

# Antieméticos na Gastroenterite Aguda em Crianças e Adolescentes

## Antiemetics in Acute Gastroenteritis in Children and Adolescents



Bruno Sanches<sup>1</sup>, João Franco<sup>1</sup>, Paulo Calhau<sup>1</sup>, Ricardo M Fernandes<sup>2,3,4</sup>

1. Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta, Almada

2. Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa

3. Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa

4. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana, Lisboa

Acta Pediatr Port 2015;46:171-4

### Introdução

A gastroenterite aguda (GEA) é extremamente comum em pediatria. Apesar de ter um caráter autolimitado e de estar associada a baixa mortalidade nos países desenvolvidos, acarreta um impacto clínico, assistencial e socioeconómico significativo.<sup>1-3</sup>

Os vómitos associados à GEA constituem um dos principais motivos de internamento, por limitarem o sucesso da rehidratação oral. O uso de fármacos antieméticos não é consensual, dada a incidência de efeitos adversos e o potencial de mascarar outras etiologias. Os grupos farmacológicos clássicos (antagonistas colinérgicos e dopaminérgicos, por exemplo, a metoclopramida) podem associar-se a reações extrapiramidais, sedação e convulsões.<sup>4-5</sup> Pelo contrário, os antagonistas serotoninérgicos, como o ondansetron, apresentam um bom perfil de segurança e são os antieméticos de eleição para uso após quimioterapia e na anestesia.<sup>6-7</sup>

Se eficaz, o uso de antieméticos pode facilitar a rehidratação oral em crianças com GEA, reduzindo a necessidade de internamento e hidratação endovenosa.

### Objetivos

Neste “Cochrane Corner” apresentamos e comentamos os resultados da revisão Cochrane cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança dos antieméticos na redução de vómitos e facilitação da rehidratação oral em crianças com GEA.<sup>2</sup>

### Métodos

A revisão sistemática incluiu ensaios clínicos controlados e aleatorizados em crianças com idade inferior a 18 anos e diagnóstico de GEA com vómitos, tendo como intervenção a administração de qualquer antiemético (independentemente da dose e via de administração) comparativamente a um placebo, outro antiemético ou

nenhuma intervenção.

O *outcome* primário definido *a priori* foi a duração entre a primeira administração de antiemético e a cessação dos vómitos. Como *outcomes* secundários definiram-se, entre outros, a proporção de doentes com necessidade de internamento, necessidade de rehidratação endovenosa durante a estadia inicial em serviço de urgência (SU) e até 72 horas após a alta, cessação dos vómitos e regresso ao SU no decurso da doença. Foram ainda documentados os efeitos adversos atribuíveis à terapêutica.

A revisão obedeceu a metodologia padronizada Cochrane, incluindo pesquisa sistemática de estudos até julho de 2010 (bases de dados CENTRAL, MEDLINE e EMBASE), avaliação do risco de viés e da heterogeneidade clínica dos ensaios, da heterogeneidade estatística e da qualidade da evidência pelo sistema GRADE. A metanálise baseou-se num modelo de efeitos fixos, utilizando-se um modelo de efeitos aleatórios para avaliar a robustez dos resultados. Os participantes com dados incompletos foram incluídos numa análise de sensibilidade utilizando um modelo de imputação de dados, assumindo o melhor e o pior cenário para cada *outcome* nos grupos de intervenção e de controlo. Os resultados foram apresentados sob a forma de risco relativo (RR) e respetivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para *outcomes* dicotómicos, complementado pelo cálculo do número necessário para tratar (NNT).

### Resultados

Nesta revisão foram incluídos sete estudos, envolvendo 1020 participantes com idades compreendidas entre 5 meses e 12 anos, observados em SU por GEA com vómitos e desidratação ligeira a moderada. Quatro estudos compararam ondansetron por via oral com placebo, em dose única (três estudos) ou múltipla (um estudo), ajustada ao peso ou idade (0,15-0,2 mg/kg/dose). Dois estudos compararam ondansetron por via endovenosa (EV) com metoclopramida ou dexametasona e com placebo. Um estudo comparou dimenidrinato retal com

placebo. A análise de risco de viés resultou na atribuição de risco incerto (dois estudos) ou elevado (cinco estudos), dada a existência de perdas e inconsistência de dados de seguimento e/ou financiamento pela indústria farmacêutica; nenhum estudo teve baixo risco de viés.

Da metanálise de três estudos (465 participantes) que compararam ondansetron oral com placebo (Tabela 1), verificou-se no grupo de doentes tratados com ondansetron uma menor proporção de internamento quando da ida ao SU (RR 0,40, IC95% 0,19 a 0,83; evidência de qualidade moderada), mas não ao considerar o período até 72 horas após a alta. O NNT para reduzir um internamento na primeira vinda ao SU foi de 17 crianças. No grupo de ondansetron observou-se igualmente menor proporção de doentes submetidos a rehidratação endovenosa durante a estadia no SU (RR 0,41, IC95% 0,29 a 0,59; NNT 6; evidência de qualidade moderada) e até 72 horas após alta, e maior proporção de doentes com cessação dos vômitos (Tabela 1). Não se verificou diferença entre grupos no regresso ao SU no decurso da doença. A análise de sensibilidade atenuou as diferenças encontradas entre grupos às 72 horas, mas não modificou de forma relevante os resultados obtidos.

