



## ARTIGO ORIGINAL

## *Eficácia e segurança do uso inalatório da adrenalina-L na laringite pós-intubação utilizada em associação com a dexametasona*

### *Efficacy and safety of nebulized L-epinephrine associated with dexametasone in post-intubation laryngitis*

Iracema C.O. Fernandes<sup>1</sup>, José Carlos Fernandes<sup>2</sup>, Andréa Cordeiro<sup>3</sup>, Shieh H. Hsin<sup>3</sup>, Albert Bousso<sup>1</sup>, Bernardo Ejzenberg<sup>4</sup>, Yassuhiko Okay<sup>5</sup>

#### Resumo

**Objetivo:** avaliar a eficácia e a segurança do uso de adrenalina-L inalada na laringite pós-intubação como droga complementar à dexametasona.

**Método:** estudo prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, com duas coortes de pacientes com laringite pós-intubação de grau 3 a 6, aferido pelo escore de Downes e Raphaely, durante dois anos. Os grupos, A e B, receberam dexametasona por via endovenosa e realizaram duas inalações com soro fisiológico, mas nestas apenas o grupo B recebeu adrenalina-L. A eficácia da adrenalina-L foi avaliada através da comparação do escore de Downes e Raphaely. Os efeitos colaterais da adrenalina-L foram avaliados pela ocorrência de arritmia cardíaca, elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca médias no grupo B, em relação ao grupo A.

**Resultados:** foram selecionados 22 pacientes para o grupo A (escore médio=4,8) e 19 para o grupo B (escore médio= 5,2). Após o início do tratamento, três pacientes do grupo A alcançaram o escore 8 e foram reintubados; este grupo também apresentou escore clínico médio maior do que o grupo B, durante as primeiras duas horas do protocolo, resultados não estatisticamente significantes. Não foram constatados efeitos colaterais atribuíveis à adrenalina. Os índices gasométricos foram adequados nos dois grupos, porém melhores no grupo controle.

**Conclusões:** não foi demonstrada maior eficácia no tratamento da laringite pós-intubação com o uso da adrenalina-L inalatória em crianças que receberam simultaneamente dexametasona endovenosa. Alguns indicadores apresentaram uma tendência favorável à terapêutica combinada e sugerem a realização de outras avaliações.

*J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (3): 179-88: intubação, laringite, epinefrina, dexametasona.*

#### Abstract

**Objective:** to assess the efficacy and safety of the use of nebulized L-epinephrine associated with dexamethasone in post-intubation laryngitis.

**Method:** we carried out a prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study with two cohorts of patients with postintubation laryngitis graded 3 to 6 by Downes and Raphaely score and during two years. Our population was divided into two groups: A and B; both groups received intravenous dexamethasone and nebulized saline with (group B) and without (group A) L-epinephrine. The efficacy was assessed by Downes and Raphaely's score. The side effects of epinephrine were evaluated according to occurrence of arrhythmia, to increased blood pressure, and to average heart rate of group B in comparison to group A.

**Results:** twenty-two patients were included in group A (average score = 4.8) and 19 in group B (average score = 5.2). During treatment, 3 patients in group A presented a score of 8 and were reintubated. This group also showed higher clinical scores than group B during the first two hours of the protocol; these results were not statistically significant. No side effects were observed due to epinephrine. The gasometric parameters were adequate in both groups, but better in the control group.

**Conclusions:** we did not observe increased efficacy for the treatment of post-intubation laryngitis when nebulized L-epinephrine was used simultaneously with intravenous dexamethasone. Some indicators, however, did present a favorable trend when combined therapy was used and should be submitted to further evaluation.

*J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (3): 179-88: intubation, laryngitis, epinephrine, dexamethasone.*

#### Introdução

A laringite pós-intubação (LPI) é uma patologia ainda freqüente nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIP), que agrava as condições clínicas de pacientes em situação crítica<sup>1</sup>. Medidas profiláticas têm logrado reduzir

1. Mestre em Pediatria- Assistente da Unidade de Terapia Intensiva.  
2. Médico-chefe da Unidade de Terapia Intensiva.  
3. Assistente da Unidade de Terapia Intensiva.  
4. Doutor em Pediatria. Coordenador de Pesquisas e Publicações.  
5. Professor Titular. Diretor da Divisão de Pediatria.  
Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário da USP.

a incidência da LPI através da otimização das técnicas de colocação e manutenção de cânulas endotraqueais<sup>1,2</sup>. Também tem sido experimentada a profilaxia medicamentosa com corticóide, porém com resultados ainda inconclusivos<sup>3</sup>. Dessa forma, ainda hoje, cerca de 10 a 20% das crianças intubadas apresentam quadro clínico de LPI nas UTIP, constituindo um importante problema terapêutico<sup>2</sup>. O tratamento está baseado na utilização de corticosteróide, por via endovenosa ou inalatória, considerada a droga mais eficaz no tratamento e a nebulização úmida de oxigênio<sup>4-9</sup>. A maior parte dos quadros de LPI evolui favoravelmente sob este esquema terapêutico, porém ainda ocorrem quadros prolongados e intensos, e alguns casos evoluem para insuficiência respiratória e reintubação<sup>2,3</sup>. Na tentativa de otimizar o tratamento da LPI, os autores têm experimentado associar outras drogas, como a adrenalina por via inalatória<sup>10-13</sup>. Sob aspecto farmacodinâmico, parece haver base para o uso associado de corticosteróide e adrenalina<sup>10,12</sup>. A dexametasona, quando utilizada por via intravenosa, tem início de ação antiinflamatória entre 15 e 60 minutos, alcançando um máximo de efeito em duas horas<sup>3,5</sup>. A adrenalina inalada, por sua vez, tem início de ação imediato, alcançando em minutos seu máximo efeito<sup>10,12</sup>. Dessa forma, a adrenalina poderia otimizar o tratamento da LPI logo após o seu reconhecimento, quando o quadro é, geralmente, mais intenso<sup>14,15</sup>. Adicionalmente, o diferente mecanismo de ação terapêutica dos dois fármacos poderia resultar em efeito sinérgico<sup>11,16,17</sup>. Sob aspecto clínico, a utilização conjunta de corticosteróide e adrenalina na forma racêmica parece otimizar os resultados terapêuticos<sup>14-17</sup>. Para a forma levógira da adrenalina (adrenalina-L), que teria as vantagens de menor custo e facilidade de obtenção, ainda o número de estudos realizados é reduzido e as conclusões não estão firmadas<sup>18-19</sup>. No sentido de contribuir com os estudos terapêuticos da LPI, os autores se propuseram a avaliar a eficácia e a ocorrência de efeitos colaterais cardiocirculatórios com a utilização de adrenalina-L, em uso suplementar à dexametasona ministrada por via endovenosa.

