

COCHRANE CORNER: OVERVIEW DE REVISÕES SOBRE O TRATAMENTO DA LARINGOTRAQUEÍTE (CROUP)

COCHRANE CORNER: OVERVIEW OF REVIEWS ON THE TREATMENT OF CROUP



Manuel Ferreira-Magalhães^{1,2,3}, João Costa^{4,5,7}, António Vaz Carneiro^{2,4,5}, Ricardo M Fernandes^{5,6,7}

1. Hospital Pediátrico Integrado, Centro Hospitalar S. João, Porto
2. CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Sistemas de Informação em Saúde, Porto
3. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
4. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência, Faculdade Medicina da Universidade de Lisboa
5. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana, Lisboa
6. Departamento de Pediatria, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa
7. Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Acta Pediatr Port 2014;**45**:168-171

INTRODUÇÃO

O *croup* (laringotraqueíte) é uma doença das vias aéreas superiores muito frequente na pediatria, com uma incidência que pode atingir 5% ao ano¹. É mais frequente no sexo masculino, entre os 6 meses e os 3 anos de idade¹. O quadro clínico de rouquidão, tosse canina, estridor e dificuldade respiratória reflete uma obstrução inflamatória aguda, frequentemente causada pelo vírus parainfluenza². A evolução da doença é habitualmente favorável, em dois a três dias; no entanto, pode apresentar diferentes níveis de gravidade³.

Entre as intervenções disponíveis para o tratamento desta patologia incluem-se os corticoesteroides (redução da inflamação/edema da mucosa), a adrenalina nebulizada (ação vasoconstritora local), o ar humidificado (humidificação e menor viscosidade das secreções) e o heliox (diminuição da turbulência do fluxo e da resistência).

OBJETIVOS

Neste “Cochrane Corner” apresentamos e comentamos os resultados de uma *overview* publicada na revista *Evidence-Based Child Health*⁴, cujo objetivo foi sumarizar a evidência existente de revisões Cochrane sobre a eficácia e a segurança dos quatro tratamentos referidos para o *croup*.

MÉTODOS

Nesta *overview* identificaram-se todas as revisões sistemáticas da *Cochrane Database of Systematic Reviews* que continham no título o termo *croup*. Foram incluídas quatro revisões de ensaios clínicos aleatorizados e controlados, que comparavam as seguintes intervenções comparativamente a placebos e/ou outras terapêuticas: corticoesteroides sistémicos ou inalados (atualizada em 2010, 41 estudos, 4299 participantes)⁵, adrenalina nebulizada (atualizada em 2010, oito estudos, 301 participan-

tes)⁶, ar humidificado (atualizada em 2006, três estudos, 145 participantes)⁷ e heliox (atualizada em 2009, dois estudos, 44 participantes)⁸.

O *score* de escalas clínicas de gravidade do *croup* foi selecionado como *outcome* primário nas revisões sobre corticoesteroides, adrenalina e heliox. A revisão sobre corticoesteroides teve ainda como *outcome* primário o recurso a serviços de saúde e/ou reinternamentos. Outro *outcome* frequente foi a duração da permanência em serviço de urgência (SU) ou a duração de internamento.

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado pelo *Cochrane Risk of Bias Tool* nas revisões sobre adrenalina, heliox e corticoesteroides. Nesta última, também se usou a escala Jadad e nas restantes um outro instrumento. Na meta-análise utilizou-se o modelo de efeitos aleatórios com diferentes medidas de efeito, de acordo com os seguintes *outcomes*: diferença média (MD) ou diferença entre médias padronizadas (SMD) para as variáveis contínuas (*scores*), e risco relativo (RR) ou diferenças de risco (RD) para variáveis dicotómicas (restantes). Os resultados foram apresentados com intervalos de confiança a 95% (IC95%). Avaliou-se a heterogeneidade entre os resultados dos estudos pela estatística I².

RESULTADOS

Os resultados mais relevantes resumem-se na Tabela 1.

Scores de croup e melhoria de doença

Quando comparada com um placebo, a utilização de corticoesteroides reduziu significativamente os *scores* de *croup* às seis horas e 12 horas após tratamento [SMD - 0,59 (IC95% -0,83 a -0,35) e -0,65 (IC95% -1,03 a -0,27), respetivamente; 14 estudos, 1031 participantes], não havendo diferenças às 24 horas. Os corticoesteroides mais estudados foram a dexametasona (oral ou intra-

muscular) e o budesonido (inalado), habitualmente em dose única, não se registando diferenças entre *scores* nos dois estudos que os compararam diretamente. Três ensaios no *croup* ligeiro não revelaram diferenças entre diferentes doses de dexametasona (0,15, 0,3 ou 0,6 mg/kg), embora tivessem amostras reduzidas e limitações metodológicas.

70% de hélio e 30% de oxigénio) com o oxigénio humificado no *croup* ligeiro ou moderado não revelaram diferenças significativas, assim como os estudos com ar humidificado comparativamente à não realização de tratamento.