Alguns *outcomes* relevantes foram avaliados apenas em estudos individuais comparando ondansetron e placebo. Destaca-se o efeito na redução de episódios de vômito (média 0,18 *versus* 0,63,  $p < 0,001$ ),<sup>8</sup> e na maior tolerância à hidratação oral oito horas após a intervenção (RR 1,17, IC95% 0,99 a 1,38), diferença que deixou de se observar após 24 horas.<sup>9</sup>

Nos ensaios comparativos entre ondansetron e outros antieméticos, de menor dimensão amostral, não se evidenciou eficácia superior de qualquer dos antieméticos. O *outcome* primário definido *a priori* foi apenas analisado no ensaio de dimenidrinato, verificando-se que o período de tempo médio desde a primeira administração até à cessação dos vômitos foi inferior quando

comparado com o placebo (diferença média -0,34 dias, IC95% -0,66 a -0,02).<sup>10</sup>

Entre os efeitos adversos atribuíveis aos fármacos, verificou-se um aumento da frequência de diarreia com o uso de ondansetron em três estudos (diferença média de uma dejeção adicional nas primeiras 24 horas de seguimento em dois estudos de dose única de ondansetron e de três dejeções adicionais no estudo de doses múltiplas). No grupo de doentes tratados com dimenidrinato, a sedação foi o principal efeito registado (21,6% no grupo desta intervenção).

## Conclusões

Os autores concluíram que esta revisão sistemática suporta a utilização do ondansetron como adjuvante da rehidratação oral no tratamento da GEA associada a desidratação ligeira a moderada, reduzindo o número de crianças com vômitos persistentes. Ao remover esta barreira à rehidratação oral, reduz a necessidade de rehidratação endovenosa e de internamento imediatos, embora não influencie a probabilidade de regresso ao SU ou de internamento considerando as 72 horas subsequentes.

## Comentário

Na interpretação dos resultados desta revisão sistemática importa realçar algumas limitações metodológicas, em particular relativamente à evidência sobre o ondansetron. Os ensaios incluídos apresentavam considerável risco de viés e, apesar dos resultados observados serem razoavelmente consistentes entre estudos, o reduzido número de participantes condicionou a precisão da metanálise. A menor qualidade da evidência para os *outcomes* tardios comparativamente aos precoces limita

Tabela 1. Resultados principais da metanálise de estudos comparando ondansetron oral com placebo

Outcomes	Risco relativo (IC 95%)	Participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
<b>Necessidade de internamento</b>			
Na observação inicial	0,40 (0,19-0,83) *	465 (3)	Moderada
Nas 72 horas subsequentes	0,60 (0,34-1,04)	461 (3)	Baixa
<b>Necessidade de rehidratação EV</b>			
Na observação inicial	0,41 (0,29-0,59) *	465 (3)	Moderada
Nas 72 horas subsequentes	0,52 (0,38-0,71) *	461 (3)	Baixa
<b>Cessação dos vômitos</b>	1,33 (1,19-1,49) *	465 (3)	Moderada
<b>Regresso ao SU</b>	1,09 (0,66-1,79)	460 (3)	Baixa

EV, endovenosa; IC, intervalo de confiança; SU, serviço de urgência.

\* favorece a intervenção.

uma conclusão definitiva sobre a diferença de eficácia encontrada consoante o tempo de seguimento. Potenciais fatores explicativos incluem a discrepância entre a duração de ação do fármaco e a evolução temporal da doença, o efeito sobre o trânsito intestinal ou a presença de diagnósticos alternativos. Por outro lado, não se identificaram ensaios clínicos que permitissem dar resposta a questões relativas à eficácia e segurança comparativas de diferentes esquemas posológicos (ou seja uma dose *versus* múltiplas doses) e de diferentes vias de administração. A menor eficácia demonstrada para *outcomes* mais tardios e um maior efeito sobre o trânsito intestinal parecem não favorecer a administração de doses adicionais. Por sua vez, estando demonstrada eficácia da via oral, fará sentido privilegiá-la numa primeira abordagem.

