



CURSO DE MEDICINA

MARIA LUIZA SOBRINHO DAIDONE

**O USO DE PROCINÉTICOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DO REFLUXO
GASTROESOFÁGICO EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2024

Maria Luiza Sobrinho Daidone

**O USO DE PROCINÉTICOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DO REFLUXO
GASTROESOFÁGICO EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Projeto de pesquisa apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano de medicina.

Orientadora: Ana Paula de Souza Lobo Machado

Salvador

2024

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, minhas certezas, que oferecem as ferramentas para que eu construa o que desejo e me guiam por todo o caminho da vida. Aos meus irmãos, meus maiores amores, que permitem que a caminhada seja mais leve e feliz. Sem vocês não sou completa. À Letícia que esteve ao meu lado durante todo o processo, acreditando e me apoiando em cada fase.

Agradeço à minha orientadora Dra. Ana Paula Lobo por ter aceitado me conduzir nesse projeto, mas principalmente pela forma cuidadosa e carinhosa com a qual o fez. Por fim, agradeço ao meu tutor, Dr. Juarez Dias, que esteve ao meu lado acompanhando cada passo da construção desse trabalho. Meu mais sincero obrigada.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é a manifestação clínica do Refluxo Gastroesofágico (RGE) quando esse ultrapassa o limiar da normalidade. Essa patologia tem como apresentação clínica, principalmente, a pirose e a regurgitação, sendo muito recorrente em crianças. Entretanto, é possível que ocorram manifestações atípicas. Diversos tratamentos são válidos para essa enfermidade e uma possível escolha são as medicações procinéticas. Sendo assim, é de extrema importância analisar sua aplicabilidade na pediatria. **OBJETIVO:** Avaliar a eficácia do uso de procinéticos no tratamento da DRGE em crianças. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão sistemática que seguiu as recomendações do protocolo PRISMA e utilizou como base de dados o Medline/Pubmed, EMBASE, ISI/*Web of Science*, Lilacs e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Foram incluídos artigos originais de estudos randomizados, cross-over e ensaio piloto, publicados entre 2003-2023, que abordassem a relação entre o uso de Procinéticos e DRGE em crianças. **RESULTADOS:** Dos 93 artigos encontrados inicialmente, 4 foram incluídos na presente Revisão Sistemática, sendo que os estudos foram submetidos a avaliação de qualidade metodológica de acordo com o checklist CONSORT, com todos atingindo pontuação igual ou superior a 70%. Os estudos variaram quanto ao método diagnóstico utilizado, de forma que um estudo utilizou a Endoscopia Digestiva Alta (EDA), outro somou a clínica a evidência objetiva de motilidade gastrointestinal e dois trabalhos utilizaram a apresentação clínica. Os estudos que avaliaram a asma e a tosse demonstraram melhora sintomatológica nos pacientes em uso de procinéticos. Entretanto, o terceiro estudo demonstrou que o grupo em uso da medicação apresentou mais episódios de bradicardia. Ademais, o último trabalho apontou uma divergência entre os desfechos analisados. **CONCLUSÃO:** A partir da análise dos artigos revisados, não foi possível determinar de forma clara e objetiva a eficácia do uso de procinéticos no tratamento da DRGE em crianças. Nesse contexto, é válido destacar a necessidade de novas pesquisas, com um maior enfoque nos medicamentos procinéticos.

Palavras-chave: Doença do Refluxo Gastroesofágico. Procinéticos. Apresentação clínica. Comorbidades. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

BACKGROUND: Gastroesophageal reflux disease (GERD) is the clinical manifestation of gastroesophageal reflux (GER) when it reaches the normal threshold. This pathology usually manifests clinically with heartburn and regurgitation, and it is very common in children. However, atypical manifestations may occur. Several treatments are possible and one valid choice is prokinetic medication. Therefore, it is extremely important to analyze its use in pediatrics.

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of prokinetics in the treatment for GERD in children. **METHODOLOGY:** This is a systematic review that followed the recommendations of the PRISMA protocol and used *Medline/Pubmed, EMBASE, ISI/Web of Science, Lilacs* and *Cochrane Central Register of Controlled Trials* as databases. In this study, were included original articles from randomized, crossover, and pilot studies published between 2003 and 2023 that addressed the relationship between the use of prokinetics and GERD in children. **RESULTS:** Of the 93 articles initially found, 4 were included in this Systematic Review, and the studies were subjected to methodological quality assessment according to the CONSORT checklist, with all achieving a score higher than 70%. The studies varied in terms of the diagnostic methods used. One study used upper gastrointestinal endoscopy (UDE), one added clinical evidence to objective evidence of gastrointestinal motility, and two studies used clinical presentation. The study that evaluated asthma and cough demonstrated clinical improvement in patients using prokinetics. However, the third study showed that the group in use of the medication had more episodes of bradycardia. Furthermore, the last study pointed out a divergence between the analyzed outcomes. **CONCLUSION:** Based on the analysis of the reviewed articles, it was not possible to clearly and objectively determine the efficacy of prokinetics in the treatment for GERD in children. In this context, it is worth highlighting the need for further research, with a greater focus on prokinetic medications.

Key-words: Gastroesophageal Reflux Disease. Prokinetics. Clinical Presentation. Comorbidities. Systematic Review.

SUMÁRIO

1	Introdução.....	7
2	Objetivos.....	10
2.1	Objetivo geral.....	10
2.2	Objetivo específico.....	10
3	Revisão de literatura.....	11
4	Metodologia.....	18
4.1	Desenho de Estudo.....	18
4.2	Estratégias de Busca.....	18
4.3	Critérios de Elegibilidade.....	18
4.3.1	Desenho de Estudo.....	18
4.3.2	Participantes.....	18
4.3.3	Intervenções.....	18
4.3.4	Critérios de Exclusão.....	19
4.3.5	Data de publicação, disponibilidade e linguagem.....	19
4.4	Identificação, seleção dos estudos e avaliação da qualidade metodológica.....	19
4.5	Considerações éticas.....	20
5	Resultados.....	21
5.1	Seleção dos estudos.....	21
5.2	Sexo e idade.....	23
5.3	Diagnóstico de RGE/DRGE.....	24
5.4	Comorbidades associadas à DRGE.....	26
5.4.1	Asma.....	26
5.4.2	Tosse.....	28
5.4.3	Bradicardia.....	30
5.5	Recém-nascidos e RGE.....	31
6	Discussão.....	33
7	Conclusões.....	36
	Referências.....	38

1 Introdução

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é uma das causas mais recorrentes de consultas gastroenterológicas. Tal queixa destaca-se também nos consultórios de pediatria, em variadas faixas etárias. O Refluxo Gastroesofágico (RGE) é considerado um processo fisiológico, podendo ocorrer diversas vezes ao longo do dia, em crianças e adultos hígidos. Em contrapartida, a DRGE está presente quando o refluxo do conteúdo gástrico desencadeia sintomas associados às regurgitações e/ou complicações.¹⁻³

Sendo assim, uma série de sintomas pode estar presente em pacientes com DRGE. Dentre as principais manifestações clínicas estão: pirose e regurgitação. Quando tais queixas coexistem, a possibilidade de o paciente ter DRGE é superior a 90%. Entretanto, outros sintomas podem estar associados à doença, como como apneia, queda da saturação de oxigênio, bradicardia, vômitos, baixo ganho ponderal e irritabilidade, que também foram atribuídas à DRGE. Dessa forma, o quadro clínico é bastante heterogêneo, com destaque para as crianças, variando com a idade, podendo ocorrer sinais e sintomas gerais, gastrointestinais e até respiratórios. Em lactentes, as apresentações clínicas mais comuns e típicas são os vômitos e as regurgitações, sendo, em geral, pós-prandiais. Em crianças com idades mais avançadas, a doença se assemelha mais a do adulto, com curso mais crônico e períodos de remissão e recidiva. Em crianças maiores e adolescentes, assim como nos adultos, o diagnóstico da DRGE é primordialmente clínico. Nos lactentes, com sintomas inespecíficos, como choro, recusa alimentar, irritabilidade, pode existir uma maior dificuldade para a identificação da doença. Porém, como esta patologia geralmente é autolimitada, tendo resolução entre 12 e 24 meses de vida, os exames complementares não costumam ser necessários. Contudo, em alguns casos, investigação individualizada pode estar indicada.^{2,4-6}

