

Managementul grețurilor și vărsăturilor postoperatorii (PONV)

Recomandări Societatea Română de ATI (SRATI) 2009

Daniela Ionescu¹, Dorel Sandesc², Dan Corneci³,
Ioana Grigoraș⁴, A. Roucaci¹

1

PONV constituie un efect secundar postoperator minor, dar care prin amplitudinea consecințelor sale clinice și efectul său psihologic asupra pacientului poate afecta evoluția acestuia, poate întârzia externarea (în cazul chirurgiei de o zi), este consumator de resurse financiare și reduce satisfacția pacientului referitoare la perioada postoperatorie. PONV apar cu o incidență medie de 20-30%, dar în cazul pacienților cu risc crescut pentru PONV incidența poate ajunge până la 70-80% (1,2,3,4). PONV nu au efecte clinice majore, dar, în afara impactului psihologic puternic, pot avea o serie de efecte clinice asupra altor aparate și sisteme. Astfel, PONV accentuează durerea postoperatorie, ceea ce poate duce la creșterea cantității de opioide administrate cu menținerea cercului vicios (PONV → durere → opioide → PONV).

Independent sau în legătură cu acest efect, PONV pot determina efecte cardiovasculare - aritmii, tahicardie, bradicardie, HTA - efecte care pot fi periculoase, în special pentru pacienții cardiaci. Prezența PONV poate întârzia reluarea alimentației și mobilizarea completă a pacienților, ceea ce poate prelungi spitalizarea cu până la 25% (5), în special în cazul chirurgiei în ambulator sau poate constitui motiv de reinternare în spital. De asemenea, efectele PONV pot compromite rezultatul intervențiilor chirurgicale, în cazul intervențiilor neurochirurgicale, oftalmologice, de chirurgie maxilo-facială sau ORL.

1 Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

2 Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

3 Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București

4 Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

La acestea se adaugă și creșterea costurilor de tratament (pentru tratarea PONV deja instalate în cazul pacienților cu risc la care nu s-a folosit profilaxia) și uneori de spitalizare.

Nu în ultimul rând trebuie menționat și impactul psihologic negativ și reducerea gradului de satisfacție a pacientului. De altfel se pare că pacienții intervievați în acest sens se tem mai mult de PONV decât de durere, părere care se transcrie în disponibilitatea pacienților de a plăti mai mult pentru a nu avea PONV decât pentru a nu avea durere, așa cum reiese din studiile publicate pe aceasta temă (6,7).

Toate aceste aspecte conduc la importanța abordării fenomenului cu seriozitate și la necesitatea formulării acestor recomandări de profilaxie și tratament PONV adaptate la medicația disponibilă în România.

Scopurile elaborării recomandărilor de profilaxie și tratament ale PONV

Scopurile acestor recomandări sunt acelea de a atrage atenția că acest fenomen trebuie privit cu seriozitate, că incidența sa poate fi apreciată și că există posibilități de profilaxie și tratament. Recomandările își propun în final avansarea unei strategii de management al PONV bazat pe evidențe medicale.

Vor fi așadar prezentate în cele ce urmează:

1. Identificarea riscului de a dezvolta PONV
2. Portofoliul celor mai eficiente substanțe antiemetice folosite (ca monoterapie sau în asociație) în profilaxia și tratamentul PONV
3. Strategii de reducere a riscului PONV ce decurg din identificarea factorilor de risc
4. Profilaxia PONV. Recomandări privind dozele optime și timing-ul profilaxiei antiemetice
5. Posibilitățile de tratament al PONV declanșate cu sau fără administrarea profilaxiei
6. Algoritmul de identificare a riscurilor individuale pentru PONV la fiecare pacient și sugerarea unei strategii de management
7. Evaluarea raportului cost/ eficiența al diverselor strategii de management al PONV ținând cont de costurile din România

Grupul de lucru ales a inclus profesori și conferențieri universitari, personalități cu preocupări și publicații în domeniu (8,9,10,11), dar și tineri rezidenți în ideea deprinderii cunoștințelor și metodologiei de elaborare.

Grupul de lucru a fost constituit de: conf. dr. D. Ionescu, prof. dr. D. Sandesc, șef de lucrări dr. D. Corneci, conf. dr. I. Grigoraș, dr. A. Roucaci

Metodologia de elaborare

Grupul de lucru a făcut revista literaturii în domeniu, selectând în special trialurile multicentrice randomizate, meta-analizele și referatele sistematice, după care au urmat studiile clinice prospective randomizate și, în ultimul rând, studiile clinice pe grupuri mici populaționale, studiile observaționale și studiile efectuate de unii din membrii grupului de lucru.

O pondere importantă în formularea recomandărilor au avut-o recomandările deja elaborate ale unor societăți internaționale în domeniu: Societatea Internațională de Anestezie în Ambulator (SAMBA), Societatea Obstetricienilor și Ginecologilor Canadiana (SoGC).

S-au elaborat astfel recomandările de profilaxie și tratament al PONV, care au fost analizate de toți membrii grupului de lucru (seniori) care și-au exprimat consensul sau observațiile. Recomandările finale au întrunit consensul tuturor membrilor grupului de lucru și au ținut cont de observațiile acestora.

În elaborarea recomandărilor au fost formulate următoarele **grade de evidență**:

- 1 - Efect clar dovedit, confirmat de numeroase studii, fără dubii asupra rezultatului, recomandat de ghiduri internaționale.
- 2 - Efect dovedit în studii cu putere statistică mai mică, recomandat ca atare în ghiduri internaționale.
- 3 - Efect inconsistent raportat în unele studii nesistematice sau cohortă.

