



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

A Associação de Haloperidol, Dexametasona e Ondansetrona Reduz a Intensidade de Náusea, Dor e Consumo de Morfina após Gastrectomia Vertical Laparoscópica

Márcio Luiz Benevides^{a,*}, Sérgio de Souza Oliveira^{a,b}, José Eduardo Aguilar-Nascimento^b

^a Centro de Ensino e Treinamento da Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Cuiabá, MT, Brasil

^b Departamento de Clínica Cirúrgica, Hospital Universitário Júlio Muller, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil

Trabalho realizado no Hospital Jardim Cuiabá, Cuiabá, MT, Brasil.

Recebido em 15 de abril de 2012; aceito em 30 de julho de 2012

PALAVRAS-CHAVE

DROGAS, Antiemético;
Haloperidol;
Ondansetron;
Dexametasona;
CIRURGIA, Bariátrica;
COMPLICAÇÕES, Náusea,
Vômito.

Resumo

Justificativa e objetivos: Náusea e vômito pós-operatório (NVPO) ocorrem frequentemente após cirurgia bariátrica laparoscópica. A associação de haloperidol, dexametasona e ondansetrona pode reduzir esses eventos indesejáveis. O objetivo deste estudo foi avaliar a intensidade de náusea e dor, o número de episódios de vômito e o consumo de morfina no pós-operatório (PO) de pacientes obesos submetidos à gastrectomia vertical laparoscópica (GVL).

Método: Estudo clínico, aleatorizado, controlado e duplamente encoberto feito em 90 pacientes com índice de massa corporal $\geq 35 \text{ kg}\cdot\text{cm}^{-2}$. Os pacientes foram distribuídos em três grupos de 30 para receberem no Grupo O: ondansetron 8 mg; no Grupo DO: ondansetron 8 mg e dexametasona 8 mg e no Grupo HDO: ondansetron 8 mg, dexametasona 8 mg e haloperidol 2 mg. Foram avaliados a intensidade de náusea e dor, por meio de escala numérica verbal, o número cumulativo de episódios de vômito e o consumo de morfina no período de 0-2, 2-12, 12-24 e 24-36 horas de PO.

Resultados: A intensidade de náusea foi menor no Grupo HDO comparado com o Grupo O ($p = 0,001$), a intensidade da dor foi menor no Grupo HDO comparado com o Grupo O ($p = 0,046$) e o consumo de morfina no Grupo HDO foi menor do que no Grupo O ($p = 0,037$). Não houve diferença do número de episódios de vômito entre os grupos ($p = 0,052$).

Conclusão: A associação de haloperidol, dexametasona e ondansetron promoveu redução da intensidade de náusea, da dor e do consumo de morfina no PO de pacientes obesos submetidos à GVL.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

*Autor para correspondência. Universidade Federal de Mato Grosso, Avenida Fernando Corrêa da Costa s/n, Boa Esperança, Cuiabá, MT, Brasil. CEP: 78 068-600.

E-mail: mmmmb@terra.com.br (M.L. Benevides).

0034-7094/\$ - see front matter © 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2012.07.011>

Introdução

Náusea e vômito pós-operatório (NVPO) ocorrem frequentemente após cirurgia bariátrica laparoscópica. Em estudos prévios, a incidência de NVPO, nos pacientes que não receberam profilaxia antiemética, foi tão alta quanto 70-80%.^{1,2} A associação de drogas antieméticas tem sido usada como uma das estratégias para redução de NVPO. E a associação de três drogas antieméticas, com diferentes mecanismos de ação, pode ser uma opção para prevenção desses eventos indesejáveis.

O haloperidol, uma butirofenona de uma longa meia-vida (18 horas) com alta afinidade para receptores D_2 de dopamina, tem sido usado para controle de agitação e delírio em pacientes clínicos e cirúrgicos e nos cuidados paliativos dos pacientes com câncer para tratamento de náusea e vômito.³ É usado para prevenção e tratamento de NVPO em doses muito menores, 1-2 mg intravenosa (IV), do que aquelas usadas para tratamento de distúrbios psiquiátricos, com mínima toxicidade. Sintomas extrapiramidais são raros e arritmias cardíacas não têm sido relatadas.^{4,5}