Em 2000, nos Estados Unidos, foi publicado um estudo (Nelson, *et al*) que analisou dados de 948 entrevistas com pais de crianças menores de 13 meses

de idade, constatando presença de regurgitação em 50% das crianças abaixo dos 3 meses, em 67% na faixa etária de 4 a 6 meses e em 5% entre 10 e 12 meses de vida. Em 2005, foi publicado um estudo populacional incluindo 13959 adultos (idade superior a 16 anos) de 22 cidades diferentes do Brasil. Os participantes responderam a um questionário com respeito à queixa de pirose e sua frequência. A prevalência de pirose ocorrendo mais de uma vez por semana foi observada em 11,9% dos participantes o que equivaleria a 20 milhões de brasileiros portadores da DRGE. Um outro estudo de 2004, Costa AJF *et al*, analisou 798 crianças, entre 1 e 12 meses de idade, residentes de Recife. A prevalência do refluxo gastroesofágico patológico na amostra estudada foi de 11,15% (89/798). Foi possível perceber que ocorre uma diminuição da prevalência do refluxo gastroesofágico patológico à medida que a criança cresce. No primeiro trimestre a prevalência foi de 14,62%, já no último trimestre foi de 5,69%.^{1,7-9}

O tratamento da DRGE possui três pilares principais, o tratamento não medicamentoso (conservador), medicamentoso e ainda o cirúrgico. O tratamento conservador deve ser recomendado para todos os pacientes diagnosticados, já o tratamento medicamentoso e cirúrgico tem indicações mais específicas e limitadas. Para pacientes sintomáticos, a terapia medicamentosa baseia-se em antiácidos de contato ou citoprotetores de mucosa, medicamentos que diminuem a secreção ácida (Antagonistas do Receptor H₂ da Histamina e Inibidores da Bomba de Prótons), procinéticos, entre outros. A cirurgia está indicada, apenas, para pacientes que não respondem à terapia não medicamentosa e antissecretora ácida ou que apresentam sintomas contínuos e persistentes, especialmente regurgitação.^{2,3,6}

Dentre a terapia medicamentosa indicada para o tratamento da DRGE, existem três principais procinéticos, a metoclopramida, bromoprida, domperidona. Tais drogas ajudam a controlar os sintomas apresentados, principalmente vômitos e regurgitação, atuando no aumento do tônus do Esfíncter Esofágico Inferior (EEI), na melhora da depuração esofágica e do esvaziamento gástrico. Entretanto,

nenhuma destas medicações mostrou-se eficaz em diminuir a frequência dos relaxamentos transitórios do EEI, principal mecanismo fisiopatológico do RGE. Dessa forma, não são eficazes na cicatrização das lesões esofágicas, mas sim na anti-regurgitação.^{2,3}

Sendo assim, sabendo que a DRGE é uma queixa frequente nos consultórios pediátricos, que sua apresentação clínica é amplamente variável e dependente da faixa etária em que se apresenta, e que, muitas vezes, seu tratamento inclui terapia não medicamentosa, torna-se necessário avaliar suas possibilidades terapêuticas. Dessa forma, é imprescindível compreender e reconhecer a posição que os procinéticos ocupam na terapia medicamentosa da doença. De forma que, os profissionais da área da saúde situem-se na literatura científica atual e tenham ciência das indicações e repercussões do uso de procinéticos na DRGE em crianças.

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

Avaliar a eficácia do uso de procinéticos no tratamento da DRGE em crianças.

2.2 Objetivo específico

Entender a segurança do uso de procinéticos no tratamento da DRGE em crianças.

3 Revisão de literatura

O RGE caracteriza-se pela regurgitação gástrica natural que ocorre em indivíduos saudáveis sem ultrapassar o limiar fisiológico, ocorre geralmente pós o período prandial e dura menos de 3 minutos, causando pouco ou nenhum sintoma. O refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago ocorre em indivíduos saudáveis, principalmente quando o esfíncter esofágico inferior (EEI) relaxa transitoriamente na ausência de deglutição em decorrência de um reflexo mediado pelo nervo vago, estimulado pela distensão gástrica. Entretanto, quando esse movimento retrógrado do conteúdo gástrico para o esôfago resulta em outras manifestações clínicas e até mesmo lesão esofágica ou sintomas extraesofágicos, o RGE é considerado patológico, conceituando a DRGE.^{3,5,10}

Até determinado limiar o RGE é fisiológico, de forma que o esôfago apresenta mecanismos de defesa contra o conteúdo gástrico, como: o próprio EEI, o pilar do diafragma, o ligamento freno esofágico e o ângulo de His, que gera uma abertura oblíqua do esôfago no estômago, dificultando o refluxo da secreção ácida gástrica. Ademais, existe um processo principal que visa a eliminação do conteúdo gástrico refluído. Tal processo é composto por duas etapas: a excreção do volume refluído por função peristáltica, denominado clearance esofágico, e a neutralização da quantidade residual de ácido pela saliva deglutida, uma vez que é levemente alcalina. Além disso, a própria mucosa esofágica também apresenta defesas contra a secreção ácida refluída do estômago. Primeiro existe a barreira pré-epitelial, que consiste em uma pequena camada de proteção formada por água combinada com bicarbonato da saliva deglutida e das secreções das glândulas submucosas. Uma segunda defesa epitelial é composta por estruturas celulares, as membranas e junções intercelulares estreitas, somadas a tampões celulares e intercelulares e transportadores de íons da membrana celular. Pós epitélio, localiza-se a irrigação sanguínea esofágica, que funciona, também, como uma defesa da mucosa. Entretanto, podem ocorrer aumento da permeabilidade intracelular, danos e dilatação dos espaços intercelulares, pelo contato da mucosa esofágica com o ácido e a pepsina acidificada da secreção gástrica.¹⁰⁻¹²

Em pacientes com DRGE, existem alguns mecanismos que podem ser responsáveis pelo aparecimento da doença, como o relaxamento transitório ou a pressão baixa do EEI em repouso, podendo resultar em regurgitação, especialmente quando a pressão intra-abdominal está aumentada. Os processos mais frequentemente envolvidos no surgimento da DRGE são as alterações nos mecanismos de defesa do esôfago, dismotilidades primárias, modificações da junção gastroesofágica, aumento na pressão intragástrica e presença da secreção ácida, enzimas digestivas e sais biliares no esôfago. Os fatores genéticos e ambientais também contribuem para a evolução da patologia, como o uso de anti-inflamatórios não hormonais, alcoolismo e tabagismo. Ademais, aumentos no volume e osmolaridade das refeições podem intensificar o RGE uma vez que lentificam o esvaziamento gástrico.^{10,11}

Sendo assim, as manifestações da DRGE ocorrem quando o epitélio esofágico, já danificado, entra em contato com o refluxo de gástrico ácido, com a pepsina ou com outro conteúdo gástrico irritante. Além dos efeitos nocivos diretos do refluxo, o suco gástrico refluído estimula as células epiteliais do esôfago a secretarem quimiocinas que atraem células inflamatórias para o esôfago, danificando, ainda mais, a mucosa esofágica. Os sintomas clássicos da DRGE são pirose e regurgitação ácida; podendo estar presentes alguns sintomas atípicos como dor torácica, disfagia e odinofagia. As manifestações extraesofágicas da doença do refluxo podem incluir tosse, laringite, asma e erosões dentárias, todavia essas manifestações são mais facilmente relacionadas à DRGE quando acompanhadas por sinais e sintomas clássicos da doença. Em crianças, choro excessivo, recusa alimentar, atraso pândero-estatural podem ser observados. Além disso, é possível que ocorra alterações neurocomportamentais como distúrbios do sono, a irritabilidade e a síndrome de Sandifer, caracterizada por postura anormal da cabeça, com torcicolo, em crianças neurologicamente normais, na presença de esofagite de refluxo.^{10,12,13}

Para o diagnóstico é preciso desenvolver uma história clínica completa. Uma história de regurgitações em crianças com menor idade, sem demais sinais e sintomas, sem alterações no exame físico, sugerem a presença de RGE fisiológico. Nesses casos, não há a necessidade de exame complementar, uma vez que pela história natural da doença os sintomas tendem a desaparecer até o segundo ano de vida. Nos pacientes com regurgitações e sintomas associados à presença de secreção ácida no esôfago, como irritabilidade ou choro frequente, é possível realizar um teste terapêutico com inibidores de bomba de prótons (IBP) durante 4 a 8 semanas, como conduta inicial. Caso o paciente apresente melhora com remissão dos sintomas, sugere-se o diagnóstico da DRGE. Os exames complementares podem ser realizados para documentar a presença de RGE ou de suas complicações, para estabelecer uma relação entre o RGE e os sintomas, para estabelecer a eficácia do tratamento e, ainda, excluir outros diagnósticos.^{4,12,14}

Existem diversos possíveis exames complementares para avaliar o RGE e a DRGE. O estudo radiológico do esôfago, estômago e duodeno (EREED) é indicado para avaliar o RGE pós-prandial imediato e seu clearance, não sendo capaz de quantificar os episódios de refluxo ou correlacioná-lo com sintomas extra esofágicos. É, então, usada para uma avaliação anatômica do trato digestório alto. A cintilografia gastroesofágica, assim como a EREED, é usada para analisar o RGE pós prandial, porém é possível avaliar também o esvaziamento gástrico e a aspiração pulmonar. A ultrassonografia de abdome superior com avaliação da junção esofagogástrica é usada para a realização do diagnóstico diferencial de estenose hipertrófica de piloro, sendo realizada apenas em casos suspeitos desta patologia. Por sua vez, a pHmetria esofágica está indicada para pesquisa de RGE oculto, constatação da eficácia do tratamento e casos de avaliação pré e pós-operatória do paciente com DRGE, bem como para avaliar a associação de sintomas atípicos ou extra digestivos associados à DRGE.^{2,3,15}