Tabela 1. Diferentes intervenções avaliadas e respetivos *outcomes*⁴ (adaptado)

Comparação	Outcome	N.º participantes (N.º estudos)	Medida de efeito (IC95%)	I ²	Intervenção favorável
	Redução de <i>score</i> de gravidade às seis horas	1031 (14)	SMD -0,59 (-0,83 a -0,35)*	67%	Corticoesteróide
	Redução de <i>score</i> de gravidade às 12 horas	532 (8)	SMD -0,65 (-1,03 a -0,27)*	74%	Corticoesteróide
Corticoesteróide vs placebo	Redução de <i>score</i> de gravidade às 24 horas	388 (8)	SMD -0,55 (-1,10 a 0,00)	83%	
	Duração de internamento	795 (8)	MD -10,33 (-17,33 a -3,36)*	61%	Corticoesteróide
	Recurso a SU/(re) internamento	1679 (10)	RR 0,49 (0,34 a 0,71)*	49%	Corticoesteróide
	Redução de <i>score</i> de gravidade aos 30 minutos	94 (3)	SMD -0,94 (-1,37 a -0,51)*	0%	Adrenalina
Adrenalina vs placebo	Duração de internamento	37 (1)	MD -32,00 (-59,14 a -4,86)*	—	Adrenalina
	Recurso a SU/(re) internamento	54 (1)	RD 0,00 (-0,07 a 0,07)	—	
Ar humidificado vs ausência de tratamento	Redução de <i>score</i> de gravidade aos 20-60 minutos	135 (3)	SMD -0,14 (-0,75 a 0,47)	63%	
Heliox vs oxigénio a 30%[†]	Redução de <i>score</i> de gravidade aos 20 minutos	15 (1)	MD 0,83 (-0,90 a 2,56)	—	

*Estatisticamente significativo.

Os *scores* de gravidade dizem respeito a qualquer *score* de avaliação de gravidade do *croup*.

[†]Na atualização da revisão do efeito de heliox no *croup*¹² foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa no *croup* moderado/grave, 60 minutos após a utilização de dexametasona (0,3 mg/kg, oral, dose única) + heliox vs dexametasona (0,3 mg/kg, oral, dose única) isolada (MD -1,12; IC95% -2,06 a -0,18).

A utilização de adrenalina associou-se a reduções significativas dos *scores* de *croup* 30 minutos após tratamento quando comparada com um placebo (SMD -0,94; IC95% -1,37 a -0,51; três estudos, 94 participantes), mas não às duas horas e seis horas. Um pequeno estudo sugeriu superioridade às duas horas do isómero de L-adrenalina quando comparado com a forma racémica (MD 1,55; IC95% 0,27 a 2,83; 28 participantes)⁹.

Não foram identificadas diferenças significativas entre corticoesteróides e adrenalina nos *scores* de *croup* às seis horas, 12 horas e 24 horas.

Os ensaios que compararam o heliox (mistura com

Permanência no SU/internamento, recurso a serviço de saúde e reinternamentos

A utilização de corticoesteróides reduziu significativamente a duração de internamento (MD -10,33 horas; IC95% -17,33 a -3,36; oito estudos, 795 participantes), a duração de permanência no SU (MD -21 horas; IC95% -31,55 a -6,45; um estudo, 30 participantes) e o recurso a serviços de saúde e/ou reinternamentos (RR 0,49; IC95% 0,34 a 0,71; dez estudos, 1679 participantes) quando comparados com um placebo. Esta melhoria foi observada para vários níveis de gravidade, incluindo *croup* ligeiro. Um pequeno estudo mostrou uma redução da duração de internamento para o tratamento com adrenalina comparativamente a um placebo (MD -32

horas; IC95% -59,14 a -4,86; 37 participantes), mas não na permanência no SU.

Necessidade de intubação e efeitos adversos

Não se demonstraram diferenças entre corticoesteroides ou adrenalina e placebo no risco de intubação. Na revisão sobre heliox, nenhum estudo registou internamentos em cuidados intensivos. Nenhum outro evento adverso foi avaliado ou identificado nas revisões incluídas.

CONCLUSÕES

Os corticoesteroides (dexametasona ou budesonido) demonstraram ter uma eficácia consistente na redução da gravidade do *croup*, no recurso a serviços de saúde e na duração da permanência hospitalar (SU e/ou internamento) independentemente da gravidade. A adrenalina associou-se a uma melhoria clínica a curto prazo (30 minutos). O ar humidificado não demonstrou eficácia no tratamento de crianças com *croup* e a escassa evidência sobre heliox não sugere benefícios no *croup* ligeiro a moderado.

