



Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Pós-Graduação *Strictu Sensu*

Mestrado Profissional em Cuidados Intensivos Associado à Residência em Saúde

**TUBOS OROTRAQUEAIS COM CUFF VERSUS SEM CUFFEM CRIANÇAS  
SUBMETIDAS À ANESTESIA GERAL: METANÁLISE**

Rebeca Gonelli Albanez da Cunha Andrade

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Recife

Outubro/2016

Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Pós-Graduação *Strictu Sensu*

Mestrado Profissional em Cuidados Intensivos Associado à Residência em Saúde

Rebeca Gonelli Albanez da Cunha Andrade

**TUBOS OROTRAQUEAIS COM CUFF VERSUS SEM CUFF EM CRIANÇAS**

**SUBMETIDAS À ANESTESIA GERAL: METANÁLISE**

Dissertação apresentada à Pós-graduação *Strictu Sensu* do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Programa de Mestrado Profissional em Cuidados Intensivos associado à Residência em Saúde como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Cuidados Intensivos.

**Autor:** Rebeca Gonelli Albanez da Cunha Andrade

**Orientadora:** Flávia Augusta de Orange Lins da Fonseca e Silva

Recife

Outubro/2016

**Área de concentração:** Cuidados Intensivos em medicina Integral

**Linha de Pesquisa:** Estudos Clínicos, epidemiológicos e translacionais de doenças e agravos que necessitam de cuidados intensivos

**Pesquisador Mestrando:** Rebeca Gonelli Albanez da Cunha Andrade

**Residente de Anestesiologia (IMIP)**

**RG:**7183315 – SDS-PE **CPF:** 067772074-22

**Tel:**(81)988043844

**E-mail:** bekinhagonelli@hotmail.com

**Orientadora:** Flávia Augusta de Orange

**Doutora pela Universidade de Campinas (UNICAMP)**

**Professora da pós-Graduação em Cuidados Intensivos**

**RG:** 3374904 – SSP-PE **CPF:** 818615754-91

**Tel:** (81)994197979

**E-mail:** orangeflavia@gmail.com

## FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha Catalográfica  
Preparada pela Biblioteca Ana Bove  
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP

---

A553t Andrade, Rebeca Gonelli Albanex da Cunha

Tubos orotraqueais com cuff versus sem cuff em crianças submetidas à anestesia geral : metanálise / Rebeca Gonelli Albanex da Cunha Andrade; Orientadora: Flávia Augusta de Orange Lins da Fonseca e Silva – Recife : Do Autor, 2016.

70 f. : il.

Dissertação (Mestrado Profissional em Cuidados Intensivos Associado à Residência em Saúde) – Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, 2016.

1. Intubação Intratraqueal. 2. Sons Respiratórios. 3. Criança. 4. Metanálise. I. Silva, Flávia Augusta de Orange Lins da Fonseca e; Orientadora. II. Título.

CDD 616.028

---

**BANCA EXAMINADORA**

Orientadora: \_\_\_\_\_

Flávia Augusta de Orange

Examinadoras: \_\_\_\_\_

Sueli Vidal Arruda

\_\_\_\_\_

Leila Katz

## **AGRADECIMENTOS**

A **Deus**, o meu grande mestre, que guia meus passos e me conduz com sabedoria, proporcionando a concretização desse projeto.

Ao meu marido e filhos, **Rafael Albanex da Cunha Andrade, Rafael Gonelli Andrade e Felipe Gonelli Andrade**, pois com amor, alegria e paciência têm sempre me ajudado a superar os desafios.

Sou imensamente grata aos meus pais e irmão, **Walquir Gonçalves, Maria da Piedade Gonçalves e Walquir Gonçalves Filho**, que com perseverança e serenidade caminharam comigo nessa jornada.

Aos meus sogros, **Marcelo Andrade e Luzia Andrade**, pelo apoio constante e inspiração profissional fornecida. Aos demais **familiares** que torcem por mim e compartilham dessa minha caminhada.

A minha brilhante orientadora, **Dra Flávia Orange**, sempre presente, acessível e com extrema capacidade me direcionou, não somente na execução desse projeto, mas também na realização de outros.

**A equipe de laboratório de pesquisa de Fisioterapia da UFPE**, coordenado pela Dra Andrea Lemos, que contribuiu tecnicamente para execução

desse projeto. E a todos que, de alguma forma, colaboraram para a realização deste trabalho e contribuíram para meu crescimento profissional.

## **Resumo**

**Cenário:** desde a introdução da intubação traqueal em pediatria, tubos orotraqueais (TOT) sem cuff têm sido o padrão para crianças menores de oito anos. Esse conceito é baseado na presunção de que complicações, particularmente estridor pós-operatório, são mais elevadas com uso de TOT com cuff. Este paradigma, no entanto, vem sendo contestado diante das reais desvantagens dos dispositivos sem cuff associado ao surgimento de dispositivos com cuff cada vez mais seguros e adaptados ao contexto pediátrico.

**Objetivo:** avaliar os riscos e benefícios das intubações com cuff versus sem cuff em crianças abaixo de oito anos, submetidas a anestesia geral.

**Métodos:** trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise. Foi realizada uma busca sistemática por ensaios clínicos randomizados ou *quasi*-randomizados na literatura acessando os bancos de dados das seguintes plataformas: *Central*, *Medline*, *Embase*, *Cinahl*, *Scielo* e *Google Scholar* até agosto de 2016. Foram excluídos estudos que utilizaram apenas a população neonatal. O desfecho primário estudado foi a incidência de estridor pós-extubação e os secundários foram: necessidade de troca de tubo, de re-intubação, de uso de epinefrina e/ou corticoides para tratamento do estridor, de admissão em UTI, capacidade de manter volume corrente adequado e, por último, os custos envolvidos no procedimento anestésico (em euros). A análise estatística foi realizada

utilizando software Review Manager versão 5.3. O nível de evidência foi classificado através do software GRADEpro versão 3.6. Para dados contínuos foi utilizada a diferença de média quando os resultados foram medidos igualmente nos ensaios. No caso das medianas, obteve-se a média e desvio padrão (SD) usando uma fórmula específica. A heterogeneidade estatística foi avaliada através da inspeção visual dos gráficos e a utilização da estatística de  $I^2$ . Quando foi identificada heterogeneidade significativa (estatística  $I^2 > 50\%$ ), foi usado um modelo de efeitos randômicos, por outro lado, um modelo de efeitos fixos para análise quando  $I^2 < 50\%$  foi incorporado. Uma análise de sensibilidade foi realizada para explorar os efeitos do modelo de efeitos-fixos e efeitos-aleatórios para cada variável de resultado com heterogeneidade estatística. Também foi feita uma análise de sensibilidade para explorar o efeito da qualidade do ensaio (ECR contra *quasi*-ECR) para o desfecho primário (estridor pós-extubação), além de uma análise de sensibilidade para determinar se excluindo ou não estudos com alto risco de viés afetou os resultados da metanálise (através da avaliação dos efeitos de supressão de estudos de alto risco). Finalmente, foi realizada outra uma análise de sensibilidade para explorar os efeitos de diferentes tipos de tubos com cuff (*microcuff* ou convencional) sobre o resultado primário.

**Resultados:** foram incluídos três ensaios clínicos (n= 2804 participantes), que compararam TOT com cuff versus TOT sem cuff. A qualidade das evidências foi classificada como: baixa a muito baixa, de acordo com o GRADEpro. Dois

estudos, com 2734 participantes, compararam intubação com e sem cuff, evidenciando ausência diferença entre os grupos com relação ao estridor pós-extubação (razão de risco (RR) 0.93; intervalo de confiança (IC 95%) 0.65-1.33; p 0.70; qualidade da evidência muito baixa). Para os desfechos secundários: necessidade de re-intubação e de epinefrina para o tratamento do estridor pós-extubação, dois ensaios com 115 participantes foram analisados e não mostraram diferenças entre os grupos, apresentando uma qualidade da evidência muito baixa. O uso de corticosteróide e a necessidade de cuidados intensivos para tratar estridor pós-extubação, foram analisados em apenas um ensaio clínico, com 102 participantes, não revelando diferenças entre os grupos, qualidade da evidência muito baixa. Por outro lado, a necessidade de troca de tubos obteve-se uma taxa significativamente menor no grupo da intervenção (RR 0.07; IC 95% 0.05- 0.1; p <0,00001, dois ensaios, 2734 participantes, qualidade da evidência muito baixa). Finalmente, avaliando o custo de gás anestésico, avaliado por apenas um estudo com 70 participantes, foi encontrado valores de 19 euros por paciente menor a favor do grupo dos tubos com cuff (diferença média (MD) 19 menor; IC 95% 24.23 -13.77 menor; p <0.00001, qualidade da evidência baixa). Nenhum dos ensaios clínicos incluídos avaliaram a capacidade de fornecer o volume corrente apropriado.

**Conclusão:** a IOT com cuff mostrou uma tendência em reduzir tanto, a necessidade de troca e o custo do gás anestésico. Em contraste, os resultados não mostraram diferença entre os grupos (com cuff versus sem cuff) entre a taxa de estridor no pós-operatório, como se acreditava. A necessidade de tratar tal

estridor com traqueal re-intubação, epinefrina, corticosteroides ou admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) também não se mostrou diferente entre os grupos. No geral, os resultados foram provenientes de estudos com alto risco de viés que geraram um nível de evidência muito baixo. De modo que são incapazes de fornecer conclusões estatisticamente confiáveis sobre os efeitos de tubos com cuff em crianças menores de oito durante a anestesia geral.

**Palavras-chaves:** Intubação Intratraqueal; Sons Respiratórios; Criança; Metanálise.

## **ABSTRACT**

**Background:** since the introduction of endotracheal intubation in paediatrics, uncuffed endotracheal tubes (ETTs) have been the standard of care for children under eight years of age. This is based on the presumption that complications, particularly postoperative stridor, are higher with cuffed versus uncuffed ETTs. This established paradigm has been challenged over more than a decade with a greater shift towards cuffed ETTs in clinical practice for even the youngest of paediatric patients. The major disadvantages of uncuffed ETTs cited for this shift include the difficulty to provide, and measure, tidal volumes due to the leak around an uncuffed ETT. This increases the likelihood of repeated intubations to exchange the ETT, and allows waste inhalation gases to escape which contribute significantly to operating room contamination.

