

METANÁLISE SOBRE O USO DE GLICOCORTICÓIDE PRÉ-OPERATÓRIO PARA REDUÇÃO DO RISCO DE COMPLICAÇÕES APÓS ESOFAGECTOMIA POR CARCINOMA DO ESÔFAGO

ANTÔNIO MARCOS RAIMONDI

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e no Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo

RESUMO

OBJETIVO. Verificar os efeitos da administração pré-operatória de glicocorticóides nos pacientes submetidos a esofagectomia por carcinoma de esôfago, em relação às complicações pós-operatórias.

MÉTODOS. As fontes utilizadas foram Medline, Embase, Scielo, base de dados de ensaios clínicos controlados da colaboração Cochrane e busca manual de referências. O término da pesquisa ocorreu em dezembro de 2005. Estudos randomizados de pacientes com carcinoma esofágico que compararam glicocorticóide com placebo administrados antes das esofagectomias. Os dados foram coletados pelos mesmos revisores e a qualidade dos estudos foi avaliada usando-se o escore de Jadad. A metanálise foi realizada utilizando-se a *odds ratio* (intervalos de confiança – IC – de 95%) entre tratamento e placebo.

RESULTADOS. Quatro ensaios envolvendo 169 pacientes foram localizados. Não ocorreram diferenças na mortalidade pós-operatória e nas incidências de deiscência de anastomose e insuficiências renal e hepática entre glicocorticóide e placebo. Houve decréscimo na incidência de complicações respiratórias pós-operatórias (95% IC= 0,09-0,46), sepse (95% IC=0,10-0,81) e no total de complicações pós-operatórias (95% IC=0,06-0,23) no grupo tratado com glicocorticóide.

CONCLUSÃO. A administração pré-operatória de glicocorticóide foi associada com um decréscimo nas complicações pós-operatórias.

UNITERMOS: Literatura de revisão. Metanálise. Metilprednisolona. Falência de múltiplos órgãos. Esofagectomia.

Correspondência:

R. Dom Alberto
Gonçalves, 1171
Bairro Vila Tamandaré
Ribeirão Preto/SP
Cep: 14085-100
Tel: (16) 3969-6199
raimond11@terra.com.br

INTRODUÇÃO

A esofagectomia é uma das operações mais invasivas do trato gastrointestinal e apresenta elevada morbidade em razão das complicações pós-operatórias¹⁻⁷. Estas complicações estão relacionadas com a intensa resposta inflamatória sistêmica provocada pela invasão simultânea das estruturas do abdome, mediastino e região cervical durante o ato operatório em doentes previamente debilitados por afecções esofágicas benignas e malignas⁴. Particularmente, a insuficiência respiratória pode ser fatal e a hipoxemia pós-operatória é a causa mais importante de deiscência da anastomose²⁻³.

Os glicocorticóides podem ser efetivos na redução da resposta inflamatória secundária à sepse e outros estados relacionados ao estresse orgânico^{1-3,8-13}. Deste modo, a administração de glicocorticóides foi proposta para reduzir a morbidade após operações, porém não é largamente usada na ressecção do esôfago por não haver ainda conhecimentos suficientes sobre sua eficácia e segurança.

Os corticosteróides primariamente inibem fatores de transcrição como o fator kB nuclear e AP-1^{3,8,9}. Uma vez que a produção do RNA mensageiro se inicie, os corticosteróides seriam ineficazes. Deste modo, a modificação da resposta inflamatória num estágio inicial parece ser importante porque a resposta antiinflamatória

compensatória deve ocorrer numa rápida sucessão após a resposta inflamatória. A ação antiinflamatória da metilprednisolona é cinco vezes mais intensa que a do cortisol, enquanto a ação no metabolismo eletrolítico é menos da metade^{12,29,30}. Estudos prévios em humanos e ratos demonstraram que a metilprednisolona parece ter concentrações maiores no pulmão que a prednisolona³¹. Ainda, a meia-vida da metilprednisolona no sangue é de 2,8 horas. A metilprednisolona pode suprimir significativamente a transformação blastóide dos linfócitos, a produção de imunoglobulinas e a atividade das células "natural killers". Também é provável que após a esofagectomia aconteça uma resposta neuro-hormonal análoga ao choque séptico, na qual vários pacientes transitoriamente apresentam insuficiência adrenal relativa³².

