



CORTICOESTERÓIDES E BRONCODILADORES NA BRONQUIOLITE AGUDA

Hartling L, Fernandes R, Bialy L, Milne A, Johnson D, Plint A, et al. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:d1714

Questão clínica

Os broncodilatadores e os corticoesteróides, usados em monoterapia ou em associação, são eficazes e seguros no tratamento da bronquiolite aguda em crianças com menos de dois anos?

Resumo do estudo

A bronquiolite aguda é a doença mais comum das vias respiratórias inferiores durante o primeiro ano de vida e está associada a uma elevada morbidade em crianças com idade inferior ou igual a dois anos.

O objectivo desta revisão sistemática e meta-análise foi avaliar e comparar a eficácia e segurança dos broncodilatadores e corticoesteróides, em monoterapia ou em associação, na terapêutica da bronquiolite em crianças.

Foi realizada uma pesquisa na *MEDLINE*, *Cochrane CENTRAL*, *EMBASE*, *EBM Reviews*, *LILACS*, *PubMed*, *Scopus* e *IranMedEx*, sem restrições linguísticas ou ano de publicação. De forma a identificar artigos não publicados ou não concluídos, foram pesquisadas seis sociedades científicas e seis bases de dados de ensaios clínicos, bem como as listas de referências dos artigos encontrados e artigos de revisão relacionados. Foram, também, contactados peritos da área. Incluíram-se ensaios clínicos randomizados, que envolviam crianças com idade igual ou inferior a 24 meses, internadas ou em ambulatório, com bronquiolite (diagnóstico atribuído ao primeiro episódio de sibilância com dificuldade respiratória e evidência clínica de infecção viral). Em cada um destes estudos foi comparado um broncodilatador ou corticoesteróide, em monoterapia ou em terapêutica combinada, com placebo ou outro fármaco (broncodilatador ou corticoesteróide).

Os *outcomes* primários incluíram a taxa de internamento ao primeiro e sétimo dias, para doentes em ambulatório, e a duração do internamento quando este foi necessário. Os objectivos clínicos secundários consistiram em alterações na avaliação clínica, saturação de oxigénio, frequência respiratória e frequência cardíaca, efeitos adversos e reinternamentos e readmissões no serviço de urgência ou num outro serviço de saúde.

Os estudos relativos aos doentes em ambulatório e aos doentes internados foram avaliados separadamente, excepto os dados relativos aos efeitos adversos dos fármacos.

Para estabelecer a qualidade dos artigos, os resultados foram avaliados de forma independente por dois revisores, tendo-lhes sido atribuído um nível de evidência de acordo com o sistema GRADE, um risco relativo e um número necessário tratar (NNT).

Foram incluídos 48 estudos, com um total de 4897 doentes, tendo-se verificado uma grande variabilidade farmacológica: corticoesteróides (sistémico ou nebulizado), adrenalina (nebulizado) e broncodilatadores (a maioria nebulizado).

Quanto aos resultados obtidos nos doentes em ambulatório, verificou-se, com nível de evidência moderado, uma redução de 33% na taxa de internamento ao primeiro dia de doença com o uso de adrenalina face ao placebo [risco relativo de 0.67 (intervalo de confiança (IC) 95% 0.50 a 0.89)], com um NNT de 15 (4 a 20).

Outro resultado estatisticamente significativo foi verificado na associação da adrenalina com dexametasona, que reduziu em 35% a taxa de internamento ao sétimo dia em comparação com placebo [risco relativo de 0.65 (IC 95% 0.44 a 0.95)], com um NNT de 11 (7 a 76). Por se tratar de um estudo preciso e com pouco viés, o resultado foi considerado pelos autores, no entanto, como se tratou apenas de um ensaio clínico, o nível de evidência foi considerado baixo.

Em relação aos doentes internados, apenas foi estatisticamente significativa a comparação entre a adrenalina e o salbutamol, com uma diminuição do internamento com a primeira [média de -0,28 dias (IC 95% -0,46 a -0,09)]. No entanto, apesar do nível de evidência ser moderado, as implicações práticas deste resultado devem ainda ser reconsideradas, uma vez que noutra estudo a adrenalina não mostrou benefício em comparação com o placebo.

Relativamente aos efeitos adversos, a incidência foi baixa e não se verificaram diferenças relevantes entre os grupos farmacológicos, sendo os mais frequentes a palidez, vômitos, tremor, hipertensão, taquicardia e infecções. Contudo, apenas alguns estudos forneceram dados sobre este objectivo clínico.

Como pontos positivos desta revisão, destaca-se a metodologia correcta e a incorporação de novos métodos de análise para simultaneamente comparar as diferentes intervenções e conseguir uma melhor clarividência acerca dos seus benefícios.