## Métodos

O estudo foi realizado em unidade de terapia intensiva de hospital geral universitário que atende a uma população do distrito do Butantã, com aproximadamente 500.000 habitantes, de reduzido padrão socioeconômico.

Trata-se de um estudo prospectivo duplo-cego randomizado, com duração de 2 anos. O protocolo foi previamente aprovado pelas Comissões de Ensino e Pesquisa e Ética do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. Em cada caso selecionado foi obtido o consentimento dos pais ou responsáveis.

Foram incluídos todos os casos que preencheram os critérios de inclusão descritos a seguir: a) idade entre 1 mês e 15 anos incompletos; b) intubação traqueal realizada na

UTIP; c) duração da intubação por período superior a um dia; d) diagnóstico de laringite pós-extubação através do escore de Downes & Raphaely modificado (FiO<sub>2</sub>=60%), com índices de 3 a 6, inclusive (Tabela 1)<sup>20</sup>. Foram excluídos os seguintes: a) casos com má-formação congênita da via aérea previamente reconhecidos; b) utilização de drogas vasoativas no dia da extubação; c) utilização de corticosteróide nas 48 horas precedentes à extubação.

**Tabela 1** - Escore de Downes e Raphaely modificado\* para laringite aguda - 1975

	0	1	2
Sons inspiratórios	Normal	Com roncosp	Lentificados
Estridor	Não	Inspiratório	Inspiratório/ expiratório
Tosse	Não	Choro rouco	Ladrante
Retrações e batimentos de asa do nariz	Não	Batimento retração supra-esternal	Diafragmática/ intercostal
Cianose*	Não	Em ar ambiente	Em FiO <sub>2</sub> de 60%

\* na padronização original a FiO<sub>2</sub> é de 40%

Os pacientes com LPI participantes do estudo iniciaram tratamento (instante T<sub>1</sub> do protocolo) com dexametasona endovenosa (em bolo) e realizaram duas inalações seqüenciais, sem intervalo, com soro fisiológico em oxigênio com duração de 5 minutos. Porém, somente em um dos grupos foi utilizada adrenalina-L diluída no soro fisiológico. As diferenças observadas entre os dois grupos, durante 24 horas, foram atribuídas ao efeito da adrenalina-L.

A alocação foi realizada através de randomização por computador - função matemática *Random* da Microsoft<sup>®</sup> Excel 4.0. O grupo que utilizou por via inalatória a solução soro fisiológico foi denominado grupo A. O outro grupo utilizou, também por via inalatória, a solução de adrenalina-L diluída em soro fisiológico, e foi denominado grupo B.

As soluções A e B foram preparadas na farmácia do Hospital Universitário, procurando manter características semelhantes quanto ao pH, odor e cor. O soro fisiológico que compunha a solução A foi acrescido de ácido clorídrico 3N diluído, para atingir um pH de 2,5 similar ao da solução de adrenalina (B). A composição da solução B era de 5 mg

de adrenalina-L diluída a 1/1000. Ambas as soluções foram envasadas em frascos iguais com volume de 22,5 ml, envoltos em papel alumínio para evitar a precipitação da adrenalina-L. Apenas a farmacêutica responsável pela elaboração das substâncias e um membro da equipe da UTIP, não pertencente ao grupo do estudo, conhecia o conteúdo das soluções A e B durante a execução do protocolo. Este cuidado deveu-se à possibilidade de ocorrência de efeitos colaterais que pudessem demandar intervenção médica.

As avaliações clínicas e laboratoriais dos casos foram monitoradas com maior freqüência e minúcia durante as primeiras duas horas, desde o início da terapêutica – instante  $T_i$ . A primeira das avaliações foi realizada com 5 minutos, ao término das inalações, com a notação  $T_5$ . Sequencialmente, cada caso era avaliado a cada 30 minutos a partir de  $T_i$ , com as notações  $T_{30}$ ,  $T_{60}$ ,  $T_{90}$  e  $T_{120}$ . Os pacientes foram monitorados durante 22 horas adicionais, somente para verificação de ritmo cardíaco e do escore clínico. Neste período as avaliações foram feitas a cada 2 horas. O encerramento do protocolo era feito: a) se fosse constatado escore de 8 ou maior – considerada falha terapêutica e indicativa de reintubação; e b) decorridas 24 horas desde  $T_i$ . O desenho do estudo está exposto na Figura 1.

Todos os pacientes do estudo foram avaliados pela autora ou por outro médico assistente da unidade para a seleção dos casos e acompanhamento no decorrer do protocolo.