Além disso, a impedânciometria esofágica intraluminal percebe o movimento retrógrado de ar, fluidos e de sólidos, em qualquer nível, quantidade e independente do pH. Para uma avaliação mais eficaz e completa a impedânciometria pode ser realizada em conjunto com a pH-impedânciometria. A endoscopia digestiva alta permite a visualização macroscópica da mucosa esofágica e a coleta de material para estudo histopatológico, sendo muito usada para a exclusão de diagnósticos diferenciais. Em pacientes que não respondem à terapia de supressão ácida e que apresentam um resultado normal na EDA a manometria esofágica pode ser útil, para investigar uma possível alteração da motilidade, como a acalásia ou outras condições que mimetizam a DRGE.²⁻⁴

O tratamento da DRGE inclui o tratamento conservador e o medicamentoso. O tratamento conservador é baseado em mudanças dos hábitos de vida, como não usar roupas apertadas, poupar o uso de fármacos que exacerbam o RGE e evitar o tabagismo passivo, bem como a instituição de medidas dietéticas. Em adolescentes, as refeições volumosas e altamente calóricas devem ser evitadas. Os alimentos gordurosos não são recomendados, pois podem tornar mais lento o esvaziamento gástrico, além de diminuir a pressão do EEI. Alguns alimentos como chocolates, refrigerantes, chá e café não são aconselháveis. Evitar a ingestão de alimentos algumas horas antes de dormir. A redução de peso nos obesos é fundamental.^{2,4}

Para a terapia medicamentosa existe uma série de drogas atualmente disponíveis. Antiácidos e alginatos são utilizados para neutralizar o ácido gástrico, usados para tratar azia e dispepsia. Os alginatos são recomendados pela guia Nice (*The Institute for Health and Care Excellence*) do Reino Unido, para lactentes pequenos, antes de se iniciar os Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs), aparentam melhorar a regurgitação de vômitos. O sucralfato, considerado citoprotetor, é usado na tentativa de proteger a mucosa gástrica e melhorar os sinais e sintomas. A vantagem do sucralfato é ser 97% excretado, portanto, não determina efeitos colaterais sistêmicos maiores. Além desses, existem os inibidores de secreção ácida gástrica, os antagonistas dos receptores

H2 da histamina, que são fármacos que diminuem a acidez gástrica, por inibirem estes receptores nas células parietais gástricas. Os IBPs estão indicados nos casos de esofagite erosiva, estenose péptica ou esôfago de Barrett, bem como nas crianças que necessitam de um bloqueio mais efetivo da secreção ácida, com doença respiratória crônica grave ou problemas neurológicos. A sua potente supressão ácida acarreta também na diminuição do volume intragástrico nas 24 horas, facilitando o esvaziamento gástrico e diminuindo o volume do refluxo.^{2,4,10}

Dentre as drogas utilizadas, estão os agentes procinéticos, fármacos que promovem a motilidade do trato digestivo por atuação direta sobre o músculo liso entérico ou por interatividade com os neurônios do sistema nervoso entérico. Essas drogas exercem sua ação estimulando ou antagonizando vários receptores e/ou neurotransmissores como acetilcolina (ACh), dopamina, motilina e serotonina. Alguns destes medicamentos melhoram o peristaltismo ou aumentam a pressão do EEI, por isso podem ser usados no tratamento da DRGE. Outros melhoram o esvaziamento e a acomodação gástrica, alguns podem ter efeito no intestino delgado e há os que aceleram o trânsito colônico.¹⁶

Dentre os procinéticos, existem compostos específicos e altamente seletivos que atuam apenas em um grupo de receptores. Por outro lado, outros exercem seu mecanismo estimulando pelo menos dois diferentes grupos de receptores, podendo assim aumentar a sua eficácia, mas também a presença de efeitos adversos. Alguns procinéticos atuam nos receptores de dopamina, divididos em duas grandes famílias, D1 e D2. A ativação dos receptores da subfamília D1 estimulam adenil ciclase, enquanto a ativação da subfamília D2 a inibe. Os receptores D1 estão localizados principalmente nas células efetoras pós-sinápticas, enquanto D2 estão localizados em locais pré e pós-sinápticos. Dessa forma, a família D1 é principalmente excitatória da motilidade gastrointestinal, enquanto os receptores de D2 são principalmente inibidores. A ativação destes últimos receptores produz uma diminuição do tônus do EEI, reduz o tônus do estômago e pressão intragástrica, bem como diminui as contrações

antrodoenais. Os fármacos antidopaminérgicos que existem são: metoclopramida, domperidona, bromoprida.¹⁶

Os procinéticos podem atuar também nos receptores de serotonina, neurotransmissor que estimula a peristalse. Ao ligarem-se aos receptores de serotonina e os ativarem, os fármacos desencadeiam uma série de reações de neurotransmissores e interneurônios que resulta na contração do segmento proximal e relaxamento do segmento distal, induzindo o peristaltismo. Assim, os medicamentos que agem como agonistas do receptor 5-HT₄ de serotonina são potentes agentes procinéticos e têm um potencial terapêutico considerável para tratar distúrbios da motilidade gastrointestinal, como constipação, intestino irritável, gastroparesia e RGE. A metoclopramida e a cisaprida são procinéticos que atuam no receptor de serotonina.¹⁶

Os fármacos utilizados na DRGE podem desencadear efeitos colaterais, uma vez que os medicamentos atuam nos receptores dopaminérgicos existentes no Sistema Nervoso Central (SNC). Com destaque para a metoclopramida, alguns possíveis efeitos adversos são: agitação, nervosismo, tremores, sonolência, pesadelos, depressão e sintomas extrapiramidais, a exemplo de distonias (contração involuntária dos músculos) e discinesias (movimentos involuntários com parte do rosto). A utilização da bromoprida e da domperidona, apesar de ser pouco associado a essas manifestações adversas, pode precipitar a manifestação de episódios de sintomas extrapiramidais, com destaque para os recém-nascidos prematuros e lactentes jovens, uma vez que apresentam um sistema nervoso e a barreira hematoencefálica ainda imaturos. Esses eventos, entretanto, são muito raramente associados ao uso da domperidona, já que apresenta peso molecular aumentado e restrita passagem pela barreira hematoencefálica. A domperidona, ainda que com pouca frequência, tem sido associada à prolongamento do intervalo QT, sobretudo quando em associação com inibidores do Citocromo P450 3A4, e está mais associada à sintomas como: boca seca, erupção cutânea, diarreia, prurido transitório e pode desencadear potente efeito secretor de prolactina, causando aumento das mamas,

galactorreia e amenorreia. Por outro lado, a cisaprida já foi relacionada à cólica, diarreia, cefaleia, tendo seu uso suspenso devido à associação com reações mais graves como: alterações do SNC (reações extrapiramidais e convulsões), colestase em prematuros (com ação diminuída dos citocromos), alterações cardíacas (repolarização ventricular prolongada).^{12,16,17}

4 Metodologia

4.1 Desenho de Estudo

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática caracterizada pela busca de artigos na literatura, aplicando uma metodologia sistematizada.

4.2 Estratégias de Busca

A estratégia de busca foi desenvolvida com base no uso de termos adquiridos através do *Medical Subjects Headings* (MeSH) dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). As buscas foram conduzidas nas seguintes bases de dados: Medline/Pubmed, EMBASE, ISI/*Web of Science*, Lilacs e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Os termos utilizados para a busca estavam relacionados com a patologia analisada (*Gastroesophageal Reflux*), a terapêutica em questão (*bethanechol OR metoclopramide OR bromopride OR domperidone*), a população do estudo (*Child*) e o tipo de estudo (*Randomized Controlled Trial OR Cross-Over Studies*), incluindo todas as variantes de tais descritores que foram encontradas no MeSH. As buscas foram realizadas no mês de maio de 2024. Além disso, artigos localizados, consensos e revisões também foram examinados para quaisquer outras referências adicionais.

Ademais, o presente trabalho seguiu como guia os itens padronizados pelo protocolo PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*.¹⁸ (Anexo A)

4.3 Critérios de Elegibilidade

4.3.1 Desenho de Estudo

Foram incluídos estudos randomizados relevantes e como o nível de mascaramento não será definitivamente ligado a viés, estudos simples-cegos foram analisados. Ensaio do tipo cross-over e ensaio piloto foram também incluídos.

