

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Tese de Doutorado

**Utilização de Budesonida Nasal como Tratamento Adjunto para Pacientes com
Bronquiolite Viral Aguda que se Apresentem com Obstrução Nasal:
Estudo Randomizado Duplo Cego Controlado por Placebo**

Paulo Roberto Silva-da-Silva

Porto Alegre
2020

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Tese de Doutorado

**Utilização de Budesonida Nasal como Tratamento Adjunto para Pacientes com
Bronquiolite Viral Aguda que se Apresentem com Obstrução Nasal:
Estudo Randomizado Duplo Cego Controlado por Placebo**

Paulo Roberto Silva-da-Silva

Orientador: Prof. Dr. José da Silva Moreira

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de doutor.

Porto Alegre

2020

CIP – Catalogação na Publicação

Silva-da-Silva, Paulo Roberto.

Utilização de Budesonida Nasal como Tratamento Adjunto para Pacientes com Bronquiolite Viral Aguda que se Apresentem com Obstrução Nasal: Ensaio Randomizado Duplo Cego Controlado por Placebo. / Paulo Roberto Silva-da-Silva.-- 2020.

84 f.

Orientador: José da Silva Moreira.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande de Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Obstrução Nasal. 2. Bronquiolite Viral. 3. Ensaio Clínico. 4. Budesonida. I. José da Silva, Moreira orient. II. Título.

Dedicatória

*À minha querida esposa e companheira pelo constante estímulo durante todo o estudo,
pela paciência na ausência de convívio exigido pela árdua extensiva tarefa desenvolvida.*

Aos meus filhos Faustine e Eduardo e aos recém-chegados netos Caetano e Vicente.

Agradecimentos

Ao Mestre Prof. Dr. José da Silva Moreira um amigo querido, cientista e nato incentivador de seus alunos na busca do melhor da ciência.

Ao Mestre Irdhi pelo constante e indelével suporte durante toda esta jornada sempre chamando atenção para a essência dos resultados.

Ao Professor Andrew Bush amigo e balizador científico do trabalho.

Sumário

Sumário	5
Lista de abreviaturas e símbolos	6
Lista de tabelas	7
Lista de figuras	8
Resumo	9
Abstract	10
Resumo para leigos	11
1 Introdução	12
2 Referencial Teórico.....	18
3 Justificativa	46
4 Objetivos.....	48
4.1 Objetivo geral	48
4.2 Objetivos específicos	48
5. Referências bibliográficas.....	49
5.1 Referências da Introdução	49
5.2 Referências do Referencial Teórico.....	51
6 Artigo científico.....	61
7 Conclusão	77
8 Considerações finais	81
Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	82

Lista de abreviaturas e símbolos

APP – *American Academy of Pediatrics*

BUD – Budesonida

BVA – Bronquiolite Viral Aguda

CAHTA – *Catalan Agency for Health Technology Assesment*

CIC – Ciclesonida

CI – Corticóide Inalado

CIN – Corticóide Intranasal

CHC – Carmelose Sódica

DART – *Development and Reproductive Toxicology*

DPB – Dipropionato de Beclometasona

ED – *Emergency Department*

ERS – *European Respiratory Society*

FDA – *Food and Drug Administration*

GRs – *Glicocorticoid Receptors*

NICE – *National Institute for Health Care*

RA – Rinite Alérgica

RECEU – *Respiratory Syncitial Consortium in Europe*

ROC – Área sob a Curva

UK – *United Kindon*

VRS – *Viryus Sincicial Respirtório*

Lista de tabelas

Tabela 1. Comparação direta das apresentações da suspensão para inalação com a apresentação de uso nasal tradicional spray.....	43
Table 1. Characteristics of the study baseline.....	78

Lista de figuras

Figura 1. Casos de bronquiolite no Hospital da Criança Conceição (2018-2019).....	19
Figure 1. Study enrolment and follow-up.....	77
Figure 2. Changes in respiratory rate (A), heart rate (B) and SpO2 (C) seen in the three observation periods of the study: admission, at 5-6 minutes and after 60 minutes on entry in the study.....	79

Resumo

O objetivo deste estudo foi de verificar a ação da budesonida tópica nasal no alívio da congestão nasal através da variação da frequência respiratória comparado com pacientes sob uso de solução salina normal e tratamento de manutenção. Estudo intervencional, randomizado, duplo-cego controlado por placebo aonde cento e vinte pacientes lactentes de 1-6 meses de idade com diagnóstico de BVA que apresentaram congestão nasal e internados nas emergências e/ou enfermarias do Hospital da Criança Conceição de Porto Alegre, de Junho de 2018 a Outubro de 2019 aonde estes foram alocados randomicamente em três grupos de 40 pacientes cada um: Grupo manutenção – pacientes que receberam apenas tratamento de suporte; Grupo controle que receberam a instilação de soro fisiológico nas narinas; Grupo budesonida – aqueles que receberam a droga ativa (budesonida tópica nasal). A avaliação clínica foi realizada em três momentos: admissão no estudo, aos 5 minutos e 60 minutos da entrada. Foram observados frequência respiratória (FR), frequência cardíaca, a saturação transcutânea de oxigênio. Comparando a FR na admissão e aos 60 minutos a FR só apresentou redução clínica e estatisticamente significativa no Grupo da budesonida. Aos 60 minutos a única ação que pode dar um resultado clínico positivo dentro e entre grupos foi identificada nos pacientes da budesonida. Esta ação positiva sobre o trato respiratório pode ser identificada tão cedo como 5-6 minutos da entrada no estudo, mas somente alcançou magnitude aos 60 minutos. Não houve diferenças estatísticas quando comparados o grupo de manutenção com o grupo da solução salina (braço placebo). A budesonida tópica nas narinas mostrou uma ação positiva sobre a variação da FR no período estudo na dose e na frequência utilizadas e sem ter apresentado efeitos adversos no período. O efeito identificado em um período tão curto de tempo (5-60 minutos) sobre a FR pode ser explicado pela ação não-genômica dos corticoides inalados.

Abstract

The aim of this study was to verify the action of topical nasal budesonide in relieving nasal congestion by variation of the respiratory rate compared to patients using normal saline and maintenance treatment. Interventional, randomized, double-blind placebo-controlled study in which one hundred and twenty infant patients aged 1-6 months with a diagnosis of AVB who had nasal congestion and hospitalized in the emergencies and / or wards of the Hospital da Criança Conceição in Porto Alegre, between June 2018 to October 2019 were randomly allocated to three groups of 40 patients each: Standard care group - patients who received only supportive treatment; Control group that received saline instillation in the nostrils; Budesonide group - those who received the active drug (topical nasal budesonide). The clinical evaluation was carried out in three moments: admission to the study, at 5-6 minutes and 60 minutes from entry. Respiratory rate (RF), heart rate, transcutaneous oxygen saturation were observed. Comparing RR at admission and at 60 minutes, RR only showed a clinically and statistically significant reduction in the Budesonide Group. At 60 minutes, the only action that can give a positive clinical result within and between groups was identified in the budesonide patients. This positive action on the respiratory tract can be identified as early as 5 minutes from entry into the study but it only reached magnitude at 60 minutes. There were no statistical differences when comparing the maintenance group with the saline group (placebo arm). Topical budesonide in the nostrils showed a positive effect on the variation of RF in the study period in the dose and frequency used and without having had adverse effects in the period. The effect identified in such a short period of time (5-60 minutes) on RF can be explained by the non-genomic action of inhaled corticosteroids.

Resumo para leigos

Ensaio clínico randomizado com objetivo de verificar a ação da budesonida tópica nasal no alívio da congestão nasal através da variação da frequência respiratória comparado com pacientes sob uso de solução salina normal e tratamento de manutenção. Tese vinculada ao Grupo Hospitalar Conceição – Hospital da Criança Conceição [CEP-GHC-HCC: 86638718.6.0000.5530], Anexo 1. A coleta dos dados foi realizada entre junho de 2018 a outubro de 2019 no Estado do Rio Grande do Sul, Brasil.

Este projeto contou com apoio internacional para o desenho do projeto e análise interina sob orientação do Prof. Dr. Andrew Bush do *Department of Paediatrics and Paediatric Respiriology, Royal Brompton Hospital, London, England*, e também, contando com apoio do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

1 Introdução

Bronquiolite viral aguda (BVA) é uma doença respiratória altamente prevalente na infância responsável por um grande número de atendimentos na emergência (1) e também de internações a cada ano (2). Nos Estados Unidos ela é responsável pela maioria das internações e tem sido associada com um aumento nas taxas de morbidade e custos ao sistema de saúde nas últimas décadas (3).

Na América do Norte, o termo bronquiolite é comumente aplicado de uma forma ampla, mas ligado fundamentalmente ao achado específico de sibilos. Os guidelines da Academia Americana de Pediatria (AAP) por sua vez, definem bronquiolite como uma constelação de sintomas clínicos incluindo sinais de doença viral seguida de aumento do esforço respiratório e sibilância em crianças de menos de dois anos de idade (4). No Reino Unido, o termo bronquiolite tende a ser utilizado de uma forma mais específica; os autores de um estudo sobre bronquiolite da Universidade de Nottingham estabeleceram uma definição consensual referindo-se a ela como uma doença viral sazonal caracterizada por febre, secreção nasal, tosse seca e sibilância, ao exame estes pacientes apresentam crepitanes finos expiratórios e/ou sibilância (5). Aqui a via aérea superior é mencionada ligada a definição, mas sem que qualquer relação seja estabelecida como um possível contribuidor para a piora na já comprometida via aérea inferior.

A figura clássica do envolvimento da via aérea inferior na bronquiolite com tosse, dispnéia e sibilância como acima citado, não infrequentemente é vista na vida real, com a adição de sinais de comprometimento da via aérea superior com corrimento nasal de graus variados de severidade de obstrução. Esse quadro de comprometimento superior é visto com frequência no dia a dia do atendimento desses pacientes tanto a nível ambulatorial como quando internados. No entanto, é pouco citado nos diversos guidelines e, quando descrito, em nenhum deles é citado como coadjuvante de importância clínica, muito menos como um contribuidor para o aumento do sofrimento respiratório.

Na fisiologia da respiração normal utilizamos tanto a boca como o nariz para levar o ar para dentro dos pulmões. A via nasal se reveste de grande importância na primeira infância onde fisiologicamente é selecionada como via respiratória preferencial de utilização pelo pequeno paciente. É sabido que crianças no primeiro ano de vida são

consideradas como respiradores nasais “obrigados” isto é, respiram preferencialmente através das narinas. Este processo se estende ao longo de um período que vai desde o nascimento até os seis meses de idade (6-9). É aceito de forma geral na literatura, que pelo menos 50% das crianças podem ser assim consideradas no primeiro ano de vida (6, 8, 10).

