica is media) then (riscoVPO is medio) (1)
42. If (idade is adolescente) and (tempodeanestesia is baixo) and (potenciaanalgesica is forte) then (riscoVPO is alto) (1)
43. If (idade is adolescente) and (tempodeanestesia is medio) and (potenciaanalgesica is fraca) then (riscoVPO is medio) (1)
44. If (idade is adolescente) and (tempodeanestesia is medio) and (potenciaanalgesica is media) then (riscoVPO is medio) (1)
45. If (idade is adolescente) and (tempodeanestesia is medio) and (potenciaanalgesica is forte) then (riscoVPO is alto) (1)
46. If (idade is adolescente) and (tempodeanestesia is alto) and (potenciaanalgesica is fraca) then (riscoVPO is medio) (1)
47. If (idade is adolescente) and (tempodeanestesia is alto) and (potenciaanalgesica is media) then (riscoVPO is alto) (1)
48. If (idade is adolescente) and (tempodeanestesia is alto) and (potenciaanalgesica is forte) then (riscoVPO is alto) (1)