4.3.2 Participantes

Os estudos incluíram primariamente crianças de até 12 anos de idade com RGE ou DRGE, de acordo com definição dos autores ou com sintomas característicos da doença. Os pacientes foram recrutados em qualquer nível de atendimento

(pacientes externos e internos) e foram acompanhados por um período de no mínimo uma semana.

4.3.3 Intervenções

Foram avaliados, nesta revisão, apenas estudos sobre drogas disponíveis correntemente para o tratamento de RGE/DRGE (domperidona, bromoprida, metoclopramida, betanecol) em comparação a um placebo inerte ou outra droga que não um procinético. Estudos que avaliaram o impacto do tratamento antirrefluxo em relação a comorbidades relevantes associadas a RGE/DRGE também foram incluídos.

4.3.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos estudos de revisão sistemática, metanálise, relatos de caso, série de casos e *letters*.

4.3.5 Data de publicação, disponibilidade e linguagem

Foram incluídos, na discussão do projeto, estudos publicados durante o período de 2003-2023. Podem ser incluídos, a princípio, artigos em português, inglês e espanhol.

4.4 Identificação, seleção dos estudos e avaliação da qualidade metodológica

A identificação e seleção dos estudos seguiram 4 etapas: 1 – Utilizou-se, separadamente, as ferramentas dos bancos de dados para assim identificar e selecionar os estudos que preenchem corretamente os critérios de inclusão; 2 – Posteriormente, os títulos dos artigos foram analisados e aqueles que atendiam ao tema foram selecionados; 3 – Na terceira etapa, os resumos dos estudos foram lidos e avaliados, verificando quais preenchem os critérios de inclusão; 4 – Como última etapa, foi feita a leitura completa dos artigos até então selecionados e analisados a adequação metodológica através do protocolo CONSORT – *Consolidated Standards of Reporting Trials*. Dessa forma, foram selecionados definitivamente apenas os estudos que atingiram 70% ou mais do checklist do CONSORT.¹⁹ (Anexo B)

4.5 Considerações éticas

Por ser um estudo de revisão sistemática, em que os dados foram coletados em artigos já publicados e não houve envolvimento de seres humanos, não é necessária a submissão ao sistema CEP/CONEP. Ademais, não há nenhum conflito de interesse ou vínculo empresarial por parte dos autores.

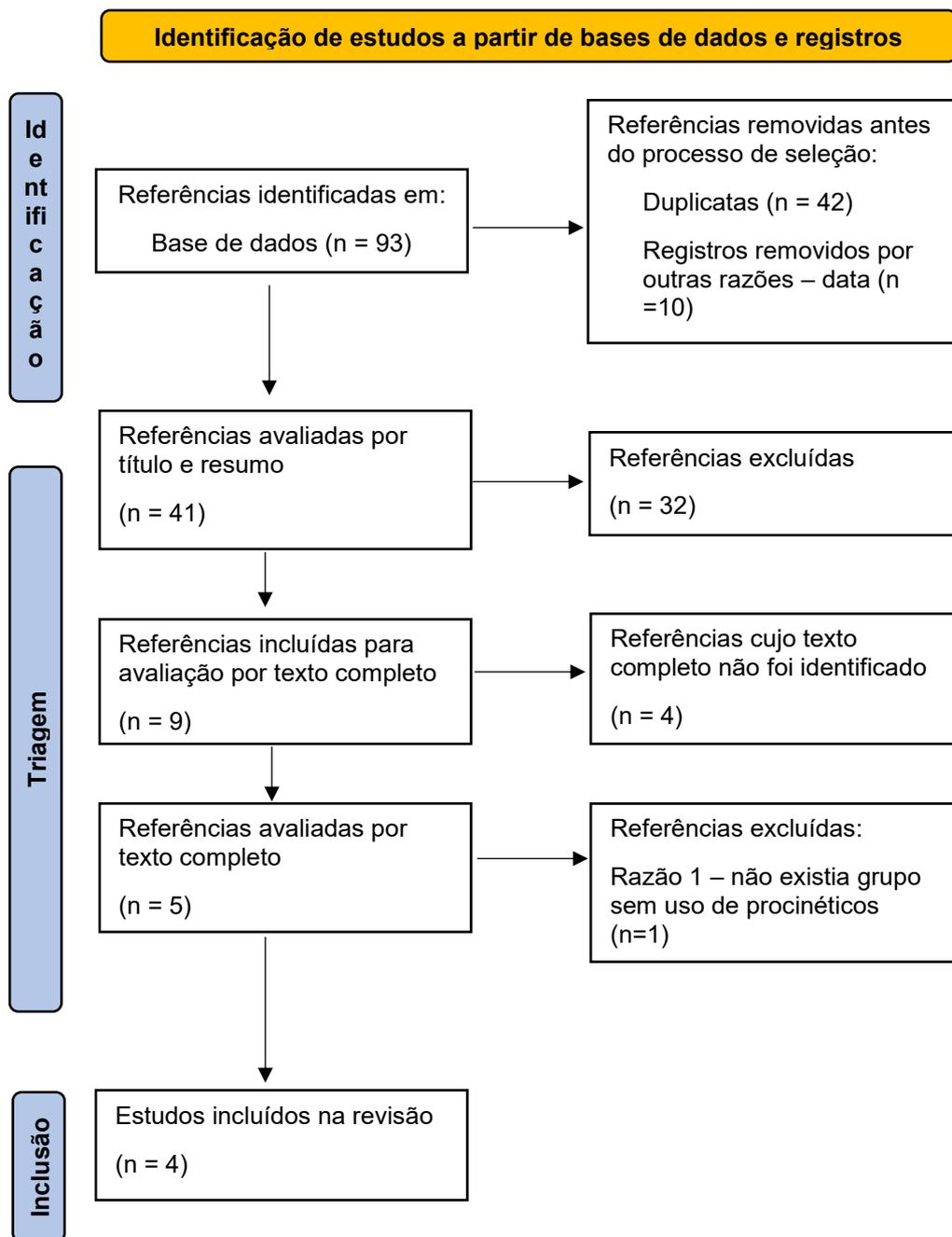
5 Resultados

5.1 Seleção dos estudos

Na busca inicial nas bases de dados foram encontrados 93 artigos (*Medline*, n = 29; *Embase*, n= 42; *Web of Science*, n = 04; *Lilacs*, n= 0; *Cochrane Library*, n = 18). Foram removidos, a partir do Mendeley, 42 referências que estavam duplicadas e 10 foram retiradas, manualmente, por data inadequada (anterior ao ano de 2003). Após a leitura do título e do resumo, foram excluídos 32 artigos, todos que não se adequaram ao tema ou desenhos de estudos pré-estabelecidos, uma referência foi excluída por usar com intervenção medicamentosa não mais prescrita no Brasil. Dessa forma, foram incluídas nove referências para a avaliação do texto completo. Das nove referências, quatro artigos não foram identificados para a leitura completa e, assim, foram excluídos. Um estudo, dos cinco artigos restantes, foi excluído por não possuir um grupo controle sem tratamento com procinéticos. Em seguida, os quatro artigos que permaneceram foram analisados com o *checklist* CONSORT, precisando atingir uma pontuação de no mínimo 70% e nenhum foi excluído. Sendo assim, ao final do processo de seleção dos trabalhos, restaram quatro artigos que foram incluídos nessa revisão (figura 1).

Os estudos incluídos nessa revisão foram realizados em diferentes países. O estudo de Cresi *et al*²⁰ (2008) em Turim, Itália. O trabalho de Wheatley *et al*²¹ (2009) nos Estados Unidos. O trabalho de Adamko *et al*²² (2012) foi conduzido no Canadá. E, por fim, o estudo de Bediwy *et al*²³ (2014) foi realizado em Bahrain, país do oriente médio. Todos os artigos estão adequados aos critérios de inclusão previamente estabelecidos nessa revisão. O tamanho amostral dos estudos variou de 22 crianças (Adamko *et al*²² (2012)), das quais 3 não completaram o estudo, a 178 crianças (Bediwy *et al*²³ (2014)). O estudo Cresi *et al*²⁰ (2008) conseguiu um tamanho amostral de 26 crianças e Wheatley *et al*²¹ (2009) 56 participantes, dos quais 18 foram incluídos na pesquisa e 17 concluíram.