A dexametasona em doses de 8-10 mg IV diminui a incidência de NVPO por mecanismo central que envolve a redução da produção de prostaglandina e o controle da liberação de endorfina.^{6,7} Além disso, pode diminuir a dor pós-operatória por meio da modulação da resposta sistêmica fisiológica de mediadores anti-inflamatórios.⁶ Apesar dos vários efeitos colaterais potenciais desses fármacos, como infecção e retardo de cicatrização da ferida cirúrgica ou supressão da glândula suprarrenal, esses efeitos não foram demonstrados após *bolus* único de dexametasona, segundo revisão sistemática feita por Henzi e col.⁷

A ondansetrona, um dos antagonistas de receptores 5-HT₃, é droga mais estudada. Usada nas doses de 4-8 mg IV, tem poucos efeitos colaterais e parece ser particularmente útil para NVPO em pacientes submetidos às cirurgias gastrointestinais na qual há estimulação das células enterocromafins.⁸ Cefaleia pode ocorrer após administração IV dessa droga e elevação transitória de enzimas hepáticas tem sido vista em pequeno número de pacientes.⁹

Dentre as várias modalidades de abordagem cirúrgica da obesidade, a operação do tipo gastrectomia vertical laparoscópica (GVL) é uma modalidade de tratamento emergente.¹⁰

O objetivo deste estudo foi avaliar a intensidade de náusea, o número cumulativo de episódios de vômito, a intensidade de dor e o consumo de morfina no pós-operatório de pacientes obesos submetidos à GVL que receberam um dos três esquemas de profilaxia antiemética.

Método

Este estudo foi feito em conformidade com os princípios da declaração de Helsinque. Após aprovação do Comitê de Ética Médica em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso (protocolo nº 932/CEP-HUJM/2010) e obtenção do consentimento livre e informado por escrito de todos os pacientes, entre janeiro de 2011 e outubro de 2011, pacientes com idade ≥ 18 anos, estado físico I a III ASA, com índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 kg.cm⁻² candidatos à GVL foram convidados a participar deste estudo clínico, controlado, randomizado e duplo-cego. Foram excluídos pacientes que tinham conhecida hipersensibilidade ou contraindicação às drogas do estudo, os que apresentaram graves complicações

no período perioperatório e os portadores de distúrbio psiquiátrico e história de enxaqueca que tivessem feito uso de opioide, anti-inflamatório hormonal e medicação antiemética 24 horas antes da cirurgia.

Os pacientes, anestesiológicos e pesquisadores que coletaram os dados pós-operatórios não tinham conhecimento do processo de randomização e dos tipos de drogas administradas.

Usaram-se uma lista de números aleatórios gerados por computador (www.graphpad.com) e a técnica de envelopes selados. A aleatorização foi preparada por pessoal independente, não associado ao estudo. Desse modo, os pacientes foram designados para receber, via intravenosa, um dos três grupos de tratamento. No Grupo O (controle): ondansetrona 8 mg; no Grupo DO: dexametasona 8 mg e ondansetrona 8 mg; no Grupo HDO: haloperidol 2 mg, dexametasona 8 mg e ondansetrona 8 mg. As drogas foram preparadas num volume de 10 mL pelo enfermeiro da unidade, apresentavam a mesma cor (incolor), e foram entregues ao anestesiológico assistente que administrava o conteúdo ao paciente. Desse modo, duas seringas contendo solução fisiológica a 0,9% (SF) ou uma contendo SF e outra dexametasona ou uma contendo haloperidol e outra dexametasona foram administradas imediatamente após a indução da anestesia. Todos os pacientes receberam ondansetrona 20 a 30 minutos do fim da operação.

Técnica anestésica

A técnica anestésica foi padronizada. As doses das drogas anestésicas para indução e manutenção da anestesia foram calculadas tendo como referência o peso ideal (PI) e o peso corrigido (PC) dos pacientes, no qual $PI = a$ altura -100 (em cm) para homens e a altura -105 para mulheres e o $PC = PI + [0,4 \times (\text{peso atual} - \text{peso ideal})]$. Desse modo, a indução da anestesia foi feita com propofol 2 mg.kg⁻¹ IV do PC, fentanil 3 µg.kg⁻¹ do PC e cisatracúrio 0,1 mg.kg⁻¹ IV do PI para intubação traqueal. A manutenção foi feita com remifentanil 0,1 a 0,3 µg.kg⁻¹.min⁻¹ IV do PI, isoflurano a 1% em mistura de oxigênio e ar comprimido 1:1 e dose adicional de cisatracúrio se necessária. O bloqueio neuromuscular foi revertido com neostigmina até 0,04 mg.kg⁻¹ e atropina até 0,015 mg.kg⁻¹ IV.