Fiecare din aceste niveluri de evidență a fost subclasat în diverse grade în funcție de categoria studiilor din care a reieșit:

- A - TCR (putere statistică bună, sample size mari de peste 1000 pacienți), MA, RS
- B - TCR de mai slabă putere, MA (sample size-uri de regulă între 500-1000 pacienți)
- C - SCR pe grupuri mari, SO bine efectuate pe grupuri populaționale mari
- D - SCR pe grupuri populaționale reduse, părerea experților

Prescurtări folosite:

- TCR - Trialuri clinice randomizate
- MA - Meta-analize
- RS - Review-uri sistematice
- SCR - Studii clinice randomizate
- SO - Studii observaționale

Menționăm că în încadrarea recomandărilor am ținut cont de calitatea studiilor, natura acestora, de numărul de pacienți/lot și de claritatea concluziilor autorilor.

Observațiile grupului de lucru

În elaborarea recomandărilor și a nivelelor de evidență am ținut cont și de alte codificări similare din literatură (referința75, programul PROSPECT - www.postoppain.org, protocoalele SAMBA 2004 etc.). Am crescut însă nivelul de exigență în ceea ce privește numărul de pacienți din loturile de studiu.

Fiind prima codificare originală de acest gen din literatura noastră, suntem conștienți de faptul că aceasta este perfectibilă și suntem deschiși sugestiilor bine întemeiate.

Suntem de asemenea datori să informăm utilizatorii acestor recomandări că ele au valoare științifică și nu au puterea și rolul de argumente sau instrumente juridice. Mai mult, aceste recomandări trebuie actualizate periodic (așa cum de altfel se procedează în literatura internațională în domeniu) în baza studiilor care apar ulterior în literatură, ceea ce face posibilă modificarea nivelului de evidență al unor recomandări.

NB. Elaborarea recomandărilor nu a implicat nici un ajutor financiar de la companiile producătoare de medicamente sau cooperarea cu acestea.

1. Identificarea riscului de a prezenta PONV

Numeroși factori fiziologici au fost incriminați de-a lungul anilor în declanșarea PONV. Unii dintre aceștia au fost confirmați în numeroase studii pe grupuri largi populaționale și sunt deja incluși în sisteme de scor, alți factori au fost raportați doar ocazional sau în studii observaționale pe grupuri mici populaționale.

Factorii de risc pentru dezvoltarea PONV sunt factori care depind de pacient și factori care depind de procedurile anestezico-chirurgicale. Principalii factori de risc pentru PONV la adult precum și gradul lor de evidență conform clasificării noastre sunt redați în Tabelul 1(1) .

Tabel 1. Factorii de risc pentru PONV la adulți

-
- A. Factorii de risc dependenți de pacient (3,12,13,14)
 - 1. Sexul feminin (1A)
 - 2. Nefumatori (1A)
 - 3. Antecedente de PONV/rău de mișcare (1A)
 - B. Factorii de risc anestezici (2,3,13,14)
 - 1. Utilizarea anesteziilor volatile (1A) (1,3,14)

- 2.Utilizarea Protoxidului de azot (1A) (14,15,16)
- 3.Administrarea intraoperatorie și postoperatorie a opioidelor (1A,C) (3,17,18)

C. Factorii de risc chirurgicali (13,17,19)

- 1. Durata intervenției chirurgicale (3C,D) (17)
- 2. Tipul intervenției chirurgicale (1A,2B,3C) (1,2,13)

* în funcție de tipul intervenției chirurgicale

Factorii de risc dependenți de pacient precum și scorul de risc ce derivă din acești factori au fost formulați de Apfel (Tabelul 2) și sunt incluși ca atare în toate recomandările internaționale.

Tabel 2 .Scorul Apfel simplificat de risc pentru PONV la adult (1,2)

Factorul de risc	Punctaj
Sexul feminin	1
Nefumatori	1
Antecedente de PONV	1
Folosirea de opioide postoperator	1
Total factor de risc	0.....4

Corelația între scorul Apfel și incidența PONV este următoarea: 0=10%, 1=20%, 2=40%, 3=60%, 4=80% (1,2,3).

După cum rezultă din analiza incidenței PONV și a riscului responsabil de această incidență, rezultă 3 grade de risc: risc redus pentru PONV cu scor Apfel 0-1, risc mediu cu scor Apfel 2-3 și risc crescut cu scor Apfel 4.

Similar pacientului adult au fost formulați și factorii de risc pentru PONV la copil (1,20)

Tabel 3. Scorul Eberhart simplificat de risc la copil (20)

Factorul de risc	Punctaj
Durata intervenției chirurgicale de 30 minute	1
Vârsta de 3 ani	1
Intervenția chirurgicală pentru strabism	1
Antecedente de PONV si PONV relatate	1
Total factor de risc	1

Corelația între scorul Eberhart și incidența PONV la copil este următoarea: 1=10%, 2=30%, 3=55%, 4=70%. (1,20).

Alături de acești factori au mai fost incriminați și alți factori potențiali de risc pentru PONV dar confirmarea în studii multiple este inconstantă sau nivelurile de evidență sunt mai reduse. Dintre acești factori independenți de risc enumerăm: gradul de anxietate preoperatorie (2B), riscul redus ASA, obezitatea, migrena în antecedente (3C), vârsta tânără.