Figura 1: Fluxograma de seleção de artigos



Quadro 1: Pontuação dos artigos após aplicação do CONSORT

Itens do checklist	Bediwy <i>et al</i> ³ (2014)	Cresi <i>et al</i> ⁰ (2008)	Adamko <i>et al</i> ² (2012)	Wheatley <i>et al</i> ¹ (2009)
1	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
2	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde
3	Verde	Verde	Amarelo	Amarelo
4	Verde	Verde	Verde	Verde
5	Verde	Verde	Verde	Verde
6	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
7	Verde	Verde	Verde	Verde
8	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho
9	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho
10	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho
11	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Verde
12	Amarelo	Amarelo	Vermelho	Amarelo
13	Verde	Verde	Verde	Verde
14	Amarelo	Amarelo	Verde	Amarelo
15	Verde	Verde	Verde	Verde
16	Verde	Verde	Verde	Verde
17	Verde	Verde	Verde	Verde
18	Verde	Verde	Verde	Verde
19	Verde	Verde	Verde	Vermelho
20	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde
21	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde
22	Verde	Verde	Verde	Verde
23	Verde	Verde	Verde	Verde
24	Verde	Verde	Verde	Verde
25	Verde	Verde	Verde	Verde
Total	19	17,5	18	18

5.2 Sexo e idade

Houve predominância de participantes do sexo masculino na maior parte dos estudos, três dos quatro artigos analisados. No estudo Bediwy *et al*³ (2014), dentre o grupo de asmáticos sem DRGE a proporção do sexo masculino e do sexo feminino foi de 1,2:1. No grupo de crianças com asma e DRGE, a proporção entre os sexos foi de 1:1. Já entre as crianças com asma e DRGE, considerando os subgrupos de tratamento, aquelas alocadas para receber apenas o Esomeprazol, tinham uma proporção entre o sexo masculino e feminino de 1,2:1; e aquelas selecionadas para receber a terapia combinada, Esomeprazol e Domperidona, tinham uma proporção entre os sexos de 1:1. No artigo Cresi *et al*⁰ (2008) foram analisados 14 recém-nascidos do sexo masculino e 12 do sexo feminino, entretanto o estudo não apontou a proporção dos sexos no grupo controle e tratamento. O trabalho Adamko *et al*² (2012) apresentou uma predominância do sexo masculino em relação ao feminino (18 homens e 4

mulheres, M/F: 4,5:1). Contudo, o estudo declara que não houve diferença significativa em relação ao sexo na alocação aos grupos de tratamento (uma mulher por subgrupo). O único trabalho no qual existiu uma predominância do sexo feminino foi o Wheatley *et al*²¹ (2009), com uma relação de 2,4:1.

Em relação à idade média dos pacientes incluídos nos trabalhos, houve certa variedade. No estudo Bediwy *et al*²³ (2014), foram avaliadas crianças entre 6 e 10 anos de idade. Dentre o grupo de asmáticos sem DRGE a média de idade foi de 8 anos. Já o grupo de crianças com asma e DRGE teve uma média de idade de 7,9 anos. Entre as crianças com asma e DRGE, aquelas alocadas para receber apenas o Esomeprazol, tinham uma idade média de 7,75 anos. Já aquelas selecionadas para receber a terapia combinada, Esomeprazol e Domperidona, tinham uma média de idade de 8,1 anos. No estudo Cresi *et al*²⁰ (2008), dentre o grupo controle a média de idade foi de 29,5 dias. Já no grupo que recebeu o tratamento, a Domperidona, a idade média foi de 24,7 dias. No artigo Adamko *et al*²² (2012), crianças de 3 meses a 2 anos foram alocadas em quatro grupos (placebo/placebo (PP), omeprazol mais betanacol (OB), omeprazol/placebo (OP), betanacol/placebo (BP)) e a idade média do estudo foi de 7,76 meses. Por fim, o estudo Wheatley *et al*²¹ (2009) apresentou uma idade média de 35 dias dos recém-nascidos avaliados.

5.3 Diagnóstico de RGE/DRGE

No estudo Bediwy *et al*²³ (2014), a endoscopia digestiva alta (EDA) foi realizada, em todos os 178 pacientes documentados com asma de difícil tratamento, para documentar a DRGE. Para a realização da EDA foi utilizado o Olympus GIF-P140 Pediatric Video Gastroscope com diâmetro de 8,5 mm e canal de 2,2 mm. Para o diagnóstico de esofagite foi utilizado o critério de classificação de Los Angeles: grau A (pontuação 1): 1 ou mais erosões menores do que 5 mm. Grau B (pontuação 2): 1 ou mais erosões maiores do que 5 mm, mas que não se juntam a outras. Grau C (pontuação 3): Erosões que se unem, envolvendo menos do que 75% do órgão. Grau D (pontuação 4): Erosões que estão em pelo menos 75% da circunferência do esôfago. Pacientes sem alterações características de refluxo receberam a pontuação 0.

Foram incluídos no estudo Adamko *et al*²² (2012) pacientes que se tivessem evidência de RGE pela história clínica, com sintomas diários de RGE (êmbese e/ou rinação visíveis) e uma evidência objetiva de dismotilidade gastrointestinal (uma sonda de pH anormal ou exame de esvaziamento gástrico anormal). As varreduras de esvaziamento gástrico foram realizadas usando cintilografia com administração de fórmula infantil marcada com tecnécio, obtendo imagens de um minuto durante 120 minutos para calcular o intervalo de esvaziamento. Já na pHmetria esofágica, uma varredura anormal foi definida como um intervalo de esvaziamento superior a 90 minutos. Dos 19 pacientes estudados, 15 apresentaram aumento de RGE com base na porcentagem de tempo com pH < 4, no número de episódios com pH < 4 e na pontuação de DeMeester. Os outros 4 participantes apresentaram evidências de RGE com base no tempo de esvaziamento gástrico anormal.

No estudo de Cresi *et al*²⁰ (2008), foi realizado diagnóstico de DRGE a partir da suspeita clínica (problemas de alimentação, vômitos, irritabilidade) e sintomas sugestivos que não responderam à terapia conservadora. Já no estudo de Wheatley *et al*²¹ (2009) foram incluídos pacientes com o diagnóstico clínico de RGE. Dos 18 participantes, cinco bebês realizaram EDA antes da seleção, sendo constatado RGE em todos. Dois bebês realizaram a pHmetria, nos quais em um o exame foi considerado levemente anormal e no outro foi normal. (Quadro 2)

Quadro 2: Características das amostras dos estudos selecionados

Referência	Número amostral	Sexo	Idade	Diagnóstico de RGE/DRGE
Bediwy et al²³ (2014)	178 (98 para o grupo placebo, 40 pacientes para o grupo Esomeprazol, 40 pacientes para o grupo Esomeprazol e Domperidona)	Asma sem DRGE: M/F: 1,2:1 Asma e DRGE: Esomeprazol: M/F: 1,2:1 Esomeprazol e Domperidona: M/F: 1:1	Asma sem DRGE: Média de 8 anos Asma e DRGE: Esomeprazol: média de 7,75 anos Esomeprazol e Domperidona: média de 8,1 anos	EDA e classificação de Los Angeles para esofagite
Cresi et al²⁰ (2008)	26 (13 para o grupo controle, 13 para o grupo tratamento)	Masculino: 14 Feminino: 12 M/F: 1,2:1	Grupo controle: média de 29,5 dias Grupo tratamento: média de 24,7 dias	História clínica
Adamko et al²² (2012)	22 (3 pacientes não completaram o estudo)	Masculino: 18 Feminino: 4 M/F: 4,5:1	Média: 7,76 meses	História clínica + Phmetria ou tempo de esvaziamento gástrico
Wheatley et al²¹ (2009)	18 (1 paciente não completou o estudo) Placebo primeiro: 8 Tratamento primeiro: 9	Masculino: 5 Feminino: 12 F/M: 2,4:1	Média: 35 dias	História clínica

DRGE=doença do refluxo gastroesofágico; EDA= endoscopia digestiva alta

5.4 Comorbidades associadas à DRGE

Dos quatro estudos analisados, três avaliaram o uso de procinéticos em comorbidades associadas à DRGE.

5.4.1 Asma

Foram selecionadas para o estudo Bediwy et al²³ (2014) crianças com o diagnóstico clínico de asma, baseado nos sintomas, história familiar e documentado por espirometria, quando demonstrada obstrução reversível do fluxo de ar por aumento do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) em mais de 12%, após o uso de β 2-agonista de curta ação, e com a variação de pelo menos 20% do débito expiratório máximo instantâneo (PEF). A asma foi considerada de difícil tratamento nas crianças com sintomas refratários

persistentes, que estavam recebendo terapia de manutenção com esteroides inalados (pelo menos 400 ug de dipropionato de beclometasona ou equivalente por dia) e com β 2-agonista de ação prolongada e que tinham recebido pelo menos um ciclo de esteroides sistêmicos nos últimos 12 meses.

O estudo, então, analisou três grupos: crianças com asma de difícil tratamento sem RGE (A), que receberam placebo; crianças com asma de difícil tratamento com RGE, que receberam o tratamento com esomeprazol (B) e crianças com asma de difícil tratamento com RGE, que receberam o tratamento com esomeprazol e domperidona (C).

