



**HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL**

**Gerência Técnica de Ensino e Pesquisa**



## **INALAÇÃO HIPERTÔNICA NO TRATAMENTO DA BRONQUIOLITE**

**PAULO HENRIQUE FREIRE PRADO**

**São Paulo**

**2019**

**PAULO HENRIQUE FREIRE PRADO**

**INALAÇÃO HIPERTÔNICA NO TRATAMENTO DA BRONQUIOLITE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, para obter o título de Residência Médica.

Área: Pediatria

Orientador: Prof. Dra. Denise Silva Mattioli  
D'Alessandro Adamo

**São Paulo**  
**2019**

**AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.**

**São Paulo, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**

**Assinatura do Autor:**

---

Freire Prado, Paulo Henrique

Inalação hipertônica no tratamento da bronquiolite/ Paulo Henrique Freire Prado – São Paulo: Hospital do Servidor Público Municipal, 2019.

35f.

Orientador: Dra. Denise Silva Mattioli D'Alessandro Adamo

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, para obter o título de Residência Médica.

1. Bronquiolite. 2. Inalação. 3. Pediatria. 3. I. Hospital do Servidor Público Municipal. II. Inalação hipertônica no tratamento da bronquiolite.

**Paulo Henrique Freire Prado**

**INALAÇÃO HIPERTÔNICA NO TRATAMENTO DA BRONQUIOLITE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica.

Área: Pediatria

Orientador: Prof. Dra. Denise Silva Mattioli D'Alessandro Adamo

São Paulo, ..... de ..... de 2019

**Banca Examinadora**

.....

Prof. Dr. ....

.....

Prof. Dra .....  
.....

Prof. Dra .....  
.....

Conceito Final

\_\_\_\_\_

## RESUMO

A bronquiolite é a primeira causa de hospitalização entre crianças menores de um ano. Muitas modalidades de tratamento para bronquiolite já foram defendidas, mas ainda não há evidências para apoiar o uso de medicamentos como broncodilatadores, corticosteroides, fisioterapia respiratória, antibióticos ou antivirais. Um dos tratamentos mais recentes tem sido o uso de solução salina hipertônica (HS) a 3%. O tratamento com inalação HS tem sido proposto para bronquiolite no intuito de reduzir o tempo de internação hospitalar, bem como a maioria dos eventos adversos leves relatados. Há pesquisadores que defenderem que ela permite reduzir o edema das vias aéreas, diminuir o entupimento da mucosa e melhorar a eliminação do muco. No entanto, análises de estudos mais recentes lançam dúvidas sobre a verdadeira eficácia desse tratamento para lactentes internados e em sua capacidade de reduzir o tempo de internação hospitalar. Assim a escolha do tema se justifica devido a essa discussão sobre a eficácia desse tratamento. O objetivo do estudo foi de investigar na literatura recente se há algum benefício na inalação hipertônica no tratamento da bronquiolite em lactentes. Esse estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão bibliográfica, através de 23 artigos publicados. Os resultados permitiram concluir que apesar de alguns resultados positivos, as evidências atuais não suportam o uso de inalação HS em lactentes com bronquiolite aguda como uma terapia eficaz.

Palavras-chave: Bronquiolite. Inalação. Pediatria.

## **ABSTRACT**

Bronchiolitis is the number one cause of hospitalization among children under one year of age. Many treatment modalities for bronchiolitis have been advocated, but there is still no evidence to support the use of medications such as bronchodilators, corticosteroids, respiratory therapy, antibiotics or antivirals. One of the most recent treatments has been the use of 3% hypertonic saline solution (HS). Treatment with HS inhalation has been proposed for bronchiolitis in order to reduce the length of hospital stay, as well as most mild adverse events reported. There are researchers who argue that it allows reducing airway edema, decreasing mucus clogging and improving mucus clearance. However, analyzes of more recent studies cast doubt on the true efficacy of this treatment for hospitalized infants and their ability to reduce length of hospital stay. So, the choice of theme is justified because of this discussion about the effectiveness of this treatment. The aim of the study was to investigate in the recent literature whether there is any benefit in hypertonic inhalation in the treatment of bronchiolitis in infants. This study was developed through a bibliographical review, through 23 published articles. The results showed that despite some positive results, current evidence does not support the use of HS inhalation in infants with acute bronchiolitis as an effective therapy.

Keywords: Bronchiolitis. Inhalation. Pediatrics.

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2 OBJETIVO.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1 OBJETIVO GERAL.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>10</b>
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>11</b>
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
<b>4.1 BRONQUIOLITE.....</b>	<b>13</b>
<b>4.2 INALAÇÃO HIPERTÔNICA.....</b>	<b>17</b>
<b>4.3 INALAÇÃO HIPERTÔNICA NO TRATAMENTO DA BRONQUIOLITE.....</b>	<b>19</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>29</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>31</b>

# 1 INTRODUÇÃO

A bronquiolite é definida como um pródromo de infecção respiratória superior viral seguida por esforço respiratório e sibilância em crianças menores de 2 anos de idade. É uma das causas mais comuns de hospitalização de bebês e crianças, e diretrizes de prática clínica têm sido desenvolvidas em vários países<sup>1</sup>.

A incidência de bronquiolite tem permanecido alta nos últimos 20 anos. A cada ano, 1 em cada 5 bebês tem uma infecção respiratória causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR), responsável pela maioria dos casos de infecções do trato respiratório inferior em bebês<sup>2</sup>. O VSR é a principal causa de hospitalização na infância e resulta em 1 a 3% dos bebês hospitalizados durante o primeiro inverno de vida<sup>3</sup>.

Apenas nos Estados Unidos da América (EUA), estima-se que 280.000 visitas a departamentos de emergência por bronquiolite ocorrem anualmente e, a cada ano, 1.500.000 crianças são hospitalizadas<sup>2</sup>.

A bronquiolite é a primeira causa de hospitalização entre crianças menores de 1 ano. Conforme declarado pela Academia Americana de Pediatria em 2014, o tratamento é principalmente de apoio, como a suplementação de oxigênio e hidratação, porque a maioria das drogas e terapias curativas, como antibióticos, mostraram-se ineficazes<sup>2</sup>.

Na verdade, ao longo dos anos, muitas modalidades de tratamento para bronquiolite já foram defendidas, mas, no entanto, ainda não há evidências para apoiar o uso de medicamentos como broncodilatadores, corticosteroide, fisioterapia respiratória, antibióticos ou antivirais. Um dos tratamentos mais recentes tem sido o uso de solução salina hipertônica (HS). Alega-se que a HS hidrata o lúmen das vias aéreas e teoricamente, deve melhorar a depuração mucociliar<sup>1</sup>.