Outra característica fisiológica marcante desta faixa etária do lactente no que diz respeito padrão respiratório é a contribuição da via nasal para a resistência ao fluxo aéreo. Ela alcança uma alta cifra de dois terços do total dessa resistência ao fluxo de gás nesta via neste grupo etário (11), ou mesmo até 50% da mesma (12). Levando em consideração todos esses aspectos, é possível inferir que em pacientes com bronquiolite viral aguda, o comprometimento desta via preferencial passa a assumir um papel ainda maior numa situação clínica em que já se tem o comprometimento da via aérea inferior. A adição da obstrução da via superior significa um acréscimo de severidade ao desconforto respiratório já existente, resultando em maior sofrimento ao pequeno paciente como comentado anteriormente.

Com relação ao tratamento de pacientes com bronquiolite, uma grande atenção tem sido dada nos últimos dez anos através dos inegáveis avanços no conhecimento de sua fisiopatologia e tratamento. Com relação a este último, o valor de vários medicamentos foram extensivamente investigados em uma centena de trabalhos, entre eles os efeitos da utilização de epinefrina tanto quando usada isoladamente como em comparação com o salbutamol (13- 15). Outros medicamentos também tiveram seus efeitos escrutinados nesta patologia, incluindo dexametasona, furosemida inalada e a solução salina hipertônica entre outras, sendo sua efetividade não comprovados para uso extensivo e de rotina nesta patologia (16, 17). Não obstante todo este trabalho, o único tratamento que se mantém sem controvérsias até o momento se refere ao tratamento de suporte (4).

Ao contrário do avanço do conhecimento e pesquisa sobre a via aérea inferior, a pesquisa sobre o tratamento do componente superior tem sido deixada em segundo plano de importância nas últimas décadas, principalmente no que diz respeito ao tratamento farmacológico. Esse quadro de pobreza de alternativas de tratamento para o componente nasal é ainda mantido nos dias de hoje, mesmo observando-se o grande número de pacientes com este comprometimento tanto no atendimento emergencial como na internação.

Uma das alternativas terapêuticas mais bem estudadas para o alívio da obstrução nasal nesta condição se refere à irrigação nasal com solução fisiológica. Um relato sobre esta modalidade terapêutica, embora referente a um número limitado de crianças (18), mostrou que um tratamento de suporte como este, que objetiva a redução da obstrução nasal, poderia ter um papel no manejo de pacientes com bronquiolite viral aguda. No entanto, não houve nenhum relato específico de como o procedimento de irrigação nasal foi feito. Paralelamente à irrigação nasal com solução fisiológica, a sucção de secreções para fora das narinas no sentido de melhorar a potência dessa via de condução também é utilizada como alternativa de tratamento, sendo recomendada por outros autores (19).

A AAP recomenda que o tratamento de suporte para pacientes com bronquiolite viral aguda inclua sucção nasal e hidratação das narinas, quando comprometidas, e que seja feito somente “quando necessário” (20). Seus guidelines não recomendam que o tratamento seja feito de forma repetida e frequente em pacientes com bronquiolite, estabelecendo também que esse tipo de tratamento deve ser limitado a uma sucção superficial para limpeza do ostium nasal (4). Casati M e cols (21), chamam a atenção que a sucção frequente das narinas, que muitas vezes promove o alívio dos sintomas nasais, pode fazer com que ocorra sangramento local devido às manobras necessárias para sua realização. Esta situação posta, ajuda a manter o choro, a irritabilidade e agitação do pequeno paciente, sendo muitas vezes acompanhada de vômitos (21). Nesta situação, é notório o sofrimento adicional infringido ao pequeno paciente pela obstrução da via aérea superior e também do seu tratamento.

Mais recentemente, um estudo randomizado controlado por placebo demonstrou que a irrigação nasal com solução salina isotônica é efetiva em temporariamente melhorar a saturação de oxigênio em lactentes com bronquiolite severa, (22) embora aqui novamente não tenha sido mensurado o impacto dessa manobra e o possível desconforto por ela ocasionado pela lavagem frequente das narinas numa criança já com sofrimento respiratório.

O tratamento farmacológico da obstrução nasal em geral está baseado num grupo de fármacos que definitivamente possuem uma ação aliviadora dessa obstrução, os chamados descongestionantes. Esses são fármacos alfa-agonistas, portanto com capacidade farmacológica de contrair vasos sanguíneos e que tem entre seus representantes a Fenilefrina (23). No entanto, a utilização desses medicamentos, que definitivamente tem essa ação positiva sobre o alívio do processo obstrutivo da via

aérea superior, não tem sua utilização permitida ao longo dos primeiros anos de vida principalmente nos primeiros meses de vida. Isso se deve aos temerários efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular característicos desse grupo de fármacos, incluindo arritmia cardíaca, extra-sístoles, bem como para-efeitos extracardíacos como hipotermia e ações sobre o sistema nervoso central, entre eles a irritabilidade.

No Hospital da Criança Conceição (HCC), um grande número de pacientes com diagnóstico de bronquiolite viral aguda são admitidos a cada ano. O centro de informática e estatística do HCC identificou 1.400 casos com esse diagnóstico em crianças que foram hospitalizadas durante o ano de 2016, a maioria concentrada durante os meses de inverno. Grande parte desses pacientes apresentavam sinais de comprometimento moderado a severo das vias aéreas superiores adicionado ao já existente comprometimento clássico da via inferior.

Numa tentativa de minimizar o impacto da obstrução da via de condução superior dos pequenos pacientes e para aqueles para os quais a utilização de solução salina e aspiração de secreções já tinham sido utilizadas sem resposta adequada, vimos utilizando budesonida solução de inalação instilada em suas narinas duas vezes ao dia por um a dois dias. Para a utilização desse fármaco, nessa faixa etária, assumimos serem esses sintomas da via aérea superior os mesmos vistos em crianças maiores com rinite alérgica, onde a os corticosteroides tópicos são as drogas escolhidas para o seu tratamento. Também, os corticosteroides são amplamente utilizados e com excelentes resultados naquela situação clínica, com um mínimos para-efeitos mesmo em utilizações a longo prazo.

Paralelamente, pensamos em contar aqui também com a ação farmacológica não-genômica dos esteroides descritos para este grupo de fármacos quando de sua utilização tópica em mucosas e membranas (24), não compartilhada pela sua utilização por vias sistêmica oral ou intravenosa.

A ação não-genômica dos corticosteroides está entre os mecanismos complexos desses fármacos no processo inflamatório e relacionada às manifestações vasculares desse processo, sendo ainda não são totalmente esclarecidos. É sabido que os corticosteroides demonstram possuir fundamentalmente dois efeitos vasculares diferentes na via aérea: a forma clássica chamada de ação-genômica, que é exercida através da transcrição de genes pró-inflamatórios e tipicamente requer algumas horas para se manifestar fisiologicamente. Essa ação parece estar envolvida na maioria, se não na totalidade, dos elementos vasculares do processo inflamatório, entre eles o aumento

do fluxo sanguíneo e subsequente congestão, edema e infiltração dos tecidos extravasculares com células provenientes da circulação. A outra forma de atuação das cortisonas sobre a vasculatura se deve a uma ação aguda chamada não-genômica, uma vez que sua ação não se faz sobre o gene, mas diretamente sobre a vasculatura, levando ao aumento do seu tônus e assim revertendo a inflamação associada à hiperperfusão. Ao contrário da ação genômica, essa ação é caracterizada por seu rápido tempo de início de ação (segundos a minutos) e seu período curto de duração (60-90 minutos).

Entretanto, assim como a ação genômica, esse efeito é dose dependente (25). Evidências sugerem também a possibilidade do envolvimento dos corticosteroides na modulação do sistema simpático, diminuindo o fluxo sanguíneo da via aérea através da modulação desse sistema. É sabido igualmente que os glicocorticóides interferem na absorção da epinefrina pelas células dos músculos lisos das artérias brônquicas através da inibição do transporte extraneuronal das monoaminas (26, 27).

O efeito não-genômico refere-se a um efeito tópico, local, sendo uma característica dos corticoides inalados e não do seu efeito sistêmico em doses terapêuticas usuais, (28) reforçando o potencial de contribuição dessa forma de ação sobre o processo obstrutivo nasal. Os resultados que temos obtido com a utilização da budesonida tópica nasal como opção terapêutica tem sido muito bons em nossos pacientes. Eles trazem alívio dos sintomas de congestão nasal e tosse, que frequentemente acompanha esse quadro clínico, e em algumas situações até mesmo uma decisiva ação na melhora na saturação de oxigênio. Os efeitos positivos identificados correm paralelos com uma melhora clínica visível do pequeno paciente identificado pela reaquisição da capacidade se alimentar e dormir, o que não havia acontecido com o uso anterior de solução salina, salbutamol via inalatória e muitas vezes corticoide oral ou mesmo sistêmico. Em nosso ponto de vista, a melhora clínica obtida com a utilização deste fármaco demonstra a positividade da ação terapêutica e a importância do comprometimento da via nasal nesta faixa etária e nesta situação clínica pelo menos para os casos mais severos.

Para justificar da utilização da budesonida fora da indicação de bula nesta situação clínica e por um curto período de tempo (1 dia), buscamos um racional de suporte, nos conceitos literários e fisiológicos acima descritos, expressando a importância da via aérea superior na fisiologia do processo respiratório do lactente e que seu comprometimento interfere de maneira substancial contribuindo para a piora clínica do pequeno paciente.

Como expressamos acima, os pacientes por nós escolhidos para a utilização tópica da budesonida são aqueles lactentes para os quais as ações terapêuticas recomendadas pelo staff médico da emergência (lavagem nasal com solução salina isotônica, sucção nasal de secreções, utilização de beta agonista de curta ação ou mesmo utilização de corticoide oral ou sistêmico) falharam em produzir qualquer melhora de seus sintomas de forma geral e da via aérea superior em particular. Assim, o objetivo do presente estudo é provar a eficácia da budesonida tópica nasal sobre a saturação de oxigênio e melhora clínica do pequeno paciente através da possível ação não-genômica dos corticóides tópicos nasais nesta faixa etária (1-6 meses de idade) para esta situação clínica (bronquiolite viral aguda com obstrução nasal associada) e por um período curto de tempo este foi o nosso trabalho.

