



## Ondansetrom em idade pediátrica: antiemético eficaz e seguro na gastroenterite aguda?

Camila Mota Neves<sup>1</sup>, Diana Carneiro<sup>2</sup>, Joana Barros<sup>3</sup>, João Pedro Fallé<sup>4</sup>

1. Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados São Mamede, Unidade Local de Saúde de Matosinhos
2. Unidade de Saúde Familiar Horizonte, Unidade Local de Saúde de Matosinhos
3. Unidade de Saúde Familiar Maresia, Unidade Local de Saúde de Matosinhos
4. Unidade de Saúde Familiar Lagoa, Unidade Local de Saúde de Matosinhos

### Resumo

**Introdução:** A gastroenterite aguda (GEA) é uma patologia frequente em idade pediátrica. Apesar da maioria dos casos apresentar um curso leve a moderado, trata-se de uma causa comum de hospitalização. Os vômitos associados à GEA causam preocupação aos pais e são a principal causa de falência da hidratação oral. Não existe consenso acerca da utilização da terapêutica anti-emética na GEA. Pretende-se rever a evidência disponível sobre a eficácia e segurança do ondansetrom oral no tratamento dos vômitos na GEA em idade pediátrica.

**Métodos:** Foi realizada uma pesquisa de normas de orientação clínica (NOC), meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC) nos sítios de medicina baseada na evidência, publicados entre janeiro de 2002 e janeiro de 2012, utilizando os termos MeSH: *ondansetron, vomiting, gastroenteritis*.

**Resultados:** Foram encontrados 52 artigos, dos quais três cumpriam os critérios de inclusão: uma NOC recomenda o uso do ondansetrom no tratamento dos vômitos na GEA (Força de Recomendação A), uma RS considera o ondansetrom oral como uma opção terapêutica antiemética na GEA (Nível de Evidência 1) e um ECAC conclui que o ondansetrom parece ser um tratamento eficaz e seguro na redução da incidência de vômitos associados à GEA (Nível de Evidência 2).

**Discussão:** Em Pediatria, o uso de anti-eméticos no tratamento da GEA é controverso devido aos seus efeitos secundários. A evidência disponível aponta o ondansetrom oral como uma opção terapêutica adjuvante eficaz e segura na GEA com desidratação leve a moderada (Força de Recomendação A).

**Palavras-chave:** Ondansetrom, vômitos, gastroenterite

*Acta Pediatr Port 2013;44(5):268-71*

### Ondansetron in children: antiemetic effective and safe in acute gastroenteritis?

#### Abstract

**Introduction:** Acute gastroenteritis (AGE) is a common condition in children. Although most cases present a mild to moderate course, this is a common cause of hospitalization. Vomiting associated with AGE causes concern to parents and are the main reason for oral rehydration failure. There is no consensus about the use of antiemetic therapy in AGE. Our objective is to review the available evidence on the efficacy and safety of oral ondansetron in the treatment of vomiting in paediatric AGE.

**Methods:** We conducted a review of clinical practice guidelines (CPG), meta-analyses (MA), systematic reviews (SR) and randomized controlled trials (RCT) on evidence-based medicine sites, published between January 2002 and January 2012, using the MeSH terms: *ondansetron, vomiting, gastroenteritis*.

**Results:** We found 52 articles, three of which met the inclusion criteria: one CPG recommend the use of ondansetron in the treatment of vomiting in AGE (Strength of recommendation A), one RS considers oral ondansetron a treatment option in AGE (Level of evidence 1) and one RCT concludes that ondansetron seems to be a safe and effective treatment in reducing the incidence of vomiting associated with AGE (Level of evidence 2).

**Discussion:** In children, the use of antiemetics in the treatment of AGE is controversial due to its side effects. The available evidence indicates oral ondansetron an effective and safe adjuvant therapeutic option in AGE with mild to moderate dehydration (Strength of Recommendation A).