O tratamento com inalação HS tem sido proposto para bronquiolite no intuito de reduzir o tempo de internação hospitalar, bem como a maioria dos eventos adversos leves relatados. O debate sobre o mecanismo de ação da inalação HS para bronquiolite continua, mas acredita-se que permita reduzir o edema das vias aéreas, diminuir as obstruções e melhorar a eliminação do muco. No entanto, análises de



estudos mais recentes lançam dúvidas sobre a verdadeira eficácia desse tratamento para bebês internados e em sua capacidade de reduzir o tempo de internação hospitalar<sup>2</sup>.

A escolha do tema se justifica por existir hoje, na comunidade médica, muita discussão sobre a eficácia do uso de Inalação Hipertônica para tratamento de lactentes com bronquiolite. Alguns trabalhos já demonstraram benefício, enquanto outros não, portanto surgiu o interesse em investigar estudos mais recentes sobre o assunto e trazer esses dados para o leitor.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Investigar na literatura recente se há algum benefício na inalação hipertônica no tratamento da bronquiolite em lactentes.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Trazer informações sobre a bronquiolite e suas consequências para a saúde de lactentes;
2. Explicar o que é a inalação hipertônica e como é realizada;
3. Elucidar alguns aspectos sobre o tratamento da bronquiolite e qual a finalidade do uso da inalação hipertônica nesse contexto.

### 3 METODOLOGIA

Esse estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão bibliográfica, que é realizada através de um amplo levantamento das fontes teóricas, que podem ser relatórios de pesquisa, livros, artigos científicos, monografias, dissertações e teses, com o objetivo de elaborar a contextualização da pesquisa e seu embasamento teórico, buscando identificar o alcance dessas fontes. Através desse método, é possível verificar até que ponto esse tema já foi estudado e discutido na literatura pertinente. Para tanto, é conveniente estabelecer um marco teórico de referência e sua abrangência em termos temporais<sup>4</sup>.

As fontes de escolha para investigação do tema foram exclusivamente artigos publicados e indexados em bases de dados de publicações sobre saúde, e o marco temporal escolhido foram por artigos publicados nos últimos 5 anos, entre 2014 e 2019.

Foram escolhidas as bases de dados eletrônicos PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), por serem as mais abrangentes entre as disponíveis, procurando-se selecionar os artigos de melhor qualidade científica. Para a seleção inicial dos artigos foram utilizados os descritores: bronquiolite; inalação; pediatria; lactentes.

Além do marco temporal escolhido, por artigos publicados entre 2014 e 2019, outros como critérios de inclusão utilizados foram ser artigos redigidos nos idiomas inglês e português e que estivessem disponíveis *online* para download.

Após essa etapa inicial, o critério de escolha dos artigos para utilização nesse estudo foi feito de forma subjetiva, através da leitura de seus conteúdos.

Destaca-se que a finalidade de uma pesquisa científica não é apenas escrever um relatório ou fazer uma descrição de fatos levantados de forma empírica, mas sim realizar o desenvolvimento de dados com caráter interpretativo em relação aos dados obtidos<sup>4</sup>.

Para tanto, é imprescindível correlacionar a pesquisa com o universo teórico, optando por um modelo que sirva de embasamento à interpretação do significado dos dados e fatos que serão colhidos ou levantados. Nesse sentido, todo projeto de

pesquisa deve conter as premissas ou os pressupostos teóricos sobre os quais o pesquisador fundamentará sua interpretação<sup>4</sup>.

Assim, esse estudo, antes de iniciar a revisão da literatura, definiu o tema, a justificativa, a problematização e os objetivos geral e específicos, bem como o marco teórico, para direcionar de forma mais precisa a pesquisa dos artigos. Dessa forma, com os questionamentos em mente, partiu-se para a busca das respostas na literatura.

Essas respostas são expostas nesse trabalho primeiramente em forma de resultados, onde os objetivos específicos do trabalho são respondidos, em seguida em forma de uma discussão, onde com base em estudos clínicos procura-se responder ao objetivo geral do estudo, finalizando-se com a conclusão do trabalho.

## 4 RESULTADOS

Após os critérios de escolha dos artigos serem aplicados, a pesquisa se definiu por 23 artigos publicados, e seus dados seguem relacionados a seguir, divididos em três subtópicos que foram escolhidos de forma a responder aos objetivos específicos desse estudo.

O primeiro deles traz informações sobre o que é a bronquiolite, sua fisiopatologia e consequências para a saúde do lactente. O segundo explica o que é e como é realizada a inalação hipertônica. O terceiro elucida como é feito o tratamento para bronquiolite e qual a finalidade do uso da inalação hipertônica nesse contexto.

### 4.1 BRONQUIOLITE

Em sua definição mais ampla, a bronquiolite é a inflamação dos bronquíolos, mas as diretrizes da Academia Americana de Pediatria (AAP) definem a bronquiolite como um pródrómo viral de infecção do trato respiratório superior seguido de esforço respiratório e sibilância em crianças menores de 2 anos de idade. Estima-se que nos primeiros dois anos de vida, mais de um terço das crianças desenvolverá bronquiolite. Destes, uma em cada 10 crianças serão hospitalizadas<sup>5</sup>. Mas, geralmente, a doença é autolimitante, com os sintomas e sinais piorando em média por cinco dias e depois melhorando gradualmente<sup>6</sup>.

Entretanto, a bronquiolite viral é mundialmente o motivo mais comum para as crianças serem internadas em hospitais<sup>7</sup>. O pico de incidência da doença se dá abaixo de seis meses de vida<sup>8</sup>. O custo das internações por bronquiolite é enorme, chegando a mais de US\$ 1,7 bilhão por ano apenas nos EUA<sup>1,5</sup>.

O vírus sincicial respiratório é o agente infeccioso mais comum, responsável por 60% a 75% dos casos. No entanto, outros vírus respiratórios como Rhinovirus, Parainfluenza e Metapneumovirus foram recentemente demonstrados como causadores desta doença, ocasionalmente na forma de coinfeção<sup>5,9</sup>. Além da doença viral, pode ocorrer infecção bacteriana secundária<sup>10</sup>.

Geralmente é uma doença leve, mas algumas crianças podem desenvolver sintomas graves, necessitando de internação hospitalar e suporte ventilatório em unidades de terapia intensiva (UTI). Bebês até 3 meses de idade ou aqueles com fatores de risco pré-existentes, como prematuridade, displasia broncopulmonar, cardiopatias congênitas e imunodeficiência, podem estar predispostos a uma forma mais grave da doença. Por isso, crianças com fatores de risco pré-existentes devem ser cuidadosamente avaliadas<sup>9</sup>.