**Objectives:** to assess the risks and benefits of cuffed versus uncuffed endotracheal tubes during general anaesthesia in children up to eight years of age.

**Methods:** systematic literature search was made by accessing the databases of these platforms: CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL, LILACS and Google Scholar through May 2016. We identified the randomized clinical trial or quasi-

randomized trials that compared the use of cuffed endotracheal tubes (ETTs) versus uncuffed tubes in children under eight years who have undergone a general anesthesia. We excluded studies that only used the neonatal population. Studies after the selection process, were analysed entirely by two independent researchers who have subjected these papers to eligibility criteria. The primary outcome studied was the incidence of post-extubation stridor and the second outcomes were: need for tube exchange, re-intubation, use of epinephrine and/or corticosteroids and ICU admission to treat the post-extubation stridor. Ability to deliver appropriate tidal volume and, finally, the costs (in euros) involved in the anesthetic procedure were also checked. Statistical analysis was performed using Review Manager version 5.3 software. The level of evidence was classified by GRADEpro version 3.6 software. For continuous data was used to average difference when the results were also measured in the tests. In the case of the medians, there was obtained the average and standard deviation (SD) using a specific formula. Statistical heterogeneity was assessed by visual inspection of the graphics and the use of statistical  $I^2$ . When significant heterogeneity was identified (statistical  $I^2 > 50\%$ ), we used a random effects model, on the other hand, a fixed effects model for analysis when  $I^2 < 50\%$  was incorporated. A sensitivity analysis was performed to explore the effects of the fixed effects model and random-effects for each outcome variable with statistical heterogeneity. We planned conduct a sensitivity analysis to explore the effect of the quality of the trial (RCT against

quasi-RCTs) for the primary outcome (post-extubation stridor), and a sensitivity analysis to determine whether deleting or not studies with high risk bias affected the meta-analysis results. Finally, another a sensitivity analysis was conducted to explore the effects of different types of cuffed tubes (microcuff or conventional) on the primary results.

**Results:**we included three trials (2804 participants) which compared cuffed versus uncuffed ETTs. All of these trials were at high risk of bias. The availability of outcome data was limited. Only one trial was conducted with adequate sample size, however this study was commercially funded which implies that the results must be interpreted with caution. According to the GRADE approach, the quality of evidence was rated low to very low. Two trials comparing cuffed versus uncuffed ETTs showed no evidence for difference between groups in postextubation stridor (risk ratio (RR) 0.93, 95% confidence interval (CI) 0.65 to 1.33, 2734 participants, very low quality of evidence). On the other hand, these two trials demonstrated significantly lower rate of endotracheal tubes exchange in cuffed group (RR 0.07, 95% CI 0.05 to 0.10, 2734 participants, very low quality of evidence). One trial with 70 participants found lower cost values per case in cuffed group (mean difference (MD) 19.0 lower; 95% CI 24.23 to 13.77 lower; low quality of evidence)No clear evidence emerged in favour of cuffed tubes for outcomes such as the needing of tracheal re-intubation (RR 1.85; 95% CI 0.17 to 19.76, 115 participants, 2 trials, very low quality of evidence), epinephrine (RR 0.70; 95% CI 0.38 to 1.28, 115 participants, 2 trials, very low quality of evidence), corticosteroid (RR 0.87; 95% CI 0.51 to 1.49, 102 participants, 1 trial, very low quality of evidence) or intensive care

unit admission (RR 2.77; 95% CI 0.30 to 25.78, 102 participants, 1 trial, very low quality of evidence) to treat postextubation stridor. None of included trials evaluated the ability to deliver appropriate tidal volume.

**Conclusion:** cuffed ETTs compared to uncuffed ETTs showed a reduction of the needing for ETT exchange and cost of medical gas. In contrast, results showed no difference between the groups for post-extubation stridor rate and the need to treat post-extubation stridor with tracheal re-intubation, epinephrine, corticosteroids or ICU admission. Adequate clinical data was absent to assess the ability to deliver appropriate tidal volumes. Overall, the available evidence for support cuffed ETTs usage came from low to very low quality evidence, thus it was unable to provide statistically confident conclusions regarding the effects of cuffed tubes in children aged eight or under during the general anaesthesia.

**Keywords:** Intratracheal intubation; Respiratory Sounds; Children; Meta-analysis.

## SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO.....	21
II. HIPÓTESES.....	29
III. OBJETIVOS.....	30
IV.MÉTODOS.....	31
4.1 Desenho.....	31
4.2 População.....	31
4.3 Período do Estudo.....	31
4.4 Critérios para seleção de estudos.....	31
4.1 Tipos de estudos.....	31
4.2 Tipos de participantes.....	32
4.3 Tipos de intervenção.....	32
4.4 Tipos de desfechos.....	32
4.4.1 Desfecho primário.....	32
4.4.2 Desfechos secundários.....	33
4.5 Identificação de estudos.....	33

4.5.1				Pesquisas	
	eletrônicas.....				33
4.5.2		Pesquisa	de	outros	
	recursos.....				34
4.6	Coleta	de	dados	e	
	análise.....				34
5.3.1		Seleção		de	
	estudos.....				34
5.3.2		Fluxograma	de	seleção	dos
	estudos.....				35
5.3.3	Extração e gerenciamento de dados.....				37
4.7	Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos.....				37
4.7.1	Alocação.....				38
4.7.2	Ocultação.....				38
4.7.3	Cegamento.....				39
4.7.3.1	Cegamento dos Participantes.....				39
4.7.3.2	Cegamento de avaliação de resultados.....				40
4.7.4		Dados	de	resultados	
	incompletos.....				40
4.7.5		Viés	de	relatório	
	seletivo.....				41

4.7.6				Outros
vieses.....				42
4.7.7	Risco	geral		de
viés.....				42
4.8	Medidas	de	efeito	do
tratamento.....				43
4.8.1				Dados
Dicotômicos.....				43
4.8.2				Dados
Contínuos.....				43
4.9	Unidades de análises questionáveis.....			44
4.9.1	Ensaio	clínico	randomizado	por
<i>cluster</i> .....				44
4.9.2	Ensaio clínico <i>cross-over</i> .....			44
4.9.3	Estudo	com	vários	grupos
tratamento.....				de
				44
4.10				<i>Missed</i>
<i>Data</i> .....				45
4.11				
Heterogeneidade.....				45
4.12	Avaliação	dos	vieses	dos
relatórios.....				46

4.13	Síntese	de	
	dados.....		46
4.14	Análise de subgrupo e investigação	de	
	heterogeneidade.....		47
4.15	Análise	de	
	Sensibilidade.....		48
4.16	Avaliação dos Resultados.....		48
4.17	Conflito de Interesses.....		49
V	RESULTADOS.....		50
	5.1 Artigo.....		50
VI.	CONCLUSÃO.....		51
VII		CONSIDERAÇÕES	
	FINAIS.....		52
VIII.	RECOMENDAÇÕES.....		54
	8.1	Recomendações para prática	
	clínica.....		54
	8.2	Recomendações para pesquisa.....	54
IX.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		57
	APÊNDICE 1 – Estratégia de Busca.....		61
	APÊNDICE 2 – Formulário de Extração de Dados		
	.....		61

## **LISTA DE FIGURAS E TABELAS**

### **a) Dissertação**

Figura 1: Fluxograma.

### **b) Artigo**

Tabela 1: Resumo dos Achados. A tabela construída através do programa GRADE retrata e classifica por desfecho a qualidade da evidência encontrada.

Figura 1: Diagrama de fluxo dos artigos da metanálise.

Figura 2: Resumo do risco de viés dos artigos.

Figura 3: Gráfico do risco de viés dos artigos.

Tabela 2: Tabela das características dos estudos incluídos na análise.

Tabela 3: Tabela das características dos principais estudos excluídos.

Dados e Análise:

Tabela 1: Tabela mostrando a comparação entre tubos com cuff versus tubos sem cuff.

Análise 1.1: TOT com cuff versus sem cuff. Desfecho primário Estridor pós-extubação. Gráfico do tipo *forest plot* que analisa o Estridor Pós-Extubação (desfecho primário), mostrando não haver evidência de diferença entre os grupos ( $p$  0.70). Nesse gráfico também pode-se observar análise de sensibilidade realizada entre os estudos *quasi*-randomizados (RR 0.81 IC95% 0.28;2.37) versus ensaios clínicos randomizados (RR 0.95 IC95% 0.65;1.33).

Análise 1.2: TOT com cuff versus sem cuff. Desfecho secundário necessidade de troca do TOT. Gráfico do tipo *forest plot* que analisa a necessidade de troca de tubo, mostrando uma taxa de troca 93% menor no grupo do tubo com cuff com significância estatística ( $p < 0.0001$ ).

Análise 1.3: TOT com cuff versus sem cuff. Desfecho secundário necessidade de re-intubação para tratamento do estridor pós-operatório. Gráfico do tipo *forest plot* que analisa a necessidade de re-intubação para tratamento do estridor pós-operatório não havendo diferença entre os grupos ( $p$  0.61)

Análise 1.4. TOT com cuff versus sem cuff. Desfecho secundário necessidade do uso de epinefrina para tratamento do estridor pós-operatório. Gráfico do tipo *forest*

*plot* que analisa a necessidade do uso de epinefrina para tratamento do estridor pós-operatório, não mostrou diferença entre os grupos (p 0.24)

Tabelas Adicionais: Tabela adicional comparando TT com cuff versus TT sem cuff para os desfechos que foram analisados por apenas um estudo. Dentre esses desfechos, apenas o custo, em euros, mostrou um gasto por paciente 19 euros menor a favor do grupo experimental com significância estatística ( $p < 0.0001$ ).