No entanto, existem algumas limitações. O nível de evidência não foi elevado devido ao risco aumentado de viés (pela descrição selectiva dos *outcomes*, resultados incompletos e ausência de ocultação) e heterogeneidade dos resultados.

O uso de adrenalina em regime de ambulatório mostrou um benefício na obtenção de objectivos clínicos primários a curto prazo (redução de um dia nas taxas de readmissão na urgência), sendo seguro e com baixo cus-

to. Demonstrou-se alguma evidência relativamente ao uso sinérgico de adrenalina e dexametasona na obtenção de objectivos primários a longo prazo (redução das taxas de readmissão na urgência sete dias após o episódio de urgência), mas é necessário prosseguir a investigação quanto à utilização desta terapêutica combinada nos doentes em ambulatório. Relativamente aos doentes internados, nenhuma das intervenções farmacológicas demonstrou claro benefício na duração do internamento.

Comentário

A pertinência deste estudo prende-se com o facto de a bronquiolite ser uma infecção das vias respiratórias inferiores muito prevalente nas crianças com idade igual ou inferior a dois anos e também uma causa frequente de internamento.¹

Os estudos anteriormente publicados têm proposto vários tratamentos para a bronquiolite aguda, contudo, não está demonstrado que estes alterem o decurso natural da doença.^{1,2} Actualmente, na maioria dos casos, o seu tratamento em ambulatório é essencialmente de suporte (oxigenoterapia, hidratação, vigilância do estado respiratório, temperatura e nutrição).³

Esta revisão sistemática e meta-análise demonstraram um benefício da adrenalina em monoterapia nos doentes em ambulatório (**Nível de Evidência 1a**) e alguma evidência de um efeito sinérgico dos efeitos da adrenalina e salbutamol em simultâneo (**Nível de Evidência 1b**).

Baseada nesta revisão e na revisão mais recente da Cochrane,⁴ a adrenalina em monoterapia ou em associação com a dexametasona parece emergir como terapêutica de primeira linha nos doentes tratados em regime de ambulatório, reduzindo significativamente o número de admissões hospitalares.⁵ Não foi, contudo, demonstrada uma vantagem clara dos corticoesteróides ou broncodilatadores nos doentes internados.⁴

Nos Cuidados de Saúde Primários (CSP), a terapêutica actualmente recomendada pela Direcção Geral da Saúde (DGS) inclui apenas o salbutamol (0,15mg/kg/dose, máximo 1ml/dose, em aerossol com soro fisiológico) e o brometo de ipratrópio (2ml/dose, em aerossol com soro fisiológico), considerando-se que a adrenalina deve apenas ser usada em meio hospitalar.³ Apesar de no estudo em análise se considerar a adrenalina como uma medicação segura, não existem dados especificamente relativos a doentes tratados em CSP, o que não permite

estabelecer uma nova recomendação quanto ao seu uso nesta população.

Apesar de o estudo ter acrescentado estas considerações às recomendações pré-existent, apresenta, para além das limitações referidas anteriormente, lacunas no que se refere aos *outcomes* avaliados, quer por não terem sido estudados, quer por não terem sido considerados no estudo, como por exemplo, a posologia.

Deste modo, considera-se necessária mais investigação, que avalie a segurança e eficácia da adrenalina nos CSP e que foque as áreas em que foi demonstrado algum benefício, embora com um nível de evidência não elevado.⁴ Espera-se igualmente que novos estudos incluam outros dados relevantes, que ajudem a diminuir a morbilidade da bronquiolite aguda, tão prevalente nos primeiros anos de vida.

Inês Rosa

Cátia Duarte Costa

Internas de 3.º ano Medicina Geral e Familiar
USF Fernão Ferro *mais*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rodrigues F, Alves MC, Lemos L. Bronquiolites: orientação terapêutica. *Acta Pediatr Port* 2007 Set-Out; 38 (5): 183-6.
- Barben J, Kuehni CE, Trachsel D, Hammer J; Swiss Paediatric Respiratory Research Group. Management of acute bronchiolitis: can evidence based guidelines alter clinical practice? *Thorax* 2008 Dec; 63 (12): 1103-9.
- Sassetti L, coord. Urgências no ambulatório em idade pediátrica. Vol. II. Lisboa: Direcção Geral da saúde, Divisão de Saúde Materna, Infantil e dos Adolescentes, Direcção-Geral de Saúde; 2005. p. 15-20.
- Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, Klassen TP, Patel H, Fernandes RM. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6. Art. No.: CD003123. DOI: 10.1002/14651858.CD003123.pub3
- Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, Mitton C, Gouin S, Bhatt M, Joubert G, Black KJ, Turner T, Whitehouse S, Klassen TP; Pediatric Emergency Research Canada (PERC). *N Engl J Med* 2009 360(20):2079-89