Ao comparar os grupos de crianças com asma de difícil tratamento com RGE em uso do esomeprazol e da terapia combinada, observou-se uma redução mais significativa de eosinófilos no sangue no grupo medicado com o esomeprazol e domperidona do que nas crianças asmáticas tratadas apenas com o esomeprazol (4,4% no grupo B e 3,05 no grupo C; $p = 0,003$). Além disso, o teste de controle da asma infantil (C-ACT) obteve resultados melhores (quanto menor a pontuação, pior a clínica do paciente) no grupo dos pacientes em uso de esomeprazol e domperidona (17,4 pontos no grupo B e 19,758 no grupo C; $p = 0,02$). O VEF1 (% do previsto) mostrou uma melhora mais significativa no subgrupo tratado com esomeprazol e domperidona (66,05% do valor previsto para o grupo B e 69,75% do valor previsto para o grupo C; $p = 0,047$). Em relação à variação do PEF, o grupo tratado com Esoprazol e Domperidona apresentou um melhor resultado (39,55% para o grupo B e 37,1% para o grupo C; $p = 0,12$), porém sem significância estatística. Da mesma forma, o subgrupo em terapia combinada, apresentou melhora nos escores de RGE (1,35 para o grupo B e 0,85 para o grupo C; $p = 0,18$), entretanto sem atingir à significância estatística.

No subgrupo de crianças que foram tratadas com esomeprazol, os participantes foram divididos de acordo com a classificação de Los Angeles: O grau A consiste em uma ou mais erosões menores do que 5 mm; o grau B em uma ou mais

erosões maiores do que 5 mm em sua maior extensão e não contínuas; o grau C em erosões contínuas (ou convergentes) entre os ápices de pelo menos duas pregas, e o grau D em erosões ocupando pelo menos 75% da circunferência do órgão. Dessa forma, havia 14 crianças com esofagite erosiva classificadas por endoscopia digestiva como grau A de Los Angeles (35%), 8 crianças como grau B (20%), 8 crianças como grau C (40%) e 10 crianças como grau D (25%). Após 12 semanas de terapia com esomeprazol, havia 14 crianças sem evidência de doença RGE, 8 crianças com grau A (20%), 8 crianças com grau B (20%), 10 crianças com grau C (25%) e nenhuma criança com grau D (0%). No subgrupo de crianças que foram tratadas com esomeprazol e domperidona, e antes de iniciar o tratamento houve 6 crianças com esofagite erosiva grau A (15%), 10 crianças com grau B (25%), 10 crianças com grau C (25%) e 14 crianças com grau D (35%). Após 12 semanas de terapia com esomeprazol e domperidona; havia 16 pacientes sem evidência de doença RGE (40%), 14 crianças com grau A (35%), 10 crianças com grau B (25%) e nenhuma criança com grau C ou D (0%).

5.4.2 Tosse

Foram incluídos no estudo de Adamko *et al*²² (2012) pacientes que apresentavam doença respiratória (tosse e/ou sibilância recorrente) crônica (>3 meses). Dessa forma, foram avaliados desfechos relacionados às características respiratórias dos pacientes.

Em relação à melhora da tosse diurna, após um mês de terapia, o grupo placebo/placebo (PP) não obteve mudanças no número de episódios de tosse em comparação ao valor pré-estudo do grupo. Todavia, os três demais grupos, omeprazol/betanacol (OB), omeprazol/placebo (OP), betanacol/placebo (BP), diminuíram o número de episódios de tosse por dia, obtendo um valor estatisticamente significativo para o grupo OB ($p = 0,028$), sendo que no período pré-terapia a média de episódios de tosse diurna foi de 3,4, após a terapia foi de 0,4. Depois de receber a terapia aberta de betanacol e omeprazol, o grupo PP demonstrou uma diminuição na tosse que foi semelhante em magnitude ao período do estudo OB, embora não tenha alcançado significância estatística ($p = 0,06$).

Ademais, o estudo utilizou um questionário modificado do trabalho Chan-Yeung MBM *et al.*, para realizar um escore respiratório. No questionário foram analisados frequência respiratória, chiado, crepitações e retrações torácicas, podendo atingir uma pontuação total de 12 pontos (quanto maior a pontuação, maior a gravidade do quadro). Dessa forma, em relação à melhoria do escore respiratório, após o período do estudo, os pacientes que foram incluídos nos grupos de tratamento apresentaram uma melhora mais significativa no escore respiratório, alcançando significância estatística para o grupo OB ($p = 0,04$), no qual durante o período pré terapia a média dos escores respiratórios foi de 3,0 e após a terapia caiu para 1,5. Depois de receber terapia dupla aberta, o PP também apresentou um grau semelhante de melhora em comparação ao OB, embora, devido ao pequeno tamanho da amostra, não tenha alcançado significância estatística ($p = 0,10$).²⁴

Outro desfecho analisado foi a melhora da sibilância e da tosse noturna. Nesse contexto, os pacientes dos três grupos de tratamento, OB, OP e BP, apresentaram menos episódios de sibilância e de tosse noturna por dia, embora não tenha sido alcançada significância estatística para nenhuma categoria. Combinando todos os bebês em um grupo e comparando os valores pré-estudo de tosse e sibilância com os valores abertos, o tratamento do RGE causou um declínio estatisticamente significativo na quantidade de sibilância e tosse noturna ($p = 0,027$ e $p = 0,002$, respectivamente).

Para além dos sintomas respiratórios, foram avaliados os resultados da pHmetria pelo *pH Probe Score* (considera-se anormais valores maiores que 14,72) e a melhoria dos sintomas gastrointestinais. Em relação ao primeiro critério, o grupo OB apresentou uma melhora no *pH Probe Score* (60,0 no pré terapia e 17,8 no pós terapia; $p > 0,05$) e no número de episódios de refluxo ácido com $\text{Ph} < 4$ (141,5 no pré terapia e 78,0 no pós terapia; $p = 0,028$). A porcentagem de tempo de $\text{pH} < 4$ também melhorou no grupo OB (11,3 no pré terapia e 2,8 no pós terapia; $p = 0,028$). Em relação ao segundo critério, o tratamento com OB ou OP

diminuiu o número de sintomas de RGE por dia, embora dado o tamanho menor da amostra, esta diminuição só tenha sido estatisticamente significativa para o grupo OB ($p = 0,028$), no pré terapia a média foi de 2,3 e no pós a média foi de 0,2. Depois de receber a terapia aberta de betanacol e omeprazol, o grupo PP demonstrou uma diminuição nos sintomas de RGE semelhante à OB, embora, dado o pequeno número de pacientes, não tenha alcançado significância estatística ($p = 0,06$).²⁵

5.4.3 Bradicardia

Foram incluídos no estudo Wheatley *et al*²¹ (2009) pacientes com o diagnóstico de bradicardia atribuída ao RGE pelos médicos, bem como os pacientes deveriam ter apresentado pelo menos 2 episódios de bradicardia nos últimos 3 dias para serem incluídos na pesquisa. O resultado primário do estudo foi o número de episódios de bradicardia por dia durante os períodos de medicamento e placebo para cada criança. Os episódios de bradicardia foram identificados por telemetria e por documentação de enfermagem. Para o estudo, bradicardia foi definida como uma FC < 80 bmp por 5 segundos.

Para o desfecho primário, o número médio de episódios de bradicardia por dia nos períodos de drogas combinadas (Metoclopramida) foi de 4,6, e o número médio de episódios por dia em os períodos combinados de placebo foram de 3,6. Pelo teste pareado houve menos episódios de bradicardia durante os períodos de placebo, apresentando uma diferença estatisticamente significativa. A diferença de episódios no período de tratamento e de placebo foi de 0,94 episódios por dia, com um valor P de 0,04.

Os resultados gerais foram: 11 crianças apresentaram mais episódios durante o período de placebo. Dois pacientes tiveram o mesmo número de episódios de bradicardia durante os períodos de medicação e placebo. E quatro pacientes tiveram menos episódios durante o período de medicação.

5.5 Recém-nascidos e RGE

Na pesquisa de Cresi *et al*²⁰ (2008), foi estudado o efeito da domperidona no RGE em neonatos a termos e prematuros. Para isso, foram avaliadas as seguintes variáveis durante a pHmetria: frequência de episódios de refluxo, número de refluxos por hora, duração média do refluxo (em segundos), nível médio do refluxo (expresso como o número de canais atingidos durante o episódio de refluxo) e o pH médio durante o episódio de refluxo (média do valor mínimo de pH durante cada refluxo).