2 Referencial Teórico

Bronquiolite é uma infecção das vias aéreas inferiores mais comuns na primeira infância. Embora altamente prevalente não existe uma uniformidade no meio científico com relação a sua definição. Numa tentativa de uma unificação de conceitos, duas grandes entidades, a *European Respiratory Society* – (ERS) e a *American Academy of Pediatrics* (AAP) estabeleceram consensualmente a bronquiolite como sendo “uma constelação” de sinais e sintomas clínicos incluindo pródromos de doença viral da via aérea superior seguido de aumento do esforço respiratório e sibilância em crianças de menos de 2 anos de idade”. (1)

Epidemiologia

A Bronquiolite é uma doença respiratória infecciosa aguda com incidência sazonal e predileção pelos meses de inverno. No sul do país inicia no mês de abril com um pico nos meses de maio-junho decrescendo a partir daí e voltando a crescer novamente de incidência nos meses de outubro-novembro embora com menor frequência (Figura 1).

Durante o período de maior prevalência sazonal, ela é responsável por um grande número de internações hospitalares (2).

Nos Estados Unidos, ela é responsável pela maioria das internações e tem sido associada a um aumento nas taxas de morbidade e custos ao Sistema de Saúde nas últimas décadas. (3)

Junto às internações, a bronquiolite viral aguda (BVA) é também responsável por um grande número de atendimentos em salas de emergência (4).

Na Austrália e Nova Zelândia, o vírus sincicial respiratório (VSR) é responsável por mais de 2% de todos os atendimentos de emergência. (5)

Um grande número de crianças apresentará pelo menos um episódio de bronquiolite durante o primeiro ano de vida sendo que destas 2-3% serão hospitalizadas. (1, 6)

Etiologia

O Vírus Sincicial Respiratório (RSV) é o agente etiológico mais frequente responsável por 60-80% dos casos em crianças com menos de 1 ano de idade. (6, 7)

O Rinovírus é o segundo agente causal com maior número sendo responsável por 15-30% dos casos e acometendo lactentes maiores. (8)

Outros vírus, no entanto, podem ser seus agentes causais como o Adenovírus, o influenza vírus, os vírus para-influenza, o metapneumovírus. (6, 9)

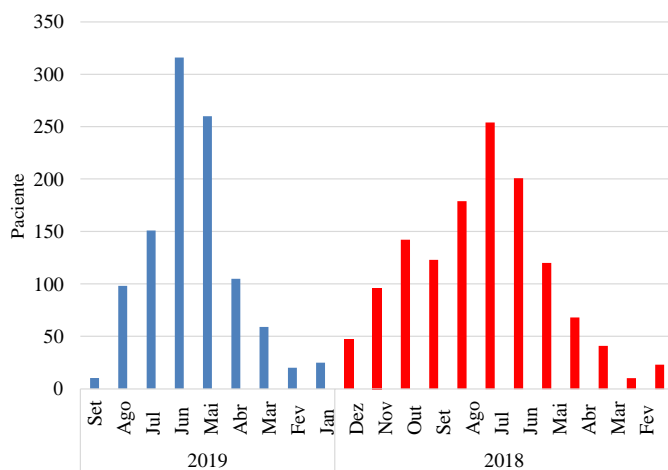


Figura 1. Casos de bronquiolite no Hospital da Criança Conceição (2018-2019).

Fisiopatologia

A agressão viral leva a inflamação bronquiolar que segue um padrão dual de resposta celular iniciando com a atração de leucócitos polimorfonucleares ao sítio de agressão seguindo-se em uma fase mais tardia por um padrão predominantemente linomocitário bem como através da ativação do sistema imune. (10, 11)

O resultado macroscópico da resposta celular é traduzida em dano epitelial com necrose, aumento de secreção de muco e edema. No conjunto todas essas alterações, formam a base da obstrução brônquica identificada nesses casos levando a áreas de

atelectasias e subsequente alteração no padrão de ventilação perfusão e hipoxemia consequente. (12)

Avaliação Clínica

A BVA é uma doença usualmente de evolução auto-limitada e que na maioria dos casos resolve ao longo de 7-10 dias. O quadro clínico característico se desenvolve com piora nos primeiros 3-4 dias como sinais de um quadro viral com corrimento e congestão nasal, tosse e espirros. (13)

O pico de severidade da doença ocorre entre o terceiro e o sexto dia com o desenvolvimento de aumento do esforço respiratório, dificuldade para alimentar-se, e sibilância. As dificuldades com alimentação adequada podem comprometer o estado de hidratação do pequeno paciente e a presença de congestão nasal aumentar a fadiga durante a alimentação. A alteração na capacidade de dormir normalmente acresce-se negativamente nesses pacientes. O risco de uma patologia mais severa é amplificado pela presença de fatores de risco como prematuridade, Cardiopatia congênita, imunodeficiências, Trissomia de 21, doenças pulmonares crônicas e Fibrose Cística. (14)

Ao exame físico, identificam-se ruídos adventícios com crepitanes finos que são mais frequentemente identificados em latentes menores e sibilância nem sempre presente nas fases iniciais do processo. Observa-se aumento do trabalho respiratório, expiração mais prolongada e presença de retrações subcostais e supra esternais podendo ser observada cianose e diminuição do sensório em casos mais severos. (10)

Avaliação da severidade da bronquiolite

Melvin Wright e seu colegas referem que a severidade da bronquiolite varia de casos leves e moderados a casos severos. Aqueles pacientes que apresentam dificuldades para serem alimentados, que apresentem taquipnéia, batimento de asas do nariz ou necessidade de uso de Oxigênio” devem ser classificados como tendo a doença moderada ou severa. (12)

Tendo em vista a dificuldade da realização de Testes de Função Pulmonar em lactentes, escores Respiratórios são frequentemente utilizados na avaliação clínica de pacientes com BVA principalmente em trabalhos que objetivam a verificação de resposta terapêutica a vários medicamentos. Vários escores existem embora nenhum deles seja amplamente aceito (validado) pela comunidade científica. (15)

A validação dos escores de severidade na bronquiolite de outra parte é muito importante como forma de garantir a medida por eles realizada. (16)

Apesar da importância de que os escores de severidade sejam validados, até o momento somente poucos deles tiveram sua validação feita corretamente sendo que na maioria dos trabalhos eles não são designados como desfecho primário. (17)

Mais recentemente uma revisão sistemática realizada sobre os instrumentos utilizados para avaliar a severidade da bronquiolite publicada no *Pediatric Respiratory Review* janeiro de 2018, Martinez CE e seus colaboradores (18) foram capazes de incluir 73 artigos que descreviam 32 diferentes instrumentos utilizados na avaliação de severidade da bronquiolite. Os trabalhos variaram com relação ao número de itens incluídos variando de números tão exíguos como apenas dois itens incluídos até um número grande dos mesmos como vinte e seis itens incluídos. Na maioria dos trabalhos analisados a Frequência Respiratória foi um dos elementos que se fez mais presente sendo utilizada em 26/32 trabalhos analisados (81,3%). O segundo item coletado em ordem de frequência foi a sibilância presente em 25/32, (78,1%). Ao final do estudo os autores concluem que dentre todos os 32 escores de medida analisados, apenas um foi considerado como o melhor mas que mesmo assim, que havia necessidade que se buscasse um instrumento melhor ainda e que ele seja validado de uma forma mais apropriada. (18)

M. Marlais e seus colaboradores (19) numa tentativa de avaliar a severidade da bronquiolite a nível de atendimento de emergência, analisaram retrospectivamente os arquivos pessoais de atendimento de 163 pacientes atendidos no Departamento de Emergência do hospitais Chelsea e Westminster em Londres UK entre abril de 2009 a Março de 2010, com o diagnóstico de bronquiolite. O objetivo do trabalho era, a partir das informações constantes nos prontuários dos pacientes que foram admitidos construir um escore clínico que fosse capaz de prever aqueles casos que deveriam ser admitidos no hospital. Foi elaborada uma lista de 29 itens com potencial para serem utilizados como preditores de necessidade de internação hospitalar. A partir desta listagem buscaram o desenvolvimento de um escore clínico que pudesse auxiliar o clínico na

decisão de internar ou não seu paciente. O trabalho a partir daí seguiu uma complexa rotina de análises passando por um pelo estadiamento da análise primária e utilização do cálculo da área sob a curva (ROC) para cada preditor e o ponto de corte para sua valorização como preditor. Foi utilizada também uma curva ROC conferindo igual peso para sensibilidade e especificidade. A significância de cada preditor foi acessada através do valor de “p” usando o nível conservador de uma significância de $p < 0.001$. Ao final de todo este processo cinco itens puderam ser escolhidos entre eles, idade do paciente, Frequência Respiratória, Frequência Cardíaca, Saturação de Oxigênio e duração dos sintomas com uma AUC de 95% e um Intervalo de Confiança (IC) de 0,77-0.85. O dado de importância é que todos os dados escolhidos foram de ordem objetiva, afastando a pessoalidade da avaliação subjetiva desses itens.

Tratamento da Bronquiolite

O tratamento da Bronquiolite Viral Aguda se refere ao tratamento do componente obstrutivo da via aérea inferior (sibilância) e tem recebido uma grande atenção dos pesquisadores nas últimas décadas levando a grandes e inegáveis avanços no conhecimento de sua patofisiologia e conhecimento sobre seu tratamento. Com relação a este último, o valor e a efetividade de vários medicamentos foram extensivamente investigados em uma centena de trabalhos que foram realizados, entre eles os efeitos da utilização de epinefrina investigada tanto quando usada isoladamente como em comparada ao salbutamol. (20-22)

A efetividade do beta-agonista salbutamol foi estudada por Daniel Levin e seus colaboradores comparando-a a epinefrina e tendo a solução salina usada como placebo concluiu que mesmo que tenha ocorrido uma resposta aos dois primeiros, elas foram de pequena monta e sem significado clínico e, portanto, não recomendáveis para seu uso rotineiro. (23)

O *guideline* NICE 2015 não recomenda o uso de qualquer tipo de broncodilatadores como o salbutamol, a epinefrina bem como a utilização de solução hipertônica em base de uso de rotina. (24)

Além da ação dos broncodilatadores na bronquioite, outros medicamentos também tiveram seus efeitos escrutinados nesta patologia, incluindo dexametasona, utilização de furosemida inalada e a solução salina hipertônica, entre outras, tendo esta

última sua efetividade não comprovada para uso extensivo e de rotina nesta patologia (25, 26).