Técnica cirúrgica

A GVL foi padronizada. Foram inseridos cinco ou seis trocateres após a feitura do pneumoperitônio. Inicialmente foi feita a liberação parcial da grande curvatura do estômago, com o uso do dispositivo ultrassônico Ligasure®, com preservação da região do antro. Então, foi colocada uma sonda de Fouchet 32 french orogástrica, posicionada na pequena curvatura, para balizar a ressecção gástrica, que foi feita com grampeadores lineares a partir de 2 a 5 cm do piloro, com avanço até o ângulo de Hiss. Após a confecção do tubo gástrico, foi feito reforço da linha de grampeamento com sutura seromuscular invaginante contínua com fio monofilamentar inabsorvível. No fim da cirurgia a sonda de Fouchet foi aspirada e retirada após o teste de vazamento com azul de metileno.

Dieta pós-operatória

A dieta oral líquida fracionada, inicialmente água e depois caldo sem resíduo, foi introduzida no primeiro dia de pós-operatório (PO), conforme aceitação do paciente.

Escala numérica verbal de náusea (ENVN) e escala numérica verbal de dor (ENVD)

A intensidade da náusea foi avaliada por meio da ENVN, que varia de 0 (ausência de náusea) a 10 (pior náusea possível) e a intensidade de dor foi avaliada por meio da escala numérica de dor (ENVD), que varia de 0 (ausência de dor) a 10 (pior dor possível).

Analgesia

Foram administrados cetorolaco 30 mg e dipirona 20-30 mg.kg⁻¹ do PI por via IV logo após a indução anestésica e mantidos a cada 8 e 4 horas, respectivamente. Doses de morfina IV em *bolus* de 2-3 mg foram usadas na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) se ENVD > 3. Morfina 5 mg subcutânea (SC) foi administrada se ENVD > 3 após alta para enfermaria.

Coleta de dados

Foi registrada a intensidade de náusea e dor no fim dos períodos de 0-2, 2-12, 12-24, 24-36 horas do PO, além do número cumulativo de episódios de vômito e consumo de morfina em 36 horas de PO. Foram registradas, também, as variáveis demográficas, o estado físico da ASA, o status de não fumante, a história de NVPO, a história de cinetose, o tempo de jejum pré-operatório, o tempo de anestesia, a quantidade de fluidos administrados durante a operação e o tempo de permanência na sala de recuperação pós-anestésica.

Análise estatística

Foi determinado que o tamanho da amostra de 28 pacientes por grupo era adequado para encontrar redução na média da intensidade de náusea pela ENVN de cinco para três e desvio

padrão de três (estudo piloto mostrou média da intensidade de náusea de cinco com o uso de uma droga antiemética profilática), admitindo erro β de 20% e erro α de 5%.

Os dados contínuos com distribuição normal foram analisados pelo teste análise de variância (Anova) seguido do teste de Tukey para análise *post hoc*, se necessária.

Os dados discretos ou contínuos sem distribuição normal e os dados ordinais foram analisados pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Mann-Whitney para análise *post hoc*, se necessária.

Para os dados categóricos foi usado o teste do Qui-quadrado. Foi utilizada Anova de medidas repetidas para análise comparativa da evolução das variáveis ENVN, ENVD e consumo de morfina ao longo do tempo entre os grupos. Estudaram-se nessa análise os dois fatores de interesse, o tempo e o grupo, e a possível interação entre eles.

Foi estabelecido um nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade de 5% (p valor < 0,05). As análises foram feitas pelo pacote estatístico Statistical Package for Social Sciences for Windows 17.0.

Resultados

Dos 96 pacientes randomizados, seis foram excluídos (um foi submetido a cirurgia por laparotomia, outro teve a cirurgia adiada, dois por causa de complicações cirúrgicas, um por causa de edema angioneurótico e um por ter recebido antiemético de resgate fora do protocolo). Desse modo, 90 pacientes foram avaliados (30 em cada grupo). As variáveis demográficas, o estado físico da ASA, o status de não fumante, a história de NVPO, a história de cinetose, o tempo de jejum pré-operatório, o tempo de anestesia, a quantidade de fluidos administrados durante a operação e o tempo de permanência na sala de recuperação pós-anestésica tiveram distribuição homogênea entre os grupos (tabela 1).

