



Revista da  
**ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA**

www.ramb.org.br



Artigo original

**Eficácia da dexametasona na profilaxia de náuseas e vômitos no pós-operatório de colecistectomia laparoscópica**☆

Wanderley Marques Bernardo<sup>a,b,\*</sup> e Felipe Toyama Aires<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Coordenador Científico do Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Ciências Médicas de Santos, Santos, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 24 de dezembro de 2012

Aceito em 13 de junho de 2013

On-line em 16 de julho de 2013

Palavras-chave:

Colecistectomia laparoscópica

Colelitíase

Dexametasona

Náusea e vômito pós-operatório

R E S U M O

**Objetivo:** Verificar a eficácia da dexametasona na profilaxia de náuseas e vômitos em pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica.

**Métodos:** Revisão sistemática da literatura através das bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS. Foram incluídos apenas ensaios clínicos controlados e randomizados que compararam a dexametasona ao placebo na profilaxia de náusea e vômito em pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica.

**Resultados:** Os resultados desta revisão basearam-se em dados de 12 ensaios clínicos controlados e randomizados, totalizando 947 pacientes. O grupo de pacientes que recebeu dexametasona pré-operatória apresentou menor incidência de náusea (NNT = 7), de vômito (NNT = 7) e de necessidade de antieméticos de resgate (NNT = 6).

**Conclusão:** A infusão pré-operatória de 8 mg de dexametasona diminuiu o risco de complicações no pós-operatório de pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

**Efficacy of dexamethasone in the prophylaxis of nausea and vomiting during the postoperative period of laparoscopic cholecystectomy**

A B S T R A C T

**Objective:** To verify the efficacy of dexamethasone in the prophylaxis of nausea and vomiting in patients submitted to laparoscopic cholecystectomy.

**Methods:** This was a systematic review of the literature through the MEDLINE, Embase, and LILACS databases. Only controlled and randomized clinical trials comparing dexamethasone to placebo in the prophylaxis of nausea and vomiting in patients submitted to laparoscopic cholecystectomy were included.

**Results:** The results of this review were based on data from 12 controlled and randomized clinical trials, totaling 947 patients. The group of patients who received preoperative dexamethasone showed lower incidence of nausea (number needed to treat [NNT] = 7), vomiting (NNT = 7), and need for smaller doses of rescue antiemetics (NNT = 6).

Keywords:

Laparoscopic cholecystectomy

Cholelithiasis

Dexamethasone

Postoperative nausea and vomiting

☆ Trabalho realizado no Núcleo Acadêmico de Estudos e Pesquisas em Medicina Baseada em Evidências da Faculdade de Ciências Médicas de Santos, Centro Universitário Lusíada, Santos, SP, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: wbernardo@usp.br (W.M. Bernardo).

0104-4230/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ramb.2013.06.008>

**Conclusion:** The preoperative infusion of 8 mg of dexamethasone decreases the risk of complications in the postoperative period for patients submitted to laparoscopic cholecystectomy.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

A colecistectomia laparoscópica é uma das cirurgias eletivas mais realizadas no mundo. Apesar de ser um procedimento altamente seguro, complicações como náuseas, vômitos e dor são frequentes no período pós-operatório, sendo as principais causas de queixas e insatisfações dos pacientes<sup>1,2</sup>. Os principais fatores de risco para ocorrência de náuseas e vômitos são pacientes do sexo feminino, não-tabagistas e história prévia<sup>3,4</sup>.

A dexametasona, um corticosteroide, tem seus efeitos antiemético, anti-inflamatório e analgésico bem definidos, além de provocar poucos efeitos colaterais quando administrada em pequenas doses. É amplamente utilizada no controle de náuseas e vômitos em pacientes em uso de quimioterápicos.

O objetivo desta revisão foi verificar a eficácia da dexametasona na profilaxia de náuseas e vômitos em pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica.

## Método

### Crerios de seleção

#### Tipos de estudos

Foram incluídos apenas ensaios clínicos controlados e randomizados (estudos Fase III) que avaliaram a eficácia da dexametasona na prevenção de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica.