Não obstante todos estes trabalhos, o único tratamento que ainda se mantém sem controvérsias, até o momento, se refere ao tratamento de suporte e ao uso de oxigênio para quem dele necessita (4).

Mauricio Caballero e seus colaboradores (27) compilaram a literatura médica entre 2010 e 2017 sobre bronquiolite e seu tratamento. Os autores analisando extensivamente o conteúdo do material encontrado em dez revisões sistemáticas da Cochrane e seis *guidelines*, construíram uma tabela comparativa com relação as principais linhas de tratamento usando os dados neles contidos dispondo-os em lista e ao lado o que cada um deles expressava como se eram ou não utilizados entre eles, o uso de broncodilatadores a utilização de corticoides inalados ou sistêmicos, a efetividade da fisioterapia respiratória, critério para utilização de oxigênio e também o tratamento da congestão nasal. A tabela assim construída facilitou enormemente o elemento comparativo entre as atividades terapêuticas recomendadas proporcionando uma visualização simultânea sobre o que cada um deles expressa. A conclusão facilmente observada é de que de forma geral, muito poucas intervenções têm evidências de efetividade nesses pacientes a par de manutenção da hidratação e oferta de oxigênio de forma criteriosa. Com relação ao tratamento da congestão nasal, na análise comparativa ela aparece como opcional em muitos desses documentos. (27)

Da mesma forma um *uptodate* dos conhecimentos sobre bronquiolite e seu tratamento até 2019 concluiu pela não utilização de qualquer tipo de broncodilatadores (epinefrina e salbutamol) como rotina nos pacientes com esta patologia onde também é mencionada a sucção nasal mecânica como alternativa de tratamento sugerida para pacientes hospitalizados. (28)

Via aérea superior no primeiro ano de vida e seu tratamento

Fisiologia da respiração no lactente

Dois elementos do processo fisiológico normal da respiração chamam a atenção na faixa etária do lactente:

Primeiro – Lactentes são conhecidos como respiradores nasais obrigados. Na primeira infância a permeabilidade da via aérea se reveste de grande importância, pois aqui ela é fisiologicamente selecionada como via respiratória preferencial de utilização pelo pequeno paciente durante o seu primeiro ano de vida, sendo eles por isto mesmo considerados como respiradores nasais “obrigados”, isto é, só sabem respirar através das narinas. Esse processo de seleção de uma via preferencial se estende ao longo de um período que vai desde o nascimento até os seis meses de idade. (29-32)

De forma geral é aceito na literatura, que pelo menos 50% das crianças podem ser assim consideradas no primeiro ano de vida. (33)

Todos nós utilizamos tanto a boca como o nariz para levar o ar para os dentro dos pulmões. A permeabilidade da via nasal ao fluxo de ar é controlada pelas mudanças no comportamento do leito vascular venoso nasal e sua capacidade e aumentar ou diminuir seu volume em resposta a vários estímulos, incluído o padrão do fluxo inspiratório. (34)

Os receptores da nasofaringe são sensitivos ao fluxo inspiratório podendo ser importantes na manutenção da permeabilidade da via aérea superior. Estudos em adultos evidenciam a importância da via nasal na fisiologia da respiração. McNicholas e seus cols. (35) estudando a respiração “obrigada” pela via aérea superior (respirador nasal obrigado como na criança pequena) demonstraram que a ventilação era maior quando o paciente respirava pelas narinas do que quando pela boca dando suporte segundo ele à idéia de um possível efeito estimulante para a respiração quando o paciente respira pelo nariz.

De outra parte o controle central do tônus da via aérea superior é maior durante a respiração nasal do que a oral.(36)

Fora da faixa etária do lactente, pacientes traqueostomizados e, portanto, que tiveram excluído o nariz na trajetória do fluxo aéreo, rapidamente desenvolviam alterações da via aérea inferior estressando a possibilidade de interferência do bloqueio da via aérea superior sobre a função pulmonar. (37)

Segundo – A outra característica da fisiologia da respiração igualmente marcante desta faixa etária do lactente tem relação íntima ao primeiro elemento, isto é, por serem os lactentes considerados como respiradores nasais obrigados. Dada a importância desta característica para a faixa etária, qual o tamanho da contribuição desta via tão importante para a resistência total ao fluxo ar na via aérea para a criança em seus

primeiros meses de vida? Olnes e seus colaboradores (38) descrevem como sendo responsável por altos 50% da totalidade desta resistência e que segundo Ferris e cols, conta por dois terços do total dessa resistência quando utilizada esta via neste grupo etário (39).

Importância dada a via aérea superior na bronquiolite

Definição de congestão nasal

Congestão nasal é descrita como uma sensação de bloqueio e/ou engurgitamento nasal ou de restrição a passagem do ar pela via aérea superior. É uma afecção de início súbito se deve a um processo inflamatório da passagem nasal podendo ocorrer tanto em processos infecciosos como alérgicos (rinite alérgica). Para fins do nosso estudo, o termo congestão nasal será usado como sinônimo de obstrução aguda da VAS. A medida da congestão nasal pode ser feita através da rinomanometria, da rinomanometria acústica ou do pico de pressão de fluxo. Apesar da sensibilidade desses métodos estar em torno de 80-95% e dos dois primeiros serem esforço independentes não são exequíveis na faixa etária do lactente. A medida da congestão nasal através de métodos não convencionais como a utilização de escores ou visualização direta do processo são muito variáveis entre indivíduos e, portanto, não confiáveis. (34)

O conceito de uma via aérea única há mais de uma década chamava a atenção para a possível ligação do nariz com a via aérea inferior. Mygind estudando os mediadores nos casos de alergia nasal identificou muitas interações entre as duas vias e que por muito tempo deixou-se de dar importância ao nariz como elemento que quando comprometido tem grande potencial em afetar a via aérea inferior e o manejo da asma. (40)

Observando-se os valores de referência da medida da contribuição da VAS para a resistência total da VA citados anteriormente e levando em consideração a frequência com que esse problema é visto no dia a dia dos atendimentos de pacientes com bronquiolite tanto em nosso hospital (Figura 1) como em outros centros (41), certamente não pode-se ficar tão insensível a ponto de desconsiderá-los como um fator potencial de importância para um acréscimo de severidade principalmente quando se fala de um paciente que já tem comprometida a sua via aérea inferior como na

bronquiolite. Mas, de outra parte, qual é a importância dada pela comunidade científica a estes aspectos?

Para que pudéssemos ter uma ideia da importância dada a congestão nasal em pacientes com bronquiolite e responder essa pergunta, passamos a procurar citações textuais sobre ela primeiro nas definições de bronquiolite constantes nos principais *guidelines* existentes, assim: no *guideline* da Academia Americana de Pediatria (AAP) (42) bronquiolite é definida como uma constelação de sintomas clínicos, incluindo sinais de doença viral seguida de aumento do esforço respiratório e sibilância em crianças de menos de dois anos de idade. Na definição do AAP não há menção ao comprometimento da via aérea superior.

O *Global Initiative for Asthma* – GINA (43) cita a bronquiolite como sendo uma patologia desencadeada por vírus com a presença de sibilância e que é comumente associada a comprometimento da via aérea superior atingindo um grande número de crianças jovens. Aqui, embora citado o comprometimento da VAS, não há menção especificamente ao processo obstrutivo como possível elemento de contribuição para a morbidade da patologia. (43)

Na América do Norte, o termo bronquiolite é comumente aplicado de uma forma ampla, mas ligado fundamentalmente ao achado específico de sibilos em pacientes nos primeiros meses de vida com doença de características virais. No Reino Unido, pesquisadores da Universidade de Nottingham sobre a doença, estabeleceram uma definição consensual utilizando o termo bronquiolite de uma forma mais específica referindo-se a ela como uma doença viral sazonal caracterizada por febre, secreção nasal, tosse seca e disfunção respiratória e que ao exame, apresentam crepitanes finos expiratórios e/ou sibilância (44). Neste último documento, o comprometimento nasal é citado mas expresso apenas por um de seus componentes a secreção nasal, não sendo mencionada como um processo obstrutivo e muito menos a sua importância para com a morbidade da doença (44).

Em um documento mais recente, Pedro Piedra e Ann Stark, realizaram uma extensa revisão clínica sobre bronquiolite e publicada no UpToDate (28) definindo bronquiolite como um “síndrome clínico que ocorre em crianças menores de dois anos de idade que é caracterizado por sintomas de via aérea superior (rinorréia) seguido por sintomas de infecção de via aérea inferior (pequena via aérea bronquíolos) com inflamação, que resulta em sibilância e crepitanes a ausculta”. Mais uma vez a menção

ao comprometimento nasal fica restrita a citação a um de seus componentes, a rinorréia como na definição do grupo de Nottingham.

Estendendo a busca sobre citações sobre a importância dada ao processo obstrutivo da via aérea superior em pacientes com bronquiolite, encontra-se poucos trabalhos que a incluem e principalmente contendo esta conotação de contribuidora para o a morbidade da doença. Dois desses trabalhos foram aqueles feitos por Wright e cols (12) e Schreiber S e cols (41). No primeiro, os autores citam-na como um problema frequente e que por serem os lactentes considerados como “respiradores nasais obrigados” ela se revestiria de importância como um fator complicador quando o paciente desenvolvesse um quadro de bronquiolite e por isso devendo ser tratado. Defendem eles que isto poderia ser conseguido com simplesmente com a limpeza nasal com gotas de solução salina e posterior sucção nasal com um bulbo e que este procedimento poderia até mesmo evitar a indicação de ventilação mecânica em alguns pacientes.

No segundo (Schreiber e cols), um estudo randomizado controlado por placebo a importância da congestão nasal é citada, mas de forma indireta pelos autores quando mencionam que “a utilização de solução salina e posterior aspiração é capaz de melhorar a saturação de oxigênio em casos severos” não mencionando o possível impacto negativo dessa manobra sobre o desconforto respiratório já existente tendo em vista necessidade da lavagem e aspirações frequentes das narinas muitas vezes realizadas por longos período (41).

Contrastando com a pobreza de citações sobre a importância da congestão nasal em pacientes com bronquiolite (45).

Na vida real, no entanto congestão nasal se apresenta como dissemos, de forma frequente e com graus variados de severidade, adicionando-se à figura clássica do envolvimento da via aérea inferior na bronquiolite (broncoespasmo) fato também identificado anteriormente por outros pesquisadores.