O grupo de tratamento apresentou aumento significativo na frequência de episódios de refluxo. Entretanto, houve uma diminuição na duração dos episódios. Os demais critérios avaliados, nível médio do refluxo e o pH médio não apresentaram diferenças significativas entre o grupo controle e o grupo tratamento, não tendo também um valor de p com significância estatística. (Quadro 3)

Quadro 3: Desfechos primários com significância estatística

Referência	Desfecho	Referência	Desfecho
Bediwy <i>et al</i> ²³ (2014)	<p>Eosinófilos sanguíneos: Esoprazol: 4,4% Esoprazol + Domperidona: 3,05% P = 0,003</p> <p>SP no escarro induzido: Esoprazol: 1242,75 pg/ml Esoprazol + Domperidona: 1130,3 pg/ml P = 0,02</p> <p>C-ACT: Esoprazol: 17,4 pontos Esoprazol + Domperidona: 19,758 P = 0,02</p> <p>VEF1: Esoprazol: 66,05% Esoprazol + Domperidona: 69,75% P = 0,047</p>	Adamko <i>et al</i> ²² (2012)	<p>Tosse diurna: Pré Omeprazol + Betanacol: 3,4 Pós Omeprazol + Betanacol: 0,4 P = 0,028</p> <p>Escores respiratórios: Pré Omeprazol + Betanacol: 3 Pós Omeprazol + Betanacol: 1,5 P = 0,04</p> <p>Episódios de pH<4: Pré Omeprazol + Betanacol: 141,5 Pós Omeprazol + Betanacol: 78 P = 0,028</p> <p>Tempo de pH<4: Pré Omeprazol + Betanacol: 11,3 Pós Omeprazol + Betanacol: 2,8 P = 0,028</p>
Cresi <i>et al</i> ²⁰ (2008)	<p>Frequência de episódios de refluxo: Período basal: 2,8 Período medicamentoso: 4,6 P = 0,001</p> <p>Duração média dos episódios de refluxo: Período basal: 20,18 Período medicamentoso: 16,68 P = 0,043</p>	Wheatley <i>et al</i> ²¹ (2009)	<p>Episódios de bradicardia no teste pareado: Período medicamentoso - Período placebo = 0,94 P = 0,04</p>

6 Discussão

Quanto ao sexo dos participantes estudados, três dos quatro estudos analisados nesta revisão apresentaram um predomínio do sexo masculino, o Bediwy *et al*²³ (2014), o Cresi *et al*²⁰ (2008) e o Adamko *et al*²² (2012). Apenas no trabalho Wheatley *et al*²¹ (2009) existiu uma predominância do feminino. Considerando que o diagnóstico de DRGE foi um dos principais critérios para a inclusão dos pacientes nos estudos, tais achados podem ser correlacionados à epidemiologia da patologia. Na literatura existem estudos que apontam para um maior risco de desenvolvimento de DRGE em mulheres, entretanto, alguns estudos encontraram maior risco para homens. Sendo assim, levando em conta essas divergências, é possível que o sexo exerça pouca influência na determinação da ocorrência ou não da DRGE.²⁶⁻²⁹

Em relação à idade dos pacientes incluídos nos estudos, houve uma predominância de estudos com crianças mais novas. Cresi *et al*²⁰ (2008) incluiu pacientes com uma média de idade em torno de 27,1 dias, aproximando-se do Wheatley *et al*²¹ (2009), média de 35 dias. No artigo Adamko *et al*²² (2012) a média de idade foi de 7,76 meses. Sendo que, o único estudo que avaliou crianças mais velhas foi o de Bediwy *et al*²³ (2014) com uma média de 8 anos de idade. É possível associar esses dados ao cenário epidemiológico atual da doença, uma vez que a DRGE é mais recorrente e prevalente em populações infantis, principalmente menores de 1ano. Foi demonstrado em um estudo que 50% das crianças de 0 a 3 meses apresentaram pelo menos 1 episódio de regurgitação por dia. Entretanto, é preciso levar em consideração o objetivo dos estudos analisados, os três primeiros estudos possuíam o objetivo de analisar apenas crianças menores. Assim, como o último estudo possuía o objetivo de avaliar crianças com idade mais avançada. Dessa forma, a avaliação da média de idades de ocorrência de DRGE, considerando todos os artigos selecionados, foi prejudicada.³⁰

Em todos os estudos incluídos nesta revisão, foram aplicados critérios diagnósticos para a seleção dos participantes, de forma a identificar a DRGE.

Para tal processo, foram utilizadas ferramentas diagnósticas precisas e validadas por evidências prévias, como a endoscopia digestiva alta (Bediwy *et al*²³ (2014)), pHmetria ou exame de esvaziamento gástrico (Adamko *et al*²² (2012)). A EDA tem sua indicação principal em casos de suspeita de esofagite, uma das principais complicações causadas pela DRGE; já a pHmetria está indicada para avaliação dos sintomas atípicos ou extra esofágicos; ainda a avaliação do esvaziamento gástrico tem sua indicação em pacientes com sintomas sugestivos de retenção gástrica. Além disso, Adamko *et al*²² (2012) associou aos exames complementares a história clínica de DRGE. Os outros dois estudos Cresi *et al*²⁰ (2008) e Wheatley *et al*²¹ (2009)) usaram o diagnóstico clínico, a partir das manifestações sintomáticas, para o diagnóstico de DRGE/RGE. Entretanto, a diferença nos critérios utilizados para o diagnóstico de doença do refluxo gastroesofágico verificada nos estudos incluídos nesta revisão, dificultam a comparação entre os mesmos e prejudicam uma análise mais detalhada acerca dos sintomas e evolução dos pacientes com base no tratamento. Por outro lado, na prática médica atual, a principal ferramenta para diagnóstico da DRGE é a história clínica detalhada do paciente, considerando-se os sinais e sintomas que ele apresenta.^{1,3,31}

Quanto aos dados referentes aos desfechos relacionados ao uso de procinéticos em pacientes com sintomas e/ou condições associadas à DRGE, os estudos selecionados apresentam-se como as evidências para argumentar sobre a efetividade do uso de prócinéticos nestes pacientes. No presente estudo, três dos quatro trabalhos selecionados abordaram o efeito de procinéticos em comorbidades associadas à DRGE. O estudo Bediwy *et al*²³ (2014) analisou o uso de Domperidona no tratamento da asma em pacientes com DRGE, chegando à conclusão de que os pacientes medicados com o procinético em questão apresentaram um melhor desfecho clínico. Entretanto, os dados estatísticos não demonstram uma melhora muito significativa.

O estudo de Adamko *et al*²² (2012) avaliou desfechos respiratórios em pacientes com DRGE, concluindo que houve uma melhora sintomatológica significativa no

grupo em uso de Omeprazol/Betanacol. Entretanto, o uso de omeprazol oculta o efeito do procinético, impedindo que seja possível afirmar a contribuição do Betanacol na melhora dos pacientes e conseqüentemente sua a eficácia. Outro comorbidade analisada foi a bradicardia, o estudo Wheatley *et al*²¹ (2009) avaliou a relação entre a Metoclopramida e episódios de bradicardia. Os autores, concluíram que o medicamento procinético não reduziu os sintomas de RGE, podendo ainda ter aumentado episódios de bradicardia em bebês prematuros com RGE. Por fim, o estudo Cresi *et al*²⁰ (2008) ao avaliar o uso de Domperidona em neonatos a termos e prematuros, reconheceu uma diminuição na duração dos episódios de refluxo no grupo tratado com medicamento, porém, contrariamente, houve um aumento significativo na frequência de episódios.

Dessa forma, é possível afirmar que nenhum dos estudos analisados apontou uma relação consistente entre o uso de procinéticos e a melhora da DRGE ou de comorbidades associadas à sua presença. Ressaltando ainda uma possível relação entre o uso de Metoclopramida e episódios de bradicardia, o que está diretamente correlacionado aos efeitos adversos do uso de procinéticos descritos na literatura. Metoclopramida e episódios de bradicardia.^{12,16,17}

A presente revisão apresenta algumas limitações, dentre as quais o reduzido número de artigos selecionados para integrar o grupo de estudos analisados. Além disso, a maioria dos estudos apresentaram um tamanho amostral reduzido. Ressalta-se que a DRGE é uma patologia que afeta diversas crianças não só no Brasil, mas em todo o mundo, gerando prejuízos à qualidade de vida e podendo levar a quadros mais graves. Os achados desta revisão, apesar de limitada, refletem outros estudos já realizados, que apontam para uma necessidade de estudos mais completos e complexos que busquem respostas mais concretas sobre o uso de procinéticos em casos de DRGE, comparando, também, seus efeitos colaterais.

7 Conclusão

Esta presente revisão buscou, a partir da análise dos artigos selecionados, avaliar a eficácia do uso de procinéticos no tratamento da DRGE em crianças e entender a segurança do seu uso, avaliando possíveis efeitos colaterais. Ao analisar os quatro artigos incluídos neste trabalho não foi possível definir de forma direta a eficácia dos procinéticos em crianças com DRGE, mas sim de forma indireta, uma vez que três trabalhos estudaram a melhora de comorbidades associadas à DRGE.

Em relação à asma, verificou-se uma melhora clínica mais acentuada em pacientes em terapia com procinético. Entretanto, ao comparar com o grupo sem uso de procinéticos, apesar de atingir significância estatística, a melhora clínica não se destaca. No que tange o sintoma da tosse, houve uma melhora significativa no grupo em uso do procinético. Todavia, é preciso ressaltar que em ambos os estudos o procinético foi administrado combinado com outra droga. Dessa forma, não é possível associar o desfecho apenas à medicação procinéctica.