Tabela 1 Variáveis Demográficas e Outras Variáveis Clínicas

	Grupo O n = 30	Grupo DO n = 30	Grupo HDO n = 30
Peso (kg) ^a	118,7 ± 23,1	116,5 ± 25,1	111,9 ± 15,4
Altura (metros) ^a	1,64 ± 0,1	1,65 ± 0,0	1,64 ± 0,0
IMC (kg.cm ⁻²) ^a	43,3 ± 7,4	41,9 ± 5,6	41,3 ± 3,8
Idade ^a	34 ± 8	38 ± 11	37 ± 10
Gênero feminino (n, %)	21 (70)	19 (63,3)	21 (70)
ASA I/II/III	1/26/3	0/27/3	0/30/0
Não fumante (n, %)	26 (86)	24 (80)	27 (90)
História de NVPO (n, %)	8 (26,6)	10 (33,3)	7 (23,3)
História de cinetose (n, %)	3 (10)	3 (10)	2 (6,6)
Tempo de jejum (h) ^a	10,7 ± 1,9	11,4 ± 2,1	11,1 ± 1,4
Tempo de anestesia (min) ^a	154 ± 42	142 ± 24	146 ± 30
Fluído IV (L) ^b	2,74 (2-3,5)	2,71 (2-3,5)	2,65 (2-3,5)
Tempo de SRPA (min) ^b	175 (90-270)	177 (120-270)	140 (80-415)

DO, dexametasona e ondansetrona; HDO, haloperidol, dexametasona e ondansetrona; NVPO, náusea e vômito pós-operatório; O, ondansetrona.

^aMédia ± desvio padrão.

^bMediana e variações (mínimo-máxima).

Intensidade da náusea

Houve menor intensidade de náusea no Grupo HDO em relação ao Grupo O ($p = 0,001$). A intensidade da náusea se manteve constante com o decorrer do tempo nos três grupos (variável tempo, $p = 0,17$). Não ocorreu interação entre grupo e tempo (variável tempo x grupo, $p = 0,96$) (fig. 1).

Número de episódios de vômito

Houve uma tendência à diferença estatística entre os grupos ($p = 0,052$) pelo teste de Kruskal-Wallis. Nota-se que pela tendência houve menor número de episódios de vômito no Grupo HDO, seguido de DO e O (tabela 2).

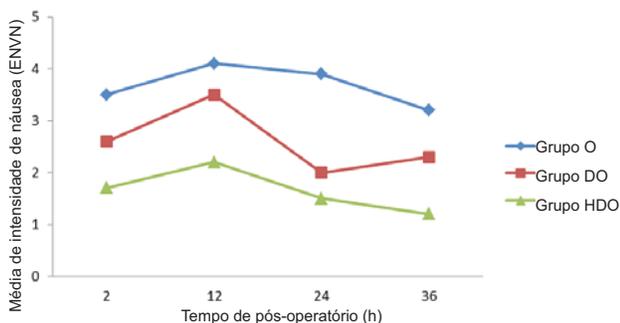


Figura 1 Variação da intensidade de náusea pela escala numérica verbal de náusea (ENVN), segundo grupo e tempo, em horas.

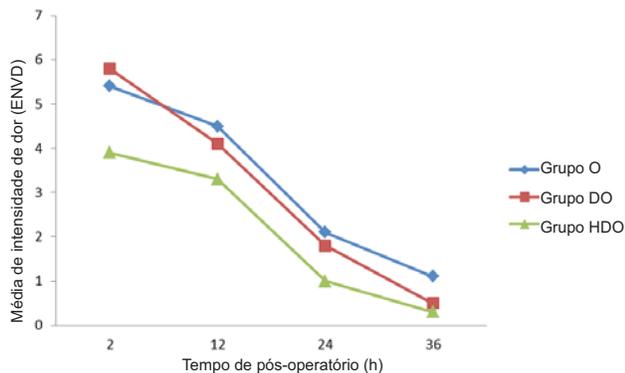


Figura 2 Variação da intensidade da dor pela escala numérica verbal de dor (ENVD), segundo grupo e tempo, em horas.

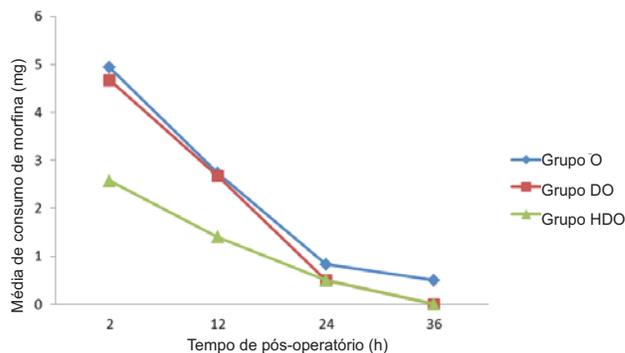


Figura 3 Variação do consumo de morfina, segundo grupo e tempo, em horas.