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

ECR: Ensaio Clínico Randomizado.

IC: Intervalo de confiança

IMIP - Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

IOT: Intubação Orotraqueal.

NNB: Número Necessário para produzir um Benefício.

NNH: Número Necessário para produzir um Dano.

ITT: Intenção de tratar.

RNM: Ressonância Nuclear Magnética.

RR: Risco relativo.

SD: Desvio-padrão.

SMD: Diferença média padronizada.

TOT: Tubo Orotraqueais.

UTI: Unidade de Tratamento Intensivo.

VA: Vias Aéreas.

## I INTRODUÇÃO

A intubação endotraqueal é uma técnica comumente utilizada para manejo dos pacientes críticos, bem como dos submetidos a anestesia geral, visando a proteção das Vias Aéreas (VA). Durante a anestesia geral, a Intubação Orotraqueal (IOT) facilita a ventilação com pressão positiva, previne aspiração pulmonar do conteúdo gástrico, além de ser imprescindível para a manutenção da oxigenação<sup>1</sup>.

Tradicionalmente, a IOT realizada com tubos orotraqueais (TOT) sem cuff (balonete) são recomendados para crianças abaixo de oito anos, baseado na ideia convencional de que a circunferência da cartilagem cricoidenão é distensível e corresponde a região mais estreita das VA de crianças. Além disso, em crianças pequenas, a superfície de sua epiglote e cricoide são recobertas com um tecido areolar conectivo frouxo que é suscetível a desenvolver epiglotite e edema no pós-operatório, principalmente quando tubos com balonete são utilizados<sup>2,3</sup>.

Acreditava-se que o cuff promoveria lesão laríngea e traqueal visto que comprimiria a mucosa, prejudicando o fluxo sanguíneo dessa membrana. Isto estaria associado com altas incidências de edema laríngeo e estenose traqueal e assim, o uso de TOT sem cuff, com vazamento apropriado, hipoteticamente diminuiria a frequência dessas complicações<sup>1,4,5</sup>.

No entanto, a escolha de um TOT sem cuff não é tão simples, uma vez que esse tubo precisa ser largo suficiente para selar o anel cricoide, proporcionando

uma ventilação positiva e proteção adequada da VA, bem como deixar espaço suficiente entre tubo e mucosa traqueal afim de permitir um vazamento de ar fisiológico com pressões entre 20-30cmH<sub>2</sub>O<sup>2,6,7</sup>, evitando, dessa forma, compressão excessiva da mucosa traqueal<sup>8</sup>.

A despeito da existência de fórmulas capazes de orientar o tamanho do tubo de acordo com a faixa etária, encontrar um TOT sem cuff que se encaixe perfeitamente para cada paciente permanece um desafio e pode requerer múltiplas trocas de tubos antes de se obter o tamanho ideal do dispositivo. Alguns estudos, evidenciaram taxas de re-intubações cerca de 30% para crianças abaixo de dois anos e 18% para aquelas acima dessa idade. Um ensaio clínico conduzido, comparando os dois tipos de TOT durante anestesia geral, confirmou que um maior número de tentativas de intubação afim de se obter o tubo apropriado foram necessárias naqueles pacientes nos quais foram usados tubos sem cuff<sup>9,10</sup>.

Baseado no exposto anteriormente, o grande desafio durante a prática médica é ter que escolher um TOT sem cuff justo o suficiente para selar as vias aéreas e que permita um vazamento suficiente para proteger a mucosa (permitindo o vazamento somente com pressões nas VA acima de 30cmH<sub>2</sub>O), pois um vazamento de ar muito grande através do TOT sem cuff, além de comprometer a anestesia inalatória, pode ocasionar parâmetros ventilatórios não fidedignos, como por exemplo, a avaliação dos volumes exalados e gases expiratórios através da capnometria,<sup>5,7,11</sup>. A despeito disso, modernos ventiladores podem interromper

seu funcionamento ou fornecer mensurações da função pulmonar não tão acurados na presença de grandes vazamentos <sup>11</sup>.

Somado a isso, esse vazamento excessivo, encontrado com maior frequência em tubos sem cuff, pode contribuir para contaminação e poluição do ambiente cirúrgico, significando risco para os profissionais envolvidos e maior custo do procedimento anestésico-cirúrgico.

Um antigo ensaio clínico, de 1997, mostrou uma concentração de N<sub>2</sub>O superior a 25 partes por milhão em 37% das intubações sem cuff e em nenhuma das intubações com balonete, bem como evidenciou uma maior depleção de gases inalatórios durante o procedimento anestésico naqueles pacientes que fizeram uso de tubos sem cuff, com grande impacto econômico <sup>9</sup>. Novos estudos foram conduzidos corroborando crescimento da poluição no ambiente cirúrgico com gases anestésicos, associando-se a um aumento considerável no risco ocupacional anestésico<sup>12</sup>.

Outra preocupação que permeia o uso de TOT sem cuff, reside no risco de broncoaspiração, principalmente em crianças que irão se submeter a cirurgias abdominais de emergência <sup>13</sup>. Encontra-se bem estabelecido na literatura que pacientes considerados estômago cheio só encontram-se protegidos da aspiração do conteúdo gástrico e conseqüente pneumonia aspirativa quando submetidos a IOT com cuff e após a insuflação do balonete<sup>13</sup>. Na realidade, vários estudos conduzidos e demonstram que o uso de tubos com cuff de baixa pressão e alto

volumes sejam adequadamente a VA, com nenhum aumento na incidência de lesões, conferindo proteção para pacientes nesta situação<sup>14</sup>.

Todavia, os tubos com balonete também possuem desvantagens, principalmente quando utilizados com uma pressão inadequada aplicada na mucosa traqueal/laríngea, tanto pela utilização de um tubo maior do que o recomendado e/ou devido a uma insuflação excessiva do balonete, fatos esses que gerariam uma isquemia local seguida de uma profunda ulceração do tecido pericondral e, também, da cartilagem propriamente dita<sup>15</sup>. Esse processo patológico, por sua vez, conduziria uma formação de colágeno secundária e, subsequentemente, um tecido de cicatrização espesso, que promove uma contração lenta e inadequada das estruturas laríngeas resultando em estenoses<sup>16</sup>.

Ainda com relação aos mecanismos fisiopatológicos, sabe-se que algumas áreas são mais suscetíveis a esse tipo de lesão, principalmente na área da lâmina posterior da cartilagem cricoide<sup>17</sup>. Portanto, mesmo os tubos que permitam algum tipo de vazamento podem exercer pressões excessivas na mucosa cartilaginosa, acometendo as áreas acima mencionadas, o que culminaria com o processo patológico descrito.

Adicionalmente, outros fatores de risco são responsáveis por tais lesões como, por exemplo: duração de intubação prolongada (> 25 dias), intubações repetidas e movimento excessivo do paciente. Da mesma forma, algumas comorbidades, como sepsis, infecção ou doença crônica inflamatória, podem

influenciar o surgimento de lesões laríngeas<sup>6</sup>.

Além dos malefícios acima descritos pelo uso inadequado dos dispositivos com cuff, causando a lesão da mucosa traqueal ou laríngea, outra desvantagem da presença do balonete é a necessidade utilizar um tubo com o diâmetro interno menor. Consequentemente, proporciona um aumentona resistência na VA, no trabalho respiratório e na dificuldade de aspiração por meio desse dispositivo, principalmente nos pacientes críticos, que necessitam de ventilação mecânica prolongada<sup>17</sup>.

Baseado no que foi mencionado anteriormente vem sendo discutido a respeito da possibilidade do cuff do TOT durante procedimentos cirúrgicos pudesserealmente produzirmaiores taxas de estridor no período pós operatório imediato e dessa forma estar relacionado a lesões laríngeas decorrente do edema e inflamação causado pelo balonete, sendo necessário a instituição de terapia medicamentosa para a diminuição do edema sub-glótico, e em situações extremas, a re-intubação do paciente<sup>17</sup>. Ademais deve-se levar em consideração que o tempo de intubação durante a anestesia é muito menor quando comparado ao contexto da Terapia Intensiva.

Vale salientar que ainda permanece por ser elucidado qual o significado clínico do estridor pós-operatório. Alguns autores acreditam significar apenas um edema sub-glótico transitório, enquanto outros estudiosos acreditam que podem estar relacionados com lesões traqueais mais graves. Um estudo de uma série

não encontrou uma associação forte entre estridor e lesão traqueal, uma vez que, dos cincocasos de estenose sub-glótica diagnóstica por ressonância magnética apenas um apresentou estridor pós-extubação como sintoma precoce<sup>1</sup>.

O primeiro ensaio clínico (ECR) conduzido sobre esse tema na faixa etária pediátrica estudo demonstrou não haver evidência de diferença na taxa de estridor pós-extubação entre os dois diferentes tipos de TOT, e ao contrário, encontrou uma menor necessidade de tentativas de IOT para se encontrar o tamanho de tubo adequado no grupo dos pacientes com cuff, demonstrando significativamente uma menor manipulação das VA<sup>9</sup>. Vale destacar que, apesar de mostrar resultados promissores, tal publicação apresentou fragilidades metodológicas importantes, resultando em questionamentos importantes em relação aos resultados encontrados.

Abusca por um respaldo científico para o uso seguro de tubos com balonetes prosseguiu, assim foi realizado um grande estudo descritivo que analisou tubos orotraqueais pediátricos de uma forma geral: onze pacientes foram intubados com TOT com balonete e quatro sem cuff. Os autores encontram resultados divergentes, gerando mais incertezas e questionamentos sobre o assunto. Por exemplo, o diâmetro externo dos tubos variou largamente de acordo com os fabricantes, mesmo naqueles dispositivos com os diâmetros internos iguais, gerando uma circunferência do cuff inadequada de acordo com a idade dos pacientes. Além do mais, a pressão máxima dos balonetes não foram

estabelecidas, não era segura e nem suficiente para selar a traqueia. Além disso, os cuff frequentemente, dependendo da marca, eram muito longos, podendo herniar e interferir na anatomia das cordas vocais <sup>17</sup>.