Além disso, no estudo sobre o desfecho bradicardia, foi evidenciada uma maior frequência de episódios de bradicardia no grupo medicado com o procinético. Evidenciando um possível efeito colateral grave e de relevância clínica. Ademais, no estudo que incluiu recém-nascidos, a frequência dos episódios de RGE aumentou no grupo em tratamento com procinéticos, enquanto a duração média dos episódios de RGE diminuiu. Evidenciando uma divergência de desfechos, não sendo, portanto, possível afirmar que o uso de procinéticos gerou melhora clínica.

Em conclusão, dada a importância do tema para saúde da criança, é fundamental que sejam realizadas mais pesquisas, com um maior número amostral e com um enfoque mais direcionada para os medicamentos

procinéticos, buscando uma associação mais consistente e conclusiva entre essa classe de medicamentos e sua eficácia no tratamento da DRGE.

Referências

1. Henry MACA. Diagnóstico e Tratamento da Doença do Refluxo Gastroesofágico. ABCD. 2014;27(3):210-215. Available from: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/ypHKhPwMST8F97KFQFpqQBv/abstract/?lang=pt>
2. Guia Prático De Orientação. Refluxo e Doença do Refluxo Gastroesofágico em Pediatria. Departamento Científico de Gastroenterologia. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2019-2021. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/23224c-GPO-Refluxo_e_Doenca_RefluxoGastroesof_em_Pediatria.pdf
3. Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines. NASPGHAN and ESPGHAN. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Vol. 49; 498-547. 2009. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29470322/>
4. Nasia A, Moraes-Filho JPP, Ceconello I. Doença do Refluxo Gastroesofágico: revisão ampliada. Arq Gastroenterol. 2016; 43 (4): 334-34. Available from: <https://www.scielo.br/j/ag/a/5pb8QRNNxXXsZKNyGBvKmgD/abstract/?lang=pt>
5. Tipnis NA, Tipnis SM. Controversies in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease in Preterm Infants. Vol. 36, Clinics in Perinatology. 2009. p. 153–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19161872/>
6. Orenstein SR, Izadnia F, Khan S. Gastroesophageal Reflux Disease in Children. Gastroenterology Clinics of North America. Vol. 28;4: 947-969. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10695011/>
7. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of Symptoms of Gastroesophageal Reflux During Childhood A Pediatric Practice-Based Survey [Internet]. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/>
8. Prado J, Moraes-Filho P, Chinzon D, Natan J, Hashimoto CL, Zaterka S. Clinical Epidemiology Prevalence of Heartburn and Gastroesophageal Reflux Disease in the Urban Brazilian Population. Arq Gastroenterol. 2005. Vol. 42 – no. 2: 122-127. Available from: <https://www.scielo.br/j/ag/a/BxRthvtJVQnzFrKXH57HH6P/?lang=en>
9. Costa AJF, Silva GAP, Gouveia PAC, Filho EMP. Prevalência de refluxo gastroesofágico patológico em lactentes regurgitadores. Jornal de Pediatria. [Internet]. 2004; 80 (4): 291-295. Available from: <https://www.scielo.br/j/jped/a/xWZNc8mHk3Cqcmb5xXRhLYH/>
10. Falk GW, Katzka DA. Doenças do Esôfago. In: Goldman L, Schafer Al. Goldman Cecil Medicina. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional S.A. 2022. p. 942-954.
11. Costa GF, Dias DA, Diniz TC, Bicalho JG, Delfim AM, Cal FF, *et al.* A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) e seus mecanismos fisiopatológicos. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research-BJSCR [Internet]. 2019;29(1):116–9. Available from: <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>
12. Norton RC, Penna FJ. Refluxo gastroesofágico. J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76 (Supl.2): 218-224. Available from: <https://www.jped.com.br/pt-refluxo-gastroesofagico-articulo-X2255553600029120>

13. Parron R, Tiyo R, Arantes VP. Tratamento Farmacológico para Doença do Refluxo Gastroesofágico DRGE: Uma Revisão de Literatura. *Revista UNINGÁ Review*. 2017. Vol.29(3):153–157. Available from: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1978>
14. Young A, Kumar MA, Thota PN. GERD: A practical approach. *Cleve Clin J Med*. 2020. Vol.1;87(4):223–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32238378/>
15. Colleti RB, Christie DL, Orestein SR. Indications for Pediatric Esophageal pH Monitoring. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. [Internet]. 1995; Vol. 21(3): 253-262. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8523208/>
16. Remes-Troche JM. Procinéticos en reflujo gastroesofágico y dispepsia funcional. 2016. p: 29–40. Available from: https://www.researchgate.net/publication/309421395_Procineticos_en_Trastornos_Funcionales_Digestivos
17. Magalhães PVS, Regina T Bastos TRPD, Carlos J Appolinário JCB, *et al*. Revisão sistemática e metanálise do uso de procinéticos no refluxo gastroesofágico e na doença do refluxo gastroesofágico em Pediatria. *Rev Paul Pediatr* 2009;27(3):236-242. Available from: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/hWFKxWJkczGykbFBzxTM7dc/>
18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, *et al*. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. In: *Journal of clinical epidemiology*. 2009. p1–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19631507/>
19. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Weeks L, Peters J, Kober T, Dias S, Schulz KF, Plint AC, Moher D. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: MR000030. DOI: 10.1002/14651858.MR000030.pub2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23152285/>
20. Cresi F, Marinaccio C, Russo MC, Miniero R, Silvestro L. Short-term effect of domperidone on gastroesophageal reflux in newborns assessed by combined intraluminal impedance and pH monitoring. *Journal of Perinatology* [Internet]. 2008;28(11):766–70. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L50189901&from=export>
21. Wheatley E, Kennedy KA. Cross-Over Trial of Treatment for Bradycardia Attributed to Gastroesophageal Reflux in Preterm Infants. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2009;155(4):516-521. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L50554910&from=export>
22. Adamko DJ, Majaesic CM, Skappak C, Jones AB. A pilot trial on the treatment of gastroesophageal reflux-related cough in infants. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics* [Internet]. 2012;14(5):321–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L365205464&from=export>

23. Bediwy AS, Al-Biltagi M, Amer HG, Saeed NK. Combination therapy versus monotherapy for gastroesophageal reflux in children with difficult-to-treat bronchial asthma. *Egyptian journal of chest diseases and tuberculosis* [Internet]. 2014;63(1):33-38. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00978316/full>
24. Chan-Yeung M, Manfreda J, Dimich-Ward H, Ferguson A, Watson W, Becker A. A Randomized Controlled Study on the Effectiveness of a Multifaceted Intervention Program in the Primary Prevention of Asthma in High-Risk Infants. 2000. *Arch Pediatric Adolesc Med*. Vol. 154: 657-663. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10891016/>
25. Săraru ER, Enciu V, Peagu R, Fierbințeanu-Braticevici C. Advances in the diagnosis of GERD. 2021. *Rom J Intern. Med*. Vol. 59 -1: 3–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010143/>
26. Oliveira SS, Santos IS, Silva JFP, Machado EC. Prevalência e Fatores Associados à Doença do Refluxo Gastroesofágico. 2005. *Arq Gastroenterol*. Vol. 42 – no. 2: 116-121. Available from: <https://www.scielo.br/j/ag/a/NJHtvKrhcQmmT4ZCVssNWdp/abstract/?lang=pt>
27. Bolin TD, Korman MG, Hansky J, Stanton R. Heartburn: Community perceptions. 2000. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Vol.15: 35–39. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02051.x>.
28. Kay L, Jorgensen T, Jensen KH. Epidemiology of Abdominal Symptoms in a Random Population: Prevalence, Incidence, and Natural History. *European Journal of Epidemiology*. 1994. Vol. 10: 559-566. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7859855/>
29. Louis E, DeLooze D, Deprez P, Hiele M, Urbain D, Pelckmans P, *et al*. Heartburn in Belgium: prevalence, impact on daily life, and utilization of medical resources. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. Lippincott Williams & Wilkins. 2002. Vol. 14: 279-284. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11953693/>
30. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of Symptoms of Gastroesophageal Reflux During Infancy A Pediatric Practice-Based Survey [Internet]. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997. Vol. 151 Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/>
31. Documento Científico. Regurgitação do lactente (Refluxo Gastroesofágico Fisiológico) e Doença do Refluxo Gastroesofágico em Pediatria. Departamento Científico de Gastroenterologia. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2017. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20031c-DocCient_-_Regurg_lactente_RGEF_e_RGE.pdf

Anexo A

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

Anexo B



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	
	2b	Specific objectives or hypotheses	
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	
	4b	Settings and locations where the data were collected	
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	
Sample size	7a	How sample size was determined	
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	

Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	
	14b	Why the pilot trial ended or was stopped	
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	