No Reino Unido, a média de permanência hospitalar por bronquiolite varia muito, mas tem sido mais de duas vezes maior do que todas as internações pediátricas agudas, em 3,3 versus 1,5 dias<sup>3</sup>. Os critérios para hospitalização incluem baixa saturação de oxigênio (<90-92%), dificuldade respiratória moderada a grave, desidratação e presença de apneia<sup>9</sup>.

Entre os critérios de internação também se incluem cianose central, hipoxemia, frequência respiratória superior a 70 irpm e problemas sociais ou dificuldade de acesso rápido a serviço médico<sup>8</sup>.

A bronquiolite em seu aspecto mais grave está associada a altas taxas de mortalidade, não só nos países em desenvolvimento, uma vez que esta doença representa a principal causa de morte por infecção viral no primeiro ano de vida nos países industrializados, com uma incidência nove vezes superior à de infecções pelo vírus da gripe<sup>9</sup>.

Os sintomas clínicos geralmente começam com coriza e tosse e são seguidos por sinais de obstrução das vias aéreas inferiores, que incluem hiperinsuflação, aumento do trabalho respiratório e estertores difusos com ou sem chiado na ausculta<sup>3</sup>. Os sinais clínicos podem incluir rinite, tosse, chiado no peito, estertores, taquipneia, queimação nasal, uso de músculos acessórios e/ou retrações<sup>5</sup>.

O quadro clínico típico se apresenta com sintomas de infecção das vias aéreas superiores, que evolui após dois a quatro dias com cansaço, dispneia, taquipneia, além de esforço respiratório. Outros sintomas que podem surgir são a febre e a redução da aceitação da dieta. A apneia tem sido relatada em casos graves ou em prematuros<sup>8</sup>.

Em relação aos resultados da doença a longo prazo, cerca de 30 a 40% das crianças com hospitalizações prévias relacionadas à bronquiolite experimentarão

episódios recorrentes de broncoespasmo durante toda a adolescência e na fase adulta<sup>9</sup>.

Infecção viral ocorre através do trato respiratório superior e se espalha para o trato inferior dentro de alguns dias. Isso resulta em inflamação aguda e edema do epitélio bronquiolar, necrose das células epiteliais e aumento da produção de muco<sup>5</sup>.

A fisiopatologia subjacente relacionada com a bronquiolite é a inflamação das pequenas vias aéreas devido à infecção viral, com edema, inchaço dos epitélios da mucosa e acúmulo de secreções de muco obstruindo as vias aéreas<sup>1</sup>. Os tampões mucosos nas vias aéreas levam à obstrução parcial ou total do fluxo de ar, e a eliminação deficiente de muco resulta da desidratação do líquido da superfície das vias aéreas e do aumento da absorção de sódio<sup>5</sup>.

À medida que as vias aéreas ficam desidratadas e o sódio é cada vez mais absorvido, os tampões de muco causam aumento da obstrução das vias aéreas, atelectasias e dificuldades respiratórias<sup>1,5</sup>. Estudos epidemiológicos demonstraram que a infecção por bronquiolite está associada a um elevado grau de morbidade, mas a uma baixa mortalidade<sup>5</sup>.

O diagnóstico da bronquiolite é dividido em duas fases principais: diagnóstico clínico de bronquiolite e diagnóstico etiológico<sup>9</sup>. O diagnóstico clínico é baseado na história clínica e no exame físico, com a observação dos sintomas mais comuns, como rinorreia, tosse, estertores, sibilos e sinais de desconforto respiratório<sup>1</sup>.

O diagnóstico etiológico, com detecção de antígeno ou genoma para identificar vírus envolvidos, pode ter um papel importante para evitar o uso de antibióticos (uma vez que a origem viral tenha sido demonstrada) e diminuir o risco de infecções hospitalares por meio de “coorte” (prática por meio da qual todas as crianças que sofrem de bronquiolite viral são agrupadas para evitar o contato com pacientes suscetíveis). Testes para identificar a presença do vírus podem, além disso, ter um significado epidemiológico<sup>9</sup>.

A recente expansão do teste de reação em cadeia da polimerase permite uma confirmação mais precoce do envolvimento viral. As diretrizes da AAP não recomendam o uso da radiografia de tórax como resultado de seu baixo rendimento e exposição desnecessária à radiação<sup>5</sup>.

É importante ressaltar que as formas mais leves de bronquiolite podem ser manejadas adequadamente no ambulatório por pediatras da atenção básica, limitando

assim as internações hospitalares. No ambulatório, as condições clínicas gerais da criança devem ser avaliadas, juntamente com sua capacidade de alimentação, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio (medida por oximetria de pulso com sensores específicos para lactentes), presença de fatores de risco e conformidade. Se a hospitalização não for indicada, os pais devem ser instruídos a pedir aos pediatras da atenção primária ou ao pronto-socorro a reavaliação da criança; além disso, o cumprimento dos pais com as indicações, bem como a sua capacidade de avaliação e a ausência de quaisquer dificuldades que possam impedir o seu retorno para uma possível reavaliação devem ser verificadas<sup>9</sup>.

O tratamento é de suporte e consiste na administração de oxigênio, suplementação de líquidos e suporte ventilatório, se necessário<sup>6</sup>. Assim o manejo padrão do paciente internado consiste em oxigênio suplementar em casos de hipoxemia, descongestionamento nasal suave, administração de líquidos para manter a hidratação e o monitoramento clínico, incluindo a oximetria. Entretanto, nenhuma destas modalidades de tratamento segue apoiada por evidências de alta qualidade<sup>3</sup>.

A administração de broncodilatadores (geralmente  $\beta$ 2-agonistas, epinefrina e brometo de ipratrópio), corticosteroide orais ou inalados, agentes antivirais, anticorpos monoclonais ou fisioterapia não demonstrou encurtar o tempo de permanência de crianças hospitalizadas<sup>3</sup>.

Atualmente, por não haver medicamentos eficazes disponíveis, e o suporte de oxigênio e alimentação, se necessário, ainda são os pilares do tratamento da bronquiolite<sup>7</sup>.

Na falta de um tratamento etiológico específico, a profilaxia e a prevenção, especialmente em crianças com alto risco de infecção grave, têm um papel fundamental. A profilaxia farmacológica com Palivizumabe (um anticorpo monoclonal IgG1, que apresenta atividade neutralizante e inibitória de fusão contra o VSR) para bronquiolite por VSR é indicada em categorias específicas de crianças em risco durante o período epidêmico<sup>9</sup>.