#### Tipos de participantes

Os critérios de inclusão foram pacientes com patologias benignas das vias biliares submetidos à colecistectomia laparoscópica eletiva. Os critérios de exclusão foram aqueles com quadro de náusea e vômitos pré-operatórios e uso crônico de analgésico ou corticoide.

#### Tipos de intervenções

Considerou-se como grupo intervenção os pacientes que receberam infusão pré-operatória de dexametasona, independentemente do momento. O grupo controle foi constituído pelos pacientes que receberam infusão pré-operatória de placebo. Foram excluídos estudos que associaram ao corticoide, no período pré-operatório, qualquer fármaco com propriedades antieméticas.

#### Tipos de desfechos

Os desfechos analisados foram incidência de náusea, vômito, necessidade de drogas antiemética e analgésica, complicações pós-operatórias e tempo de internação hospitalar.

## Estratégias de busca

Foram consultadas as bases de dados eletrônicas MEDLINE, EMBASE e LILACS até julho de 2012.

A base de dados MEDLINE foi consultada através do PubMed utilizando a estratégia de busca (adrenal cortex hormones OR dexamethasone) AND (postoperative nausea and vomiting OR nausea OR vomiting) AND (laparoscopic cholecystectomy) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract]) AND (controlled[Title/Abstract]) AND (trial[Title/Abstract])).

No EMBASE, foi utilizada a estratégia (adrenal cortex hormones OR dexamethasone) AND (postoperative nausea and vomiting) AND (laparoscopic cholecystectomy) AND (randomized controlled trial).

Na base de dados LILACS, foi adotada a estratégia ("Colecistectomia Laparoscópica") AND ("Glucocorticoides" OR "Corticoides") AND ("Náusea e Vômito Pós-Operatório" OR "Náusea" OR "Vômito").

Foram consultadas, ainda, através de busca manual, as referências dos estudos selecionados a fim de selecionar estudos que não estivessem englobados nas buscas eletrônicas.

## Qualidade metodológica

A qualidade dos estudos primários foi avaliada através dos critérios propostos por Jadad<sup>5</sup>, que analisam descrição da randomização, adequação da mesma, descrição de cegamento, adequação do cegamento e a descrição das perdas de seguimento. Apenas estudos com pontuação superior a três foram incluídos na análise global da revisão.

## Análise estatística

Todos os dados foram analisados com base na intenção de tratamento, tendo sido os pacientes investigados nos grupos para os quais foram randomizados, independentemente do tratamento e de irregularidades do protocolo.

As medidas de efetividade ou de danos que foram expressas em números absolutos foram analisadas através da diferença de risco absoluto (Mantel-Haensel), adotando-se intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Quando houve diferença estatística entre os grupos, foi calculado o número necessário para tratar (NNT) ou o número necessário para causar dano (NNH).

Inconsistências entre os ensaios clínicos foram estimadas através do teste de Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) de heterogeneidade e quantificadas usando o teste  $I^2$ . Valores acima de 50% foram considerados substanciais.

Realizou-se análise de sensibilidade incluindo apenas estudos com erro tipo II < 20%.

## Resultados

Foram recuperados 56 estudos através das estratégias de busca nas três bases de dados primárias utilizadas. Após leitura de todos os respectivos títulos e resumos, foram selecionados 15 artigos potencialmente aptos para inclusão na revisão<sup>6-20</sup>. Destes, três foram excluídos após leitura na íntegra: um deles foi excluído por apresentar escore < 3 na escala de Jadad, e também por não apresentar dados suficientes para realização de análise por intenção de tratamento;<sup>16</sup> outro, por não apresentar resultados em dados absolutos;<sup>10</sup> o último, por não ser descrito como duplo-cego, além de não apresentar número total de pacientes que apresentaram os desfechos<sup>9</sup>. Assim, essa revisão incluiu dados de 12 ensaios clínicos controlados e randomizados, totalizando 947 pacientes (471 no grupo dexametasona e 476 no grupo placebo).

Dos estudos incluídos, onze<sup>6,8,11-20</sup> utilizaram dose intravenosa de 8 mg de dexametasona, enquanto um<sup>7</sup> utilizou 5 mg. O período de infusão variou entre 90 minutos antes do início da cirurgia até o ato anestésico.