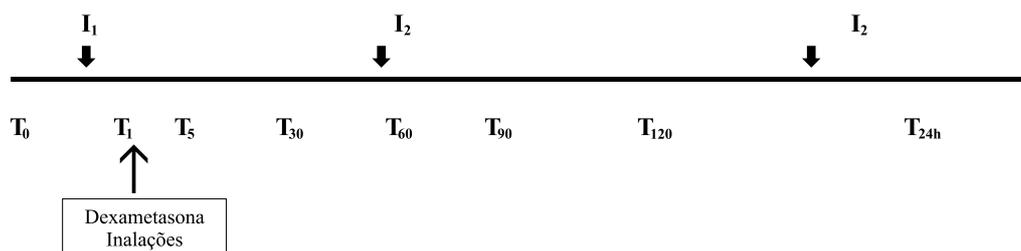
No período do estudo todas as crianças extubadas eram colocadas em tenda acrílica com suplementação de oxigênio umedecido, fornecendo uma fração inspirada de 60%

do gás. Os casos de LPI selecionados para o estudo eram registrados e recebiam dexametasona por via endovenosa na dosagem de 0,15 miligramas por quilo de peso, doses repetidas posteriormente a intervalos de seis horas, durante cinco dias<sup>7,9</sup>. Também no início do protocolo, os pacientes eram submetidos a duas inalações sequenciais com duração total de aproximadamente 10 minutos, com uma das soluções, A ou B. A realização de duas inalações sequenciais objetivou reduzir a possibilidade de perda da adrenalina. A solução a ser utilizada em cada caso obedeceu à listagem previamente estabelecida através de randomização<sup>21</sup>.

### Critérios de avaliação

#### Verificação de homogeneidade dos grupos comparados

A homogeneidade da LPI nos dois grupos quanto à intensidade/gravidade, foi avaliada através do Downes & Raphaely<sup>20</sup> modificado (Tabela 1) no instante  $T_0$ . Outras variáveis, consideradas secundárias, foram também anotadas para comparação dos dois grupos e são citadas a seguir: a) idade das crianças; b) sexo; c) peso; d) tentativas de intubação (número de vezes que foi colocado o laringoscópio na orofaringe na tentativa de intubar o paciente); e) tempo de intubação (período de tempo que o paciente permaneceu intubado); f) intervalo de tempo entre a extubação e a detecção da laringite; g) diâmetro da cânula (medida do diâmetro da cânula endotraqueal utilizada, em milímetros); h) categoria profissional do médico que realizou a intubação (residente, pediatra ou anestesista); i)



$T_0$  = Momento da extubação: iniciada nebulização com oxigênio  
 $I_1$  = Intervalo entre extubação ( $T_0$ ) e constatação da LPI ( $T_i$ )  
 $T_i$  = Início do protocolo (pacientes com escore<sup>20</sup> entre 3 e 6). Infusão de dexametasona endovenosa (todos)  
 Distribuição dos casos em dois grupos: A (soro fisiológico) e B (soro fisiológico + adrenalina-L)  
 $T_5$  - Final das inalações. Avaliação clínica e saturimetria com 5 minutos  
 $T_{60}$  -  $T_{120}$  = Avaliação clínica e saturimetria com 60 e 120 minutos  
 $T_{30}$  -  $T_{90}$  = Avaliação clínica com 30 e 90 minutos, saturimetria e coleta de gasometria  
 $I_2$  = Período entre  $T_i$  e  $T_{120}$  – principal fase de avaliação do protocolo  
 $I_3$  = Período entre  $T_{120}$  e  $T_{24h}$  – monitoração 2/24 horas da freqüência, ritmo cardíaco e escore (só >7)  
 24 HORAS = Término do protocolo  
 Avaliação clínica= pressão arterial média, freqüência respiratória, escore clínico<sup>20</sup>, ritmo cardíaco

Figura 1 - Desenho do estudo

freqüência respiratória no instante  $T_0$ ; j) saturação arterial de oxigênio no instante  $T_0$ .

Para a determinação de efeitos colaterais da adrenalina-L, foi avaliada a homogeneidade dos dois grupos, A e B, quanto à freqüência cardíaca e pressão arterial média no instante  $T_0$ .

#### *Verificação da eficácia terapêutica das inalações com adrenalina-L para LPI*

Nesta avaliação, foi utilizado como parâmetro comparativo o escore de Downes & Raphaely<sup>20</sup> modificado (Tabela 1). Os escores médios evolutivos dos dois grupos foram comparados nos instantes  $T_5$ ,  $T_{30}$ ,  $T_{60}$ ,  $T_{90}$  e  $T_{120}$  do protocolo. Os escores individuais verificados ao longo das 24 horas do protocolo originaram a categorização falha terapêutica- constatação de escore de Downes & Raphaely superior a 7. Foram comparados os índices de falha terapêutica dos dois grupos.

#### *Verificação do efeito da adrenalina-L na freqüência respiratória e no conteúdo gasoso arterial*

Foi realizada, adicionalmente, a comparação da freqüência respiratória nos dois grupos, assim como da saturação de oxigênio arterial (por saturômetro), da saturação de oxigênio arterial (por exame gasométrico), da pressão parcial de oxigênio e do gás carbônico arteriais.

Nos instantes  $T_5$ ,  $T_{30}$ ,  $T_{60}$ ,  $T_{90}$  e  $T_{120}$  do protocolo foram registrados os valores de saturometria obtidos por oxímetro de pulso da marca *Space Labs*<sup>®</sup>. As gasometrias arteriais foram obtidas nos instantes  $T_{30}$  e  $T_{90}$ . As freqüências respiratórias foram comparadas nos instantes  $T_{30}$  e  $T_{90}$ .

#### *Verificação de efeitos colaterais das inalações com adrenalina-L*

Três parâmetros foram avaliados comparativamente nos grupos A e B, buscando verificar possíveis efeitos colaterais do uso da adrenalina-L: ritmo cardíaco, freqüência cardíaca e pressão arterial média. Os três parâmetros foram avaliados nos instantes  $T_5$ ,  $T_{30}$ ,  $T_{60}$ ,  $T_{90}$  e  $T_{120}$ . Nas 22 horas seguintes do protocolo somente foram comparados os índices de arritmia cardíaca. O ritmo cardíaco foi monitorado pelo aparelho da marca *Space Labs*<sup>®</sup>, e a pressão arterial média foi obtida por monitor não invasivo da marca *Dixtal*<sup>®</sup>.