Diante das incertezas em relação ao uso de tubos com cuff na faixa etária pediátrica, um outro ECR bem conduzido, foi realizado <sup>18</sup>. Este estudo comparou tubos sem cuff com um tipo específico de tubo com cuff mais moderno, ultra-fino, que apresenta características extremamente vantajosas, objetivando uma adaptação melhor para anatomia das crianças. Dentre essas características incluem: um cuff mais curto e mais distal, o que evitaria uma intubação endobronquial, ou até mesmo, uma herniação do cuff para as cordas vocais, chamado de *microcuff*.

Além disso esse tubo proporciona o selo completo da VA com pressões < 10cmH<sub>2</sub>O, bem menor em relação as que são necessárias em outros dispositivos. Conseqüentemente, como era de se esperar, os resultados evidenciaram menores taxas de tentativas de intubação, menor estridor pós-extubação e aspiração no grupo com cuff, tendo como a grande desvantagem desse dispositivo específico: o alto custo <sup>18</sup>.

Outros ensaios clínicos menores foram realizados, no entanto, envolveram amplas faixas etárias, adultos e/ou adolescentes, ou compararam o uso de TOT com dispositivos supra-glóticos ou com dispositivos de intubação nasal, ficando, assim, difícil a uniformização dos estudos para uma análise integrada.

Assim diante de poucos estudos e alguns com baixos níveis de evidências, alguns anesthesiologistas permanecem relutantes em usar tubos com balonete em crianças pequenas<sup>19-21</sup>. Consequentemente, faz-se urgente a necessidade de maiores esclarecimentos, baseados em sólidas evidências científicas, devido à magnitude desse assunto para anestesia pediátrica e principalmente para o cuidado intensivo<sup>2,22</sup>.

Dessa forma, esse estudo visa comparar TOT com cuff com os TOT sem cuff na intubação orotraqueal durante anestesia geral em crianças menores de oito anos, utilizando-se uma metanálise a fim de se obter um nível de evidência elevado acerca desse tópico. Será, portanto, focado nos benefícios e nos riscos desses dois tipos de dispositivos de intubação.

## II HIPÓTESES

Em relação aos riscos e benefícios do uso de tubos endotraqueais com cuff versus sem cuff em pacientes abaixo de oito anos, espera-se:

- Não haver diferença entre a frequência de estridor pós- extubação entre os grupos;
- Maior necessidade troca de tubos orotraqueais no grupo dos tubos sem cuff;
- Menor taxa de re-intubação e de admissão na UTI para cuidados pós extubação no grupo com cuff;
- Menor capacidade de fornecer o volume corrente adequado no grupo sem cuff;
- Menor custo de gás anestésico no grupo dos tubos com cuff.

### **III OBJETIVOS**

#### 1. Objetivo Geral:

- Avaliar os riscos e benefícios dos tubos com e sem cuff durante a anestesia geral em crianças até oito anos, baseado nos melhores níveis de evidências disponíveis.

#### 2. Objetivos específicos:

##### 2.1. Objetivo Primário:

- Avaliar a frequência do Estridor pós-extubação

##### 2.2. Objetivos Secundários:

- Comparar a necessidade de: trocas de tubos orotraqueais, re-intubações pós-extubação, uso de epinefrina ou corticosteroides pós-extubação, admissão em UTI entre os grupos;
- Avaliar a capacidade de fornecimento de adequado Volume Corrente pelos dois tipos de tubos analisados;
- Avaliar o custo anestésico entre os grupos.

## **IV MÉTODOS**

### **4.1 Desenho**

Foi realizado uma metanálise através de ensaios clínicos comparando o uso de tubo com cuff versus sem cuff em pacientes pediátricos submetidos a anestesia geral.

### **4.2 População**

Foram incluídos apenas ensaios clínicos conduzidos em pacientes na faixa etária pediátrica, com idade menor do que oito anos, submetidas a anestesia geral.

### **4.3 Período do Estudo**

Estudo foi realizado no período de fevereiro de 2016 até agosto 2016.

### **4.4 Critérios para seleção de estudos**

#### **4.4.1 Tipos de estudos**

Foram incluídos apenas os seguintes tipos de estudo: ensaios clínicos controlados randomizados (ECR) e ensaios clínicos controlados *quasi-randomizados*, realizados em crianças até oito anos, que foram submetidas à anestesia geral.

Por outro lado, estudos que foram conduzidos exclusivamente em população neonatal, foram excluídos.

#### **4.4.2 Tipos de participantes**

Foram estudadas crianças em idade neonatal até oito anos de idade, que necessitaram de IOT durante anestesia geral. A idade de oito anos foi escolhida como ponto de corte devido às diferenças anatômicas da laringe e traqueia até esta faixa etária. Após os oito anos de idade, sabe-se que a maioria das crianças possui uma anatomia laringotraqueal semelhante aos de adolescentes e adultos, no que diz respeito ao tamanho relativo, dimensões e orientações. A probabilidade de quaisquer lesões laringo-traqueais em crianças de idade superior a oito anos é semelhante a população adulta.

#### **4.4.3 Tipos de intervenção**

Foi comparado os tubos endotraqueais com e sem balonete usados para IOT durante anestesia geral. O grupo controle foi considerado aqueles pacientes submetidos a intubação sem cuff.

#### **4.4.4 Tipos de desfechos**

##### **4.4.4.1 Desfecho primário**

Estridor pós-extubação: classicamente definido como qualquer som inspiratório ou tosse ladrante que dificulte a inspiração após a extubação. No

entanto, também foram utilizados os critérios estabelecidos pelos autores dos estudos para diagnosticar a presença de tal complicação.

#### **4.4.4.2 Desfechos secundários**

- Necessidade de troca de TOT: definido como mais de uma tentativa de se chegar ao tamanho correto do tubo endotraqueal. Conforme descrito pelo estudo.
- Necessidade de nova IOT devido a estridor pós-operatório: definido como a necessidade de re-intubação para assegurar oxigenação após estridores pós-extubação. Conforme descrito pelo estudo.
- Necessidade de tratamento dos estridores com epinefrina ou corticosteroides: definido como a necessidade de uso de epinefrina ou corticosteroides para o tratamento de estridores pós-extubação. Conforme descrito pelo estudo.
- Necessidade de admissão em UTI para tratamento de estridores pós-extubação: conforme descrito pelo estudo.
- Capacidade de fornecer volume corrente: conforme descrito pelo estudo.
- Custo do gás anestésico: definido como o valor monetário de gases anestésicos por paciente.

#### **4.5 Identificação de estudos**

#### **4.5.1 Pesquisas eletrônicas**

A pesquisa foi realizada através dos seguintes base de dados: *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), MEDLINE via Ovid SP (1966 até agosto 2016), Embase via Ovid SP (1980 até agosto 2016), CINAHL via EBSCOhost (1982 até agosto 2016), LILACS (1985 até agosto 2016), SCIELO (1996 até agosto 2016) e Google Scholar (2004 até agosto 2016).

Foram usadas as palavras-chaves: *intubation, intracheal, cuff, uncuff* e os elementos de sintaxe conforme o Apêndice 1. Palavras em texto livre e vocabulário controlado/termos MeSH foram combinados, sem qualquer limitação no que diz respeito ao período de pesquisa na nossa estratégia de busca. Foram adaptados os termos de pesquisa do MEDLINE para cada banco de dados (Apêndice 1).

Um esforço foi realizado para identificar todos os estudos relevantes, independentemente da linguagem ou status da publicação (publicada ou não publicada).

#### **4.5.2 Pesquisade outros recursos**

Foi feita uma busca das listas de referências de revisões, ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos *quasi-randomizados* e ensaios clínicos *cluster-randomizados*, e de editoriais, para identificar estudos adicionais. Foram, também, procurados os bancos de dados (1990 até agosto 2016) dos ensaios em andamento, incluindo os registrados em:

- <http://www.controlled-trials.com/>;
- <http://clinicaltrials.gov/>.

## **4.6 Coleta de dados e análise**

### **4.6.1 Seleção de estudos**

A pesquisadora e a sua orientadora avaliaram independentemente os resumos de todas as publicações obtidas usando as estratégias de busca referidas acima, a fim de selecionar estudos potencialmente relevantes.

Ambos os pesquisadores, introduziram as razões para exclusão de qualquer estudo no programa *Review Manager (RevMan 5)*. Quando os estudos foram considerados elegíveis, obteve-se os artigos completos para permitir a avaliação de sua relevância com base nos critérios de inclusão predefinidos. Durante toda a avaliação, foram discutidas quaisquer divergências e, quando necessário, foi consultado um terceiro autor.