### Incidência de náuseas e vômitos

A incidência global de náusea no pós-operatório dos pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica foi de 27,9%. Destes, 94 casos ocorreram no grupo dexametasona, enquanto 171 no grupo placebo. Os pacientes que receberam corticoide no período pré-operatório apresentaram redução do risco absoluto de náusea de 16% (IC 95% 0,11 a 0,22;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 20\%$ ; NNT=7), quando comparados aos que receberam solução salina (fig. 1).

Quanto à incidência de vômitos, os pacientes que receberam dose de corticoide apresentaram redução do risco de

Estudo	Eventos	Total	Total Eventos	Total	Peso
<b>Incidência de vômito</b>					
Alghanem SM, 2010	5	60	10	60	12.7%
Bianchin A, 2007	8	40	15	40	8.4%
Bisgaard T, 2003	6	44	14	44	9.3%
Erhan Y, 2008	4	20	7	20	4.2%
Feo CV, 2006	4	49	14	52	10.7%
Fujii Y, 2010	5	30	11	30	6.3%
Fukami Y, 2009	5	44	11	44	9.3%
Murphy GS, 2011	3	59	7	61	12.7%
Nesek-Adam V, 2007	3	40	10	40	8.4%
Wang JJ, 1999	9	45	20	45	9.5%
Wang JJ, 2002	6	40	12	40	8.4%
Subtotal (IC <sub>95%</sub> )		471		476	
Total de eventos	58		131		
Heterogeneidade: $\text{Chi}^2 = 6.14$ , $\text{df} = 10$ ( $P = 0.80$ ); $I^2 = 0\%$					
Teste de efeito global: $Z = 6.12$ ( $P < 0.00001$ )					
<b>Incidência de náusea</b>					
Alghanem SM, 2010	13	60	10	60	
Bianchin A, 2007	10	40	15	40	
Bisgaard T, 2003	16	44	23	44	
Erhan Y, 2008	1	20	8	20	
Feo CV, 2006	4	49	14	52	
Fujii Y, 2010	5	30	10	30	
Fukami Y, 2009	11	44	20	44	
Murphy GS, 2011	10	59	24	61	
Nesek-Adam V, 2007	6	40	14	40	
Wang JJ, 1999	10	45	18	45	
Wang JJ, 2002	8	40	15	40	
Subtotal (IC <sub>95%</sub> )		471		476	
Total de eventos	94		171		
Heterogeneidade: $\text{Chi}^2 = 12.44$ , $\text{df} = 10$ ( $P = 0.26$ ); $I^2 = 20\%$					
Teste de efeito global: $Z = 5.70$ ( $P < 0.00001$ )					
<b>Necessidade de antiemético</b>					
Alghanem SM, 2010	4	60	7	60	
Bisgaard T, 2003	12	44	19	44	
Feo CV, 2006	5	49	23	52	
Murphy GS, 2011	6	59	13	61	
Nesek-Adam V, 2007	1	40	6	40	
Sánchez-Rodríguez P, 2010	16	105	38	105	
Wang JJ, 2002	7	40	17	40	
Subtotal (IC <sub>95%</sub> )		397		402	
Total de eventos	51		123		
Heterogeneidade: $\text{Chi}^2 = 12.51$ , $\text{df} = 6$ ( $P = 0.05$ ); $I^2 = 52\%$					
Teste de efeito global: $Z = 6.44$ ( $P < 0.00001$ )					

Figura 1 – Metanálise sobre a eficácia da dexametasona na profilaxia de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica.

**Tabela 1 – Poder estatístico estabelecido em cada estudo primário**

Estudo	Incidência de náusea	Incidência de vômito	Necessidade de antiemético
Alghanem SM, 2010	10,1%	31,8%	13,4%
Bianchin A, 2007	27,1%	42,5%	***
Bisgaard T, 2003	32,5%	51,9%	34,8%
Erhan Y, 2008	77,7%	18,1%	***
Feo CV, 2006	71,0%	71,0%	97,2%
Fujii Y, 2010	29,5%	41,3%	***
Fukami Y, 2009	50,3%	35,2%	***
Murphy GS, 2011	77,1%	17,9%	38,1%
Nesek-Adam V, 2007	54,3%	53,6%	46,6%
Sánchez-Rodríguez PE, 2010	***	***	94,3%
Wang JJ, 1999	45,4%	69,1%	***
Wang JJ, 2002	42,5%	35,9%	68,7%

\*\*\* Desfecho não avaliado no estudo.

aproximadamente 15% (12,3% x 27,5%; IC 95% 0,10 a 0,20;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 0\%$ ; NNT = 7; fig. 1).