Quanto à segurança do ondansetron na GEA, os estudos incluídos nesta revisão sistemática demonstraram um aumento do número de dejetões diarreicas nos grupos de intervenção. Este resultado poderá justificar precaução adicional na sua prescrição a crianças que se apresentem com diarreia mais acentuada. No que toca a efeitos adversos mais raros, que a dimensão amostral dos estudos incluídos não permite caracterizar, existem relatos pontuais de taquicárdia ventricular associada ao uso de ondansetron e relacionada com prolongamento do intervalo QT, que poderá ser mais frequente com doses elevadas e/ou na presença de outros fatores de risco (por exemplo, QT longo congénito, distúrbios eletrolíticos) ou interações medicamentosas.<sup>11-12</sup> Uma questão relevante no uso de antieméticos relaciona-se com a possibilidade de estes “mascararem” uma etiologia alternativa e potencialmente grave para os vômitos. Num estudo de coorte retrospectivo que incluiu 34117 doentes, verificou-se que a taxa de diagnósticos alternativos em crianças com vômitos não diferiu entre grupos medicados ou não medicados (14,9% *versus* 22,4%), inclusivamente no subgrupo de crianças com vômitos isolados.<sup>13</sup>

Tradicionalmente, os antieméticos eram desaconselhados na GEA. Contudo, ao longo das últimas duas décadas a disponibilidade de um antiemético com um perfil de segurança mais adequado e com uso estabelecido em outras situações clínicas, conduziu a uma

maior aceitação destes fármacos. Um estudo realizado em 18 serviços de urgência nos Estados Unidos (n = 804000) evidenciou precisamente este uso crescente do ondansetron (0,11% em 2002 para 42,2% em 2011).<sup>14</sup> No entanto, verificou-se que as taxas de rehidratação endovenosa e de internamento permaneceram constantes ao longo dos anos. De referir que cerca de 85% dos doentes que receberam rehidratação endovenosa pela GEA não foram medicados com ondansetron oral. A mudança de paradigma é refletida nas últimas recomendações da Canadian Paediatric Society e da European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) que já consideram a utilização do ondansetron como antiemético na GEA, embora alertando para os efeitos adversos descritos.<sup>1,15</sup> Em síntese, com a devida ressalva para as precauções de segurança já assinaladas, parece haver um benefício clínico associado ao uso de ondansetron em crianças com vômitos e GEA com desidratação ligeira a moderada, principalmente ao permitir aquele que é sem dúvida o tratamento de eleição – a rehidratação oral.

**Palavras-chave:** Revisão Sistemática; Antieméticos; Gastroenterite; Hidratação

**Keywords:** Systematic Review; Antiemetics; Gastroenteritis; Hydration

### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

### Correspondência

Bruno Sanches  
brsan82@gmail.com

**Recebido:** 16/02/2015

**Aceite:** 20/02/2015

### Referências

1. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, LoVecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update

2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:132-52.

2. Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD005506.

3. Freedman S, Ali S, Oleszczuk M, Gouin S, Hartling L. Treatment of acute gastroenteritis in children: an overview of sys-

tematic reviews of interventions commonly used in developed countries. *Evid Based Child Health* 2013;8:1123-37.

4. Cézard C, Nisse P, Quaranta S, Peucelle D, Mathieu-Nolf M. Acute dystonia from metoclopramide in children. *Therapie* 2003;58:367-70.

5. Bateman DN, Darling WN, Boys R, Rawlins MD. Extrapyramidal reactions to metoclopramide and prochlorperazine. *Q J Med* 1989;71:301-11.

6. Dupuis LL, Robinson PD, Boodhan S, Holdsworth M, Portwine C, Gibson P, et al. Guideline for the prevention and treatment of anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1506-12.

7. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al, Society for Ambulatory Anesthesia. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2014;118:85-113.

8. Freedman SB, Adler M, Seshadri R, Powell EC. Oral ondansetron for gastroenteritis in a pediatric emergency department. *N Engl J Med* 2006;354:1698-705.

9. 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;31:82-91.

10. Uhlig U, Pfeil N, Gelbrich G, Spranger C, Syrbe S, Huegle B, et al. Dimenhydrinate in children with infectious gastroenteritis: a prospective RCT. *Pediatrics* 2009;124:e622-32.

11. Chandrakala R, Vijayashankara CN, Kumar KK, Sarala N. Ondansetron induced fatal ventricular tachycardia. *Indian J Pharmacol* 2008;40:186-7.

12. Freedman S, Uleryk E, Rumantir M, Finkelstein Y. Ondansetron and the risk of cardiac arrhythmias: a systematic review and post marketing analysis. *Ann Emerg Med* 2014;64:19-25.

13. Sturm JJ, Hirsh DA, Schweickert A, Massey R, Simon HK. Ondansetron use in the pediatric emergency department and effects on hospitalization and return rates: are we masking alternative diagnoses? *Ann Emerg Med* 2010;55:415-22.

14. Freedman S, Hall M, Shah S, Kharbanda A, Aronson P, Florin T, et al. Impact of increasing ondansetron use on clinical outcomes in children with gastroenteritis. *JAMA Pediatr* 2014;168:321-9.

15. Cheng A. Emergency department use of oral ondansetron for acute gastroenteritis-related vomiting in infants and children. *Paediatr Child Health* 2011;16:177-82.