### **4.6.2 Fluxograma de seleção dos estudos**

Foi realizado o seguinte fluxograma de seleção de estudos, ilustrado na figura abaixo:

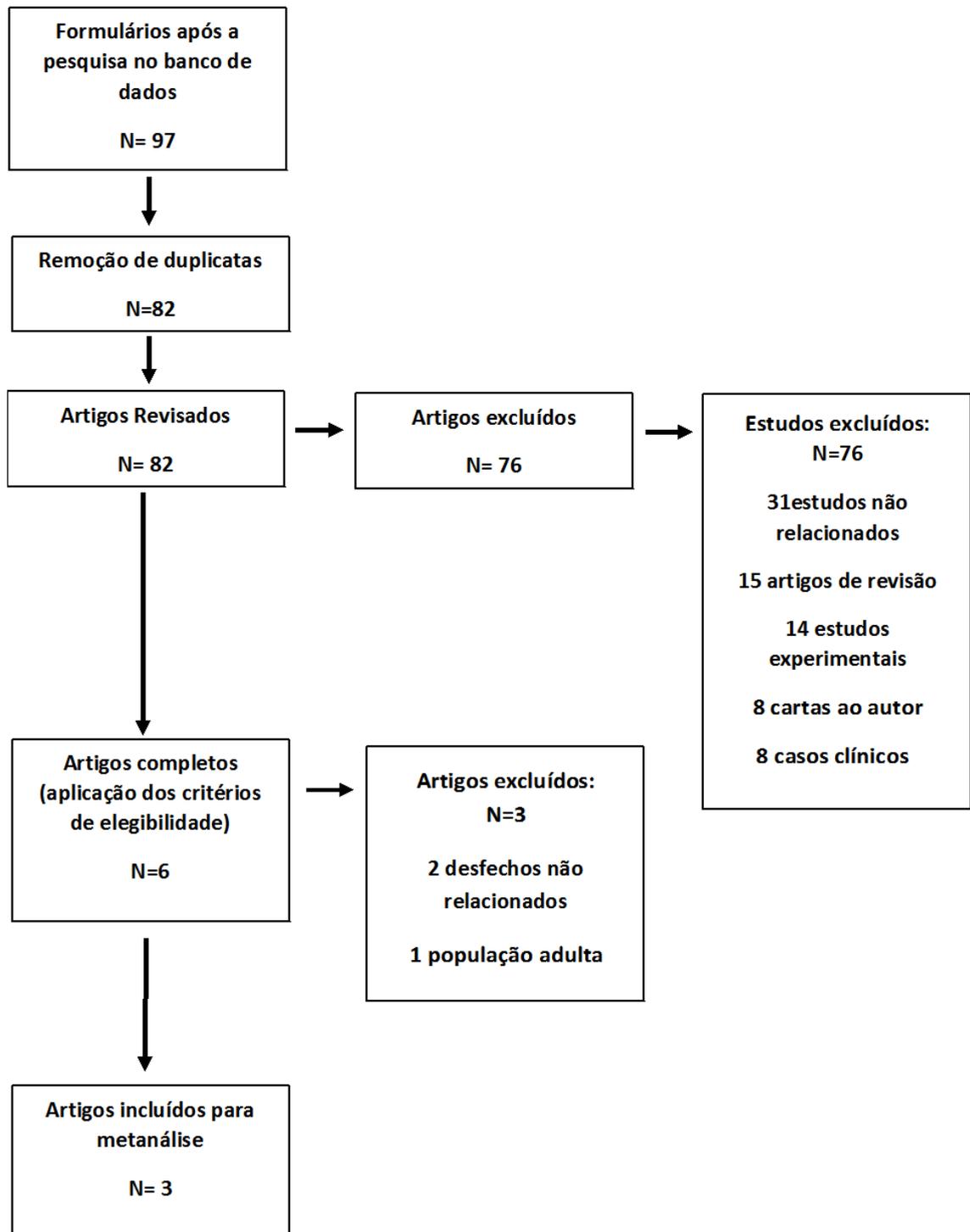


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos

#### **4.6.3 Extração e gerenciamento de dados**

Foi usado um formulário de coleta de dados específicos para extração (ver Apêndice 2). Para os estudos elegíveis, dois dos autores da revisão extraíram, no formulário padronizado, os dados de forma independente a partir das publicações originais. Quaisquer divergências nos comentários ao longo da avaliação foram discutidas e, quando necessário, foi consultado um terceiro autor. Os dados foram introduzidos e cruzados no programa RevMan 5, para melhor precisão.

#### **4.7 Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos**

A ferramenta da Cochrane para avaliar o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados selecionados foi utilizada<sup>23</sup>. A avaliação de cada ensaio foi realizada de acordo com os seguintes domínios de qualidade metodológica: geração da sequência de alocação, sigilo de alocação, cegamento dos investigadores e dos participantes, cegamento dos avaliadores de resultado, dados de resultados incompletos, relatório seletivo e outras fontes de viés.

Dessa forma, foi classificado o risco de viés para cada item como: baixo, alto ou pouco claro. O risco foi classificado como baixo se todos os domínios fossem avaliados como adequados. Por outro lado, foi considerado risco elevado se um ou mais dos domínios fossem avaliados como inadequado ou pouco claro.

Foram avaliados os seguintes domínios de qualidade da seguinte forma:

#### **4.7.1 Alocação**

##### **Verificação de possível viés de seleção.**

Foi descrito cada estudo incluído na revisão em relação ao seu método utilizado para gerar a sequência de alocação, se foi relatado em detalhes suficientes para permitir uma avaliação e a capacidade de produzir grupos comparáveis<sup>23</sup>.

Foram estratificados da seguinte forma:

- Baixo risco de viés: qualquer processo verdadeiramente aleatório, por exemplo, tabela de números aleatórios; números aleatórios gerados por computador;
- Alto risco de viés: par ou ímpar, data de nascimento; hospital ou número do prontuário clínico;
- Risco não claro de viés: quando não ficar claro na descrição do estudo o tipo de randomização utilizada;

#### **4.7.2 Ocultação**

##### **Verificação para eventual viés de seleção.**

Para cada estudo incluído na revisão, foi descrito o método usado para ocultar a alocação de intervenções antes da atribuição. Diante disso, foi realizada uma avaliação se a alocação da intervenção podia ter sido prevista com

antecedência ou durante o recrutamento, ou mudada depois de ter sido atribuído<sup>23</sup>.

Foram estratificados em:

- Baixo risco de viés: por exemplo, telefone ou randomização central; numerados consecutivamente, selados, envelopes opacos;
- Alto risco de viés: abrir distribuição aleatória; sem lacre ou envelopes não opacos;
- Risco obscuro de viés: quando não estiver claro no estudo analisado o tipo de alocação dos indivíduos.

#### **4.7.3 Cegamento**

##### **Verificação para eventual viés de desempenho.**

##### **4.7.3.1 Cegamento dos Participantes**

Para cada estudo incluído na revisão, foi também descrito os métodos utilizados, quando houve, para cegar os participantes do estudo e os profissionais envolvidos no estudo especificado. Evita-se, assim, que os mesmos estejam cientes de qual intervenção o paciente recebeu.

Foi considerado estudos como baixo risco de viés se o paciente e os participantes estavam cegados ou se foi considerado que a falta do cegamento não afetaria os resultados. O cegamento foi avaliado separadamente para diferentes resultados e classes de resultados<sup>23,24</sup>.

Foram avaliados da seguinte maneira:

- Baixo, alto ou pouco claras para o risco de viés dos participantes;
- Baixo, alto ou pouco claras para o risco de viés para dos profissionais envolvidos.

#### **4.7.3.2 Cegamento de avaliação de resultados**

##### **Verificar possível viés de detecção**

Para cada estudo incluído na revisão, foram descritos detalhadamente os métodos, quando houve, para cegar os avaliadores dos resultados, tentando buscar no estudo algum relato de quem avaliou os desfechos se era, ou não, consciente de qual intervenção o paciente foi submetido. Foi avaliado o cegamento separadamente para diferentes resultados ou classes de resultado<sup>23,24</sup>.

A categorização dos métodos utilizados para o cegamento da avaliação dos resultados como possuindo um:

- Baixo, alto ou não claro para o risco de viés.

#### **4.7.4 Dados de resultados incompletos**

##### **Verificação de possível viés de atrito devido à quantidade, natureza e manuseio incompleto dos dados sobre os resultados**

Para cada estudo incluído na revisão e para cada resultado ou classe de resultado, foram analisados o caráter completo dos dados, incluindo atrito e exclusões da análise.

Foram avaliados se o atrito e as exclusões foram descritos. Bem como os números incluídos na análise em cada fase (em comparação com o total número de participantes randomizados), as razões para a exclusão e se os dados em falta foram equilibrados em todos os grupos ou estavam relacionados com os resultados. Quando as informações necessárias não foram relatadas, tentou-se entrar em contato com os autores dos estudos e, assim, foram inclusos novamente os dados em falta nas análises realizadas<sup>23,24</sup>.

Foram classificados da seguinte forma:

- Baixo risco de viés;
- Alto risco de viés (números ou razões para que os dados em falta estão desequilibrando os grupos; "Como tratado" análise feita com saída substancial de intervenções recebidas de que atribuiu na randomização);
- Risco não claro de viés.

#### **4.7.5 Viés de relatório seletivo**

Para cada estudo incluído na revisão, se foram descritos a possibilidade de viés de resultado seletivo, quando houve, como a investigação procedeu e os seus achados<sup>23</sup>.

Os métodos foram classificados como tendo:

- Baixo risco de viés: onde está claro que todos os resultados pré-determinados e todos os resultados esperados de interesse para a avaliação foram relatados;
- Alto risco de viés: os estudos nos quais nem todos os resultados pré-determinados foram relatados; um ou mais resultados não foi pré-determinado; desfechos de interesse relatados de forma incompleta, portanto, não poderiam ser utilizados; o estudo não inclui um resultado chave que teria sido esperado se tivesse sido relatado;
- Risco não claro de viés.

#### **4.7.6 Outros vieses**

Para cada estudo incluído na revisão, foi descrito quaisquer preocupações importantes sobre outras possíveis fontes de viés<sup>23</sup>.

A avaliação foi feita quanto à presença de outros problemas que poderiam resultar em um risco de viés:

- Baixo risco de outros vieses;

- Alto risco de outros vieses;
- Não é claro se há risco de outros vieses.

#### **4.7.7 Risco geral de viés**

Julgamentos explícitos sobre se os estudos são sujeitos a um alto risco de viés foram realizados de acordo com os critérios estabelecidos no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Versão 5.1.0<sup>23</sup>.

Foi avaliada a provável magnitude e direção do viés e considerou-se seu impacto sobre os resultados. Foi analisado o impacto do nível de viés através da realização de uma análise de sensibilidade (ver análise de sensibilidade). Dois autores criaram parcelas de risco de viés no Review Manager (RevMan 5) independentemente.

### **4.8 Medidas de efeito do tratamento**

#### **4.8.1 Dados Dicotômicos**

Foram extraídos desfechos dicotômicos como a presença ou ausência de um efeito estudado. Foram apresentados resultados como resumo de razão de risco (RR) com intervalos de confiança (IC) de 95%. O número necessário para produzir um benefício (NNB) e o número necessário para produzir um dano (NNH) foram calculados conforme apropriado<sup>24</sup>.