Medidas preventivas ambientais minimizam a transmissão viral no hospital, no ambiente ambulatorial e em casa, e são indispensáveis para diminuir a difusão do vírus nesses ambientes, pois os vírus causadores da doença são facilmente transmitidos por via aérea, através de gotículas de saliva e pelo contato com objetos e superfícies contaminados (mãos, roupas, brinquedos, instrumentos médicos,



utensílios de cozinha, entre outros) nos quais os vírus podem se depositar e permanecerem ativos por várias horas<sup>9</sup>.

Outra medida preventiva é a administração de vitamina D, pois estudos recentes demonstraram que crianças com deficiência dessa vitamina ao nascer enfrentam um risco maior de desenvolver infecção pelo VSR durante o primeiro ano de vida, e que a suplementação de vitamina D permite diminuir os riscos de infecções virais do trato respiratório. Esses dados sugerem que a suplementação de vitamina D em gestantes e lactentes pode ser uma estratégia útil na prevenção de infecções respiratórias virais causadoras de bronquiolite. As doses atualmente recomendadas são de 400 UI/dia para crianças menores de um ano e de 600 UI/dia para crianças com mais de um ano. Porém, mais estudos intervencionais ainda são necessários para avaliar o verdadeiro papel desempenhado pela vitamina D na prevenção da doença<sup>9</sup>.

Atualmente, existem 19 vacinas e anticorpos monoclonais contra VSR em testes clínicos, incluindo três vacinas destinadas a mães grávidas e 11 destinadas a bebês<sup>11</sup>.

## 4.2 INALAÇÃO HIPERTÔNICA

A via inalatória é considerada a via de eleição para a administração de fármacos no tratamento das doenças respiratórias. Existem atualmente quatro tipos de dispositivos disponíveis para a terapêutica inalatória, que são: os inaladores pressurizados doseáveis (com ou sem câmara expansora); os inaladores de pó seco; os inaladores de névoa suave; e os nebulizadores. Todavia, a sua otimização exige uma técnica inalatória adequada, o que representa para o médico prescritor e para os outros profissionais de saúde, como enfermeiros, fisioterapeutas, técnicos de cardiopneumologia e farmacêuticos, uma responsabilidade acrescida<sup>12</sup>.

Os dispositivos para administração inalatória têm como principal objetivo a deposição do fármaco nas vias áreas inferiores para se obter os seus efeitos terapêuticos. A deposição do fármaco nas vias áreas inferiores sofre a influência de vários fatores, que se relacionam com as características anatômicas das vias áreas, com as propriedades aerodinâmicas das partículas do aerossol, com o padrão

ventilatório, com a própria técnica de inalação, com a idade do paciente, com a existência de doenças subjacentes, principalmente com a presença de processos obstrutivos<sup>12</sup>.

De uma forma geral, a terapia inalatória apresenta muitas vantagens no combate às doenças respiratórias, o que vem sendo comprovado por sua crescente utilização e obtenção de um melhor controle da doença, promovendo a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, a escolha acertada deve envolver a ponderação de uma série de critérios, como a gravidade da doença e a idade do paciente<sup>12</sup>.

A solução salina hipertônica é definida como uma solução salina que apresenta maior pressão osmótica quando comparada à solução salina isotônica fisiológica (NaCl 0,9%). Sua aplicação é feita por meio de inalação/nebulização, que é um método que faz a transformação de um medicamento líquido em um medicamento inalável, realizado por meio de um inalador, onde a pressão do oxigênio faz com que as moléculas se transformem em minúsculas gotas suspensas no ar, fazendo com que elas cheguem aos alvéolos pulmonares. O uso de solução salina hipertônica a 3% tem por função reidratar as vias aéreas, restabelecer as propriedades do muco, melhorar o *clearance* mucociliar, além de reduzir o edema submucoso. Todavia, é importante salientar que a salina hipertônica pode propiciar broncoespasmo, sendo necessário avaliar o uso de broncodilatador associado<sup>8</sup>.

Teoricamente, ao absorver água da mucosa e submucosa através da hiperosmolaridade, a solução salina hipertônica tem o potencial de reduzir o edema das vias aéreas e melhorar a remoção do entupimento do muco e, assim, aumentar o tempo de trânsito mucociliar dentro do lúmen bronquiolar<sup>10</sup>.

Embora haja controvérsias sobre sua recomendação por causa de resultados contraditórios, a inalação HS é amplamente utilizada no tratamento da bronquiolite viral aguda<sup>13</sup>.

#### 4.3 INALAÇÃO HIPERTÔNICA NO TRATAMENTO DA BRONQUIOLITE

Devido à escassez de opções terapêuticas disponíveis, a literatura recente tem se concentrado na inalação HS para o manejo da bronquiolite<sup>5</sup>. O uso de inalação de solução salina hipertônica na bronquiolite aguda tem sido estudado há mais de uma

década. A justificativa para seu uso é baseada em seu potencial para hidratar o muco intraluminal, melhorar o *clearance* mucociliar e reduzir o edema da parede das vias aéreas através de seu efeito osmótico<sup>3,10</sup>.

Como a patologia da bronquiolite envolve inflamação das vias aéreas e obstrução do muco, o melhoramento da depuração do muco pode ser benéfico na resolução da bronquiolite. A solução salina hipertônica transfere o fluxo de água para a camada de muco por osmose, reduzindo o edema submucoso, reduzindo a viscosidade do muco, melhorando a depuração do muco e reidratando o líquido da superfície do ar<sup>5</sup>.

A inalação HS tem sido usada nas formas leve e moderada-severa da doença nos ambientes ambulatoriais e hospitalares. Seu mecanismo de ação parece estar associado à diminuição do edema das vias aéreas, melhora da depuração ciliar do muco e diminuição da viscosidade da secreção respiratória. A administração de aerossol de solução salina hipertônica a 3% é eficaz e bem tolerada (não complicada pelo aparecimento de broncoespasmo), mesmo quando não administrada em associação com broncodilatadores<sup>9</sup>.