2. Portofoliul celor mai eficiente substanțe antiemetice disponibile în România folosite în profilaxia și tratamentul PONV

Dexametazona

Dexametazona este corticoidul cu un efect profilactic față de PONV cert dovedit în numeroase TCR cu putere statistică mare, în MA sau în RS (1A) (3,21,22). Doza recomandată pentru profilaxie este de 4-5 mg (în România se poate folosi doza de 4 mg având în vedere formularea în fiole de 8mg). Dexametazona este singurul antiemetic cu eficiență comparabilă atât asupra grețurilor cât și a vărsăturilor. Cu această doză nu s-au raportat până în prezent efecte secundare datorate administrării de corticoid (infecții ale plăgii, infecții, efecte gastrointestinale, cardio-vasculare etc.) (21,22); incidența efectelor secundare după o doză profilactică de dexametazonă este aceeași cu cea a efectelor secundare determinate de celelalte substanțe profilactice (droperidol, ondansetron) (23,24). Apreciem însă că încă sunt necesare studii asupra profilului de siguranță, cel puțin în cazul pacienților cu risc de a dezvolta efecte secundare la administrarea de corticoizi.

Antagoniștii de 5-HT₃

Sunt una dintre cele mai eficiente clase de substanțe utilizate în scop profilactic și curativ în managementul PONV. Dintre cele 4 substanțe aparținând acestei clase- ondansetronul, granisetronul, dolasetronul și tropisetronul și care sunt egal eficiente în combaterea PONV, în România sunt disponibile ondansetronul, granisetronul (Kytril) și tropisetronul (Navoban).

Ondansetronul se va administra în doze de 4-8 mg atât pentru profilaxie cât și pentru tratament (NNT 4-6); doza se poate repeta. Ondansetronul este eficient atât în tratarea grețurilor cât și a vărsăturilor, dar eficiența sa este mai crescută în cazul vărsăturilor. Profilul de siguranță al ondansetronului este foarte bun, efectele secundare raportate fiind minore și cu o incidență redusă. Cele mai raportate au fost cefaleea, constipația și creșterea enzimelor hepatice (25). Pentru celelalte substanțe dozele sunt de 0,35-1,5 mg i.v. pentru granisetron și de 2 mg i.v. pentru tropisetron.

Butirofenone

Dintre butirofenone, substanțele folosite în profilaxia și tratamentul PONV sunt droperidolul și haloperidolul. Droperidolul a fost retras de pe piață în unele țări, este în continuare în uz în altele, iar în SUA FDA a emis o atenționare tip black box referitoare la efectele sale secundare - care este însă criticată de unii autori (1,26).

Efectele secundare posibile în cazul droperidolului sunt alungirea segmentului QT, efecte extrapiramidale, amețelile și sedarea, însă aceste efecte au o incidență redusă în cazul folosirii dozelor reduse pentru profilaxia PONV. Cercetări apărute în ultimii ani referitoare la droperidol au dus la reparația droperidolului nu numai în studii dar și în arsenalul terapeutic, cel puțin în cazul PONV unde efectul său profilactic este de necontestat. În România droperidolul nu este oficial comercializat, dar vecinătatea cu țări care îl mai produc face posibil ca acesta să se mai găsească ocazional. Doze de droperidol de 0,625-1,25 mg au eficiență similară cu cea a ondansetronului în profilaxia PONV (cu un NNT de 5) și un preț mult mai redus decât acesta (27,28,29).

Haloperidolul este o altă butirofenonă cu proprietăți antiemetice dacă este administrată în doze mici, de 0,5-2 mg i.m. (30,31). Datorită potențialelor efecte secundare, printre care fenomenele extrapiramidale și alungirea segmentului QT (însă fără să existe o atenționare de tip black box), haloperidolul nu va fi folosit ca medicament de primă alegere în profilaxia și tratamentul PONV, ci ca o variantă de rezervă.

Metoclopramidul

Substanță cu eficacitate limitată dar cu un istoric de peste 40 de ani de utilizare, metoclopramidul se poate folosi pentru profilaxia și tratamentul PONV în absența altor variante medicamentoase superioare ca eficiență (32). Dozele clinice uzuale sunt de 10 mg i.m sau i.v. dar există păreri conform cărora doze mai mari de 20-40 mg sunt mai eficiente în combaterea PONV, cel puțin în cazul celor determinate de chimioterapie (33). Metoclopramidul este eficient în special asupra vărsăturilor. Concluziile meta-analizelor privind metoclopramidul se referă la eficacitatea sa limitată (NNT = 10-16 pentru dozele clinice uzuale) care se poate datora parțial dozelor prea mici, dar și la incidența redusă a efectelor secundare în cazul folosirii acestor doze.

Alte substanțe cu eficiență limitată

Scopolamina

În aplicare transdermică scopolamina are efecte antiemetice relativ puține (NNT=6). Patch-urile se vor aplica în seara dinaintea operației sau cu

2-4 h anterior terminării operației (34). Incidența efectelor secundare este redusă, iar acestea sunt în general minore: uscăciunea mucoaselor, tulburări de vedere și amețeli. Scopolamina patch se va putea folosi și pe durata aplicării pacient controlat analgesia, tot cu scopul reducerii PONV (35).

Diverse substanțe

Proclorperazina (2,5-5 mg i.v.) (36), prometazina (12,5-25 mg i.v.) (37), efedrina (0,5 mg/kg i.m.) (38) și dimenhidrinatul (1mg/kg i.v.) (39) au mai fost administrate cu scop antiemetic, eficiența lor fiind raportată ocazional în unele studii, fără ca evidențele să susțină administrarea lor de rutină.

3. Strategii de reducere a riscului PONV ce decurg din identificarea factorilor de risc

Strategiile de reducere a riscului PONV decurg din enumerarea factorilor de risc anestezico-chirurgicali, așa cum rezultă din evidențe (Tabelul1). Este de la sine înțeles că nu se vor putea influența factorii ce țin de pacient,ci doar cei anestezico-chirurgicali.

Care sunt strategiile/intervențiile menite să reducă PONV la pacienții cu risc crescut de a prezenta acest fenomen în perioada postoperatorie?