Tratamento da congestão nasal na criança com bronquiolite

Utilização da lavagem nasal com solução salina e aspiração

A lavagem nasal com solução salina e posterior aspiração é o único tratamento aceito nas últimas décadas para o tratamento da congestão nasal em pacientes com bronquiolite. Esta prática embora recomendada pelos *guidelines* não tem uma aceitação unânime no meio científico.

Se seguirmos o mesmo caminho que traçamos para identificar na literatura consensual citações sobre a importância da congestão nasal mas agora sob o ponto de vista do seu tratamento encontramos as mesmas dificuldades da pesquisa anterior isto é, pobreza de informações e indefinições consensuais mesmo sendo aceito há décadas como o único tratamento para esta situação sem que nenhuma outra forma de terapêutica fosse pesquisada. Assim, os *guidelines* da Academia Americana de Pediatria, recomendam que o tratamento de suporte para pacientes com bronquiolite viral aguda inclua a sucção nasal e a hidratação das narinas quando comprometidas mas que seja feito somente “quando necessário” (42). A diretriz não recomenda que o mesmo seja feito de forma repetida e frequente em pacientes com bronquiolite estabelecendo também que esse tipo de tratamento deve ser limitado à uma sucção superficial para limpeza do meato nasal.

Casati M e cols (46), avaliando a satisfação dos pais com relação ao procedimento de lavagem e aspiração nasal chamam a atenção que a sucção frequente das narinas, que muitas vezes promove o alívio dos sintomas nasais, pode fazer com que ocorra sangramento local devido às manobras necessárias para a sua realização. Esta situação posta ajuda a manter o choro, a irritabilidade e a agitação do pequeno paciente, sendo muitas vezes, acompanhada de vômitos (46). Aqui, embora não descrito pelos autores, o sofrimento infringido ao pequeno paciente pelas manobras necessárias para realizá-lo invariavelmente provocando agitação e choro intenso, deve somar-se aquele provocado pela própria obstrução da via aérea superior.

Na extensa revisão de Caballero e cols (27) sobre o tratamento da bronquiolite também mencionada anteriormente e que foi feita de forma extensiva incluindo todos artigos publicados em língua inglesa entre 2010 e 2017 que estavam disponíveis no banco de dados do PubMed e na Central de Registro de grupo de Trabalhos Controlados e no Registro de Infecções Respiratórias (*Cochrane Review Group*) foi possível a

identificar de Seis *guidelines* e dez revisões sistemáticas pela Cochrane. Dentre os estudos e *guidelines* analisados temos: O National Institute for Health Care and Excellence - NICE, (24) o American Academy of Pediatrics guidelines, (40) o Spanish National Healthcare system: CAHTA, (47) o Finnish guidelines, (48) o Canadian Pediatric Society guidelines (49) e o Italian intersociety guidelines (50). Para dois deles, o AAP, Canadian Pediatric Society há evidências insuficientes da utilidade do procedimento sendo que em um deles o *guideline Finnish* o procedimento nem mesmo foi avaliado. No documento do NICE ela deveria ser considerada quando o paciente apresentasse disfunção respiratória ou dificuldades de alimentação. O documento Inglês e o hispânico estabelecem que a dificuldade nasal deverá ser tratada por sucção das narinas e que a mesma deva ser feita antes das alimentações ou quando o paciente apresentasse sinais de obstrução.

Voltando ao documento do NICE 2015 (24), que ao referir-se à aspiração nasal o grupo posiciona-se no sentido da sua não utilização rotineira, mas somente na situação supracitada e também a indica em pacientes com apneia mesmo que não se tenha sinais óbvios de secreção na VAS. No item sobre Sucção Nasal deste documento o posicionamento ali constante leva-nos a uma pergunta: qual o custo efetividade da sucção em remover secreções da VAS comparado com mínimo manuseio? Por que isto é importante? A sucção é um tratamento comumente utilizado na bronquiolite, lactentes são respiradores nasais obrigados e, portanto, remover secreções seria uma boa atitude para aliviar o desconforto respiratório. Entretanto, a sucção nasal é uma manobra estressante para a criança e para os pais. Os métodos para realizar esse procedimento variam e não existem evidências sobre “qual a forma, se existe alguma”, é mais efetiva dizem eles. Muitos estudos, no entanto, se posicionam estabelecendo que um manuseio mínimo é mais efetivo do que tratamentos como este. Concluem eles dizendo que se faz necessário mais estudos Clínicos randomizados multicêntricos que comparem a efetividade e o custo clínico de diferentes estratégias de sucção (por exemplo que ela seja feita de forma superficial ou profunda) com mínimo manuseio proposto (24).

Ao analisar o *guideline* do *Queensland Hospital and Health Service*, Austrália 2017 observamos que o grupo de experts que o elaborou propõe (14) que a limpeza nasal a aspiração como forma de ajudar lactentes com bronquiolite através da melhora da respiração mas especialmente durante a alimentação. A recomendação é que gotas de solução salina devem ser administradas em ambas narinas que posteriormente devam então ser aspiradas. O *guidelinde* divide o procedimento de aspiração em “aspirações

profundas” e aspirações que denominam de “não invasivas” e se remete ao trabalho de Mussman GM e Parker para descrição dos procedimentos e comentários (51). De acordo com este trabalho, as aspirações profundas envolvem a colocação de um cateter posicionado na nasofaringe e a aspiração feita através de geração de vácuo por pressão negativa. A aspiração dita “não invasiva” envolve a aspiração leve como um cateter posicionado na entrada das narinas com posterior manobra de aspiração via sistema de vácuo. Nesse mesmo estudo foi demonstrado que as manobras de aspirações profundas estão associadas a um aumento do tempo de permanência do paciente no hospital sendo que a causa proposta seria devido ao edema e a irritação da via aérea superior. De forma interessante foi identificado que a duração do alívio com estas manobras é curto exigindo que o procedimento fosse repetido com frequência não superior a 4h uma prática que se não cumprida levaria igualmente a extensão do período de internação dos pacientes.

De forma geral a posição do *guideline* do Queens vai de encontro a recomendação da utilização de uma aspiração não invasiva com frequência regular menor do que 4 horas.

Saindo agora dos textos consensuais e *guidelines* e passando a literatura em geral identificam-se vários estudos que abordam esse tipo de tratamento. Abul-Ainine estudando esta forma terapêutica, embora um estudo referente a um número limitado de crianças (52) mostrou que um tratamento suporte como este, que objetiva à redução da obstrução nasal poderia ter um papel no manejo de pacientes com bronquiolite viral aguda reforça a necessidade de tratamento dessa condição embora sua citação seja colocada no condicional. De outra parte, na análise metodológica do estudo, nenhum relato específico é mencionado de como o procedimento de irrigação nasal era realizado.

Para Mittal e seus colaboradores, a sucção de secreções para fora a das narinas no sentido de melhorar a permeabilidade dessa via de condução é considerada como uma alternativa que deve ser usada (53).

Pedro Piedra e Ann Stark em seu trabalho sobre bronquiolite mencionam no segmento dedicado ao tratamento de suporte (28) que: “a maioria das crianças necessitam aspiração nasal” como forma de alívio adicional ao processo obstrutivo já existente e que se não tratado poderia complicar negativamente o quadro clínico existente, e que para aquelas crianças que necessitam de hospitalização a utilização de gotas de solução salina e a posterior sucção nasal é recomendada como forma de manter

o paciente alimentando-se normalmente. Aqui, a importância com relação a morbidade fica evidente embora ainda de uma forma não explícita, mas indiretamente a ela através da necessidade de admissão hospitalar a gravidade do processo. Ao final os autores referem que em sua pesquisa não teriam encontrado suporte para sucções nasais frequentes profundas.

Mais recentemente (2019) o Grupo de investigadores do RECEU (54) realizaram uma revisão sistemática da literatura olhando para as recomendações para o diagnóstico e o tratamento da bronquiolite constantes nos *guidelines* publicados sobre o assunto para a prática clínica entre Janeiro de 1990 e Março de 2017 encontrando 32 documentos sobre o assunto. A revisão avaliou as informações e as recomendações sobre todos aqueles elementos utilizados no tratamento de pacientes com bronquiolite. Dentre todas as informações analisadas desde as indicações de fisioterapia, utilização de broncodilatadores e corticoides entre outros procedimentos terapêuticos discutidos, no tocante ao tratamento da VAS sob a denominação *airway clearance* foi identificado que nem todos eles incluíam recomendações sobre este item em suas recomendações. Dentre os 32 documentos analisados encontraram 22 *guidelines* que incluíram a discussão sobre aspiração das secreções da nasofaringe recomendando seu uso sob a forma “quando necessário”.

A partir da análise de todos esses documentos até aqui apresentados e agora reforçados por esta excelente e extensiva revisão feita em nome do RESCEU, que não existe unanimidade no meio científico e nem mesmo um grande número de recomendações com relação a indicação do procedimento de lavagem nasal com solução salina como também a forma e a frequência de sua realização. Os documentos do Queensland e o trabalho de Mussman traçam uma diretiva consensual no sentido de que o melhor dentre eles seria a aspiração superficial com uma frequência não superior a 4h. Não foi avaliado em nenhum deles o desconforto proporcionado e o consumo de tempo necessários para sua execução.

Tratamento farmacológico da congestão nasal em outras faixas etárias

Grande parte do conhecimento sobre o tratamento da congestão nasal em outras faixas etárias vem de seu tratamento em pacientes com a doença gripal e rinite alérgica.

Os descongestionantes tópicos demonstraram uma comprovada ação sobre a congestão nasal em pacientes com estado gripal e também em pacientes com rinite alérgica.

Na Rinite Alérgica a nova geração de anti-histamínicos representa a primeira linha de medicamentos. São drogas efetivas para o tratamento desta entidades, mas sua ação é restrita aqueles sintomas relacionados a ação da histamina como prurido, rinorréia e espirros mas não tão ativos para a congestão nasal causada por outros mediadores (55, 56).

Como o efeito desses anti-histamínicos é somente parcial e os descongestionantes embora efetivos apresentam grande limitações de seu uso em virtude de seus para-efeitos sobre vários sistemas, os corticosteroides são as drogas preferidas, principalmente em casos de obstrução persistente. (57, 58).