### Necessidade de medicação antiemética

Dentre os estudos primários, sete analisaram a necessidade de medicação antiemética no período pós-operatório como desfecho<sup>7,8,11,13,17,19,20</sup>. O grupo de pacientes que recebeu corticoide necessitou menor quantidade de antiemético de resgate, representando uma redução do risco de aproximadamente 18% (12,8% x 30,6%; IC 95% 0,12 a 0,23;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 52\%$ ; NNT = 6), quando comparado ao grupo que recebeu placebo (fig. 1).

Retirando da análise os dois estudos que geraram relativa heterogeneidade<sup>11,17</sup>, mantém-se o mesmo efeito encontrado anteriormente ( $p < 0,001$ ;  $I^2 = 0\%$ ; NNT = 6).

### Análise de sensibilidade

Realizou-se análise de sensibilidade através do poder estatístico encontrado nos estudos primários referentes a cada desfecho, conforme tabela 1. Utilizando essa ferramenta como critério metodológico, verifica-se que o único benefício encontrado no uso de corticoide pré-operatório é a redução da necessidade de antieméticos (NNT = 4).

O estudo que utilizou dose reduzida de dexametasona (5 mg)<sup>7</sup> não alterou a análise global da revisão. Porém, quando este é analisado de forma isolada, verifica-se que não há benefício quanto à redução de náusea e vômito.

## Discussão

A cirurgia laparoscópica diminuiu drasticamente as respostas metabólica, hormonal, inflamatória e imune relacionadas ao trauma cirúrgico, tornando-se, assim, procedimento de rotina para o tratamento da colelitíase. Entretanto, é reportada elevada incidência de náusea e vômito no período pós-operatório, sendo estes os principais motivos de internação prolongada<sup>1,2</sup>.

A origem de náuseas e vômitos após colecistectomia laparoscópica é multifatorial, dependendo principalmente da manipulação intra-abdominal e da formação de

pneumoperitônio, que distende o peritônio e irrita o diafragma e as vísceras<sup>7,8</sup>.

O mecanismo pelo qual os glicocorticoides podem aliviar tais complicações não é totalmente compreendido, mas os efeitos são provavelmente mediados através da inibição da síntese das prostaglandinas e/ou inibição da liberação de opioides endógenos, da inibição serotoninérgica no trato gastrointestinal e na diminuição da inflamação do sítio cirúrgico, diminuindo impulsos parassimpáticos para a área postrema<sup>21-23</sup>.

Utilizando ferramentas e análises criteriosas tanto de qualidade metodológica quanto de validades interna e externa, esta revisão mostrou, com dados contundentes, a diminuição do risco de náuseas e vômitos relacionados ao ato cirúrgico. Fatores que potencialmente pudessem gerar heterogeneidade clínica entre os estudos foram avaliados. Em relação à população, os artigos estão de acordo com o que se encontra na prática clínica, com predomínio de mulheres na 4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> década de vida com baixo índice de comorbidades (ASA I-II). Sobre a intervenção, os fatores que poderiam gerar confusão seriam: 1) o tempo cirúrgico (em torno de uma hora) que, entre os estudos, não houve diferenças clinicamente significativas; 2) os protocolos de analgesia perioperatória; 3) o momento da administração do corticoide que, nos estudos primários, variou entre 90 minutos antes da cirurgia até a indução anestésica.

Apesar dos conhecidos riscos de infecção, comprometimento de cicatrização da lesão cirúrgica, hiperglicemia e supressão adrenal associados ao uso de corticoides, nenhum estudo relatou aumento do risco de incidência de efeitos adversos. Além disso, o uso de dexametasona, sabidamente, impede os efeitos sedativos, disfóricos e extrapiramidais relacionados aos fármacos tradicionais como droperidol e metoclopramida.