- A. Se va evita anestezia generală în favoarea anesteziei regionale la pacienții cu risc pentru PONV atunci când ambele variante sunt posibile atât la adulți cât și la copii **1A** (1,17,40).
- B. La pacienții cu risc crescut pentru PONV se va opta pentru TIVA **1A,B** (1,13,41,42,43,44). Aceasta presupune automat evitarea anestezicelor volatile **1A** (15,45)
- C. Se va evita folosirea protoxidului de azot **1A** (1,3,15,16,41)
- D. Referitor la folosirea neostigminei, păreri sunt împărțite. Există păreri conform cărora doza de neostigmină nu trebuie să depășească 2,5 mg (46) și opinii conform cărora administrarea neostigminei nu influențează incidența PONV (47). Opinia grupului de lucru este că vom lua în considerare cu grad de evidență **1A** referința 47.
- E. Reducerea pe cât posibil a dozelor de opioide intra și postoperatorii. **1A** Aceasta presupune adoptarea unor strategii de abordare multimodală a durerii care să includă administrarea intra și postoperatorie a NSAID, a paracetamolului, a ketaminei în doză unică și a tehnicilor de analgezie regională sau locală (infiltrarea plăgii, blocaje de nervi periferici etc) (2,14,15,18,48,50 51,52).
- F. Hidratarea adecvată a pacientului **2B** (trial multimodal), **D** (43,53)
- G. Folosirea oxigenului suplimentar pentru reducerea PONV nu mai este susținută de evidențe (54) și nu este recomandată de grupul de lucru.

4. Profilaxia PONV. Recomandări privind dozele optime și timing-ul profilaxiei antiemetice

Profilaxia PONV se face în primul rând la pacienții cu risc mediu/mare de a dezvolta acest fenomen în perioada perioperatorie. Această regulă a fost impusă în primul rând de rațiuni economice, având în vedere costul crescut al celor mai importante substanțe folosite în profilaxia PONV (ondansetron, dexametazonă). Odată cu apariția genericelor este însă posibil ca această profilaxie să se aplice tuturor pacienților, cu atât mai mult cu cât în prezent scorurile de risc cuantificabile nu includ decât factorii care țin de pacient și nu și ceilalți factori care pot influența incidența PONV, ca de exemplu tipul și durata intervenției chirurgicale.

Profilaxia PONV se va face cu una sau mai multe substanțe din portofoliul descris anterior al căror regim de administrare și timing al administrării în raport de timpul intervenției chirurgicale sunt redate în Tabelul 4.

Tabelul 4. Dozele antiemetice și timpul adecvat administrării lor la adult în PONV(1)

Substanța	Doza	Momentul administrării
Dexametazona	4-5mg iv (21, 22)	La inducție (55)
Droperidol	0.625-1.25mg iv (27,28)	Sfârșitul intervenției chirurgicale (27,28)
Haloperidol	0.5-2mg iv/im (56)	
Prochlorperazina	5-10mg iv/im (36)	Sfârșitul intervenției chirurgicale (36)
Ondansetron	4mg iv (25,27,28)	Sfârșitul intervenției chirurgicale (25)
Tropisetron	2 mg i.v. (57)	Sfârșitul intervenției chirurgicale
Granisetron	0,35-1,5 mg i.v. (58,59)	Sfârșitul intervenției chirurgicale (58,59)
Scopolamina	Patch (34)	Seara dinainte /4h înainte de sf. operației (60)
Efedrina	0.5mg im (38)	Sfârșitul intervenției chirurgicale (38)

La pacienții cu risc crescut pentru PONV se vor administra întotdeauna combinații de 2 sau chiar 3 antiemetice (Tabel 5) la care se adaugă ≥ 2 intervenții care să reducă riscul PONV.

Combinarea a ≥ 2 antiemetice (dexametazona, anti 5-HT₃, droperidol) se bazează pe faptul că deși folosite separat, acestea reduc fiecare incidența PONV cu 25% (3), iar asocierea acestora are efect sinergic superior fiecărei substanțe considerate separat, ceea ce reduce și mai mult incidența emezei postoperatorii (1,3,21,61). Mai trebuie reținut că studiile au demonstrat că în combinații cu alte substanțe, metoclopramidul nu are o eficiență crescută comparativ cu cea a metoclopramidului considerat separat (62,63,64).

Ca și în cazul durerii postoperatorii și în cazul PONV vorbim de abordare multimodală care vizează atât profilaxia cu antiemetice, dar și strategiile de reducere a incidenței acestui fenomen.

Tabel 5. Terapia farmacologică combinată la adult și la copil

Adult	Droperidol + Dexametazonă Ondansetron + Dexametazonă Ondansetron + Droperidol Droperidol + Dexametazonă+Ondansetron
Copil	Ondansetron 0.05mg/kg + Dexametazonă 0.015mg/kg Ondansetron 0.1mg/kg + Droperidol 0.015mg/kg Tropisetron 0,1 mg/kg + Dexametazonă 0,5 mg/kg

Profilaxia și tratamentul PONV la copil

Copiii prezintă vărsături postoperatorii (POV) a căror incidență este raportată a fi de 2 ori mai mare față de adulți. Raportarea grețurilor este dificil de evaluat la copiii care nu vorbesc, astfel încât studiile în domeniu iau în considerare în special incidența vărsăturilor.

Această incidență crescută justifică administrarea profilaxiei POV cu atât mai mult față de adulți. Ca și în cazul adulților și în cazul copiilor cu risc crescut pentru POV (Tabelul 3) este recomandată administrarea a 2 sau trei antiemetice (Tabelul 5) în cadrul profilaxiei, având în vedere efectul clinic superior al asocierilor față de administrarea unei singure substanțe (1). Dozele de substanțe antiemetice recomandate la copii sunt redate în Tabelul 6.