Utilização de descongestionantes tópicos nasais

O grupo de fármacos que, definitivamente possuem uma ação de alívio do processo obstrutivo congestivo denominados de descongestionantes incluem a Fenilefrina, Pseudoefedrina a Oximetazolina e a Xylometazolina e exercem sua ação através de um efeito alfa-adrenérgico promovendo vasoconstrição (59, 60).

Os para-efeitos comuns a este grupo de medicamentos incluem uma série de eventos como irritação local e rinite medicamentosa (congestão rebote) quando se seu uso prolongado (61) que é uma das razões da limitação de seu uso por longos períodos isto é mais de cinco dias.

Um outro grupo de efeitos adversos ocorrem sobre o sistema cardiovascular com a indução de arritmias, aumento da pressão arterial, palpitações e também feitos sistêmicos como perda de apetite, insônia, hipotermia e irritabilidade.(62) Devido a esta gama de efeitos adversos potenciais de monta, tornam a sua utilização desses medicamentos na criança muito problemática principalmente em faixas etárias menores como nos lactentes.

Todos os compostos avaliados nesta revisão da Cochrane 2006 são vasoconstritores atuando sobre a vasculatura arteriolar promovendo vasoconstrição. Outros fatores, no entanto estão presentes na congestão nasal entre eles o edema de mucosa e exsudação e secreção de fluidos para o lúmen da via aérea (63) que não respondem ao descongestão o que explica a eficácia limitada dos vasoconstritores em

adultos com corrimento nasal. As diferenças anatômicas e a tolerância aos medicamentos entre adultos e crianças são elementos a serem considerados e sugerem que a eficácia e a segurança não podem ser extrapoladas entre estas duas populações.

Em crianças há relatos de efeitos adversos mesmo após a utilização de uma dose única dos descongestionantes nasais (64-66) e, portanto, seu uso não é recomendado nesta faixa etária.

Utilização de corticóides tópicos nasais

Os corticoides intranasais (CIN) constituem a classe de drogas mais efetivas para o controle dos quatro sintomas típicos de rinite alérgica (coriza, espirros, prurido e obstrução), podendo ser utilizados no tratamento de algumas apresentações de rinites não alérgicas (rinite eosinofílica não alérgica e vasomotora). Para o controle da congestão nasal o CIN torna-se a primeira linha de tratamento sendo mais efetivo que qualquer outro fármaco, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes tratados. A vantagem da aplicação tópica com a veiculação da droga em microgramas é a menor probabilidade de ocorrência de efeitos colaterais sistêmicos. Apesar disso, mesmo em pequena escala, todos os corticosteroides de uso tópico são absorvidos e podem exibir efeitos sistêmicos, na dependência da dose e da formulação empregadas (67).

Os estudos apresentados pelo update sobre rinites do IV Consenso Brasileiro sobre Rinites em 2018 (68), referendam todos aqueles determinantes do efeito terapêutico e dos efeitos adversos dos CIN e passamos a relacionar.

O efeito terapêutico dos CIN está na dependência de vários fatores iniciando pelo tipo da substância ativa, da forma com que ela será utilizada isto é, se sob a forma de spray ou aerossol o que determinará sua deposição na cavidade nasal, de sua afinidade pelo receptor de glicocorticoide, da relação concentração-tempo no local da atuação além da sua lipofilia. Todos esses são fatores importantes para a determinação do seu efeito terapêutico e paralelamente também ao seu potencial de atingir a circulação sistêmica (disponibilidade sistêmica) importante para eliciação de seus efeitos adversos. O corticoide ideal, hipotetizam eles, seria aquele com alta lipofilia, baixa disponibilidade sistêmica e elevado clearance (69-71).

A disponibilidade sistêmica está intimamente ligada capacidade de ligação dos CI às proteínas plasmáticas sendo um dos determinantes de maior importância para que

ocorram efeitos adversos. Quanto maior a intensidade dessa ligação menor a probabilidade de droga livre e menor a possibilidade de efeitos. A nova geração de CN exibe alta afinidade de ligação às proteínas plasmáticas: FF, FM e CIC ligam-se em 99%; FP em 90%, BUD em 88% e DPB em 87%, o que afeta sua biodisponibilidade sistêmica (71, 72).

Considerando que a congestão nasal identificada nos pacientes com Bronquiolite viral aguda é também um sintoma marcante em pacientes com Rinite Alérgica (RA) onde é parte importante da constelação de sintomas que acompanham esta entidade clínica. Nesta entidade a utilização de corticoides tópicos nasais tem seu papel bem estabelecido formando a linha de frente para o tratamento desta condição sendo amplamente utilizados e com excelentes resultados e perfil de segurança com mínimo de efeitos, mesmo em utilizações a longo prazo (73).

Na RA os CN melhoram a congestão nasal e os sintomas oculares associados. Seu uso leva a melhoria na qualidade de vida, na qualidade de sono e na concentração diurna. O tratamento com CN reduz também o risco de complicações como rinosinusite, a otite secretora e asma (57, 68, 74).

O início da ação dos CN no tratamento da RA se dá sete a doze horas após sua administração, mas o efeito terapêutico final pode demorar até quatorze dias para ser atingido (69). Embora todos corticoides tenham ação anti-inflamatória, diferem em suas características farmacodinâmicas e farmacocinéticas o que lhes garante perfis diferentes de segurança (69).

O perfil de segurança depende de suas características farmacodinâmicas e farmacocinéticas,(75) sendo os que os principais efeitos colaterais relacionados ao uso de corticosteroides tópicos nasais são dependentes da dose utilizada e da técnica de utilização. Há indícios de que preparações contendo propilenoglicol e cloreto de benzalcônio (conservantes) podem resultar em irritação local na mucosa local e disfunção ciliar, respectivamente. Com relação aos efeitos adversos sistêmicos, vão ocorrer de acordo com a dose utilizada e dependendo da farmacocinética do produto, como exposto anteriormente.

A prescrição de dexametasona para uso nasal deve ser evitada pois este corticosteroide tem baixíssima afinidade de ligação ao receptor e sua atuação vai ocorrer pela porção deglutida, ou seja, ação sistêmica, com grande possibilidade de efeitos adversos (67).

Dentre os principais efeitos adversos relacionados ao uso de CN estão os seus efeitos locais (irritação local, sangramento, perfuração septal), que podem ser observados com qualquer dos produtos usados e são dependentes da dose usada e da técnica de aplicação. Em relação aos efeitos adversos sistêmicos (interferência sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, efeitos oculares, efeitos sobre o crescimento, reabsorção óssea e efeitos cutâneos), podem ocorrer segundo a idade do paciente, a dose usada e a farmacocinética do produto (72).

Embora sejam apontados como seguros, mesmo em pequena escala, todos os CN são absorvidos sistemicamente em alguma porção e podem exibir efeitos adversos. Os efeitos dos CN em crianças e em gestantes são semelhantes aos observados em pacientes adultos. Entretanto, o uso dos CN em gestantes exige maior ponderação, uma vez que há sempre a preocupação com a embriogênese. A BUD é o único CN que entra na categoria B para uso na gravidez, com a ressalva da prescrição na menor dose e tempo possíveis (76).

No Brasil, as formulações de CN disponíveis são: dipropionato de beclometasona (DPB), budesonida (BUD), propionato de fluticasona (FP), fumarato de mometasona (MF), fluorato de fluticasona (FF) e ciclesonida (CIC). Os CN liberados para uso nas crianças acima de dois anos de idade são a MF e a FP. Acima de quatro anos a BUD e FP e acima de dos seis anos a BDP e a CIC.

Mecanismos de ação dos corticosteróides inalados

A utilização de CI representam na atualidade a melhor alternativa medicamentosa para a melhora e manutenção de controle da asma sendo usados primariamente para supressão da inflamação da via aérea desempenhando um papel central no tratamento desta entidade. Por sua atuação ser através de uma ação direta no sítio de ação (via aérea) tem um elevado índice terapêutico com pobre absorção e, portanto, com minimização de para-efeitos. (77)

Constituem também a classe de drogas mais efetivas para o controle dos sintomas típicos de rinite alérgica (coriza, espirros, prurido e obstrução). Para o controle da congestão nasal o CI tópico nasal torna-se a primeira linha de tratamento sendo mais efetivo que qualquer outro fármaco, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes tratados. A ação sobre esse processo inflamatório se faz através de vários mecanismos distintos de ação que são complexos e não totalmente compreendidos. É

sabido que os corticoides demonstram possuir fundamentalmente dois efeitos vasculares diferentes na via aérea conforme sua ação genômica ou não não-genômica.

Ação genômica

A ação genômica está envolvida na maioria das indicações dessa classe de medicamentos para pacientes com asma inclusive na utilização para aqueles em crise asmática (78, 79).

Ela é desenvolvida através da transcrição de genes pro-inflamatórios e tipicamente requer algumas horas para se manifestar fisiologicamente. Ela parece estar envolvida na maioria se não na totalidade dos elementos vasculares do processo inflamatório. Para que ocorra, após a molécula de corticoide entrar na célula e promover a modificação da transcrição de genes proinflamatórios o que tipicamente requererá tempo para se manifestar fisiologicamente podendo decorrer várias horas ou mesmo dias antes de que uma quantidade significativa de novas proteínas possam ser produzidas e elicitar uma resposta clínica quando de sua utilização sistêmica (78). Esta ação parece estar envolvida na maioria se não na totalidade dos elementos vasculares do processo inflamatório (80).

Dados muito bem referendados (79-84) constantes no trabalho de Adam Wanner e seus colaboradores (81) nessa publicação do Proceedings of American Thoracic Society referindo-se a dados obtidos de pesquisa com animais que revelam que vários eventos do processo inflamatório são regulados ou influenciados pela ação genômica dos corticóides e que incluem: reversão da hipervascularização da parede da via aérea, redução na hiperpermeabilidade da vasculatura, diminuição do influxo e ativação de células inflamatórias especialmente eosinófilos para dentro dos tecidos da via aérea (80, 82-84) esse último de grande importância no processo inflamatório da asma. A ação clássica dos corticoides é desenvolvida através deste tipo de ação genômica.

Como o próprio nome sugere, na ação genômica o mecanismo envolvido está relacionado ao genoma celular e daí ser esse efeito anti-inflamatório referido como efeito genômico. A ação sobre o genoma se faz ativando ou reprimindo a ação de vários genes e que representa a forma clássica de ação dos corticoides. Dois mecanismos estão envolvidos nesta ação, o primeiro denominado *transrepression*, isto é, através da supressão da transcrição gênica de várias citocinas o segundo denominado *transactivation*, que se dá através da transcrição de citocinas inibitórias sendo responsável pela mediação de muitos dos efeitos dos corticosteroides. A

característica marcante desta ação genômica é o início tardio de início de sua ação (6-24h) tempo necessários para que várias etapas do processo sejam cumpridas (85).