Intensidade de dor

Houve menor intensidade de dor no Grupo HDO em relação ao Grupo O ($p = 0,046$). Houve, também, diminuição da intensidade da dor com o decorrer do tempo ($p = 0,000$). Não ocorreu interação entre grupo e tempo (variável tempo x grupo, $p = 0,52$) (fig. 2).

Consumo de morfina

Houve menor consumo de morfina no Grupo HDO em relação ao Grupo O ($p = 0,037$). Houve, também, diminuição do consumo de morfina com o decorrer do tempo ($p = 0,000$). Não ocorreu interação entre grupo e tempo (variável tempo x grupo, $p = 0,74$) (fig. 3).

Discussão

A escolha do haloperidol, da dexametasona e da ondansetrona foi feita porque os medicamentos têm diferentes mecanismos de atividade antiemética, são de baixo custo e têm eficácia comprovada quando usados isoladamente ou em associação.¹¹⁻¹⁴ Em particular, o haloperidol foi usado por ser uma interessante opção ao droperidol, pois provoca menos sedação.¹⁵

A seleção das doses foi baseada em estudos prévios que demonstraram que eram eficazes e seguras.^{2,16} No desenho do estudo não incluímos um grupo sem medicação profilática. De fato, há maior incidência de NVPO após cirurgias laparoscópicas e após uso de anestesia balanceada,¹⁶ o que, por si só, pode justificar o uso de pelo menos um antiemético profilático, por isso não acreditávamos que fosse ético incluir um grupo placebo neste estudo.

Tabela 2 Número de Episódios de Vômitos no Período de 36 Horas Após Operação, Segundo o Grupo

	Grupo O n = 30	Grupo DO n = 30	Grupo HDO n = 30	p
Nº de episódios de vômito	1,10 ± 1,2	0,83 ± 2	0,63 ± 1,2	0,052

DO, dexametasona e ondansetrona; HDO, haloperidol, dexametasona e ondansetrona; O, ondansetrona. Os dados exprimem média e desvio padrão.

Neste estudo os pacientes foram submetidos ao mesmo tipo de anestesia e operação. Além disso, as variáveis idade, gênero, peso, altura, estado físico da ASA, IMC, status de não fumante, história de NVPO, cinetose, tempo de jejum pré-operatório, tempo de anestesia, quantidade de fluido infundido durante cirurgia e tempo de permanência na SRPA (possíveis vieses de confusão) tiveram distribuição homogênea nos grupos. Isso é importante porque as diferenças entre os grupos, então, puderam ser atribuídas às diferentes combinações de antieméticos administrados.

O estudo mostrou que associação de antieméticos reduziu a intensidade de náusea, proporcionalmente ao número de antieméticos usados. No entanto, a intensidade de náusea se manteve constante com o decorrer do tempo em cada grupo. Isso pode ser explicado pelo efeito aditivo da associação dos antieméticos, como sugerido por Apfel,¹⁷ e pelo fato de o haloperidol e a dexametasona terem meias-vidas de eliminação maiores do que a da ondansetrona.

O número de episódios de vômitos não foi diferente entre os grupos ($p = 0,052$), possivelmente por causa do maior efeito antivômito do que antináusea dos antieméticos em estudo ou decorrente da necessidade de um maior tamanho da amostra para que se encontre uma diferença estatística significativa.

Dor é frequente causa de desconforto durante o período pós-operatório. A intensidade de dor foi menor nos grupos que receberam dexametasona, porém estatisticamente diferente no Grupo HDO em relação ao Grupo O. O efeito do alívio da dor pode ser atribuído ao uso de dexametasona (diminuição da liberação de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral, interleucina 1 e interleucina 6) semelhante aos resultados de outros estudos.¹⁸⁻²⁰

O uso de morfina, em *bolus* IV e SC, empregada como resgate analgésico, se mostrou adequado e seguro e boa opção ao uso IV da morfina via analgesia controlado pelo paciente. O maior consumo de morfina foi verificado nas primeiras duas horas nos três grupos, com queda substancial nos períodos subsequentes. O uso de dipirona²¹ e cetorolaco²² em horários fixos pode ter contribuído de maneira decisiva para esse resultado. Houve menor consumo de morfina no Grupo HDO em relação ao Grupo O, o que pode ser imputado à ação anti-inflamatória e analgésica poupadora de opioide da dexametasona, como observado em outros estudos.²³⁻²⁶