Tabel.5. Dozele medicamentelor antiemetice în profilaxia vărsăturilor postoperatorii (POV) la copil

Substanța	Doza
Dexametazona	150 μg/kg până la 5mg (21,67,68)
Droperidol	10-15μg/kg până la 1.25mg (69)
Ondansetron	50-100μg/kg până la 4mg (65,66)

Recomandările administrării profilaxiei POV la copii sunt următoarele:

1. Substanța de primă alegere este ondansetronul, singurul antagonist 5-HT₃ acceptat inclusiv pentru copiii sub 1 an (65,66). Această recomandare se datorează eficacității crescute a acestei clase în special asupra vărsăturilor, fapt care constituie încă un argument. **1B.**

Pentru celelalte substanțe din această clasă nu există suficiente date pentru a recomanda administrarea lor în siguranță la copii (dolasetronul pentru care există câteva studii nu este disponibil în România). Menționăm însă că există studii care raportează administrarea de grani- și respectiv tropisetron la copii.

2. Dexametazona este următoarea opțiune de profilaxie și tratament (21,7,68) **1B**
3. Droperidolul se va administra numai în cazul în care celelalte opțiuni de tratament nu au dat rezultate -opțiune de rezervă- datorită riscului efectelor secundare. Doza de administrare de prudență este de 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ **2B** (1,69)
4. Alte variante de rezervă cu eficiență limitată sunt metoclopramidul și perfenazina. Ca și în cazul adulților, administrarea metoclopramidului în combinații de antiemetice nu a crescut eficiența acestuia față de administrarea ca unică substanță.

5. Posibilitățile de tratament al PONV declanșate cu sau fără administrarea profilaxiei

Atunci când apar PONV cu sau fără administrarea profilaxiei, regulile administrării sunt următoarele:

A. Dacă s-a aplicat profilaxia, atunci se vor folosi, de preferință, substanțe dintr-o clasă diferită de cea din care fac parte antiemeticele folosite profilactic. Dexametazona și scopolamina nu se mai repetă. Celelalte antiemetice se vor putea readministra la un interval de cel puțin 6h de la prima administrare.

Dacă nu s-a administrat profilaxia atunci antagoniștii 5-HT₃ sunt clasa cu efect demonstrat asupra PONV declanșate. **1A** (1,70,71)

- nu sunt suficiente date clinice care să susțină care este doza cea mai eficientă în aceste situații. În aceste condiții se recomandă cea mai mică doză eficientă demonstrată
- în această situație efectul clinic al antagoniștilor 5-HT₃ este mai puternic asupra vășăturilor și mai puțin eficient asupra grețurilor
- incidența efectelor secundare (cefalee, amețeli, sedare) este însă proporțională cu doza

B. Dozele de antiemetice folosite terapeutic sunt, în general, mai mici decât cele folosite profilactic: ondansetron 1.0 mg; granisetron 0.1 mg; tropisetron 0.5 mg (1,15,70) **1A**

Tratament alternativ: dexametazonă, 2-4 mg i.v. **2C, D**; droperidol, 0.625 mg i.v. (70,71,72) **1B**

Propofolul poate fi utilizat în camera de trezire în doze de 20 mg i.v. dar efectul său este de scurtă durată și inconstant raportat - 3D (73).

Alte alternative cu efect inconstant: prometazina, proclorperazina, haloperidolul, metoclopramid.

Există de altfel mult mai puține studii care abordează PONV deja declanșate și posibilitățile de tratament ale acestora în raport cu numărul studiilor axate asupra profilaxiei PONV.

Tratamentul PDNV declanșate la domiciliu (PDNV = post discharge nausea and vomiting)

Această problemă de tratament apare în special în cazul pacienților operați în regim de chirurgie de o zi. Tratamentul PDNV pune probleme pentru că pacientul este la domiciliu, cu/fără abord venos, cu/fără explicații și informații corespunzătoare referitor la ceea ce se întâmplă. PDNV pot fi responsabile de declanșarea durerilor la domiciliu sau chiar de reinternarea pacientului atunci când acestea sunt rezistente la tratament și persistă. În plus, o serie dintre substanțele administrate ca profilaxie își vor înceta acțiunea până în momentul externării pacientului.

În aceste situații, studiile concentrate pe această problemă recomandă administrarea profilaxiei cu ondansetron asociat sau nu cu dexametazonă în dozele recomandate mai sus ca fiind cea mai eficientă profilaxie a PDNV 1A (74). Această profilaxie se administrează de regulă în spital și își va menține eficiența și la domiciliu, în special atunci când administrarea acesteia se sincronizează perfect cu externarea pacientului.

Pacienții vor fi informați asupra posibilității apariției acestui fenomen și vor avea asigurată la domiciliu medicația necesară sau posibilitatea administrării la domiciliu, dacă se apreciază riscul crescut de apariție a PDNV(75).

6. Evaluarea raportului cost/eficiență al diverselor strategii de management al PONV ținând cont de costurile din România

Este dificil de formulat o concluzie privind raportul cost/eficiență al profilaxiei și/sau tratamentului PONV în România deoarece, cu mici excepții (8,10), lipsesc studiile românești pe această temă a raportului cost/eficiență. Cele mai multe studii publicate în literatura românească vizează incidența fenomenului și modalitățile de reducere a acesteia.