Os dados obtidos nesta revisão podem reforçar a idéia da realização da colecistectomia laparoscópica em caráter ambulatorial, resultando em menores custos hospitalares, diminuição das filas de espera para cirurgia e menor desconforto do paciente. Assim, cirurgiões e anestesistas devem considerar o uso profilático de dexametasona nos pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica, principalmente naqueles com alto risco de desenvolver náuseas e vômitos.

## Conclusão

A infusão pré-operatória de 8 mg de dexametasona diminuiu o risco de complicações no pós-operatório de pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, Kehlet H. Factors determining convalescence after uncomplicated laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg*. 2001;136:917-21.
2. Madsen MR, Jensen KE. Postoperative pain and nausea after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc*. 1992;2:303-5.
3. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim C-A, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*. 1999;91:693-700.
4. Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs*. 2000;59:213-43.
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
6. Wang JJ, Ho ST, Liu YH, Lee SC, Liu YC, Liao YC, Ho CM. Dexamethasone reduces nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth*. 1999;83:772-5.
7. Wang JJ, Ho ST, Uen YH, Lin MT, Chen KT, Huang JC, et al. Small-dose dexamethasone reduces nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a comparison of tropisetron with saline. *Anesth Analg*. 2002;95:229-32.
8. Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H, Rosenberg J. Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 2003;238:651-60.
9. Kashmiri ZA, Sheikh Z, Haider S. Injection dexamethasone in preventing postoperative nausea and vomiting: a comparison with placebo in the patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2006;16:689-92.
10. Leksowski K, Peryga P, Szyca R. Ondansetron, metoclopramide, dexamethasone, and their combinations compared for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study. *Surg Endosc*. 2006;20:878-82.
11. Feo CV, Sortini D, Ragazzi R, De Palma M, Liboni A. Randomized clinical trial of the effect of preoperative dexamethasone on nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 2006;93:295-9.
12. Bianchin A, De Luca A, Caminiti A. Postoperative vomiting reduction after laparoscopic cholecystectomy with single dose of dexamethasone. *Minerva Anesthesiol*. 2007;73:343-6.
13. Nesek-Adam V, Grizelj-Stojčić E, Rasić Z, Cala Z, Mrsić V, Smiljanić A. Comparison of dexamethasone, metoclopramide, and their combination in the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2007;21:607-12.
14. Erhan Y, Erhan E, Aydede H, Yumus O, Yentur A. Ondansetron, granisetron, and dexamethasone compared for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A randomized placebo-controlled study. *Surg Endosc*. 2008;22:1487-92.
15. Fukami Y, Terasaki M, Okamoto Y, Sakaguchi K, Murata T, Ohkubo M, et al. Efficacy of preoperative dexamethasone in patients with laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized double-blind study. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009;16:367-71.
16. Sistla S, Rajesh R, Sadasivan J, Kundra P, Sistla S. Does single-dose preoperative dexamethasone minimize stress response and improve recovery after laparoscopic cholecystectomy? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2009;19:506-10.
17. Alghanem SM, Massad IM, Rashed EM, Abu-Ali HM, Daradkeh SS. Optimization of anesthesia antiemetic measures versus combination therapy using dexamethasone or ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Surg Endosc*. 2010;24:353-8.
18. Fujii Y, Itakura M. Reduction of postoperative nausea, vomiting, and analgesic requirement with dexamethasone for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2010;24:692-6.
19. Sánchez-Rodríguez PE, et al. Effect of dexamethasone on postoperative symptoms in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy: randomized clinical trial. *World J Surg*. 2010;34:895-900.
20. Murphy GS, Szokol JW, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M, et al. Preoperative dexamethasone enhances quality of recovery after laparoscopic cholecystectomy: effect on in-hospital and postdischarge recovery outcomes. *Anesthesiology*. 2011;114:882-90.
21. Fujii Y. The utility of antiemetics in the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting in patients scheduled for laparoscopic cholecystectomy. *Curr Pharm Des*. 2005;11:3173-83.
22. Henzi I, Walder B, Tramer MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 2000;90:186-94.
23. Elhakim M, Nafie M, Mahmoud K, Atef A. Dexamethasone 8 mg in combination with ondansetron 4 mg appears to be the optimal dose for the prevention of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth*. 2002;49:922-6, 2002.