Quando há poucos ensaios clínicos sobre um tratamento, a metanálise é o melhor instrumento para verificar a magnitude de seus efeitos e se os resultados da intervenção não são devidos ao acaso¹⁴⁻²⁶.

Pelo exposto acima, o objetivo deste estudo foi verificar os efeitos do uso pré-operatório de glicocorticóides nos pacientes submetidos a esofagectomia por carcinoma de esôfago. Os desfechos selecionados neste estudo foram relacionados com a resposta inflamatória sistêmica e complicações pós-operatórias:

sepsse, complicações respiratórias, deiscência da ferida operatória, insuficiência hepática, insuficiência renal e mortalidade.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática incluiu estudos randomizados de pacientes com carcinoma de esôfago potencialmente ressecáveis de qualquer tipo histológico, que compararam a administração pré-operatória de glicocorticóide com placebo. Os estudos foram identificados por meio da pesquisa nas seguintes bases de dados: registro de ensaios controlados da colaboração Cochrane, Medline (1996-2005), Scielo (1993-2005), Embase e biblioteca Cochrane. Adicionalmente, a pesquisa manual de artigos relevantes e de comunicações pessoais, contato com fabricantes e pesquisadores foram realizados.

Os dados foram extraídos pelo revisor e a qualidade dos ensaios clínicos foi avaliada utilizando o escore de Jadad²⁴. A inclusão de cada estudo dependeu da existência da randomização. Não houve restrição quanto ao idioma de publicação dos estudos. O critério mais importante para a classificação foi o sigilo de alocação, que necessariamente teve de ser mantido até o tempo da administração de corticóide. O *software* da colaboração Cochrane – Review Manager, versão 4.2.3 para Windows, Oxford, Reino Unido – foi empregado para metanálise dos dados²⁷. Foram analisados os seguintes desfechos no período pós-operatório (até 30 dias após a operação): sepsse, complicações respiratórias, deiscência da ferida operatória, insuficiência hepática, insuficiência renal e mortalidade.

Odds ratio (OR) com 95% de confiança foi utilizado para verificar a significância das diferenças entre os grupos tratamento e

placebo. Optou-se pelo emprego de *odds ratio* em vez do risco relativo para o cálculo das diferenças pelo seguinte:

1. Originalmente, *odds ratio* e risco relativo eram utilizados respectivamente na análise de estudos de caso-controle e aleatórios. Não obstante, quando a incidência dos eventos é pequena nos grupos estudados, não há diferença significativa entre *odds ratio* e risco relativo^{15,25}, mesmo se tratando de metanálise de estudos aleatórios. Assim, o padrão de apresentação dos resultados de metanálises da biblioteca Cochrane é o Peto *odds ratio* (um modelo de efeito fixo)²⁷.
2. O método de Peto foi utilizado para o cálculo da OR das variáveis qualitativas porque a presença eventual de valor nulo em um estudo não afeta o cálculo e, deste modo, nenhuma aproximação torna-se necessária¹⁵.

RESULTADOS

A Tabela 1 ilustra as características dos ensaios clínicos selecionados para metanálise: foram incluídos quatro estudos^{2,10-12}, com o total de 169 pacientes. Destes, 82 receberam metilprednisolona (grupo tratamento) e 87 receberam solução salina (grupo placebo) durante a indução anestésica. A incidência de complicações pós-operatórias foi de 21% no grupo tratamento e de 66% no grupo placebo. O grupo tratamento apresentou menor incidência no total de complicações (OR=0,12 e IC 95%=0,06-0,23), mesmo excluindo deste somatório as complicações respiratórias (OR=0,25 e IC 95%=0,11-0,54). Os pacientes que receberam metilprednisolona sofreram menor incidência de sepsse (Tabela 2) e complicações respiratórias pós-operatórias (Figura 1).