Foi previamente estabelecido que seriam considerados efeitos colaterais decorrentes do uso da adrenalina-L os seguintes: a ocorrência de maior número de crianças com arritmia cardíaca no grupo B, assim como a constatação de médias de freqüência cardíaca ou de pressão arterial mais elevadas, em relação ao grupo A.

A análise estatística utilizou os seguintes testes e técnicas<sup>21</sup>: Exato de Fisher, Kruskal Wallis, t de Student, Bonferroni, Covariância com Medidas Repetidas; Análise de

Variância com Medidas Repetidas; aplicativos BMDP (módulo 2V); *Minitab for Windows* e o *SPSS for Windows*. Para a verificação das matrizes: teste de igualdade das matrizes e teste de esfericidade.

## **Resultados**

No período de julho de 1993 a junho de 1995, foram admitidos 816 pacientes na Unidade de Terapia Intensiva. Não foi diagnosticado quadro laríngeo à admissão. Dos pacientes internados, 289 (35,4%) foram submetidos à intubação, sendo que destes 42 (14,5%) apresentaram LPI. Todos esses casos preenchiam os critérios seletivos e iniciaram o protocolo terapêutico. Uma criança do grupo A (soro fisiológico) foi excluída do estudo pela não realização das avaliações previstas no protocolo a partir de  $T_{30}$ , devido à simultânea ocorrência de outra emergência na unidade. Assim, os 41 casos que compõem a amostra do estudo foram distribuídos, segundo a randomização, em 22 para o grupo A (soro fisiológico) e 19 para o grupo B (soro fisiológico com adrenalina-L). As características clínicas das crianças dos dois grupos estão contidas na Tabela 2.

Quanto à homogeneidade dos dois grupos, não foi observada diferença significativa na intensidade da LPI, avaliada através do escore clínico ( $p=0,07$ ). As outras características dos dois grupos, que constituíram variáveis secundárias do estudo de homogeneidade, foram também, de modo geral, assemelhadas (Tabela 2). Deve ser observado, porém, que os pacientes do grupo B, que utilizou posteriormente a adrenalina, haviam ficado intubados por um período de tempo maior ( $p=0,03$ ), assim como apresentavam maior freqüência respiratória no momento da extubação ( $p=0,03$ ) (Tabela 2). Foram feitas análises para verificação de possível interferência dessas variáveis secundárias nos resultados do protocolo (instantes  $T_5$ ,  $T_{30}$ ,  $T_{60}$ ,  $T_{90}$  e  $T_{120}$ ). Foi utilizada a técnica de Análise de Covariância com Medidas Repetidas. Foram escolhidas como variáveis de interesse as médias do escore clínico, da freqüência cardíaca, da pressão arterial e da saturação de oxigênio (saturometria), consideradas como variável resposta. Como variáveis explicativas utilizou-se o tipo de solução administrada – solução fisiológica e adrenalina-L; e como covariáveis foram adotados o número de tentativas de intubação e o tempo de intubação. A partir dessa análise, concluiu-se que o tempo de intubação e o número de tentativas de intubação não se mostraram significantes na explicação de nenhuma das variáveis de interesse, possibilitando a comparação dos dois grupos.

Os quadros clínicos das crianças dos dois grupos A e B eram agudos e semelhantes no momento do reconhecimento da LPI, com exceção de uma criança do grupo B, com infecção crônica renal, em pós-operatório de nefrectomia. Os diagnósticos principais à internação (por vezes mais de um), para os grupos A e B, eram respectivamente infecção

**Tabela 2** - Características das crianças dos grupos A e B à seleção (T<sub>i</sub>)

Variáveis	Grupo A (n=22) Média (DP)	Grupo B (n=19) Média (DP)	p
<b>Idade (meses)</b>	4,6 (6,0)	5,1 (4,4)	0,38
Varição	1-24	1-14	
Mediana	3,0	4,0	
<b>Peso (gramas)</b>	5.334 (2.505)	5.017 (2.445)	0,34
Mediana	5.000	5.000	
<b>Sexo</b>			0,50
Masc.	13	11	
Fem.	6	8	
<b>Profissional (R/P/A)*</b>	15/3/1	14/4/1	0,43 <sup>†</sup>
<b>Diâmetro da cânula (mm)</b>	3,71 (0,48)	3,74 (0,45)	0,42
Mediana	3,5	3,5	
<b>Nº tentativas de intubação</b>	2,5 (1,9)	2,8 (1,9)	0,32
Mediana	2	2	
<b>Tempo de intubação (dias)</b>	4,4 (4,4)	7,7 (6)	0,03*
Mediana	4	1,9	
<b>Constatação da LPI- tempo pós-extubação (horas)</b>	1,2 (1,9)	1,9 (2,3)	0,15
Mediana	0	1	
<b>Escore Downes-Raphaelly</b>	4,8 (0,83)	5,2 (0,85)	0,07
<b>Freq. Cardíaca/minuto</b>	152,9 (31,1)	147,8 (26,4)	0,29
<b>Freq. Respiratória/minuto</b>	57,1 (19,7)	67,6 (15,3)	0,03 <sup>‡</sup>
<b>Pressão arterial (mm hg)</b>	89,8 (17,5)	85,4 (19,3)	0,38
<b>Oximetria de pulso (PO<sub>2</sub>)</b>	91,6 (11,6)	92,3 (5,0)	0,40

DP = Desvio-padrão

\* Classificação funcional do médico que realizou a intubação: residente(R), pediatra (P) e anestesista (A)

† Freqüência R versus P+A

‡ Estatisticamente significante P&lt; 0,05

do trato respiratório inferior (16 e 16); infecção sistêmica (7 e 8); infecção não respiratória (3 e 4); afecções do sistema nervoso central (5 e 4); instabilidade hemodinâmica (6 e 5). Um caso era de pós-operatório (citado acima) e nenhum de queimadura, acidentes ou intoxicações exógenas.