Pe de altă parte nu sunt încă deplin cuantificate costurile prelungirii externării în cazul chirurgiei de o zi și nu există suficiente studii privind satisfacția pacienților și locul pe care PONV îl ocupă printre motivele de insatisfacție perioperatorie. Nu sunt pe deplin cuantificate nici costurile manoperelor

medicale ale asistentelor și nici încărcarea cu manoperă/asistent medical. Nu trebuie pierdut din vedere că declanșarea PONV la un pacient presupune durere și insatisfacție pentru pacient, risc de complicații de cele mai multe ori minore, încărcare cu manopere medicale pentru personal și creșterea costurilor pentru tratamentul PONV deja declanșate.

În contextul actual al literaturii și al costurilor exact calculate, apreciem că profilaxia cu dexametazonă este cea cu raportul optim cost/eficiență având în vedere costul prezent de 5 RON/fiolă 8 mg și eficiența profilaxiei. Asocierea dexametazonă-ondansetron va fi rezervată cazurilor cu risc foarte mare pentru PONV, costul unei fiole de ondansetron generic fiind de aproximativ 7 RON/fiolă 8 mg.

Apreciem în final că pentru o mai bună evaluare a raportului cost/beneficiu sunt necesare studii adaptate la populația și costurile din România precum și studii de evaluare a satisfacției pacienților. Aceste rezultate vor putea fi încadrate în recomandările actualizate viitoare.

7. Posibilități viitoare de influențare a PONV

Administrarea de glucoză

Raportări recente (2009) arată că administrarea precoce a glucozei, încă din camera de trezire reduce semnificativ incidența PONV (76). De altfel și în cazul protocoalelor fast-track administrarea de lichide dulci în dimineața intervenției este inclusă între recomandări și pare să reducă semnificativ stresul peroperator ca și răspunsul inflamator, cel puțin parțial responsabil de declanșarea PONV. Confirmarea în studii viitoare a acestei observații ar putea conduce la includerea acestei posibilități terapeutice în recomandările viitoare.

Acupunctura

Este deja inclusă în unele recomandări (1), însă având în vedere accesibilitatea redusă la această metodă în România, ne determină s-o includem în contextul posibilităților de viitor de influențare a PONV, deși conform gradelor noastre de evidență se încadrează la recomandare de grad 1A (77). Se pare că stimularea acupunctului P6 determină reducerea incidenței PONV de manieră comparabilă cu antiemeticele. Aceasta a dus la încercarea unor companii de a perfectă dispozitive de stimulare automată a P6 care să fie utilizate în viitor pentru acest scop.

Antagoniștii NK,

Antagoniștii receptorilor neurokinină-1 acționează asupra stimulilor emetogeni centrali și periferici blocând acțiunea acestora. Dintre antagoniștii NK1, Aprepitant-ul este cel care s-a dovedit mai eficient în profilaxia vărsă-

turilor decât ondansetronul și cu aceeași eficiență ca a acestuia în combaterea grețurilor și a PONV deja declanșate (78). Rămâne ca studii ulterioare să confirme în continuare aceste efecte, ceea ce va duce la includerea antago- niștilor NK₁ în recomandările viitoare.