De acordo com estudos disponíveis, a solução salina hipertônica foi administrada a cada 2 horas em pacientes hospitalizados durante a fase inicial de tratamento (as primeiras 6 a 8 horas) e a cada 4 ou 6 horas depois disso. Na sala de emergência, em vez disso, 2 a 3 doses consecutivas foram administradas até menos de 2 em 2 horas (30 minutos). O volume de solução salina mais utilizado nesses estudos é de 4 mL. Não foram observados eventos adversos significativos relacionados à inalação de solução salina hipertônica, como taquicardia, hipertensão, palidez, tremor, náusea, vômito e diarreia. A terapia de inalação foi administrada via nebulizador pneumático na maioria dos estudos, mas são necessários estudos adicionais para comparar diferentes nebulizadores<sup>9</sup>.

As diretrizes atualizadas da AAP apoiam o uso de inalação HS em lactentes e crianças hospitalizadas por bronquiolite, exceto no serviço de emergência. Esta recomendação foi feita com base em evidências de ensaios clínicos randomizados com resultados inconsistentes na configuração do atendimento em setores de emergência<sup>5</sup>.

Alguns autores defendem que a salina a 3% é segura e efetiva na melhora dos sintomas leves a moderados da bronquiolite, sendo esse benefício observado com o

uso da solução por mais de 24 horas. Nesse caso, seu uso não deve ser indicado em dose única ou em urgência, uma vez que o paciente teria que utilizar a medicação por, no mínimo, 24 horas, para obter o benefício terapêutico<sup>8</sup>.

## 5 DISCUSSÃO

Nesse tópico é realizada uma discussão com a literatura, por meio de relatos de casos clínicos publicados, bem como revisões sistemáticas da literatura e meta-análises, com o intuito de cumprir com o objetivo geral desse estudo, que é chegar a uma conclusão se a inalação hipertônica é benéfica para o tratamento da bronquiolite em lactentes.

Estudos anteriores mostraram que a administração de inalação HS na bronquiolite aguda pode ter melhorado os escores clínicos de pacientes ambulatoriais e encurtado o tempo de permanência em internação de crianças hospitalizadas<sup>3</sup>.

O mais famoso desses estudos foi uma meta-análise da Cochrane, de 2013, que concluiu que a inalação HS é um tratamento seguro e eficaz para bronquiolite aguda. Esta análise de 11 ensaios clínicos randomizados (1.090 lactentes) encontrou um tempo médio de internação hospitalar menor que 1,15 dias naqueles tratados com HS em comparação com solução salina normal<sup>14</sup>.

Embora inicialmente promissoras, ensaios clínicos randomizados subsequentes mostraram que a inalação HS pode não ser tão eficaz quanto descrito anteriormente<sup>14</sup>. Um grande número de ensaios randomizados se acumulou na literatura nos últimos anos, e estes mostram resultados contraditórios, onde alguns apontam benefícios e outros não<sup>2</sup>.

O estudo de Angoulvant et al<sup>2</sup> teve por objetivo examinar se o tratamento de inalação HS diminuiria a taxa de internação hospitalar entre as crianças com um primeiro episódio de bronquiolite aguda. Para tanto, os pesquisadores realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, em 2 grupos paralelos realizados durante 2 estações de bronquiolite (outubro a março), com 777 lactentes (6 semanas a 12 meses de idade), com um primeiro episódio de bronquiolite aguda com desconforto respiratório e sem condição médica crônica. Foram realizados dois tratamentos de inalação de 20 minutos de 4 mL de HS, 3% ou 4 mL de solução salina normal (NS), 0,9%, com intervalo de 20 minutos. Foi avaliada a taxa de internação hospitalar nas 24 horas após a internação.

De acordo com os resultados do estudo, a diferença de risco para hospitalizações não foi significativa, e a média da avaliação do instrumento de avaliação de sofrimento respiratório foi maior no grupo HS do que no grupo NS e similarmente para o Escore de Avaliação da Avaliação Respiratória. Eventos adversos leves, como piora da tosse, ocorreram com mais frequência entre as crianças do grupo HS do que entre as do grupo NS, mas sem eventos adversos graves. Com isso, o estudo concluiu que o tratamento de inalação com HS não reduziu significativamente a taxa de internações hospitalares entre os bebês com um primeiro episódio de bronquiolite aguda moderada a grave, e eventos adversos leves foram mais frequentes no grupo HS do que no NS<sup>2</sup>.

O estudo de Heikkilä e Korppi<sup>7</sup>, uma meta-análise de 10 estudos em 1373 bebês hospitalizados sobre a eficácia da HS na bronquiolite aguda, encontrou uma diferença média não significativa de 0,22 dias, com um intervalo de confiança de 95% de 0,54 a 0,10, que foi equivalente a uma diferença média de 5,3 horas em tempo de permanência em internação entre os grupos HS e placebo. Esse achado acrescenta mais suporte à evidência acumulada de que o HS não encurta o tempo de permanência em crianças com bronquiolite aguda. Os autores também destacam as possíveis causas de viés nos estudos originais, incluindo o uso de solução salina normal como placebo, o uso descontrolado de broncodilatadores, o uso de diferentes sistemas de pontuação clínica, a variabilidade nos protocolos de tratamento de inalação e intervalos e as diferenças na idade das crianças estudadas.

Um provável viés foi avaliado por Carsin et al<sup>13</sup>, que objetivaram verificar se as diferenças clínicas podem ser atribuídas ao tipo de inalador/nebulizador usado, pois ao modificar a quantidade de sal depositada nas vias aéreas, as características do nebulizador poderiam influenciar a resposta clínica. Para verificar isso, os autores realizaram um estudo prospectivo, randomizado e controlado que incluiu 61 lactentes hospitalizados em um hospital universitário francês com um primeiro episódio de bronquiolite. Cada criança recebeu 6 nebulizações de 3% de solução salina hipertônica durante 48 horas administradas com 1 dos 3 seguintes nebulizadores: 2 nebulizadores de jato fornecendo partículas grandes ou pequenas, com baixa produção de aerossol e 1 nebulizador de malha fornecendo pequenas partículas, com alta produção de aerossol. O estudo verificou que uma alta produção de aerossol induziu 75% dos eventos adversos graves, sendo significativamente associada à

tosse induzida por nebulização entre 24 e 48 h. Não foram observados efeitos benéficos nos tratamentos.

O estudo clínico de Flores et al<sup>15</sup> também não encontrou vantagens no uso de inalação HS. Para determinar se o tratamento teria efeitos benéficos no tempo de permanência hospitalar ou nos escores de gravidade, os pesquisadores realizaram um estudo duplo-cego, randomizado, controlado em um departamento de pediatria de um hospital português. Os bebês avaliados tinham idade inferior a 12 meses, hospitalizados com bronquiolite viral leve a moderada, e foram divididos em dois grupos: um recebeu inalação HS (n=33) e o outro NS (n=35), durante toda a internação hospitalar. Os resultados evidenciaram que: a média do tempo de internação não diferiu entre os grupos; não foram encontradas diferença entre os grupos nos escores de gravidade do dia 1 ao dia 4; não houve diferenças na necessidade de medicações suplementares de oxigênio ou suplementos. Além disso, os pacientes no grupo HS tiveram significativamente mais tosse (46% vs. 20%) e rinorreia (58% vs. 31%). Com isso, o estudo não comprova o uso de inalação HS na terapia de crianças hospitalizadas com bronquiolite viral aguda leve a moderada.