Autores	Escore de Jadad	Amostra N	Intervenção N	Placebo N
Sato et al., 2002 ⁽¹²⁾ *	5	66	33	33
Matsutani et al., 1998 ⁽¹¹⁾ *	3	33	14	19
Takeda et al., 1997 ⁽²⁾ †	3	30	15	15
Sayama et al., 1995 ⁽¹⁰⁾ ‡	3	40	20	20
Total		169	82	87

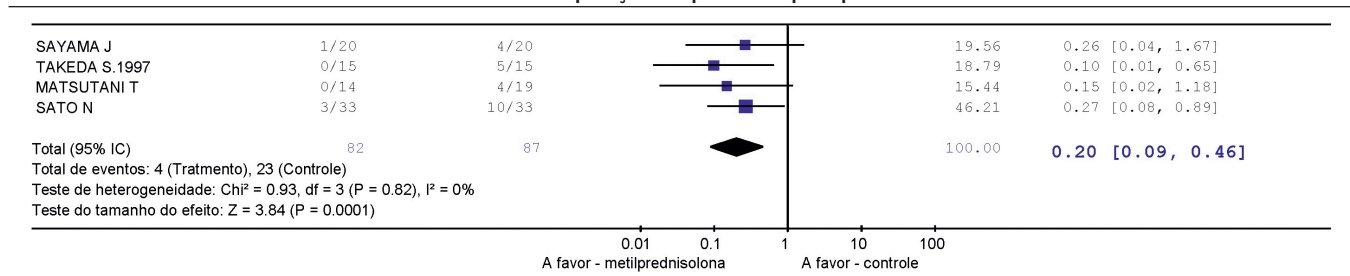
*Metilprednisolona 10mg/kg antes da indução anestésica

† Metilprednisolona 30mg/kg antes da indução anestésica

‡ Metilprednisolona 250 mg antes da indução anestésica

Complicações pós-operatórias	Ensaio clínicos N	Participantes N	Tamanho do efeito OR* (IC de 95%)
Sepsse	4	169	0,28(0,10–0,81)
Complicações respiratórias	4	169	0,20(0,09–0,46)
Deiscência da anastomose	3	136	0,23(0,05–1,11)
Insuficiência hepática	2	96	0,34(0,08–1,43)
Insuficiência renal	2	96	0,73(0,24–2,19)
Todas as complicações	4	169	0,12(0,06–0,23)

FIGURA 1 - Complicações respiratórias pós-operatórias.



Ocorreram dois óbitos no grupo placebo (67 pacientes). Não ocorreram óbitos no grupo tratamento (62 doentes). Não houve diferença de mortalidade entre os grupos tratamento e placebo, com OR=0,13 (IC 95%=0,01-2,12).

DISCUSSÃO

Nesta metanálise, o tratamento cirúrgico do câncer esofágico foi escolhido para averiguar o efeito dos corticosteróides porque apresenta alta frequência de complicações pós-operatórias⁶⁻⁸ e pela homogeneidade dos pacientes e dos locais onde foram realizados os ensaios clínicos. Foram incluídos quatro estudos^{2,10-12}, com o total de 169 pacientes (Tabela 1). Destes, 82 receberam metilprednisolona (grupo tratamento) e 87 receberam solução salina (grupo placebo) durante a indução anestésica. Foi possível verificar diferenças nos desfechos entre os grupos tratamento e placebo. Entretanto, no grupo tratamento, a variação nas doses de metilprednisolona não se correlacionou com a incidência e gravidade dos desfechos.

O grupo tratamento apresentou menor incidência no total de complicações, mesmo excluindo deste somatório as complicações respiratórias (Tabela 2). Os pacientes que receberam metilprednisolona sofreram menor incidência de sepse (Tabela 2) e complicações respiratórias pós-operatórias (Tabela 2, Figura 1). A ação da metilprednisolona, ao inibir a resposta inflamatória sistêmica e regional, principalmente pulmonar, contribuiu para a redução das complicações respiratórias, sepse e das complicações pós-operatórias como um todo.

Um fator que poderia explicar a redução da sepse pós-operatória é a escolha da metilprednisolona. Em relação a outros corticosteróides, esta apresenta algumas características que poderiam ser benéficas neste tipo de paciente: meia-vida de apenas 2,8 horas¹², concentrações maiores no pulmão que a prednisolona³¹ e ação antiinflamatória cinco vezes mais intensa que a do cortisol, enquanto a ação no metabolismo eletrolítico é menos da metade^{12,29,30}.