COMENTÁRIO

A presente *overview*⁴ agrega a evidência disponível sobre o tratamento do *croup* proveniente dos ensaios clínicos controlados. Os resultados suportam as recomendações das poucas orientações existentes nesta área¹⁰. Os corticoesteroides estão indicados para todos os níveis de gravidade de *croup*. Apesar de não existirem diferenças de eficácia na comparação direta, a utilização da dexametasona oral em dose única poderá ter vantagens sobre o budesonido em termos de custo e de facilidade de administração. A evidência não é conclusiva quanto à dose mais adequada e, em particular, se uma dose menor (0,15 mg/kg) é tão eficaz como a dose *standard* (0,6 mg/kg). Apesar da escassez de evidência sobre segurança dos corticoesteroides em doenças respiratórias agudas, a utilização da dexametasona não parece estar associada a eventos adversos. A L-adrenalina nebulizada tem um benefício de início rápido mas transitório, reservando-se para casos de *croup* moderado a grave, em associação com corticoesteroides. A adrenalina tem um perfil de segurança conhecido¹¹, associando-se frequentemente a taquicardia ou palidez. Apesar de não se ter verificado efeito *rebound* nestas revisões, a vigilância nas duas horas seguintes é aconselhável pela ausência de efeito terapêutico após este período. A eficácia do heliox não está estabelecida e o ar humidificado não demonstrou ter qualquer bene-

fício. De referir que numa recente atualização da revisão sobre heliox, é sugerido algum benefício no *croup* moderado a grave, embora sejam necessários mais estudos que suportem este efeito¹².

Alguns aspetos clínicos e metodológicos limitam a aplicabilidade dos resultados destas revisões sistemáticas. Globalmente, os ensaios incluídos nas revisões analisadas eram de boa qualidade e os resultados das comparações entre corticoesteroides ou adrenalina relativamente a placebos são robustos. No entanto, são necessários mais estudos para definir a dose mais eficaz de corticoesteroides e se doses múltiplas conferem algum benefício adicional.

Por outro lado, a definição do *croup* carece de consenso, tanto nacional como internacional. Os vários autores usam diferentes termos para definir o espectro de doenças respiratórias com tosse estridulosa. Em particular, nesta *overview*⁴ o *croup*, a laringotraqueíte e a laringotraqueobronquite são assumidos como sendo a mesma doença, apesar de outros autores terem distinguido quadros com diferentes etiologias e progressões clínicas, que poderão alterar de forma significativa os *outcomes* apresentados¹³. De referir, a ausência de evidência relacionada com os casos de *croup* prolongados ou recorrentes, não havendo consensos na sua abordagem. Por fim, a classificação de gravidade do *croup* baseada em escalas validadas, por exemplo a de Westley³, é uma mais valia para a homogeneização de abordagens terapêuticas e *outcomes*. No entanto, alguns estudos incluem participantes com diferentes níveis de gravidade, sem a respetiva análise de subgrupos, o que limita as conclusões sobre a eficácia comparativa dos diferentes tratamentos e sua aplicabilidade.

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

Manuel Ferreira de Magalhães
ferreirademagalhaes@gmail.com

Recebido: 22/05/2014

Aceite: 02/06/2014

REFERÊNCIAS

1. Bjornson CL, Johnson DW. Croup. *Lancet* 2008;371:329-339.
2. Schomacker H, Schaap-Nutt A, Collins PL, Schmid AC. Pathogenesis of acute respiratory illness caused by human parainfluenza viruses. *Curr Opin Virol* 2012;2:294-299.
3. Westley C, Ross C, Brooks J. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: A double-blind study. *Am J Dis Children* 1978;132:484-487.
4. Bjornson C, Russell K, Foisy M, Johnson DW. The Cochrane Library and the treatment of croup in children: an overview of reviews. *Evid-Based Child Health* 2010;5:1555-1565.
5. Russell KF, Liang Y, O’Gorman K, Johnson DW, Klassen TP. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 1:CD001955. DOI: 10.1002/14651858.CD001955.pub3.
6. Bjornson C, Russell K, Vandermeer B, Klassen TP, Johnson DW. Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;10:CD006619. DOI: 10.1002/14651858.CD006619.pub3.
7. Moore M, Little P. Humidified air inhalation for treating croup. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;3:CD002870. DOI: 10.1002/14651858.CD002870.pub3.
8. Vorwerk C, Coats T. Heliox for croup in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;2:CD006822. DOI: 10.1002/14651858.CD006822.pub2.
9. Waisman Y, Klein BL, Boenning DA, Young GM, Chamberlain JM, O’Donnell R, *et al.* Prospective randomized double-blind study comparing L-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis (croup). *Pediatrics* 1992;89:302-306.
10. Guideline for the diagnosis and management of croup. Alberta Medical Association, 2008. <http://www.topalbertadoctors.org>. Accessed in May 23rd 2014.
11. Zhang L, Sanguebsche LS. The safety of nebulization with 3 to 5 mL of adrenaline (1:1000) in children: an evidence based review. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:193-197.
12. Moraa I, Sturman N, McGuire T, van Driel ML. Heliox for croup in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;12:CD006822. DOI: 10.1002/14651858.CD006822.pub4.
13. Cherry JD. Croup. *N Engl J Med* 2008;358:384-391.