Shmueli et al<sup>16</sup> avaliaram a eficácia de três diferentes tratamentos para bronquiolite em uma instituição pediátrica, onde pacientes com menos de dois anos de idade eram alocados aleatoriamente em três enfermarias gerais no Centro Médico Infantil de Schneider, Israel. O estudo foi composto por 286 crianças. Na enfermaria C, onde a inalação HS era raramente administrada (6,7%), o número médio de dias com saturação de oxigênio abaixo de 92% e tempo médio de internação (1,8 e 3,8 dias) foi significativamente menor que na enfermaria A (2,8 e 5,3 dias) e na B, (2,9 e 4,7 dias) onde a inalação HS era administrada com maior frequência (38,7% e 74,7%). A análise multivariada indicou que a baixa saturação na admissão, leucocitose e uso de a inalação HS ou de epinefrina foram preditores independentes de um período mais longo de dessaturação e permanência hospitalar. Os autores concluíram que nenhum regime de tratamento se mostrou superior, mas que as inalações HS ou de epinefrina foram associadas a um maior tempo de internação hospitalar.

Silver et al<sup>17</sup> também não encontraram diferenças significativas em seu estudo clínico. Seu objetivo foi investigar o efeito da inalação HS em comparação com NS no tempo de permanência em crianças hospitalizadas com bronquiolite. Foi realizado um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado em um hospital, com 190

lactentes com menos de 12 meses de idade admitidos com diagnóstico de bronquiolite. Noventa e três crianças no grupo HS e noventa e sete no NS. Os indivíduos receberam 4 mL de HS ou 4 mL de NS a cada 4 horas, desde a internação até a alta hospitalar.

Os resultados demonstraram que as características dos pacientes foram semelhantes nos dois grupos. Na análise por intenção de tratamento, a média dos grupos HS e NS foi de 2,1 (1,2-4,6) vs 2,1 dias (1,2-3,8), respectivamente. A taxa de readmissão de sete dias para os grupos HS e NS foi de 4,3% e 3,1%, respectivamente. Os agravamentos clínicos também foram semelhantes entre os grupos (9% vs 8%). Com isso, os pesquisadores concluíram que entre os recém-nascidos internados no hospital com bronquiolite, o tratamento com HS em comparação com NS não teve diferença no tempo de permanência ou nas taxas de readmissão de 7 dias<sup>17</sup>.

Everald et al<sup>18</sup>, em sua meta-análise, também não encontraram evidências de que o tratamento com inalação HS seja benéfico. O estudo avaliou 141 lactentes que receberam inalação HS e 149 com o tratamento padrão. Os pesquisadores verificaram que não houve diferença entre os dois grupos no tempo de alta e não houve diferença nos eventos adversos, porém, uma criança desenvolveu bradicardia com dessaturação associada à HS. Os autores concluíram que a inalação HS não ofereceu benefício clínico em tempo de internação ou prontidão para alta.

O mesmo concluiu Maguire et al<sup>19</sup>, que em sua revisão sistemática incluíram quinze ensaios (n = 1922), e concluíram que existe uma disparidade entre o efeito global combinado no tempo de internação comparado com os resultados negativos dos ensaios maiores e mais precisos. Juntamente com os altos níveis de heterogeneidade, isso significa que nem os ensaios individuais nem as estimativas combinadas fornecem uma base sólida de evidências para o uso rotineiro de inalação HS na bronquiolite aguda em pacientes internados.

Já no estudo de Chao e Sinet<sup>20</sup>, os autores analisaram os resultados de duas meta-análises, onde vinte e dois ensaios contribuíram com dados. Nos ensaios ambulatoriais (n=7), os grupos com solução salina hipertônica tiveram menores taxas de internação e entre os estudos de internação (n=15) os grupos com solução salina hipertônica tiveram menor tempo de internação. Não houve eventos adversos significativos relatados em nenhum dos grupos de solução salina hipertônica.



Da mesma forma, em outra meta-análise, Chen et al<sup>10</sup> avaliaram os resultados de onze estudos que registraram 1070 crianças. Os pesquisadores verificaram que o tratamento com inalação HS diminuiu significativamente a duração e taxa de hospitalização em comparação com solução salina normal. Também verificaram que o tratamento diminuiu significativamente tanto a taxa quanto a duração da hospitalização. Assim, concluíram que, devido à eficácia e custo-efetividade, a inalação HS deve ser considerada para o tratamento da bronquiolite aguda em lactentes.

A terapia de inalação salina hipertônica foi estudada em numerosos ensaios clínicos com resultados mistos, e em 2014, a Academia Americana de Pediatria publicou diretrizes atualizadas sobre o diagnóstico e manejo da bronquiolite, que incluíram novas recomendações sobre o uso de solução salina hipertônica. Baron e El-Chaar<sup>5</sup> revisaram todos os ensaios clínicos publicados mencionados nas diretrizes da AAP de 2014, bem como ensaios adicionais publicados desde as diretrizes, e avaliaram criticamente cada ensaio para determinar a eficácia, segurança e expectativas da terapia de inalação salina hipertônica. Foram avaliados 22 estudos clínicos com um total de 2682 crianças. Nove ensaios foram realizados em ambulatório, clínica ou departamento de emergência e 13 no ambiente hospitalar.

Após a avaliação, os autores concordaram com as diretrizes da AAP em relação à recomendação de uso de inalação HS para lactentes hospitalizados com bronquiolite, com a expectativa de reduzir os escores de bronquiolite e o tempo de internação quando se espera que dure mais de 72 horas. No entanto, os autores também acreditam que pode haver uma vantagem para a solução salina hipertônica na redução das taxas de admissão do departamento de emergência, com base no exame minucioso dos resultados de ensaios recentes. Entretanto, esta revisão também destacou importantes lacunas ainda existentes na literatura disponível que precisam ser abordadas para definir o papel da terapia com solução salina hipertônica inalada<sup>5</sup>.