**Key words:** *Ondansetron, vomiting, gastroenteritis*

*Acta Pediatr Port 2013;44(5):268-71*

**Recebido:** 31.10.2012

**Aceite:** 19.12.2013

**Correspondência:**

Diana Carneiro

dianaacarneiro@gmail.com

## Introdução

A gastroenterite aguda (GEA) continua a ser uma das patologias mais frequentes nos primeiros anos de vida, tanto em países industrializados como em vias de desenvolvimento e é ainda uma importante causa de morbi-mortalidade.<sup>1,4</sup>

A GEA na criança é, ainda, uma das causas mais comuns de hospitalização e um importante problema de saúde pública em Portugal.<sup>1,4</sup> A morbidade permanece elevada, com custos para os sistemas de saúde, com as crianças muitas vezes impossibilitadas de frequentarem temporariamente os infantários e consequente absentismo laboral por parte de pais ou familiares, ao acompanharem as crianças em casa, ou terem também contraído a mesma infeção.<sup>1,2</sup> Nos primeiros cinco anos de vida, o *rotavírus* é o agente causal mais frequente em todo o mundo (cerca de 30 a 40%).<sup>1,2,4,5</sup> Na Europa, a maioria dos casos de GEA apresenta um curso leve a moderadamente grave e a evolução fatal é rara.<sup>1</sup>

Os sintomas da GEA são desagradáveis e esta patologia tem um impacto significativo tanto na criança como na família. Os vômitos causam ansiedade e são frequentes na criança com GEA, contudo o seu tratamento com anti-eméticos permanece controverso. Os anti-eméticos são usados com o objetivo de diminuir o nível de desidratação e aumentar a eficácia das soluções de reidratação, reduzindo, assim, o número de hospitalizações. Os antagonistas dopaminérgicos, os antagonistas da serotonina ou dos recetores 5-hidroxitriptamina (5-HT<sub>3</sub>), os agentes anticolinérgicos, os anti-histamínicos, as benzodiazepinas e os corticoides são fármacos com ação antiemética.<sup>6</sup> Os antagonistas dos recetores 5-HT<sub>3</sub>, como o ondansetrom, são uma classe de fármacos anti-eméticos com menos efeitos secundários e que têm sido usados com segurança na quimioterapia e no pós-operatório em idade pediátrica.<sup>6</sup> Contudo, ainda se especula sobre o uso do ondansetrom no tratamento dos vômitos associados à GEA.

Assim, esta revisão teve como objetivo rever a evidência recente disponível sobre a eficácia e segurança do uso do ondansetrom oral no tratamento dos vômitos na GEA em idade pediátrica.

## Métodos

Foi realizada uma pesquisa de normas de orientação clínica (NOC), meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos controlados e aleatorizados (ECA), nas fontes de dados *Guidelines Finder*, *National Guideline Clearinghouse*, *Canadian Medical Association Infobase*, *The Cochrane Library*, *DARE*, *Bandolier*, *TRIP database*, *Medline* e referências bibliográficas dos artigos selecionados, publicados entre janeiro de 2002 e janeiro de 2012, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, utilizando os termos MeSH: *ondansetron*, *vomiting*, *gastroenteritis*.

Os critérios de inclusão dos artigos utilizados nesta revisão consistiram numa população constituída por crianças com idades compreendidas entre os 0 e os 17 anos, com o diagnóstico de GEA associada a vômitos nas últimas 24 horas, com desidratação leve a moderada e reidratação oral ineficaz, e cuja intervenção fosse o uso de ondansetrom oral comparativamente ao uso de placebo. Os resultados medidos foram a eficácia e segurança do ondansetrom oral no tratamento dos vômitos associados a GEA.

Foram excluídos os estudos que apresentavam a existência de vômitos associados a patologia cirúrgica, alterações metabólicas ou a infeções sistémicas; vômitos associados a quimioterapia e vômitos biliares ou hematemeses.

Foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)* da *American Family Physician (AFP)* para avaliação da qualidade dos estudos e atribuição dos níveis de evidência e forças de recomendação respetivas (Quadro I).<sup>7</sup>

## Resultados

Da pesquisa inicial efetuada, os autores encontraram 52 artigos. Destes foram excluídos os artigos em que se verificou discordância com o objetivo da revisão, aqueles que não cumpriam os critérios de inclusão e os artigos repetidos. Foram então selecionados três artigos: uma NOC, uma RS e um ECAC.<sup>5,6,8</sup>

Quadro I. *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)*

Qualidade	Significado	Exemplo
Nível 1	Estudos de boa qualidade orientados para o doente	Meta-análise, RS, Coortes de boa qualidade, ECACs com resultados consistentes.
Nível 2	Estudos de qualidade limitada, orientados para o doente	Os mesmos tipos de estudo mas com qualidade metodológica menor ou resultados inconsistentes
Nível 3	Outra evidência	Consensos, prática clínica, opinião, séries de casos e todos os estudos orientados para a doença
Força de Recomendação	Significado	
A	Recomendação baseada em evidência consistente, de boa qualidade, orientada para o doente	
B	Recomendação baseada em evidência inconsistente, de qualidade limitada, orientada para o doente	
C	Recomendação baseada em consensos, prática clínica, opinião, orientada para a doença ou séries de casos acerca do diagnóstico, tratamento, prevenção ou rastreio	

RS – Revisões sistemáticas; ECACs – Ensaios clínicos aleatorizados e controlados

A NOC da *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health* (NICE) é baseada em evidência clínica e data de 2009.<sup>5</sup> Nas suas linhas orientadoras documenta, com força de recomendação A, que o ondansetrom é eficaz no tratamento dos vômitos na GEA em idade pediátrica, pelo que este fármaco pode ser uma opção terapêutica adjuvante.