Três casos do grupo A atingiram escore de Downes e Raphaelly igual a 8, foram considerados como falha da terapêutica e, a seguir, foram reintubados, nos instantes T<sub>30</sub>, T<sub>30</sub> e T<sub>60</sub> do protocolo. Nenhum caso ocorreu após T<sub>60</sub>, nas 24 horas de duração do protocolo, como também não foram feitas reintubações, por qualquer outro motivo. Para os restantes 38 casos de LPI dos grupos A e B houve melhora progressiva do quadro no decorrer das duas primeiras horas de protocolo, pela verificação dos escores evolutivos. Os escores evolutivos de Downes e Raphaelly

dos 38 casos dos grupos A e B que completaram o período do protocolo encontram-se nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

Os escores médios verificados nos instantes T<sub>5</sub>, T<sub>30</sub>, T<sub>60</sub>, T<sub>90</sub> e T<sub>120</sub> para os 19 casos de cada grupo, A e B, estão contidos na Tabela 5. Nos dois grupos, os escores médios, quando comparados pelo método de Bonferroni, mostram significativa e progressiva redução durante as primeiras duas horas de duração do protocolo (p<0,001).

Através do escore clínico foi avaliado o índice de falha terapêutica e a evolução ao longo do protocolo. Ocorreram 3 (13,6%) casos de falha terapêutica (escore > 7), com reintubação subsequente, entre as 22 crianças do grupo A (soro fisiológico) e em nenhum caso das 19 do grupo B (p=0,14). Na avaliação através do escore clínico evolutivo, foram considerados os 38 pacientes que completaram todo

**Tabela 3** - Escores<sup>20</sup> iniciais (T<sub>i</sub>) e evolutivos do grupo A (soro fisiológico)

Caso	T <sub>i</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>30</sub>	T <sub>60</sub>	T <sub>90</sub>	T <sub>120</sub>
1	4	3	2	2	2	2
2	5	5	5	4	5	5
3	6	6	5	6	5	5
4	5	5	5	5	4	4
5	6	5	5	2	3	2
6	4	6	6	4	5	5
7	4	4	3	2	2	1
8	6	7	7	7	5	5
9	4	6	6	6	6	4
10	4	4	4	6	6	5
11	6	6	6	6	6	7
12	6	5	4	3	3	3
13	5	4	3	5	5	6
14	5	5	5	5	5	4
15	4	7	6	7	7	7
16	4	2	2	3	2	3
17	6	6	5	5	5	5
18	4	3	5	3	3	3
19	4	3	3	3	3	3
20*	7	7	7	7		
21*	5	5	7			
22*	8	7				

T<sub>i</sub>- início do protocolo T<sub>5</sub>- término das inalações T<sub>N</sub>- instante do protocolo  
 \* Casos em que o protocolo foi interrompido por necessidade de reintubação

o período proposto para avaliação dos casos. Excluídos os reintubados, restaram 19 pacientes no grupo tratado com adrenalina-L (B) e 19 no grupo controle (A). O grupo B teve escores de Downes & Raphaely médios numericamente menores do que o grupo controle, a partir do término da segunda inalação (ver Tabela 5), porém, em todos os instantes comparados, os resultados não foram estatisticamente significantes. O *boxplot* dos escores é visto no Gráfico 2.

#### *Verificação dos efeitos colaterais no grupo B (adrenalina-L).*

Quanto à ocorrência de arritmia cardíaca, não foi constatado qualquer episódio pela monitorização contínua durante a duração do protocolo, assim como nas duas horas subsequentes ao término do mesmo. Em relação às médias das frequências cardíacas evolutivas, dos grupos A e B, os resultados podem ser observados na Tabela 5. A frequência cardíaca, nos dois grupos, não foi estatisticamente diversa ao longo do protocolo. A pressão arterial média foi menor no grupo B em T<sub>60</sub>, tendência numericamente observável nos instantes seguintes do protocolo (Tabela 5).

Os resultados relativos à frequência respiratória e às avaliações gasométricas durante o protocolo, nos grupos A e B, estão contidos na Tabela 5. A frequência respiratória dos pacientes do grupo da adrenalina-L (B) apresenta, em média, um valor numericamente maior do que o grupo A, mas não foram constatadas diferenças significantes. É interessante observar que a frequência respiratória dos pacientes do grupo B já era maior ao início do protocolo, antes do início das diferentes terapêuticas (Tabela 2). Os resultados dos parâmetros gasométricos evolutivos foram piores no grupo B, nas avaliações realizadas por saturimetria e gasometria, durante as primeiras duas horas do protocolo (Tabela 5).

## Discussão

### *Eficácia da adrenalina-L*

A utilização combinada da adrenalina-L e da dexametasona não logrou obter um resultado terapêutico significativamente melhor do que o uso isolado da dexametasona, na terapêutica da LPI. O resultado é assemelhado ao de alguns outros poucos estudos, que também não mostraram uma clara vantagem da associação de fármacos, frente ao uso isolado da dexametasona<sup>5,14,22</sup>. Porém, esta conclusão desfavorável não é unânime e deve ser recebida com cautela<sup>23</sup>. No presente estudo mesmo, há indícios de que possa haver uma melhor resposta terapêutica com a associação de