A associação de haloperidol, dexametasona e ondansetrona promoveu redução da intensidade de náusea e de dor e do consumo de morfina em pacientes obesos submetidos à GVL.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Moussa AA, Oregan PJ - Prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic bariatric surgery - Granisetron alone vs granisetron combined with dexamethasone/droperidol. *M.E.J. Anesth.* 2007;19(2):367-368.
- Mendes MN, Monteiro RS, Cruz Martins FAN - Profilaxia de náuseas e vômitos pós-operatórios em obesos mórbidos submetidos a gastroplastias por laparoscopias. Estudo comparativo entre três métodos. *Rev Bras Anesthesiol.* 2009;59(5):570-576.
- Perkins P, Dorman S - Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patient. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009;(2):CD006271.
- Chu CC, Shieh JP, Tzeng JI et al. - The prophylactic effect of haloperidol plus dexamethasone on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Anesth Analg.* 2008;106:1402-1406.
- Wang TF, Liu YH, Chu CC et al. - Low-dose haloperidol prevents post-operative nausea and vomiting after ambulatory laparoscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52:280-284.
- Karanicolas PJ, Smith SE, Kanbur B et al. - The impact of prophylactic dexamethasone on nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2008;248:751-762.
- Henzi I, Walder B, Tramer MR - Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.* 2000;90:186-194.
- Laer S, Scholz J, Ritterbach C et al. - Association between increased 5-HIAA plasma concentrations and postoperative nausea and vomiting in patients undergoing general anaesthesia for surgery. *Eur J Anaesth.* 2001;18(12):833-835.
- Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA et al. - Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a qualitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology.* 1997;87:1277-1289.
- O'Brein PE - Bariatric surgery: mechanisms, indications, and outcomes. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:1358-1365.
- Chu CC, Shieh JP, Tzeng JI et al. - The prophylactic effect of haloperidol plus dexamethasone on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Anesth Analg.* 2008;106:1402-1406.
- Rosow CE, Haspel KL, Smith SE et al. - Haloperidol versus ondansetron for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2008;106:1407-1409.
- White PF, O'Hara JF, Roberson CR - The impact of current antiemetic practices on patient outcomes: a prospective study on high-risk patients. *Anesth Analg.* 2008;107:452-458.
- Voigt M, Fröhlich CW, Waschke KF - Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in elective breast surgery. *Journal of Clinical Anesthesia.* 2011;23:461-468.
- Carlise JB, Stevenson CA - Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004125.
- Le TP, Gan TJ - Update on the management of postoperative nausea and vomiting and postdischarge nausea and vomiting in ambulatory surgery. *Anesthesiology Clin.* 2010;28:225-249.
- Apfel CC, Laara E, Koivuranta M et al. - A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology.* 1999;91:693-700.
- Sánchez-Rodríguez PE, Fuentes-Orozco C, González-Ojeda A - Effect of dexamethasone on postoperative symptoms in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy: randomized clinical trial. *World J Surg.* 2010;34:895-900.
- Zhou H, Xu H, Zhang J et al. - Combination of dexamethasone and tropisetron before thyroidectomy to alleviate postoperative nausea, vomiting, and pain: randomized controlled trial. *World J Surg.* 2012;7:1217-1224.
- Feroci F, Rettori M, Borrelli A et al. - Dexamethasone prophylaxis before thyroidectomy to reduce postoperative nausea, pain, and vocal dysfunction: a randomized clinical controlled trial. *Head Neck.* 2011;33(6):840-846.
- Edwards J, Meseguer F, Faura C et al. - Single dose dipyrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD003227.

22. De Oliveira Jr GS, Agarwal D, Benzon HT - Perioperative single dose ketorolac to prevent postoperative pain: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg.* 2012;114(2):424-433.
23. De Oliveira Jr GS, Almeida MD, Benzon HT - Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2011;115:575-588.
24. Fujii Y, Itakura M - Reduction of postoperative nausea, vomiting, and analgesic requirement with dexamethasone for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2010;24:692-696.
25. Jokela RM, Ahonen JV, Tallgren M - The effective analgesic dose of dexamethasone after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg.* 2009;109:607-615.
26. Murphy GS, Szokol JW, Greenberg SB et al. - Preoperative dexamethasone enhances quality of recovery after laparoscopic cholecystectomy *effect on in-hospital and postdischarge recovery outcomes.* *Anesthesiology.* 2011;114:882-890.