O uso do corticosteróide não aumentou a hepato ou nefrotoxicidade, e o processo de cicatrização no sítio cirúrgico não foi afetado. Portanto, estes dados sugerem que a metilprednisolona pode ser administrada com segurança para aliviar o estresse cirúrgico. O pequeno tamanho dos ensaios clínicos estudados pode não ter proporcionado poder estatístico suficiente para detectar a diferença de mortalidade entre os grupos placebo e tratamento.

Comparando-se os desfechos dos ensaios clínicos isoladamente com os da revisão sistemática, verificou-se que a metanálise aumentou o poder estatístico das comparações pela maior precisão da estimativa do efeito do tratamento. Há, entretanto, limitações em relação aos resultados do presente estudo. Fazem-se necessários estudos com um número maior de participantes para que seja possível a extrapolação segura dos achados para a prática clínica. Outro limite da generalização dos resultados encontrados é o tipo de doente estudado, portador de neoplasia do esôfago e submetido a ressecção do tumor, cuja debilitação no pré-operatório pode ser maior do que noutras situações de estresse cirúrgico. Questiona-

se também se a administração de glicocorticóides em dose elevada, ainda que única, poderia determinar efeitos deletérios a longo prazo sobre a evolução da neoplasia (redução da sobrevida, aumento das recidivas e metástases). Deste modo, nos aspectos em que a metanálise não foi conclusiva, será possível reduzir a incerteza quando novos ensaios forem acrescentados ao longo do tempo, com maior número de pacientes e tempo de acompanhamento pós-operatório prolongado (ao menos cinco ou mais anos).

CONCLUSÃO

1. Ocorreu redução significativa na incidência do total de complicações pós-operatórias, sepse e complicações respiratórias no grupo que recebeu metilprednisolona em relação ao grupo placebo.
2. Não ocorreu diferença significativa entre os grupos placebo e tratamento em relação a incidência pós-operatória de óbitos, insuficiência hepática, insuficiência renal e deiscência da ferida operatória.

Conflito de interesse: não há.

SUMMARY

USE OF PREOPERATIVE GLUCOCORTICOID TO REDUCE RISK OF COMPLICATIONS AFTER ESOPHAGECTOMY FOR CARCINOMA OF THE ESOPHAGUS: META-ANALYSIS

OBJECTIVE. Preoperative glucocorticoid administration has been proposed to reduce postoperative morbidity. This is not frequently done before esophageal resection because of insufficient knowledge on its effectiveness. The purpose was to assess the effects of preoperative glucocorticoid administration in adults undergoing esophageal resection for esophageal carcinoma.

METHODS. Studies were identified by searching the Cochrane Controlled Trials Register, Medline, Embase, Scielo and Cochrane Library, and by a manual search for relevant articles. In this systematic review, the last search for clinical trials was performed in December 2005. This review included randomized studies of patients with potentially resectable carcinomas of the esophagus that compared preoperative glucocorticoid administration with placebo. Data were collected by the reviewer, and quality of the trial was assessed using Jadad scoring. Odds ratio with 95% confidence intervals was used to assess the significance of the difference between treatment arms.

RESULTS. Four randomized trials involving 169 patients were found. There were no differences in postoperative mortality, anastomotic leakage, hepatic and renal failure between the glucocorticoid and placebo groups. There were fewer postoperative respiratory complications (95% CI= 0.09-0.46), sepsis (95% CI= 0.10-0.81), and total postoperative complications (95% CI=0.06-0.23) with preoperative glucocorticoid administration.

Conclusion. Prophylactic administration of glucocorticoids is associated with decreased postoperative complications. [Rev Assoc Med Bras 2007; 53(2): 158-61]

KEY WORDS: Review literature. Meta-analysis. Methylprednisolone. Multiple organ failure. Esophagectomy.