Overmann e Florin<sup>14</sup> também realizaram uma revisão sistemática, onde utilizaram Vinte e quatro estudos envolvendo 3209 pacientes. Entre os pacientes internados, a administração de HS foi associada a uma redução de 0,45 dias de internação em comparação com a NS. A heterogeneidade foi significativa e análises de subgrupo constataram que o efeito do HS no tempo de internação foi maior em

estudos com alto/baixo risco de viés de seleção, em comparação àqueles com baixo risco de viés, embora não estatisticamente significativa. Entre os pacientes ambulatoriais, o HS foi associado a uma redução de 20% nas taxas de hospitalização em comparação com a NS. A maioria dos estudos não relatou eventos adversos. A qualidade da evidência foi classificada como moderada devido a resultados inconsistentes nos ensaios e risco de viés.

A revisão sistemática de Overmann e Florin<sup>14</sup> incorporou vários estudos que investigaram a eficácia do HS na bronquiolite aguda. Em comparação com a meta-análise já citada nesse estudo, da Cochrane de 2013, este estudo mostrou um benefício reduzido da HS na melhoria do tempo de internação e taxas de hospitalização, o que se deve aos resultados da incorporação oportuna de testes recentes. A falta de critérios objetivos de alta na maioria dos estudos, combinada com o potencial confundimento associado aos processos de alta hospitalar, enfraquece o já modesto efeito sobre o tempo de internação.

Desafios significativos na interpretação de todos esses dados são a heterogeneidade nos métodos de estudo e o alto risco de viés, que dificultam os esforços em meta-análises precisas. Se estudos futuros devem fornecer clareza, eles devem ser rigorosamente planejados com critérios clínicos amplamente aceitos, medidas de resultados bem definidas, tamanho adequado da amostra e atenção ao potencial de viés<sup>14</sup>.

De qualquer forma, o estudo de Overmann e Florin<sup>14</sup> sugere que a inalação HS pode melhorar modestamente o tempo de internação e as taxas de hospitalização na bronquiolite. No entanto, apesar de alcançar significância estatística, os resultados chamam a atenção para uma tendência de evidência sugerindo que o benefício clínico significativo da inalação HS é improvável. Dados apenas os modestos efeitos observados nesta revisão e os dados publicados subsequentemente, ainda é difícil encorajar o uso rotineiro generalizado de HS para bronquiolite.

Em estudo posterior, Zhang et al<sup>21</sup> avaliaram por meio de uma meta-análise a eficácia e segurança da inalação HS em lactentes com bronquiolite aguda, em comparação com NS ou com tratamento padrão. Foram incluídos 24 estudos envolvendo 3209 pacientes, 1706 dos quais receberam HS. Os autores afirmam que os pacientes hospitalizados tratados com inalação HS tiveram um tempo significativamente menor de permanência em comparação com aqueles recebendo

NS ou tratamento padrão. O grupo HS também teve uma pontuação clínica pós-tratamento significativamente menor nos primeiros 3 dias de admissão. O HS reduziu o risco de hospitalização em 20% em comparação com NS entre pacientes ambulatoriais. Nenhum evento adverso significativo relacionado à inalação HS foi relatado. A qualidade das evidências é moderada devido à inconsistência nos resultados entre os estudos e as limitações do estudo (risco de viés). Assim, os autores concluíram que a inalação HS é um tratamento seguro e potencialmente eficaz para crianças com bronquiolite aguda.

Após tantos resultados conflitantes, a Cochrane<sup>22</sup> realizou um novo estudo, através dos mesmos autores do estudo anterior, em 2017, como uma revisão dos estudos anteriores, comparando a inalação HS com a NS para lactentes com bronquiolite aguda. Foram incluídos 28 estudos envolvendo 4195 lactentes com bronquiolite aguda. O estudo concluiu que a HS pode reduzir modestamente o tempo de internação entre lactentes hospitalizados com bronquiolite aguda e melhorar o escore de gravidade clínica. O tratamento com HS também pode reduzir o risco de hospitalização entre pacientes ambulatoriais e de emergência. No entanto, os pesquisadores avaliaram a qualidade da evidência como baixa a moderada.

Uma outra opção de tratamento foi avaliada por Flores-González et al<sup>23</sup>, que é a associação de solução salina hipertônica com epinefrina a 3%, no tratamento de lactentes hospitalizados com bronquiolite aguda. Para tanto, os autores realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em 185 crianças hospitalizadas com bronquiolite aguda moderada. Os lactentes foram aleatoriamente designados para receber inalação HS com 3 mL de epinefrina (n=94) ou 3 mL de HS com placebo (91), administrados a cada quatro horas.

Os resultados comprovaram que o tempo de permanência hospitalar foi significativamente reduzido no grupo epinefrina em comparação com o grupo placebo. A gravidade da doença também diminuiu significativamente mais cedo no grupo epinefrina. Assim, a conclusão dos pesquisadores foi de que a inalação HS com epinefrina 3% encurta significativamente a permanência hospitalar em recém-nascidos hospitalizados com bronquiolite aguda moderada, em comparação com 3% de solução salina hipertônica isolada e melhora os escores clínicos de gravidade a partir do terceiro dia de tratamento, mas não antes<sup>23</sup>.

A justificativa dos autores é de que, como o edema da mucosa é a principal causa de obstrução bronquiolar, postula-se que a epinefrina pode ser uma melhor opção de tratamento devido às suas propriedades  $\alpha$ -adrenérgicas na mucosa bronquiolar. Até o estudo desses autores, a eficácia da epinefrina na bronquiolite havia sido testada apenas de forma específica, diluída em soro fisiológico e não em HS<sup>23</sup>.

O uso de epinefrina em condições que afetam o sistema respiratório também é apoiado por sua capacidade de causar vasoconstrição (resultando em mucosa descongestionada), regular o fluxo sanguíneo pulmonar, relaxar os músculos bronquiais, suprimir mediadores químicos e reduzir o edema e secreções catarrais nas vias aéreas superiores do seu efeito anti-histamínico<sup>24</sup>.

## 6 CONCLUSÕES

A bronquiolite é a principal causa de hospitalização em crianças menores de um ano, por vezes necessitando de internação em UTI. Crianças com menos de 3 meses de idade ou aquelas com fatores de risco associados, apresentam maior risco de desenvolver uma forma mais grave e potencialmente fatal da doença, devendo ser observadas com maior cuidado.

Ainda não há um tratamento padrão-ouro recomendável, e entre os tratamentos aplicáveis não há consenso na literatura sobre sua eficiência, ainda mais por se tratar de uma população tão jovem e, portanto, sensível a certos medicamentos. Entre os utilizáveis atualmente está a inalação HS, que foi o foco desse estudo.