**Tabela 4** - Escores<sup>20</sup> iniciais (T<sub>i</sub>) e evolutivos do grupo B (com adrenalina-L)

Caso	T <sub>i</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>30</sub>	T <sub>60</sub>	T <sub>90</sub>	T <sub>120</sub>
1	4	3	2	1	2	1
2	5	5	5	6	5	5
3	5	3	4	6	4	4
4	6	6	6	6	6	6
5	4	3	2	2	2	2
6	6	6	5	5	6	6
7	6	6	5	3	3	3
8	6	5	5	5	6	5
9	6	5	4	4	3	3
10	6	6	6	6	4	4
11	6	3	3	3	3	3
12	4	3	3	2	2	2
13	4	4	4	4	4	4
14	6	5	5	3	5	4
15	6	6	6	3	3	2
16	5	5	3	3	3	3
17	4	5	4	4	4	4
18	6	6	5	4	4	4
19	5	4	3	4	4	4

T<sub>i</sub>- início do protocolo T<sub>5</sub>- término das inalações T<sub>N</sub>- instante do protocolo

**Tabela 5 -** Parâmetros evolutivos médios dos grupos A (soro fisiológico) e B (adrenalina) nos diferentes instantes do protocolo

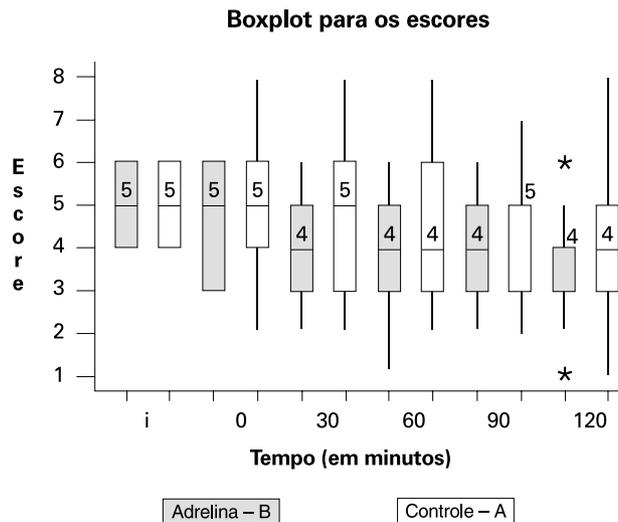
INSTANTE	A- 5	B-5	p-5	A- 30	B- 30	p-30	A- 60	B- 60	p-60	A- 90	B- 90	p-90	A- 120	B- 120	p-120
ESCORE	4,9	4,7		4,6	4,2	0,18	4,4	3,9	0,18	4,3	3,8	0,15	4,2	3,6	0,14
FR	57,5	59,9		52,4	57,0	0,18	52,8	57,2	0,18	51,1	57,9	0,08	52,1	55,3	0,25
FC	146,7	150,7		139,5	144,1	0,21	136	139,4	0,30	141,1	146,6	0,19	141,1	144,5	0,32
PAM	83,6	82,7		80,3	79,4	0,43	84,4	75,7	0,01	85,5	78,9	0,09	86,0	79,5	0,95
SAT ST O <sub>2</sub>	94,8	94,0		95,3	94,3	0,21	96,0	95,0	0,18	96,5	94,1	0,01	96,7	94,3	0,05
PH				7,3	7,4	0,01				7,4	7,4	-			
HCO <sub>3</sub>				21,2	24	0,01				20,8	23,4	0,02			
Pco <sub>2</sub>				38,2	41	0,14				36,9	41	0,01			
Po <sub>2</sub>				104,6	73,3	0,01				114,4	87,1	0,01			
SAT O <sub>2</sub>				96	90,9	0,01				97,5	94,2	0,01			

**Instante-** minuto do protocolo      **A-** grupo A      **B-** grupo B      **p-** probabilidade  
**FR-** frequência respiratória      **FC** - frequência cardíaca      **SAT ST O<sub>2</sub>**- saturação de oxigênio por saturômetro  
**PAM-** pressão arterial média      **PH-** PH arterial      **HCO<sub>3</sub>**- bicarbonato arterial  
**Po<sub>2</sub>**- pressão de oxigênio arterial      **Pco<sub>2</sub>** - pressão de gás carbônico arterial      **SAT O<sub>2</sub>** - saturação de oxigênio arterial

fármacos utilizada, quando são analisados em conjunto os resultados e as características do protocolo realizado.

Quanto aos resultados, somente no grupo controle foi atingido escore considerado como indicativo de falha terapêutica e determinante de reintubação, porém os três casos não propiciaram comprovação estatística (p=0,14)<sup>16,18,22</sup>.

Sob outro ângulo, uma tendência mais favorável de evolução da LPI no grupo B pode ser observada em relação aos escores clínicos médios durante o decorrer do protocolo (Tabela 5 e Gráfico 2). Em todos os instantes evolutivos foi constatado um menor escore médio no grupo B, embora cada avaliação isolada não mostre significância estatística.



**Gráfico 2 -** Boxplot dos escores de Downes e Raphely evolutivos dos grupos A (controle) e B (adrenalina-L)

Em relação ao experimento realizado, deve ser observado que a pequena amostra avaliada constitui um fator restritivo à comprovação estatística de vantagens terapêuticas, principalmente as de menor impacto. A limitação da casuística decorreu de redução das internações no período do estudo e originou dificuldade semelhante à relatada por outros autores, que também não puderam demonstrar estatisticamente as vantagens clínicas com o uso da terapêutica combinada<sup>18,19</sup>. Para que se lograsse demonstrar significância quanto ao índice de reintubações, a estimativa é de que seria necessário um mínimo de 36 casos no grupo adrenalina. Também em relação à amostra, merece ser observada a homogeneidade clínica dos grupos A e B. Houve, casualmente, uma distribuição de pacientes com pior perfil clínico para o grupo B, tratado com adrenalina (Tabela 2). Neste grupo, os pacientes haviam ficado intubados por maior tempo ( $p=0,03$ ) e, no momento da constatação da LPI, o escore clínico tendia a um maior valor, embora não fosse discrepante ( $p=0,07$ ). No mesmo sentido, a frequência respiratória era mais elevada ( $p=0,03$ ).