BIBLIOGRAFIE

1. Gan JT, Meyer AT, Apfel CC et al. Society for Ambulatory Anesthesia Guidelines for the Management of Perioperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2007;105(6):1615-1628.
2. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N.A simplified risk for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1999;91:693-700.
3. Apfel CC, Kortila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, Zernak C, Danner K, Jokela R, Pocock SJ, Trenkler S, Kredel M, Biedler A, Sessler DI, Roewer N, for the IMPACT Investigators: A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004; 350:2441-51.
4. Tramer MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic intervention and methodological issues. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:4-13.
5. Chung F, Mezei F. Factors contributing to a prolonged stay after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 1999; 89:1352-9.
6. Mahadevia PJ, Coop AJ, Baran RW, Kunaprayoon D, Gan TJ. Which surgical patients should receive post-operative nausea and vomiting (PONV) prophylaxis with 5-HT₃ receptor antagonists? A cost-effectiveness and decision analysis. *Anesthesiology* 2004; 101:A 48.
7. Gan TJ, Sloan F, Dear G de L, El-Moalem HE, Lubrasky DA. How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg* 2001; 92:392-400.
8. Ionescu D, Vlad L, Iancu C, Margarit S, Alexe A, Deac D, Răduț A, Tudorică G, Necula A, Pop T. TIVA-TCI vs. anestezia inhalatorie pentru colecistectomia laparoscopică. Incidența sindromului emetic postoperator și satisfacția pacienților. *Chirurgia* 2009; 104 (2):167-172.
9. Ionescu D, Bădescu C, Acalovschi I. Nicotine patch for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a prospective randomized trial. *Clin Drug Investig* 2007; 27(8): 559-564.
10. Ionescu D, Mitre C, Leuke L, Bertianu C, Paskarenko G, Puia C, Bertianu M. Procedures for preventing postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: dexamethasone and ondansetron. *Anesteziol Reanimatol* 2007; 2:50-52.
11. Ionescu D, Bădescu C, Maican D, Acalovschi I. Does smoking have an influence on postoperative nausea and vomiting? *Southern African Journal of Anaesthesia Analgesia (SAJAA)* 2007;13(4): 29-35.
12. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA. The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1994;78:7-16.
13. Choi DH, Ko JS, Ahn HJ. A Korean predictive model for postoperative nausea and vomiting. *J Korean Med Sci* 2005; 20:811-5.
14. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ, Roos A, Roewer N. Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2002;88:234-240.
15. Tramèr M, Moore A, McQuay H. Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for post-operative nausea and vomiting: propofol anaesthesia vs. omitting nitrous oxide vs. total i.v. anaesthesia with propofol. *Br J Anaesth* 1997; 78:256-9.
16. Tramèr M, Moore A, McQuay H. Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 1996; 76:186-93.
17. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology* 1999; 91:109-18.
18. Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, Moffatt CH, Slattery PJ, McClure AF. Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner. *Anesth Analg* 2005; 101:1343-8.
19. Stadler M, Bardiau F, Seidel L, Albert A, Boogaerts JG. Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2003; 98:46-52.
20. Eberhart LH, Geldner G, Kranke P, Morin AM, Schuffelen 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.
21. 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.
 22. Wang JJ, Ho ST, Lee SC, Liu YC, Ho CM. The use of dexamethasone for preventing postoperative nausea and vomiting in females undergoing thyroidectomy: a dose-ranging study. *Anesth Analg* 2000; 91:1404–7.
 23. Leslie JB, Gan TJ. Meta-Analysis of the Safety of 5-HT₃ Antagonists with dexamethasone or droperidol for prevention of PONV. *Ann Pharmacother* 2006; 40(5):856–872.
 24. Madan R, Bhatia A, Chakithandy S, et al. Prophylactic dexamethasone for postoperative nausea and vomiting in pediatric strabismus surgery: a dose ranging and safety evaluation study. *Anesth. Analg* 2005; 100(6):1622–1626.
 25. Tramèr MR, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. 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; 87:1277–89.
 26. Habib AS, Gan TJ. PRO: The Food and Drug Administration Black Box warning on droperidol is not justified. *Anesth Analg* 2008; 106(5):1414–1417.
 27. Fortney JT, Gan JT, Graczyk S, et al. A comparison of the efficacy, safety, and patient satisfaction of ondansetron versus droperidol as antiemetics for elective outpatient surgical procedures. S3A-409 and S3A-410 Study Groups. *Anesth Analg* 1998; 86:731–8.
 28. Domino KB, Anderson EA, Polissar NL, Posner KL. Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol, and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1999; 88:1370–9.
 29. White PF, Song MD, Abrao J, Klein KW, Navarette B. Effect of low-dose droperidol on the QT interval during and after general anesthesia. *Anesthesiology* 2005; 102:1101–5.
 30. Buttner M, Walder B, von Elm E, Tramer MR. Is low-dose haloperidol a useful antiemetic? a meta-analysis of published and unpublished randomized trials. *Anesthesiology* 2004; 101:1454–63.
 31. Smith JC, Wright EL. Haloperidol: an alternative butyrophenone for nausea and vomiting prophylaxis in anesthesia. *AANA J* 2005; 73:273–5.
 32. Henzi J, Walder B, Tramèr MR. Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled studies. *Br J Anaesth* 1999; 83:761–71.
 33. Saller R, Hellenbrecht D, Hellstern A, Hess H. Improved benefit/ risk ratio of higher-dose metoclopramide therapy during cisplatin-induced emesis. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 29:311–12.
 34. Kranke P, Morin AM, Roewer N, Wulf H, Eberhart LH. The efficacy and safety of transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2002; 95:133–43.
 35. Semple P, Madej TH, Wheatley RG, Jackson IJ, Stevens J. Transdermal hyoscine with patient-controlled analgesia. *Anesthesia* 1992; 47:399–401.
 36. Chen JJ, Frame DG, White TJ. Efficacy of ondansetron and prochlorperazine for the prevention of postoperative nausea and vomiting after total hip replacement or total knee replacement procedures: a randomized, double-blind, comparative trial. *Arch Intern Med* 1998; 158:2124–8.
 37. Khalil S, Philbrook L, Rabb M, Wells L, Aves T, Villanueva G, Amhan M, Chuang AZ, Lemak NA. Ondansetron/promethazine combination or promethazine alone reduces nausea and vomiting after middle ear surgery. *J Clin Anesth* 1999; 11:596–600.
 38. Hagemann E, Halvorsen A, Holgersen O, Tviet T, Raeder JC. Intramuscular ephedrine reduces emesis during the first three hours after abdominal hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:107–11.
 39. Kranke P, Morin AM, Roewer N, Eberhart LH. Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:238–44.
 40. Khalil SN, Farag A, Hanna E, Govindaraj R, Chuang AZ. Regional analgesia combined with avoidance of narcotics may reduce the incidence of postoperative vomiting in children. *Middle East J Anesthesiol* 2005; 18:123–32.
 41. Tramèr M, Moore A, McQuay H. Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. *Br J Anaesth* 1997; 78:247–55.
 42. Gan TJ, Glass PSA, Howell ST, Canada AT, Grant AP, Ginsberg B. Determination of plasma concentrations of propofol associated with 50% reduction in postoperative nausea. *Anesthesiology* 1997; 87:779–84.
 43. Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR III. Multimodal antiemetic management prevents early postoperative vomiting after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg* 2000; 91: 1408–14.
 44. Eberhart LH, Mauch M, Morin AM, et al. Impact of a multimodal anti-emetic prophylaxis on patient satisfaction in high-risk patients for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2002; 57: 1022–7.

45. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 2002; 88:659–68.
46. Tramèr MR, Fuchs-Buder T. Omitting antagonism of neuromuscular blockade: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. *Br J Anaesth* 1999; 82:379–86.
47. Cheng CR, Sessler D, Apfel CC. Does neostigmine administration produce a clinically important increase in postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg* 2005; 101:1349–55.
48. Moiniche S, Romsing J, Dahl JB, Tramèr MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy—a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003; 96:68–77.
50. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 103:1296–304.
51. Gan TJ, Joshi GP, Zhao SZ, Hanna DB, Cheung RY, Chen C. Presurgical intravenous parecoxib sodium and follow-up oral valdecoxib for pain management after laparoscopic cholecystectomy surgery reduces opioid requirements and opioid-related adverse effects. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2004; 48:1194–207.
52. Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain—a quantitative systematic review of randomized trials. *Pain* 2005; 113:61–70.
53. Yogendran S, Asokumar B, Cheng DC, Chung F. A prospective randomized double-blinded study of the effect of intravenous fluid therapy on adverse outcomes on outpatient surgery. *Anesth Analg* 1995; 80:682–6.
54. Orhan-Sungur M, Kranke P, Sessler D, Apfel CC. Does supplemental oxygen reduce postoperative nausea and vomiting? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2008; 106:1733–1738.
55. Wang JJ, Ho ST, Tzeng JJ, Tang CS. The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2000; 91:136–9.
56. Buttner M, Walder B, von Elm E, Tramèr MR. Is low-dose haloperidol a useful antiemetic? a meta-analysis of published and unpublished randomized trials. *Anesthesiology* 2004; 101:1454–63.
57. Kranke P, Eberhart LH, Apfel CC, Broscheit J, Geldner G, Roewer N. Tropisetron for prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anaesthesist*. 2002 ;51(10):805–14.
58. D'Angelo R, Philip B, Gan TJ, Kovac A, Hantler C, Doblar D, Melson T, Minkowitz H, Dalby P, Coop A. A randomized, double-blind, close-ranging, pilot study of intravenous granisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22:774–9.
59. Cieslak GD, Watcha MF, Phillips MB, Pennant JH. The dose–response relation and cost-effectiveness of granisetron for the prophylaxis of pediatric postoperative emesis. *Anesthesiology* 1996; 85:1076–85.
60. Sah N, Ramesh V, Kaul B, Dalby P, Shestak K, Vallejo M. Transdermal scopolamine patch in addition to ondansetron for postoperative nausea and vomiting prophylaxis in patients undergoing ambulatory cosmetic surgery. *J Clin Anesth* 2009; 21: 249–252.
61. Habib AS, El-Moalem HE, Gan TJ. The efficacy of the 5-HT₃ receptor antagonists combined with droperidol for PONV prophylaxis is similar to their combination with dexamethasone. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth* 2004; 51:311–9.
62. Habib AS, Gan TJ. Combination therapy for postoperative nausea and vomiting—a more effective prophylaxis? *Ambul Surg* 2001;9:59–71.
63. Eberhart LH, Seeling W, Ulrich B, Morin AM, Georgieff M. Dimenhydrinate and metoclopramide alone or in combination for prophylaxis of PONV. *Can J Anaesth* 2000; 47:780–5.
64. Maddali MM, Mathew J, Fahr J, Zarrour AW. Postoperative nausea and vomiting in diagnostic gynaecological laparoscopic procedures: comparison of the efficacy of the combination of dexamethasone and metoclopramide with that of dexamethasone and ondansetron. *J Postgrad Med* 2003; 49:302–6.
65. Tramèr M, Moore RA, Reynolds DJM, McQuay HJ. A quantitative systemic review of ondansetron in treatment of established postoperative nausea and vomiting. *BMJ* 1997; 314:1088–92.
66. Khalil SN, Roth AG, Cohen IT, et al. A double-blind comparison of intravenous ondansetron and placebo for preventing postoperative emesis in 1- to 24-month-old pediatric patients after surgery under general anesthesia. *Anesth Analg* 2005; 101:356–61.
67. Mathew PJ, Madan R, Subramaniam R, Bhatia A, Mala CG, Soodan A, Kaul HL. Efficacy of low-dose dexamethasone for preventing postoperative nausea and vomiting following strabismus repair in children. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32:372–6
68. Madan R, Bhatia A, Chakithandy S, Subramaniam R, Rammohan G, Deshpande S, Singh M, Kaul HL. Prophylactic dexamethasone for postoperative nausea and vomiting in pediatric strabismus surgery: a

- dose ranging and safety evaluation study. *Anesth Analg* 2005; 100:1622–6.
69. Henzi I, Sonderegger J, Tramèr MR. Efficacy, dose response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 2000; 47:537–51.
 70. Kazemi-Kjellberg F, Henzi I, Tramèr MR. Treatment of established postoperative nausea and vomiting: a quantitative systemic review. *BMC Anesthesiol* 2001;1:2. Available at <http://www.biomedcentral.com/1471-2253/1/2>.
 71. Habib AS, Gan TJ. The effectiveness of rescue antiemetics after failure of prophylaxis with ondansetron or droperidol: a preliminary report. *J Clin Anesth* 2005; 17:62–5.
 72. Kovac A. Meta-Analysis of the use of rescue antiemetics following PONV prophylactic failure with 5-HT₃ antagonist/dexamethasone versus single-agent therapies. *Annals Pharmacother* 2006; 40(5):873–887.
 73. Unlugenc H, Guler T, Gunes Y, Isik G. Comparative study of the antiemetic efficacy of ondansetron, propofol and midazolam in the early postoperative period. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21:60–5.
 74. Warltier D, Gupta A, Wu C, Elkassabany N, Krug C, Parker S, Fleisher L. Does the routine use of antiemetics affect the incidence of postdischarge nausea and vomiting following ambulatory surgery? A systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2003; 99:488–495.
 75. Mc Cracken G, Houston P, Lefebvre G. Guideline for the management of postoperative nausea and vomiting. *JOGC SOGC Clinical Practice Guideline* 2008; 209:600–607.
 76. Dabu-Bondoc S, Vadivelu N, Shimono C, Kosarussavadi B, Feinleib J. Postoperative administration of dextrose decreases postoperative nausea and vomiting. *Proceedings of the 2009 Annual Meeting of the American Society Anesthesiologists*.A494.
 77. Lee A, Fan LTY. Stimulation of the wrist acupuncture point P6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD003281.
 78. Gan TJ, Apfel C, Kovac A, et al. Aprepitant-PONV Study Group. A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist, aprepitant versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2007; 104:1082–9.