#### 4.8.2 Dados Contínuos

A diferença de média para dados contínuos foi utilizada quando os resultados foram medidos igualmente nos ensaios. A diferença de média padronizada (SMD) foi usada no caso de ensaios em que o mesmo resultado é mensurado, mas diferentes métodos foram utilizados. Foi obtida a SMD dos intervalos de confiança quando “p” não foi relatado<sup>23</sup>. No caso das medianas, obteve-se a média e desvio padrão (SD) usando uma fórmula específica<sup>25</sup>, ilustrada abaixo:

$$x = \frac{a + 2m + b}{4}$$

Figura 2: Fórmula utilizada obtenção do valor da média através da mediana para os desfechos contínuos. Onde:  $x$  = média;  $a$  = limite inferior do intervalo da mediana;  $b$  = limite superior do intervalo da mediana;  $m$  = valor da mediana.

#### 4.9 Unidades de análises questionáveis

##### 4.9.1 Ensaios clínicos randomizados por cluster

Não houve ECR por cluster.

##### 4.9.2 Ensaios clínicos *cross-over*

A natureza da intervenção (intubação endotraqueal) não parece concebível (ou ética) que um estudo seja configurado de tal forma em que um

participante pudesse mudar seu grupo depois de um período. Portanto, como era esperado, não foi encontrado qualquer manuscrito com o resultado primário de interesse no formato de *cross-over*.

#### **4.9.3 Estudos com vários grupos de tratamento**

O estudo em questão lida com taxas (principalmente variáveis binárias sim/não), de modo que é preciso informações sobre a taxa para cada resultado binário para executar a metanálise. Portanto, numa situação em que múltiplos resultados são apresentados, a taxa de variável de interesse (como estridor pós-extubação) seria usada na metanálise. Além disso, se esta taxa não foi indicada em um manuscrito foi tentado sua extrapolação da taxa para o desfecho de interesse. Quando isso não pode ser realizado, foi tentado, então, entrar em contato com os autores para obter as informações necessárias.

#### **4.10 *Missed Data***

No caso dos dados em falta, foi conduzida uma análise com intenção de tratar (ITT) para todos os resultados, quando possível. Assim como uma análise de sensibilidade do melhor caso contra os piores cenários.

#### **4.11 Heterogeneidade**

A avaliação da heterogeneidade clínica dos estudos foi analisada de acordo com a sua diversidade clínica (por exemplo, diferentes protocolos de formação) e diversidade metodológica (avaliação de "Risco de viés"). A heterogeneidade clínica foi abordada usando subgrupo e análise de sensibilidade<sup>26</sup>.

A heterogeneidade estatística foi analisada em cada metanálise usando a estatística  $I^2$ . Foi considerada como significativa se a estatística  $I^2$  for superior a 30%, ou se um valor  $p < 0,10$  no teste  $X^2$ ; ou quando existiu claramente inconsistência substancial entre ensaios na direção ou magnitude dos efeitos, tal como avaliado por inspeção visual.

#### **4.12 Avaliação dos vieses dos relatórios**

A presença de qualquer viés de publicação e outros pequenos efeitos de estudo foi avaliada de uma forma qualitativa, utilizando um gráfico de funil. Como menos de 10 ensaios foram incluídos na análise, não foi necessário testar a assimetria do gráfico funil utilizando métodos de regressão de estabilização de variância<sup>27</sup>.

#### **4.13 Síntese de dados**

A heterogeneidade foi avaliada entre os estudos através da inspeção visual dos gráficos e a utilização da estatística de  $I^2$ . Quando foi identificada

heterogeneidade significativa (estatística  $I^2 > 50\%$ ), foi usado um modelo de efeitos randômicos, por outro lado, foi aplicado um modelo de efeitos fixos para análise quando  $I^2 < 50\%$  foi incorporado<sup>23</sup>. A metanálise foi realizada utilizando o programa de software *Review Manager (RevMan 5)*.

#### **4.14 Análise de subgrupo e investigação de heterogeneidade**

Foi programada a realização de análise com os seguintes subgrupos:

- Grupo de idade:
  - 0 a 28 dias
  - 29 dias a 24 meses
  - > 24 meses
- Duração da intubação endotraqueal:
  - <40 minutos
  - > 40 minutos
- Idade gestacional:
  - pré-termos
  - adequado para a idade gestacional

Dessa forma, os resultados primários na análise de subgrupos seriam utilizados para os seguintes desfechos:

- Estridor pós-extubação;

- Troca de TOT;
- Re-intubação traqueal para estridor pós-operatória.

O teste RevMan poderia ser utilizado para as diferenças de subgrupos, como descrito por Borenstein, utilizando um modelo de efeitos aleatórios<sup>24,26</sup>. No entanto, devido à ausência de dados não foi possível realizar tal análise de subgrupo.

#### **4.15 Análise de Sensibilidade**

Uma análise de sensibilidade foi realizada para explorar os efeitos do modelo de efeitos-fixos e efeitos-aleatórios para cada variável de resultado com heterogeneidade estatística. Também foi feita uma análise de sensibilidade para explorar o efeito da qualidade do ensaio (ECR contra *quasi*-ECR) para o desfecho primário (estridor pós-extubação). Ainda foi realizada uma análise sensibilidade para determinar se excluindo ou não estudos com alto risco de viés afeta os resultados da metanálise (através da avaliação dos efeitos de supressão de estudos de alto risco). Finalmente, foi realizada uma análise de sensibilidade para explorar os efeitos de diferentes tipos de tubos com cuff (*microcuff* ou convencional) sobre os resultados primários.

#### **4.16 Avaliação dos Resultados**

Foi realizada uma abordagem GRADE<sup>28</sup>, para avaliar a qualidade do corpo de evidências da nossa revisão com resultados específicos:

- Estridor pós-extubação
- Necessidade de troca de TOT
- Necessidade de re-intubação por estridor pós-operatório
- Necessidade de tratamento com epinefrina ou corticosteroide para estridor
- Necessidade de admissão em UTI para tratar estridor pós-extubação
- Capacidade de fornecer volume corrente apropriado
- Custo de gás anestésico

Foi construída uma tabela de 'Resumo dos resultados', da avaliação, usando o software GRADEpro. Este *software* avalia a qualidade de um corpo de evidência com base no grau em que um pode ter certeza que uma estimativa do efeito ou da associação reflete o item a ser avaliado. A qualidade de um corpo de evidências considera o risco de viés dentro do estudo (qualidade metodológica), a franqueza da prova, a heterogeneidade dos dados, a precisão das estimativas de efeito e o risco de viés de publicação.

#### **4.17 Conflito de Interesses**

Esta pesquisa está livre de conflito de interesses particular ou institucional.

## **VRESULTADOS**

Os resultados serão apresentados sob a forma de artigo científico que foi enviado para periódico indexado. Revista para submissão: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11. Art. No.: CD011954. DOI: 10.1002/14651858.CD011954. (Instruções encontram-se disponíveis no Artigo).

### **5.1 Artigo**

De Orange FA, Lemos A, Hall AM, Borges PSGN, Figueiroa J, **Andrade RGAC**, Kovatsis PG. Cuffed versus uncuffed endotracheal tubes for general anaesthesia in children aged eight years and under. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11. Art. No.: CD011954. DOI: 10.1002/14651858.CD011954.

## VI CONCLUSÕES

É importante destacar a baixa qualidade de evidenciados estudos incluídos nesta revisão (estudos com alto risco de viés), o que não torna possível estabelecer recomendações sólidas sobre o uso de um tipo de tubo orotraqueal em detrimento do outro na população pediátrica abaixo de oito anos submetidas a anestesia geral. No entanto, vale ressaltar que nessa metanálise especificamente:

- Não foram encontradas evidências de diferenças entre a incidência de estridor nos grupos (grau de evidência muito baixo);
- A taxa de troca de tubo no grupo do cuff foi significante menor (93% menor) que no grupo sem cuff (grau de evidência muito baixo);
- Não houve evidência de diferença significativa entre os grupos com relação aos seguintes desfechos: re-intubações pós-extubação, uso de epinefrina ou corticosteroides pós-extubação ou necessidade de admissão na UTI

para tratamento do estridor pós-extubação (todos esses desfechos foram classificados com um grau de evidência muito baixo);

- Não foi possível avaliar a capacidade de fornecimento de volume corrente, pois nenhum dos estudos incluídos abrangeram esse desfecho;
- O custo por caso, em euros, no grupo dos tubos com cuff foi significativamente inferior ao grupo sem cuff (grau de evidência baixo).

## **VII CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Durante muito tempo o uso de TOT com cuff era proscrito em crianças abaixo de oito anos de idade. Esta prática clínica se embasava sobretudo no antigo paradigma de que crianças menores quando submetidas a intubação com este tipo de dispositivo apresentavam um risco aumentado de complicações pós-operatórias, mais especificamente estridor pós-extubação e, conseqüentemente, lesão traqueal. Este paradigma começou a ser questionado a partir do momento em que se começou a analisar a qualidade das evidências que suportavam esta prática. Na verdade, tratavam-se de estudos observacionais, alguns modelos experimentais, com elevado grau de viés.

Dessa forma, a partir do momento que cirurgias mais complexas passaram a ser realizadas em crianças abaixo de oito anos, e, portanto, a necessidade de evoluir para uma ventilação mecânica mais avançada no período

transoperatóriossurgiu. Além do mais, percebendo-se todas as desvantagens do uso do tubo sem cuff, como por exemplo, as trocas TOT repetidas e o escape de gases anestésico no ambiente cirúrgico, foi verificada a necessidade de buscar estudos com alto nível de evidência que pudessem ou não suportar a mudança da prática clínica vigente.