Parece-nos alentador, na avaliação da adrenalina inalatória, que a sua utilização em um grupo de pacientes de pior perfil clínico da LPI (grupo B) tenha propiciado resultados com uma tendência favorável em relação ao grupo controle (Tabela 2). Quanto a outras características do presente estudo com possível implicação nos resultados terapêuticos, é prudente atentar para três aspectos da LPI nos casos avaliados – a intensidade, o tipo de laringite e o perfil nosológico das crianças. Quanto à intensidade das LPI selecionadas, o critério do presente estudo (elevado escore clínico) assemelha-se ao da literatura, identificando os casos mais acentuados, para os quais a terapêutica ainda precisa de aperfeiçoamento<sup>4,12-14,16-19,22,24-26</sup>. Quanto ao tipo de lesão laríngea tratado no presente protocolo, isso não pôde ser precisado. As avaliações endoscópicas somente foram realizadas nos três casos reintubados. Nestes pacientes havia hiperemia e acentuado edema de mucosa, aspecto mais freqüente da LPI. Deve ser recordado que algumas outras lesões podem estar associadas ao diagnóstico clínico de LPI – úlceras, granulomas, paralisia de corda vocal, sinéquia e estenose subglótica, bem como estenose de traquéia<sup>1,2,26</sup>. Essas complicações laríngeas e traqueais altas podem ter evolução e/ou resposta terapêutica diversa da maior parte dos casos clinicamente reconhecidos como LPI<sup>1,2,26</sup>. De fato, a visualização endoscópica da laringe seria mais fidedigna para a seleção de casos LPI, permitindo uma comparação mais adequada de resultados terapêuticos<sup>2,27</sup>, porém a realização de endoscopia somente tem sido sugerida para os casos de LPI não responsivos à terapêutica, onde pode alterar a conduta<sup>1,2</sup>. Quanto ao perfil nosológico dos pacientes com LPI do presente estudo, há aspectos fisiopatológicos que poderiam, eventualmente, interferir com os resultados terapêuticos e que têm recebido pouca atenção da literatura pertinente. Os pacientes da presente série, e de várias outras, apresentam prévias e extensas infecções sistêmicas e/ou da via aérea inferior e

distúrbios da perfusão/oxigenação tecidual, e até alterações tróficas. Não se pode aquilatar o grau de interferência destes fatores na patogênese da LPI e na resposta às medicações utilizadas, porém, por cautela, entendemos que os resultados terapêuticos do presente experimento devam ser, preferencialmente, comparados com outros que avaliem LPI em grupos de crianças com gravidade e características clínicas semelhantes<sup>12,14,26,28</sup>.

No restante do estudo, não parece haver outras características que pudessem interferir nas conclusões relativas à eficácia da adrenalina-L. Utilizamos as dosagens mais habitualmente preconizadas de dexametasona (0,6 mg/kg/dia)<sup>24,36</sup>. Outros autores sugerem dosagens superiores e inferiores, sem que vantagens terapêuticas tenham sido observadas<sup>7,14</sup>. A dosagem da adrenalina-L (5 mg) foi também a sugerida por outros estudos<sup>18,19</sup>. Deve ser recordado que todas as crianças do protocolo permaneceram em nebulização com solução fisiológica e oxigênio, durante o protocolo. Este procedimento é recomendado após toda extubação, porém tem efeito limitado na LPI intensa<sup>11,14</sup>. Deve ser observado ainda que a eficácia da adrenalina-L na LPI também foi avaliada no presente estudo como droga suplementar a estes consagrados recursos de suporte terapêutico.

*A ocorrência de efeitos colaterais associados ao uso da adrenalina-L* não foi observada em relação aos parâmetros analisados – arritmias, elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial média (Tabela 5)<sup>15,18,29,30</sup>. De modo geral, os estudos relatados na literatura também não evidenciam significativos efeitos colaterais, embora os adrenérgicos sejam reconhecidos como potenciais causadores de arritmias cardíacas, particularmente em situação de hipóxia, como pode ocorrer na LPI<sup>18,19,29</sup>. A recente publicação de um caso isolado de infarto miocárdico com o uso de adrenalina racêmica acentuou a preocupação com a droga<sup>30</sup>. É interessante observar que o grupo B, que utilizou a adrenalina-L, teve valores gasométricos piores que o grupo controle, embora dentro de níveis adequados (Tabela 5). Este aspecto pode refletir reconhecidas ações pulmonares e sistêmicas da droga e pode constituir problema clínico para alguns pacientes<sup>29</sup>. Sob outro ângulo, pode-se aventar a possibilidade de os grupos albergarem quadros diversos de acometimento da via aérea inferior. A habitual recomendação de monitoração gasométrica pós-extubação deve ser enfatizada nos pacientes em uso da adrenalina-L.

Observamos, em um grupo de crianças de UTIP de hospital geral universitário, que a LPI ainda constitui um problema freqüente. A utilização consagrada de dexametasona e oxigênio úmido não foi suficiente para impedir a reintubação de três crianças, recomendando o desenvolvimento de novas medidas terapêuticas. Os esforços terapêuticos devem ser centrados principalmente nas primeiras horas após a extubação, quando a LPI alcança a maior intensidade. A partir dos resultados do presente estudo e de outros já realizados, observa-se que a adrenalina-L inalató-

ria pode ter um papel reduzido ou ausente para a maior parte das crianças com LPI, quando empregada simultaneamente à dexametasona. Porém há indícios, não comprovados, de que algum paciente possa obter benefício da terapêutica adicional com a adrenalina-L. Não foi observado efeito colateral significativo da adrenalina-L. No geral, as conclusões foram afetadas pelo reduzido tamanho da amostra, obtida de um único hospital, o que faz recomendar a realização de estudo semelhante, porém multicêntrico, que permitirá dirimir as dúvidas ainda persistentes.