Após analisar as evidências encontradas nos estudos aqui avaliados, esse trabalho pode concluir que apesar de alguns resultados positivos, ainda existem muitas questões a serem respondidas, e muitas dúvidas ainda pairam sobre a provável eficácia do uso de inalação HS em lactentes com bronquiolite, havendo resultados ainda deveras contraditórios na literatura. Assim, concluiu-se que as evidências atuais não suportam o uso de inalação HS em lactentes com bronquiolite aguda como uma terapia eficaz.

É preciso uma investigação mais aprofundada sobre os vieses e variáveis existentes na utilização de inalação HS nessa população, para compreender essa controvérsia de resultados, onde estudos apresentam resultados positivos, enquanto outros negativos, inclusive com a associação do tratamento a um aumento de reações adversas.

Sugere-se que mais estudos pragmáticos, cuidadosamente projetados, sejam realizados sobre o uso da inalação HS nesses casos, talvez em combinação com epinefrina, para confirmar a eficácia desse tratamento antes que ele possa ser rotineiramente recomendado.

Enquanto não se desenvolve uma recomendação terapêutica padrão para o tratamento da bronquiolite, as medidas preventivas tornam-se a melhor opção a ser seguida, procurando evitar o surgimento da doença.

Entre as medidas recomendáveis estão: o uso de uma cuidadosa profilaxia ambiental e, em indivíduos com maior risco de desenvolver a doença, fazer uso profilático do medicamento Palivizumab contra o agente infeccioso responsável mais comum, o VSR, durante o período epidêmico.

## REFERÊNCIAS

1. Amirav I. Hypertonic Saline for Inhalation: A Do It Yourself Recipe. *Isr Med Assoc J.* 2017; 19(12):784-785.
2. Angoulvant F, Bellêtre X, Milcent K, Teglas JP, Claudet I, Le Guen CG, et al. Effect of Nebulized Hypertonic Saline Treatment in Emergency Departments on the Hospitalization Rate for Acute Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(8):e171333.
3. Anthracopoulos MB. Nebulised hypertonic saline for acute bronchiolitis or 'there and back again' to use Tolkien's subtitle for *The Hobbit*. *Acta Paediatr.* 2016; 105(9):1006-8.
4. Prodanov CC, Freitas EC. *Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico.* 2.ed. 2013. Rio Grande do Sul: Universidade Feevale.
5. Baron J, El-Chaar G. Hypertonic Saline for the Treatment of Bronchiolitis in Infants and Young Children: A Critical Review of the Literature. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2016; 21(1):7-26.
6. Heikkilä P, Mecklin M, Korppi M. The cost-effectiveness of hypertonic saline inhalations for infant bronchiolitis: a decision analysis. *World J Pediatr.* 2018; 14(1):26-34.
7. Heikkilä P, Korppi M. Nebulised hypertonic saline inhalations do not shorten hospital stays in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2016; 105(9):1036-8.
8. Bedran RM, Bedran MBM, Lima AB, Fonseca ACCF, Andrade CR, Alvim CG, Lasmar LMLB. Atualizações no tratamento de bronquiolite viral aguda. *Rev. méd. Minas Gerais,* 2016; 26(supl. 2): 23-25.
9. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr.* 2014; 40:65.

10. Chen YJ, Lee WL, Wang CM, Chou HH. Nebulized hypertonic saline treatment reduces both rate and duration of hospitalization for acute bronchiolitis in infants: an updated meta-analysis. *Pediatr Neonatol*. 2014; 55(6):431-8.
11. Korppi M. Therapeutic strategies for pediatric bronchiolitis. *Expert Rev Respir Med*. 2019; 13(1):95-103.
12. Aguiar R, Lopes A, Ornelas C, Ferreira R, Caiado J, Mendes A, Pereira-Barbosa M. Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. *Rev Port Imunoalergologia*. 2017; 25(1):9-26.
13. Carsin A, Sauvaget E, Bresson V, Retornaz K, Cabrera M, Jouve E, et al. Early Halt of a Randomized Controlled Study with 3% Hypertonic Saline in Acute Bronchiolitis. *Respiration*. 2017; 94(3):251-257.
14. Overmann KM, Florin TA. Nebulised hypertonic saline may be less effective than previously reported in reducing hospital length of stay and admission rate in acute bronchiolitis. *Evid Based Med*. 2016; 21(4):143.
15. Flores P, Mendes AL, Neto AS. A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis in hospitalized infants. *Pediatr Pulmonol*. 2016; 51(4):418-25.
16. Shmueli E, Berger T, Herman YA, Chodick G, Rom E, Bilavsky E, et al. Real-life comparison of three general paediatric wards showed similar outcomes for children with bronchiolitis despite different treatment regimens. *Acta Paediatr*. 2017; 106(9):1507-1511.
17. Silver AH, Esteban-Cruciani N, Azzarone G, Douglas LC, Lee DS, Liewehr S, Nazif JM, Agalliu I, Villegas S, Rhim HJ, Rinke ML, O'Connor K. 3% Hypertonic Saline Versus Normal Saline in Inpatient Bronchiolitis: A Randomized controlled Trial. *Pediatrics*. 2015; 136(6):1036-43.
18. Everard ML, Hind D, Ugonna K, Freeman J, Bradburn M, Dixon S, et al. Saline in acute bronchiolitis RCT and economic evaluation: hypertonic saline in acute bronchiolitis – randomized controlled trial and systematic review. *Health Technol Assess*. 2015; 19(66):1-130.
19. Maguire C, Cantrill H, Hind D, Bradburn M, Everard ML. Hypertonic saline (HS) for acute bronchiolitis: Systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015; 15:148.



20. Chao JH, Sinert R. Is Nebulized Hypertonic Saline Solution Effective for Acute Bronchiolitis? *Ann Emerg Med*. 2017; 69(1):e1-e2.
21. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized hypertonic saline for acute bronchiolitis: a systematic review. *Pediatrics*. 2015; 136(4):687-701.
22. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2017; 12(CD006458).
23. Flores-González JC, Matamala-Morillo MA, Rodríguez-Campoy P, Pérez-Guerrero JJ, Serrano-Moyano B, Comino-Vazquez P, et al. Epinephrine Improves the Efficacy of Nebulized Hypertonic Saline in Moderate Bronchiolitis: A Randomised Clinical Trial. *PLoS One*. 2015; 10(11):e0142847.
24. Grewal S, Goldman RD. Hypertonic saline for bronchiolitis in infants. *Can Fam Physician*. 2015; 61(6):531-3.