Assim alguns ECR foram conduzidos na tentativa de responder todos os questionamentos. Nesta direção, um dos ECR bem conduzido incluído nesta meta-análise, mostrou resultados promissores, e questionou de uma vez por todas a prática clínica que recomendava de forma veemente a utilização dos tubos sem cuff.

Dessa forma, acreditamos que embora os estudos incluídos nesta revisão tenham sido classificados como de baixa qualidade de evidência, comprometendo a acurácia, ficou claro a necessidade de se repensar neste paradigma vigente. Visto que nesta meta-análise especificamente o uso do tubo com cuff não produziu mais danos que o tubo sem cuff, e proporcionou benefícios importantes para os pacientes pediátricos, como por exemplo: a diminuição da necessidade de trocas de tubos, menor custo anestésico por caso.

Todavia, esta metanálise falhou em responder outras questões, entre elas, e de importância vital para a clínica diária, a capacidade dos dois tipos de TOT em possibilitar o fornecimento de um volume corrente adequado durante a ventilação

mecânica. Por falta de dados suficientes não foi possível responder a esta pergunta. Esse tópico representa uma preocupação rotineira, uma vez que anesthesiologistas queixam-se frequentemente da dificuldade que encontram em manter uma criança pequena sobre ventilação mecânica durante a cirurgia devido ao vazamento de gases respiratórios ao redor do tubo, quando dispositivos sem cuff são utilizados.

Acreditamos então que esta meta-análise vem levantar a necessidade de pesquisar ainda mais este tema e realizar ECR metodologicamente bem conduzidos, para que todos os questionamentos sejam respondidos de forma apropriada, e dessa forma possam orientar adequadamente a tomada de decisão.

## **VIII RECOMENDAÇÕES**

### **8.1 Recomendações para prática**

Mesmo em face das limitações descritas desta revisão, pode-se observar que selecionar o tamanho correto TOT de acordo com a idade e, principalmente, limitar a pressão do cuff para níveis especificados pelos fabricantes (até 20 cm H<sub>2</sub>O), como foram preconizados nos estudos, seriam medidas razoáveis diminuindo os danos potenciais associados à intubação pediátrica, independentemente do tipo (marca) do tubo utilizado.

## 8.2 Recomendações para pesquisa

De acordo com esta meta-análise, o uso de TOT com cuff em crianças menores de oito anos submetidas a anestesia geral, mostrou uma diminuição nas taxas de trocas de tubos (grau de evidência muito baixo) e custos do gás anestésico envolvido no processo (grau de evidência baixo). Os grupos não apresentaram diferença significativa entre as taxas de estridor pós-extubação ou a necessidade de intervenção para estridor pós-operatória com re-intubação, epinefrina, corticosteroides ou admissão na UTI (estes resultados foram obtidos a partir de estudos com alto risco de viés e mostrou uma qualidade da evidência muito baixa).

Dessa forma, novas investigações nesta área são necessários para demonstrar evidência e esclarecer as dúvidas que têm surgido. ECR grandes e multicêntricos, com alta qualidade metodológica são necessários.

Questionamentos potenciais para prosseguir com esse tema incluem:

- Comparar tubos com e sem balonete a fim de avaliar a capacidade de monitorar e fornecer volume corrente adequado (não houve estudos incluídos que analisaram este resultado);
- Prosseguir com avaliação do custo envolvido na escolha de TOT para intubação (resultado avaliado em um único estudo);

- Avaliar a gravidade das complicações respiratórias relacionadas à intubação endotraqueal, tais como a necessidade de epinefrina, corticosteroides ou admissão na UTI (resultados descritos em um único estudo);
- Correlacionar a idade e duração do procedimento com possíveis complicações relacionadas à intubação endotraqueal;
- Avançar com estudos específicos em recém-nascidos e avaliar a segurança nessa faixa etária vulnerável e mal representada nos estudos, deixando os riscos e benefícios da intubação com cuff incerto nessa população;
- Determinar e avaliar testes mais precisos e precoces para o diagnóstico de lesões da laringe e traqueia;
- Comparar várias marcas de tubos com cuff entre si, procurando uma utilização racional de tais dispositivos, determinando o melhor cuidado fornecido aos pacientes de acordo com as realidades dos diversos serviços de saúde.

## **IX REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Bhardwaj N. Pediatric cuffed endotracheal tubes. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013;29(1):13-18.
2. Taylor C, Subaiya L, Corsino D. Pediatric Cuffed Endotracheal Tubes : An Evolution of Care. *Ochsner J.* 2011;11(1):52-56.
3. Veyckemans F. New developments in the management of the paediatric

- airway: cuffed or uncuffed tracheal tubes, laryngeal mask airway, cuffed oropharyngeal airway, tracheostomy and one-lung ventilation devices. *Curr Opin Anaesthesiol.* 1999;12(3):315-320.
4. Brambrink AM, Meyer RR. Management of the paediatric airway: new developments. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2002;15(3):329-337.
  5. James I. Cuffed tubes in children. *Pediatr Anesth.* 2010;11(3):259-263.
  6. Aker J. An emerging clinical paradigm: the cuffed pediatric endotracheal tube. *AANA J.* 2009;76(4):293-301.
  7. Engelhardt T, Johnston G, Kumar MM. Comparison of cuffed, uncuffed tracheal tubes and laryngeal mask airways in low flow pressure controlled ventilation in children. *Pediatr Anesth.* 2006;16(2):140-143.
  8. Cote C, Todres I, Goudsouzian N. *A Practice of Anesthesia for Infants and Children.* 3rd ed. (Ryan J, ed.). Philadelphia: WB Saunders Company; 2001.
  9. Khine, Henry; Corddry David; Kettrick R. Comparison of Cuffed and Uncuffed Endotracheal Tubes in young Children during General Anesthesia. *Anesthesiol.* 1997;86(3):627-631.
  10. Dalal PG, Murray D, Messner AH, Feng A, Mcallister J, Molter D. Pediatric Laryngeal Dimensions: An Age-Based Analysis. *Anesth Analg.* 2009;108(5):1475-1479.

11. Ashtekar C, Wardhaugh A. Do cuffed endotracheal tubes increase the risk of airway mucosal injury and postextubation stridor in children? *Arch Dis Child*. 2005;90(11):1198-1199.
12. Byhahn C, Wilke HJ, Strouhal U, Kessler P, Lischke V, Westphal K. Occupational exposure to nitrous oxide and desflurane during ear-nose-throat-surgery. *Can J Anaesth*. 2000;47(10):984-988.
13. Eschertzhuber S, Salgo B, Schimtz A. Cuffed endotracheal tubes in children reduce sevoflurane and medical gas consumption and related costs. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(7):855-858.
14. Motoyama E. The Shape of the Pediatric Larynx: Cylindrical or Funnel Shaped? *Anesth Analg*. 2009;108(5):1379-1381.
15. Weber T, Salvi N, Wolf A. Cuffed vs non-cuffed endotracheal tubes for pediatric anesthesia. *Pediatr Anesth*. 2009;19(1):46-54.
16. Deakers, T.; Reynolds G. Cuffed endotracheal tubes in pediatric intensive care. *J Pediatr*. 1994;125(1):57-62.
17. Weiss M, Dullenkopf A, Gysin C, Dillier CM, Gerber AC. Shortcomings of cuffed paediatric tracheal tubes. *Br J Anaesth*. 2004;92(1):78-88.
18. Weiss M, Dullenkopf A, Fischer J, Keller C, Gerber A. Prospective randomized controlled multi-centre trial of cuffed or uncuffed endotracheal tubes in small children. *Br J Anaesth*. 2009;103(6):867-873.

19. Allen T, Steven M. Prolonged endotracheal intubation in infants and children. *Br J Anaesth.* 1998;84(1):474-481.
20. Fine G, Borland L. The future of the cuffed endotracheal tube. *Pediatr Anesth.* 2004;14(1):38-42.
21. Strong R, Passy V. Endotracheal Intubation Complications in Neonates. *Arch Otolaryngol.* 1977;103(6):329-335.
22. Hunyady A, Jonmarker C. Are preformed endotracheal tubes appropriately designed for pediatric patients ? *Pediatr Anesth.* 2015;25(9):929-935.
23. Higgins J, Thompson S, Deeks J. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(6):557-560.
24. Borenstein M, Hedges L, Higgins J. *Introduction to Meta-Analysis.* 1st ed. (Wiley J, Sons &, eds.). Chichester, UK; 2008.
25. Hozo S, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median , range , and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol.* 2005;5(13):1-10.
26. Higgins J, Thompson S. Controlling the risk of spurious findings from meta-regression. *Stat Med.* 2004;23(11):1663-1682.
27. Rücker G, Schwarzer G. Arcsine test for publication bias in meta-analyses with binary outcomes. *Stat Med.* 2008;27(5):746-763.

28. Guyatt G, Oxman A, Kunz R, Falck-Ytter Y. GRADE : What is “ quality of evidence ” and why is it important to clinicians ? BMJ. 2008;336(7651):995-998.

## APÊNDICES

### Apêndice 1. MEDLINE (OVID SP) Estratégia de Busca

1. (exp Intubation, Intratracheal/ and (cuff\* and un?cuff\*).mp.) or ((intubat\* or ETT or tube\* or tracheal\*) adj4 (cuff\* and un? cuff\*)).mp.
2. ((randomizedcontrolledtrialorcontrolledclinicaltrial).pt.orrandomized.ab.orpl

acebo.ab.drugtherapy.fs.randomly.ab.or

trial.ab.groups.ab.)not(animalsnot(humansandanimals)).sh.