A RS da *Cochrane* foi publicada em 2011 (Quadro II).<sup>6</sup> Nesta revisão, os autores englobaram três ECAC de boa qualidade, com um total de 465 doentes e realizados em contexto hospitalar. A intervenção estudada foi o uso de ondansetrom comparativamente ao uso de placebo, em crianças e adolescentes com GEA, sendo os resultados medidos a eficácia e segurança. A revisão permitiu objetivar uma efetividade superior do ondansetrom comparativamente ao placebo. Houve uma diminuição estatisticamente significativa do número de internamentos hospitalares (risco relativo (RR) = 0,40, intervalo de confiança (IC)=95%, 0,19-0,83; p=0,01), da necessidade do uso de fluidoterapia endovenosa (RR=0,41; IC=95%, 0,29-0,59, p <0,0001, número necessário para tratar (NNT) = 5) e um aumento da proporção de doentes com cessação dos vômitos (RR=1,33; IC=95%, 1,19-1,49; p< 0,00001, NNT=5). Quanto às possíveis reações adversas, foi reportado um aumento do número de episódios de diarreia de curta duração nos doentes que foram tratados com ondansetrom, apesar destes resultados serem inconsistentes e não estatisticamente significativos. Pela elevada qualidade dos ensaios clínicos incluídos nesta RS, os autores atribuíram um nível de evidência 1.

O ECAC datado de 2010 de *Yilmaz et al*<sup>8</sup> (Quadro III), foi realizado em meio hospitalar, com um número total de 109 doentes com idades compreendidas entre os cinco meses e os oito anos, dos quais 54 receberam placebo e 55 receberam ondansetrom oral (0,2mg/kg/dose de 8/8 horas). Em comparação com os doentes do grupo placebo, os que receberam ondansetrom foram menos propensos a vomitar tanto durante as primeiras oito horas de acompanhamento no serviço de emergência (RR: 0,33, IC=95%, 0,19-0,56, p<0,001, NNT=2) como no seguimento posterior de 24 horas (RR: 0,15, 95%; IC=95% 0,07-0,33, p<0,001, NNT=2). Houve também uma diminuição estatisticamente significativa dos internamentos hospitalares (RR=0,29, IC=95%, 0,086-1,01, p=0,04) e do uso de fluidoterapia endo-

venosa (RR=0,08, IC=95%, 0,01-0,61, p=0,014, NNT=5). Relativamente à ocorrência de efeitos adversos não houve diferença estatisticamente significativa em episódios de diarreia entre os dois grupos às oito horas de *seguimento*. No entanto, as crianças que receberam ondansetrom tiveram mais episódios de diarreia de curta duração do que aqueles que receberam placebo às 24 horas de seguimento. Alguns erros metodológicos encontrados neste ECAC relacionam-se com inconsistências nos resultados relativamente ao número de participantes aleatorizados aos quais foi administrado fluidoterapia endovenosa e aqueles que foram hospitalizados; ao número de participantes envolvidos e às desistências precoces. Pelos erros metodológicos supramencionados, foi atribuído um nível de evidência 2.

## Discussão

Em idade pediátrica, o uso de anti-eméticos no tratamento da GEA é controverso devido aos seus efeitos secundários. Algumas sociedades ainda não recomendam o uso de ondansetrom oral no tratamento da GEA advogando a falta de mais estudos de custo-efetividade.

Dada a recente evidência da eficácia e segurança do ondansetrom, as principais sociedades poderão equacionar, num futuro próximo, a sua utilização no tratamento da GEA em idade pediátrica.

Como limitações dos estudos, os autores apontam as seguintes: idade dos participantes que entraram nos estudos inferior a doze anos, estudos efetuados apenas nos cuidados de saúde secundários (serviço de urgência), diferentes doses de ondansetrom utilizadas nos ECAC e diferente duração do tratamento e do seguimento.