REFERÊNCIAS

- Holte K, Kehlet H. Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *J Am Coll Surg.* 2002;195(5):694-712.
- Takeda S, Ogawa R, Nakanishi K, Kim C, Miyashita M, Sasajima K, et al. The effect of preoperative high dose methylprednisolone in attenuating the metabolic response after oesophageal resection. *Eur J Surg.* 1997;163(7):511-7.
- Takeda S, Kim, C, Ikezaki H, Ikzaki H, Nakanishi K, Sakamoto A, et al. Preoperative administration of methylprednisolone attenuates cytokine-induced respiratory failure after esophageal resection. *J Nippon Med Sch.* 2003;70(1):16-20.
- Raimondi AM. Esofagite no coto esofágico em pacientes submetidos à esofagogastropastia para tratamento do megaesôfago avançado: avaliação clínica e endoscópica a longo prazo. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2001.
- Cecconello I, Rocha JRM, Raimondi AM, Oliveira MA, Gama-Rodrigues JJ. Reflux esophagitis and ectopic columnar epithelium in the esophageal stump after cervical gastropasty: a reappraisal based on 17 years follow-up [abstract]. *Gut.* 2001;49(Suppl 3)3028.
- McCulloch P, Ward J, Tekkis PP, ASCOT group of surgeons, British Oesophago-Gastric Cancer Group. Mortality and morbidity in gastrooesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study. *BMJ.* 2003;327(7425):1192-7.
- Rentz J, Bull D, Harpole D, Bailey S, Neumayer L, Pappas T, et al. Transthoracic versus transhiatal esophagectomy: a prospective study of 945 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(5):1114-20.
- Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, Stentz F. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome: evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(7):983-91.
- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003;348(8):727-34.
- Sayama J, Shineha R, Yokota K. The effectiveness of preoperative steroid therapy in preventing postoperative circulatory system complications in surgery of esophageal cancer. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* 1995;43(5):652-5.
- Matsutani T, Onda M, Sasajima K, Miyashita M. Glucocorticoid attenuates a decrease of antithrombin III following major surgery. *J Surg Res.* 1998;79(2):158-63.
- Sato N, Koeda K, Ikeda K, Kimura Y, Aoki K, Iwaya T, et al. Randomized study of the benefits of preoperative corticosteroid administration on the postoperative morbidity and cytokine response in patients undergoing surgery for esophageal cancer. *Ann Surg.* 2002;236(2):184-90.
- Kikuchi T, Kugimiya H. Clinical effects of steroid in the perioperative management of patients undergoing extensive esophagectomy. *Masui.* 2002;51(7):722-7.
- Wolf FM. Meta-analysis: quantitative methods for research synthesis. Sage university paper series on quantitative applications in the social sciences. Newbury Park: Sage; 1986.
- Leandro G. Meta-analysis in medical research: the handbook for the understanding and practice of meta-analysis. Malden: Blackwell; 2005.
- Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. *BMJ.* 1904;3(6):1243-6.
- Fisher RA. Statistical methods for research workers. London: Oliver and Boyd; 1932.
- Pearson K. On a method of determining whether a sample of size n supposed to have been drawn from a parent population having a known probability integral has probably been drawn at random. *Biometrika.* 1933;25(3):379-410.
- Glass G. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educ Res.* 1976;5:3-8.
- L'Abbé K, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med.* 1987;107(2):224-33.
- Chalmers TC. Problems induced by meta-analyses. *Stat Med.* 1991;10(9):971-80.
- Felson DT. Bias in meta-analytic research. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(8):885-92.
- Raimondi AM. Dicionário fundamental de bioestatística. São Paulo: A M Raimondi; 2003.
- 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):1-12.
- Clarke M, Oxman AD, editors. Cochrane reviewers' handbook 4.1.6. [updated January 2003]. In: The Cochrane Library. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 2003.
- Iversen GR. Bayesian statistical inference. Sage university paper series on quantitative applications in the social sciences. Newbury Park: Sage; 1984.
- Review Manager (RevMan) [Computer program] Version 4.2.2 for Windows. Oxford: The Cochrane Collaboration; 2004. (CD-ROM)
- Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2117-27.
- Stubbs SS. Corticosteroids and bioavailability. *Transplant Proc.* 1975;7(1):11-9.
- Fisher LE, Ludwig EA, Wald JA, Sloan RR, Middleton E Jr, Jusko WJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methylprednisolone when administered at 8 am versus 4 pm. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;51(6):677-88.
- Greos LS, Vichyanond P, Bloedow DC, Irvin CG, Larsen GL, Szeffer SJ, et al. Methylprednisolone achieves greater concentrations in the lung than prednisolone. A pharmacokinetic analysis. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(3 Pt 1):586-92.
- Rivers EP, McIntyre L, Morro DC, Rivers KK. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. *CMAJ.* 2005; 173(9):1054-65.

Artigo recebido: 10/07/06
Aceito para publicação: 8/12/06