### Referências bibliográficas

1. Fernandes ICOF, Fernandes JC, Cordeiro AMG, Bouso A, Eizenberg B, Baldacci ER, et al. Intubação traqueal em pediatria. *Rev Med Hosp Univ USP* 1995;5:31-6.
2. Fernandes ICOF, Bouso A. A intubação traqueal e traqueostomia. In: Stape A, Troster EJ, Kimura HM, Giglio AE, Bouso A, Britto JLBC, eds. *Manual de Normas de Terapia Intensiva Pediátrica*. São Paulo: Sarvier; 1997. p.13-22.
3. Tellez DW, Galvis AG, Storgion SA, Amer HN, Hoseyni M. Dexamethasone in the prevention of postextubation stridor in children. *J Pediatr* 1991;118:289-94.
4. Geelhoed GC, MacDonald WBG. Oral and inhaled steroids in croup: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:355-61.
5. Johnson DW, Jacobson S, Edney PC, Hadfield P, Mundy ME, Schuh S. A comparison of nebulized budesonide, intramuscular dexamethasone, and placebo for moderately severe croup. *N Engl J Med* 1998;339:498-503.
6. Klassen TP, Craig WR, Moher D, Osmond MH, Pasterkamp H, Sutcliffe T, et al. Nebulized budesonide and oral dexamethasone for treatment of croup. *J Am Med Assoc* 1998;279:1629-32.
7. Kairys SW, Olmstead EM, O'Connor GT. Steroid treatment of laryngotracheitis: a meta-analysis of the evidence from randomized trials. *Pediatrics* 1989;83:683-93.
8. Johnson DW, Schuh S, Koren G, Jaffe DM. Outpatient treatment of croup with nebulized dexamethasone. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:349-55.
9. Kuusela AL, Vesikari T. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone and racemic epinephrine in the treatment of croup. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:99-104.
10. Gardner HG, Powel KR, Roden VJ, Cherry JD. The evaluation of racemic epinephrine in the treatment of infectious croup. *Pediatrics* 1973;52:52-5.
11. Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup. *Am J Dis Child* 1978;132:484-7.
12. Kepes ER, Martinez LR, Andrews IC, Arkins RE, Jadwat CM, Radnay PA, et al. Racemic epinephrine in postintubation laryngeal edema. *N York State J Med* 1972;1:583-4.
13. Thomas LP, Friedland LR. The cost-effective use of nebulized racemic epinephrine in the treatment of croup. *Am J Emerg Med* 1998;16:87-9.
14. Jordan WS, Graves CL, Elwyn RA. New therapy for postintubation laryngeal edema and tracheitis in children. *J Am Med Assoc* 1970;212:585-8.
15. Remington S, Meakin G. Nebulised adrenaline 1:1000 in the treatment of croup. *Anaesthesia* 1986;41:923-6.
16. Kristjánsson S, Berg-Kelly K, Winso E. Inhalation of racemic adrenaline in the treatment of mild and moderately severe croup. Clinical symptom score and oxygen saturation measurements for evaluation of treatment effects. *Acta Paediatr* 1994;83:1156-60.
17. MacDonnell SPJ, Timmins AC, Watson JD. Adrenaline administered via a nebulizer in adult patients with upper airway obstruction. *Anaesthesia* 1995;50:35-6.
18. Waisman Y, Klein BL, Boening DA, Young GM, Chamberlain JM, O'Donnell, et al. Prospective randomized double-blind study comparing L-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis (Croup). *Pediatrics* 1992;89:302-6.
19. Nutman J, Brooks LJ, Deakins KM, Baldesare KK, Witte MK, Reed MD. Racemic versus l-epinephrine aerosol in the treatment of postextubation laryngeal edema: Results from a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med* 1994;22:1591-4.
20. Downes JJ, Raphaelly RC. Pediatric intensive care. *Anaesthesiol* 1975;43:238-50.
21. Winer BJ. *Statistical principles in experimental design*. 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill; 1971. 907p.
22. Ledwith CA, Shea LM, Mauro RD. Safety and efficacy of nebulized racemic epinephrine in conjunction with oral dexamethasone and mist in the outpatient treatment of croup. *Ann Emerg Med* 1995;25:331-7.
23. Anene O, Meert KL, Uiy H, Simpson P, Sarnaik AP. Dexamethasone for the prevention of postextubation airway obstruction: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1996;20:1666-9.
24. Leipzig B, Oski FA, Cummings CW, Stockman JA, Swender P. A prospective randomized study to determine the efficacy of steroids in the treatment of croup. *J Pediatr* 1979;94:194-6.
25. Cruz MN, Stewart G, Rosenberg N. Use of dexamethasone in the outpatient management of acute laryngotracheitis. *Pediatrics* 1995;96:220-3.
26. Koka BV, Jeon IS, Andre JM, MacKay I, Smith RM. Postintubation croup in children. *Anesth Analg* 1977;56:501-5.
27. Postma DS, Prazma J, Woods CI, Sidman J, Pillsbury HC. Use of steroids and a long-acting vasoconstrictor in the treatment of postintubation croup. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113:844-9.
28. Kemper KJ, Ritz RH, Benson MS, Bishop MS. Helium-oxygen mixture in the treatment of postextubation stridor in pediatric trauma patients. *Crit Care Med* 1991;19:356-9.

29. Weiner N. Noradrenalina, adrenalina e amins simpaticomiméticas. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 7th ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 1987. p. 96-118.
30. Butte MJ, Nguyen BX, Hutchison TJ, Wiggins JW, Ziegler JW. Pediatric myocardial infarction after racemic epinephrine administration. *Pediatrics* 1999;104(1):e9.

Endereço para correspondência:

Dra. Iracema C.O. Fernandes

Av. Linneu Prestes, 2565 – Cidade Universitária

CEP 05508-900 – São Paulo – SP

Fone: (11) 3818.7757 – Fax: (11) 3808.8004

E-mail: dcp\_1@hu.usp.br