No futuro, serão necessários mais ensaios clínicos que avaliem a dose eficaz e segura de ondansetrom no tratamento dos vômitos associados à GEA em idade pediátrica, bem como o significado clínico da diarreia como efeito secundário. Será ainda pertinente, na atual conjuntura económica do país e do mundo, preços mais competitivos do ondansetrom relativamente aos restantes antieméticos.

**Quadro II.** Revisão sistemática, *Cochrane Database of Systematic Reviews*<sup>6</sup>

Estudos, População	Intervenção	Resultados	Nível evidência
3 ECAC n=465 crianças 6 meses-12 anos	<b>Ramsook et al (2002):</b>  Ondansetrom oral 1,6-4mg (2 a 5 mL)/ dose (8/8h) vs placebo, dose dependente da idade; seguimento 48h	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Diminuição internamentos hospitalares</b> (RR=0.40, IC=95%, 0.19-0.83, p=0.01)</li> <li>▪ <b>Redução do uso de fluidoterapia ev</b> (RR=0.41, IC=95%, 0.29-0.59, p&lt;0.0001, NNT=5)</li> <li>▪ <b>Cessação dos vômitos</b> (RR=1.33, IC=95%, 1.19-1.49, p&lt;0.00001, NNT=5)</li> </ul>	1
	<b>Freedman et al (2006)/ Roslund et al (2008):</b>  Ondansetrom oral 2-8mg/dose (toma única) vs placebo, dose dependente do peso; seguimento 1 semana	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Efeitos Adversos</b> - 2 ECAC: aumento dos episódios de diarreia de curta duração (até 48h após a administração de ondansetrom)</li> <li>-1 ECAC: um caso com exantema macular</li> </ul>	

ECAC – Ensaios clínicos aleatorizados e controlados; RR - risco relativo; IC - intervalo de confiança; Ev – endovenosa; NNT= número necessário para tratar

Quadro III. Ensaio clínico aleatorizado e controlado<sup>8</sup>

Estudos, População	Intervenção	Resultados	Erros metodológicos	Níveis de evidência
<b>ECAC</b> n= 109 crianças 5 meses - 8 anos	Ondansetrom oral 0,2mg/kg/dose (8/8h) vs placebo; follow up 24 horas	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Diminuição dos internamentos hospitalares</b> (RR=0.29, IC=95%, 0.086-1.01, p=0.04)</li> <li>▪ <b>Diminuição uso de fluidoterapia ev</b> (RR=0.08, IC=95%, 0.01-0.61, p=0.014, NNT=5)</li> <li>▪ <b>Cessação dos vômitos</b> (RR=0.15, IC=95%, 0.07-0.33, p&lt;0.001, NNT=2)</li> <li>▪ <b>Efeitos Adversos:</b> aumento da frequência dos episódios de diarreia de curta duração</li> </ul>	Inconsistência no número de participantes envolvidos no estudo e desistências precoces	<b>2</b>

ECAC – Ensaios clínicos aleatorizados e controlados; RR - risco relativo; IC - intervalo de confiança; Ev – endovenosa; NNT - número necessário para tratar

A evidência disponível aponta o ondansetrom como uma opção terapêutica adjuvante eficaz e segura na GEA com desidratação leve a moderada (Força de Recomendação A).

### Referências

1. Lima RS, Dias JA. Gastroenterite aguda. *Nascer e Crescer* 2010; 19: 85-90.
2. Rodrigues F, Alves MC, Alves AF, Lemos L. Etiologia das gastroenterites agudas em Unidade de Internamento de Curta Duração: estudo prospectivo de 12 meses *Acta Pediatr Port* 2007;38:13-7.
3. Martins S, Lopes A, Couto C, Trindade E, Tavares M, Amil Dias J. Diagnóstico e tratamento da gastroenterite aguda – as perspectivas da ESPGHAN- ESPID e da SLAGHNP. *Acta Pediatr Port* 2011; 42:172-6.
4. Valente I, Aguiar A, Afonso A, et al. Gastroenterite aguda na criança – estudo prospetivo multicêntrico. *Nascer e Crescer* 2006; S159 -60.
5. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health. Diarrhea and vomiting diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years. Clinical Guideline April 2009.
6. Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9. Art.No.: CD005506. DOI: 10.1002/14651858.CD005506.pub5.
7. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewingman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the Medical Literature. *Am Fam Physician* 2004; 69: 548-56.
8. Yilmaz HL, Yildizdas RD, Sertdemir Y. Clinical trial: oral Ondansetron for reducing vomiting secondary to acute gastroenteritis in children - a double-blind randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31 (1):82-91.