3. 1 and2

## Apêndice 2. Formulário de Extração de Dados

Título da Revisão

Relatório de ID

Notas:

### 1. Informações Gerais

Data do formulário	
Nome/ ID do pesquisador	
Título do Relatório	

(Continua)

<b>ID do Relatório</b> <i>(ID do abstract/ relatório)</i>	
<b>Detalhes da Referência</b>	
<b>Detalhes do contato do Autor</b>	
<b>Tipo de Publicação</b> <i>(Ex relatório completo/abstract/ carta)</i>	
<b>Fontes de Financiamento</b>	
<b>Conflito de Interesses</b>	
<b>Notas:</b>	

## 2. Elegibilidade do Estudo

<b>Características do Estudo</b>	<b>Critérios de Elegibilidade</b> <i>(Inserir critérios de elegibilidade para cada característica definida no protocolo)</i>	Sim Claro	Não	Não	<b>Localização no texto</b> <i>(pg &amp; ¶/fig/tabela)</i>
<b>Tipo de Estudo</b>	Ensaio Clínico Randomizado				
	Ensaio Clínico Controlado (Quase-randomizado)				
<b>Participantes</b> Neonatos de Termo até 8 anos idade que requerem intubação Orotraqueal durante Anestesia Geral					
<b>Tipos de Intervenção</b> Intubação com Cuff versus sem Cuff					

(Continua)

<p><b>Tipos de Desfechos:</b> <b>Desfecho Primário</b> 1-Estridor pós-extubação (definido por qualquer som inspiratório ou <i>bucking</i> persistente ou a presença de retração esternal ou intercostal pós-extubação)</p>			
<p><b>Desfechos Secundário</b> 1. Necessidade de troca de TT (definido como mais de uma tentativa para chegar no tamanho do TT ideal)</p>			
<p>2.Necessidade de re-intubação por estridor no pós-operatório (definido como a necessidade de re-intubação para assegurar a oxigenação afim de tratar o estridor pós-extubação)</p>			
<p>3.Necessidade de tratamento do estridor com Epinefrina ou Corticóide (definido como a necessidade de usar epinefrina ou corticoides para tratar o estridor pós-extubação)</p>			
<p>4.Necessidade de admissão em UTI</p>			

(*Continua*)

para tratar estridor pós-extubação (definido pelo autor)					
5. Capacidade de ofertar volume corrente apropriado					
6. Custo do gás anestésico (definido pelo custo do gás por paciente em euros)					
<b>INCLUÍDO</b>	<b>EXCLUÍDO</b>				
<b>Razões para Exclusão</b>					
<b>Notas:</b>					

NÃO PROCEDER SE O ESTUDO FOR EXCLUÍDO DA REVISÃO

### 3. População e Cenário

	<b>Descrição</b> <i>Se possível, incluir uma informação comparativa e para cada grupo (intervenção e controle)</i>	<b>Localização no texto</b> <i>(pg &amp; ¶/fig/tabela)</i>
<b>Descrição Populacional</b> <i>(de que estudo os pacientes foram desenhados)</i>		
<b>Cenário</b> <i>(incluindo localização e contexto social)</i>		
<b>Critérios de Inclusão</b>		
<b>Critérios de Exclusão</b>		
<b>Métodos para Recrutamento dos pacientes</b>		

(Continua)

Consentimento Obtido	Sim	Não	Não Claro		
Notas:					

#### 4. Métodos

	Descrição como está no relatório	Localização no texto (pg & ¶/fig/tabela)
Objetivo do Estudo		
Unidade de Alocação (indivíduos, de grupos/clusters)		
Data de início		
Data de término		
Tempo de duração total do estudo		
Estudo aprovado pelo comitê de ética		
Notas:		

#### 5. Avaliação do Risco de Bias

Vê capítulo 8 do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*

Domínio	Risco de Bias			Julgamento de suporte (pg & ¶/fig/tabela)	Localização no texto
	Baixo Risco	Alto Risco	Não Claro		
Sequência Randômica (bias de seleção)					
Alocação (bias de seleção)					

<b>Cegamento dos participantes e da equipe</b> <i>(bias de performance)</i>					
<b>Se requerido</b>					
<b>Cegamento da avaliação dos desfechos</b> <i>(bias de detecção)</i>					
<b>Se requerido</b>					
<b>Dados incompletos</b> <i>(bias de atrito)</i>					
<b>Desfecho Seletivo Relatado</b> <i>(bias de relato)</i>					
<b>Outros bias</b>					
<b>Notas:</b>					

## 6. Participantes

Proveniente dos dados no geral e, se possível, dos dados comparativos para cada intervenção ou grupo de comparação.

	<b>Descrição como está no relatório</b>	<b>Localização no texto</b> <i>(pg &amp; ¶/fig/tabela)</i>
<b>Total de nº randomizado</b>		
<b>Retirada ou Exclusões</b>		
<b>Idade</b>		
<b>Sexo</b>		
<b>Raça</b>		
<b>Gravidade da doença</b>		

(Continua)

Co-morbidades		
Outro fator sociodemográfico relevante		
Subgrupos Mensurados		
Subgrupos Reportados		
Desequilíbrios basais		
Notas:		

## 7. Grupo de Intervenção

*Copiar e colar a tabela para cada intervenção e grupo de comparação*

- Intervention Group 1

	Descrição como está no relatórioLocalização no texto (pg & ¶/fig/tabela)	
Nome do Grupo		
Número Randomizado do grupo (específico)		
Base Teórica		
Descrição		
Duração do período de tratamento		
Cronometragem		
Distribuição		
Prestadores		
Co-intervenções		

(Continua)

Variáveis Econômicas		
Necessidade de Recursos para reproduzir a Intervenção (equipamentos, médicos especialistas)		
Notas:		

## 8. Desfechos

*Copiar e colar tabela para cada desfecho.*

- Desfecho 1

	Descrição como está no relatório	Localização no texto (pg & n/fig/tabela)
Desfecho		
Tempo mensurado		
Tempo relatado		
Definição do desfecho		
Pessoa relatando		
Unidade de mensuração (se relevante)		
Imputação de dado ausente		
Risco assumido estimado		
Poder		
Notas:		

## **9. Resultados**

Copiar e colar a apropriada tabela por cada desfecho, incluindo tabelas adicionais por cada subgrupo como requerido.

- **Desfechos Dicotômicos**

	<b>Descrição como está no relatório</b> <i>(pg &amp; ¶/fig/tabela)</i>	<b>Localização no texto</b>
<b>Comparação</b>		
<b>Desfechos</b>		
<b>Subgrupo</b>		
<b>Tempo</b> <i>(tempo específico entre o início e término da intervenção)</i>		
<b>Resultados</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Comparação</b>
	Nº Eventos Nº Participantes	Nº Eventos Nº Participantes
<b>Nº de perdas e razão</b>		
<b>Nº de participantes movidos para o outro grupo e razão</b>		
<b>Outro resultado relatado</b>		
<b>Unidade de análise</b> <i>(indivíduos, grupo/cluster)</i>		
<b>Métodos estatísticos usados e adequação desses métodos</b> <i>(ajustamento para correlação)</i>		

(Continua)

<b>Re-análise requerida?</b> <i>(Especificar)</i>	Sim Não Não claro
<b>Re-análise é possível?</b>	Sim Não Não claro
<b>Resultados da re-análise</b>	
<b>Notas:</b>	

- **Desfechos Contínuos**

	<b>Descrição como está no relatório</b> <i>(pg &amp; ¶/fig/tabela)</i>			<b>Localização no texto</b>		
<b>Comparação</b>						
<b>Desfechos</b>						
<b>Subgrupo</b>						
<b>Tempo</b> <i>(tempo específico entre o início e termino da intervenção)</i>						
<b>Pós-intervenção ou mudança da linha de base?</b>						
	<b>Comparação</b>					
	<b>Média</b>	<b>DP (ou outra variância)</b>	<b>Nº de Participantes</b>	<b>Média</b>	<b>DP (ou outra variância)</b>	<b>Nº de participantes</b>
<b>Nº de perdas e razão</b>						
<b>Nº de participantes movidos para o outro grupo e razão</b>						

(Continua)

<b>Outro resultado relatado</b>	
<b>Unidade de análise</b> <i>(indivíduos, grupo/cluster)</i>	
<b>Métodos estatísticos usados e adequação desses métodos</b> <i>(ajustamento para correlação)</i>	
<b>Reanálise requerida?</b> <i>(Especificar)</i>	Sim Não Não claro
<b>Reanálise é possível?</b>	Sim Não Não claro
<b>Resultados da reanálise</b>	
Notas:	

- **Outro Desfecho**

	<b>Descrição como está no relatório</b> <i>(pg &amp; ¶/fig/tabela)</i>			<b>Localização no texto</b>
<b>Comparação</b>				
<b>Desfechos</b>				
<b>Subgrupo</b>				
<b>Tempo</b> <i>(tempo específico entre o início e término da intervenção)</i>				
<b>Resultados</b>	Resultado da Intervenção	DP (ou outra variância)	Controle de Resultados	DP (ou outra variância)
	Resultados Gerais	SE (ou outras variâncias)		

(Continua)

Nº de participantes	Intervenção		Controle
Nº de perdas e razão			
Nº de participantes movidos para o outro grupo e razão			
Outro resultado relatado			
Unidade de análise <i>(indivíduos, grupo/cluster)</i>			
Métodos estatísticos usados e adequação desses métodos <i>(ajustamento para correlação)</i>			
Reanálise requerida? <i>(Especificar)</i>	Sim	Não	Não Claro
Reanálise é possível?	Sim	Não	Não Claro
Resultados da reanálise			
Notas:			

## 10. Aplicabilidade

<b>Importantes populações foram excluídas do estudo?</b> <i>(considerar populações em desvantagens)</i>	Sim Não Não Claro
<b>A intervenção é susceptível de ser destinada a grupos desfavorecidos?</b> <i>(grupos</i>	Sim Não Não Claro
<b>O estudo orienta diretamente a questão avaliada?</b> <i>(qualquer problema de parcial ou indireta aplicabilidade)</i>	Sim Não Não Claro
<b>Notas:</b>	

## 11. Outras Informações

	<b>Descrição como está no relatório</b> <i>(pg &amp; ¶/fig/tabela)</i>	<b>Localização no texto</b>
<b>Conclusão dos autores</b>		
<b>Referências para outros estudos relevantes</b>		
<b>Correspondência requerida para mais informação do estudo</b>		
<b>Notas:</b>		