Ação não-genômica

A ação não-genômica se refere a outra ação vascular identificada pertencente aos glicocorticóides e se refere a uma ação independente do gene, portanto denominada não-genômica. É uma ação aguda, rápida (minutos) que aumenta o tonus vascular e desse modo, revertendo a inflamação associada com a hiperperfusão tecidual. Diferente da ação genômica ela é caracterizada pelo seu rápido início de ação (segundos a minutos) e curto tempo de duração (60-90 minutos). Entretanto, similar ao efeito genômico, este efeito é também dose dependente (81).

Esta ação foi primeiramente identificada em pacientes asmáticos controlados e também naqueles em crise aguda. Foi observado que havia um aumento significativo do fluxo sanguíneo na mucosa da via aérea do grupo de asmáticos quando comparados aos controles sem asma (83, 86).

De forma interessante, com um pico máximo de ação de trinta minutos após a inalação de fluticasona (800ug) ou budesonida (400ug) esses fluxos foram reduzidos de forma significativa pela ação desses fármacos. Esta diminuição ocorreu tanto no grupo de asmáticos como nos indivíduos saudáveis, uma característica que os autores não conseguiram explicar tomando como base o efeito genômico que sabidamente necessita de pelo menos 4h para exercer seu início do efeito (77, 86).

Em 2004, uma publicação do Proceedings of American Thoracic Society, Wanner e seus colaboradores corroboraram a existência de um efeito biológico dos corticóides inalados mostrando serem independentes do efeito clássico do processo de transcrição do gene (81). Esses efeitos rápidos são iniciados através de interações específicas desses medicamentos como os receptores GRs da membrana da vasculatura ou do citoplasma (87). Esses estudos realizados em pacientes asmáticos mostraram que existe um significativo aumento do fluxo sanguíneo na mucosa da via aérea desses pacientes comparados com sujeitos sem asma e que os corticóides exercem sua ação através da redução do fluxo causando vasoconstrição aumentando a ação da norepinefrina durante as sinapses entre as terminações simpáticas e as células musculares nos vasos da mucosa (73, 88).

A ação não-genômica é predominantemente vasoconstrictora em sua natureza, e faz parte das ações descritas para este grupo de fármacos quando de sua utilização tópica em mucosas e membranas, mas que não é compartilhada quando de sua utilização por via sistêmica, oral ou intravenosa (89).

Estudos mostraram que esse efeito vascular não-genômico dos corticoides inalados na inflamação da via aérea se faz através de uma vasoconstrição aguda nos vasos da via aérea. Os mecanismos envolvidos na regulação do tônus da vasculatura da nossa via aérea fazem parte de um processo importante já que a vasodilatação é parte do processo inflamatório e a ação vasoconstrictora pode ser considerada como uma ação anti-inflamatória dos corticoides.

Até o momento experimentos tem demonstrado que os corticosteroides causam vasoconstrição aguda através da potencialização dos neurotransmissores noradrenérgicos na vasculatura da via aérea. Este efeito é transitório, tem um início rápido de ação e o transportador extraneuronal das monoaminas que são sensíveis aos efeitos dos corticoides e que são “expressos” pela vasculatura dos músculos lisos, desempenham um papel crítico provavelmente regulando as concentrações de norepinefrina nos sítios alfa-um adrenoreceptores dos vasos dos músculos lisos da via aérea. Esse efeito é associado a membrana plasmática e não envolve o receptor citosólico clássico. A transcrição gênica e a síntese de proteínas não são necessárias para este efeito não-genômico.

Ao contrário da ação genômica, essa ação é caracterizada por seu rápido tempo de início de ação (segundos a minutos) e seu período curto de duração (60-90 minutos). Entretanto, assim como a ação genômica, esse efeito é dose dependente (90).

Evidências sugerem também a possibilidade do envolvimento dos corticosteroides na modulação do sistema simpático, diminuindo o fluxo sanguíneo da via aérea através da modulação desse sistema. É sabido igualmente que os glucocorticoides interferem na absorção da epinefrina pelas células dos músculos lisos das artérias brônquicas através da inibição do transporte extraneuronal das monoaminas como demonstrado por Horvath e seus colaboradores (91, 92).

Este é um efeito tópico e localizado sendo uma característica dos corticoides inalados não sendo uma ação sistêmica desses fármacos quando utilizados em doses terapêuticas usuais (86) como já referido anteriormente. Com relação a comparação de eficácia vasoconstrictora dos corticoides inalados Beclometasona dipropionato (BDP),

fluticasona propionato (FP) é budesonida (BUD) é de 1,0; 1,19 e 2,7, respectivamente em pacientes asmáticos e 1; 1,9 e 2,7 respectivamente em sujeitos normais. (93)

Em adição, o efeito vasoconstritor dos alfa-um agonistas adrenérgicos é potencializado na via aérea de pacientes asmáticos (94, 95) sendo assim, mais alfa agonista estará disponível nas fendas sinápticas para agirem nos receptores alfa -1 e serem re-utilizadas pelos neurônios.

Esta hipótese ganha suporte com a utilização de antagonistas seletivos dos receptor alfa-1 inibindo esta ação como demonstrado por Warnner e seus colaboradores trabalhando com fluticasona na via aérea de pacientes com asma (81).

Só mais recentemente esse tipo de ação dos corticosteróides vem sendo reconhecida com crescente entendimento de seus mecanismos nos últimos anos que como vimos, e o próprio nome diz, atua através de mecanismos não ligados ao gene, mas sim devido a uma ação local sobre o epitélio brônquico.(90)

Entre esses vários mecanismos, dois tem maior importância de participação: um deles se refere a ligação dos corticoides a receptores não clássicos de membrana e o segundo através da potencialização da ação alfa adrenérgica nos vasos da musculatura lisa dos brônquios. Essa ação parece estar envolvida na maioria, se não na totalidade dos elementos vasculares do processo inflamatório, entre eles, o aumento do fluxo sanguíneo e subsequente congestão, edema e infiltração dos tecidos extra-vasculares com células provenientes da circulação.

Evidências sugerem também a possibilidade do envolvimento dos corticosteroides na modulação do sistema simpático, diminuindo o fluxo sanguíneo da via aérea através da modulação desse sistema. É sabido igualmente que os glucocorticoides interferem na absorção da epinefrina pelas células dos músculos lisos das artérias brônquicas através da inibição do transporte extraneuronal das monoaminas como demonstrado por Horvath e seus colaboradores. (91, 92, 96).

Busca de uma alternativa para o tratamento tópico da congestão nasal em pacientes com bronquite.

Tendo em mente esta ação dos CI vistos na rinite alérgica (RA) (73) e escrutinando as características de seus mecanismos de ação quando de sua utilização sob a forma inalada (pag. 38), pensamos poder utilizá-los também nos pacientes com

bronquiolite viral aguda que se apresentassem com congestão nasal. Diferentemente do tratamento da, para a congestão nasal em pacientes com Bronquiolite, pensamos em poder contar com a sua forma ação não-genômica que como vimos é local através do mecanismo vasoconstritor visto anteriormente descrito.

Racional para Utilização de Corticoides Tópicos Nasais na Bronquiolite

Um grande número de casos de bronquiolite são vistos anualmente no Hospital da Criança Conceição de Porto Alegre tanto no atendimento emergencial como no hospitalar. Uma parte desses pacientes tem congestão nasal acompanhando quadro da via aérea inferior muitas vezes com intensidade tal que exige uma frequência muito grande de utilização de solução salina e aspirações nasais que mesmo sendo efetivas provocam visível desconforto para o pequeno paciente e seus familiares com agitação e invariavelmente provocando choro intenso durante o procedimento.

Se levarmos em consideração os aspectos fisiológicos e de padrão respiratórios próprios do lactente vistos em - fisiologia da respiração no primeiro ano de vida da criança - não é difícil para alguém pensar que, em pacientes com bronquiolite viral aguda com volumes pulmonares já comprometidos devido a obstrução da via aéreas de pequeno calibre, característica desta patologia, que o comprometimento da via superior com congestão bloqueando-a e o fato de ser ela utilizada de forma preferencial por esses pacientes, que isto não signifique um acréscimo de severidade ao desconforto respiratório já existente. O resultado final é um maior sofrimento adicionado ao pequeno paciente podendo ser tanto maior esse acréscimo quanto maior a intensidade de seus componentes interferindo negativamente com incremento na gravidade doença.

Vivenciar esse problema no dia a dia do atendimento emergencial e hospitalar desses pacientes, e principalmente aqueles com congestão nasal em acréscimo ao seu quadro obstrutivo inferior foi o que nos propulsionou a buscar um tratamento alternativo medicamentoso que pudesse ser tão ou mais efetivo que a tradicional lavagem nasal e aspiração com segurança semelhante a solução fisiológica mas sem os incômodos físicos causados pelo procedimento para sua execução. Essa alternativa para nós reside por tudo que foi visto até aqui na ação não-genômica dos corticoides tópicos nasais.

Para justificar da utilização do corticoide nasal fora de sua indicação formal (RA) e fora da indicação de bula e nesta situação clínica isto é, pacientes com bronquiolite viral aguda que se apresentem com congestão nasal, e tendo como base os conhecimentos até aqui delineados, constituímos cinco elementos conceituais por nós considerados como capitais para essa justificativa:

Pimeiro: Que existe um desconforto físico e emocional provocado pelo único tratamento atualmente aceito para o tratamento da congestão nasal em pacientes com bronquiolite, a lavagem nasal e posterior aspiração.

Segundo: Na inexistência nas últimas décadas de uma alternativa terapêutica para o tratamento da congestão nasal em pacientes com bronquiolite além da utilização de solução salina e posterior aspiração nasal.

Terceiro: Que os sintomas de congestão nasal encontrados em pacientes com Bronquiolite viral aguda (BVA) são os mesmos da Rinite Alérgica (RA) e que nesta entidade os corticoides tópicos nasais tem eficácia e segurança comprovados sendo extensamente utilizados na criança a partir de dois anos de idade e nos adultos há várias décadas sendo considerados como linha mestra para o seu tratamento.

Quarto: Que a comprovada ação vasomotora constrictiva dos corticóides inalados (ação não-genômica) tem todo o potencial para ser útil no tratamento da congestão nasal com igual segurança e sem os danos do procedimento de lavagem e aspirações nasais e sem necessitar ser usado com a frequência

Quinto: Que o comprometimento da via aérea superior na bronquiolite adiciona sofrimento respiratório aquele já existente, contribuindo para a morbidade da doença com a piora clínica do pequeno paciente.

Racional para Escolha da Droga Teste - Budesonida Inalada (Pulmicort suspensão para nebulização)

O efeito não-genômico, refere-se como vimos anteriormente, a um efeito tópico, local, sendo uma característica dos corticóides inalados e não do seu efeito sistêmico em doses terapêuticas usuais (86) reforçando o potencial de contribuição dessa forma de ação sobre o processo obstrutivo nasal com segurança adicional em função de ser um efeito local.

A partir da base conceitual por nós elaborada, vimos há mais de dois anos utilizando de forma “*off Label*” o corticoide inalado budesonida suspensão para inalação (Pulmicort 0.25mgL). Sua utilização nesta condição clínica se faz sob a forma de gotas instiladas topicamente nas narinas de pacientes com bronquiolite viral aguda que aprestavam congestão nasal. A faixa etária por nós escolhida para utilização são pacientes com seis meses ou mais de idade e o tempo de uso aleatoriamente escolhido de um dia para lactentes até seis meses idade e no máximo dois dias desta idade até um ano de vida.

Os resultados obtidos com a utilização deste fármaco topicamente nas narinas como opção terapêutica ao longo de todo este período (mais de 2 anos), têm sido muito bons proporcionando alívio imediato (em questão de minutos) dos sintomas da congestão nasal modificando o quadro de tosse e frequentemente acompanhada de uma melhora clínica do pequeno paciente com reativação da capacidade de se alimentar e dormir. A melhora foi observada mesmo em pacientes já em uso de solução salina e posterior aspiração, de salbutamol via inalatória e, muitas vezes, até mesmo com a utilização de corticoide oral ou mesmo sistêmico. Em alguns casos observou-se também uma decisiva ação na melhora da Saturação de Oxigênio ressaltando a efetividade terapêutica e a importância do comprometimento da via nasal nesta faixa etária e nesta situação clínica. Foi importante observar que durante o tempo que vimos utilizando esta medicação de forma - fora da indicação de bula - nenhum efeito adverso pode ser identificado nos pacientes que dele fizeram uso. A observação na melhora clínica desses pacientes em um espaço tão curto de tempo levou-nos que se devesse ao efeito não-genômico dessa classe de medicamentos e nos propulsionou a busca, agora, de uma confirmação desses, porém com uma roupagem científica para esses achados.

A efetividade da budesonida utilizada sob a forma de suspensão para nebulização bem como a pobreza de efeitos adversos foi identificada em vários estudos em crianças pequenas (97-99).

Diferentemente dos outros glicocorticosticoides inalados a suspensão líquida da budesonida pode ser administrada por nebulização em concentrações terapêuticas devido a sua melhor solubilidade líquida (100).

A escolha da budesonida na formulação Pulmicort suspensão para inalação foi feita tendo como base três razões sendo uma de ordem econômica e duas de ordem técnica. A razão econômica se deveu ao fato desta formulação fazer parte dos medicamentos de uso normal no hospital da Criança para o tratamento da asma e laringites. As razões de ordem técnica são representadas primeiro, pela facilidade que a formulação oferece permitindo possa ser aplicada sob a forma de gotas nas narinas ao invés dos tradicionais jatos da formulação clássica (Budecort) facilitando a comparação com a solução salina também utilizada em forma de gotas nasais. A segunda das razões técnicas diz respeito à comparação direta das apresentações da suspensão para inalação com a apresentação de uso nasal tradicional spray (Budecort Aqua 32 spray nasal) (Tabela 1). Comparando as duas formulações o original e o Pulmicort suspensão para inalação as duas mostraram-se muito semelhantes no tocante à composição farmacológica como se pode ver na tabela comparativa abaixo (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação direta das apresentações da suspensão para inalação com a apresentação de uso nasal tradicional spray.

Itens	Pulmicort Susp. Inal. 0,25%	Budecort Aqua 32 spray nasal
Edetato de sódio	X	X
Coreto sódio	-	X
Polissorbato 80	X	X
Ácido cítrico	X	-
Citrato de sódio	X	-
Água purificada	-	X
Celulose micronizada	-	X
Carmelose sódica	-	X
Água estéril	X	-
Glicose anídrica	-	X
Total	5	7

Como pode-se observar, a solução de inalação não possui sua formulação cinco itens presentes na formulação tópica nasal a saber: ausência cloreto de sódio, ausência da celulose micronizada, ausência da carmelose sódica e glicose anídrica. A Carmelose Sódica (substância ativa) é indicada para o tratamento da melhora da irritação, ardor e secura dos olhos, que podem ser causadas pela exposição ao vento, sol, calor, ar seco, e também como protetor contra irritações oculares. O princípio ativo, a Carmelose Sódica (substância ativa) (carboximetilcelulose sódica ou CMC), combina-se com as próprias lágrimas do paciente para proporcionar melhora imediata da irritação, ardor e secura ocular, que podem ser causados por exposição ao vento, sol, calor, ar seco e proporciona maior conforto durante o uso de lentes de contato. O modo de ação do CMC como lubrificante é completamente mecânico para cobrir e proteger a superfície ocular. Não há atividade farmacológica. (informações de bula). Por mais de trinta anos, a Celulose micronizada MCC tem sido amplamente utilizada como um aditivo para fármacos, alimentos, cosméticos, uso industrial em geral, etc.

Na comparação relativamente ao pareamento em miligramas referentes ao fármaco ativo presente nas duas apresentações temos:

- 2 gotas do Pulmicort Susp Inalação 0,25% = 0,025 mg budesonida
- 1 Jatos do Budecort Aqua 32 = 0,03 mg de budesonida
- 2 gotas Pulmicort ~ 1 jato Budecort Aqua 32
- Dose da Solução Inalação usada o estudo: 2 gotas por narina do Pulmicort 0,25 mg/2mL = 0,025 mg

Segurança da Budesonida inalada

O perfil de segurança do corticoide Budesonida quando usada de forma inalada é confirmando com vários estudos realizados onde foi incluído este quesito. James Baker e seus colaboradores puderam demonstrar a segurança da budesonida suspensão para inalação e um estudo de 12 semanas o primeiro a ter um tempo tão prolongado, ser controlado por placebo e onde o quesito segurança foi incluído. Os achados de Baker foram extensivos a três doses por ele utilizadas em seu trabalho: 0,25mg; 0,5 mg e 1,0 mg (101). A forma inalada foi eficaz e segura também em pré-escolares com asma persistente em uso diário por longos períodos (102).

Os estudos mais emblemáticos, no entanto, são aqueles que demonstram sua segurança em gestantes avaliando o risco para o feto quando de sua utilização sob a

forma inalada. Nesse sentido, na década de 90 Kallén e seus colaboradores conduziram um estudo retrospectivo avaliando mais de duas mil crianças cujas mães utilizaram budesonida inalada como parte de continuidade de seu tratamento para asma durante os primeiros meses da gravidez. O estudo não foi capaz de demonstrar um aumento da taxa de malformações sobre o feto comparado com todos os nascimentos durante o período de estudo (103).

Em 2005, Paul A e Gluck and J C Gluck realizaram uma extensa revisão sobre o assunto até aquele ano, encontraram cinco estudos pesquisados na literatura indexada na Medline ou de dados constantes do *Developmental and Reproductive Toxicology database (DART) de 1966-2005* e que preencheram os critérios de terem incluídos em seus textos a busca de alterações sobre o feto. A análise final não foi capaz de identificar para-efeitos tanto de ordem clínica como efeitos adversos significativos sobre desfechos sobre o feto em mais de 6.600 recém-nascidos cujas mães fora expostas a budesonida oral ou intranasal (104).

A budesonida é categorizada pelo *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* como grau B (Aquele sem evidências de risco em humanos) para utilização em grávidas (105). Todos os demais corticoides inalados ou intranasais foram por ele categorizados como grau C de segurança (aquele onde o risco não pode ser afastado).

De outra parte, a maioria das medicações disponíveis para o tratamento da asma quando necessárias são seguras para serem utilizadas durante a gestação. O uso de B-agonistas ou corticóides inalados são considerados seguros não havendo relatos de um aumento do risco de complicações gestacionais (106-108).

A Budesonida inalada é também aprovada pelo mesmo FDA para utilização a partir dos 6 meses de vida em pacientes com sibilância recorrente. Nesta situação os para-efeitos da droga ativa identificados foram comparados aos do placebo (109). A forma inalada foi eficaz e segura também em pré-escolares com asma persistente tratados por longos períodos (102). Em um estudo que contou com 1.680 participantes menores de 18 anos no qual doses de budesonida de até 2mg por dia foram comparadas a esquemas tradicionais de tratamento, não foram observadas diferenças na frequência de infecções do trato respiratório, candidíase oral, para-efeitos oculares como catarata ou supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal mostrando o perfil de segurança desta droga (110). A absorção da budesonida intranasal é pequena e a droga após ser absorvida é inativada em sua primeira passagem pelo fígado (111).

3 Justificativa

Crianças estão severamente doentes devido ao comprometimento de seu trato respiratório inferior pela bronquiolite e não apresentaram melhora ou apenas discreta melhora com a utilização de medicação de rotina e que ao exame físico apresentam concomitantemente obstrução da via aérea superior de moderada a severa.

Crianças abaixo da idade de seis meses de vida são conhecidas como respiradores nasais obrigados, sendo que a via aérea superior contribui com 2/3 da resistência total ao fluxo de ar da mesma. Assumimos que devido a estes fatos, quando a via de passagem nasal está obstruída, o pequeno paciente deve ter grande dificuldade de respirar adequadamente através da boca, o que certamente adiciona maior dificuldade em uma situação em que já está comprometida sua via aérea inferior. Assim, qualquer tentativa de aliviar esta obstrução de sua via aérea superior, nos leva a pensar a ser de importância muito grande na diminuição do sofrimento respiratório nesta situação clínica.

O uso de drogas com potencial para alívio da obstrução nasal, os assim chamados descongestionantes, tem uma ação simpaticomimética em sua base farmacológica e não são permitidos serem utilizados neste grupo etário e principalmente abaixo dos seis meses de idade devido ao seu potencial em provocar alterações do sistema cardiovascular.

A utilização de corticóide tópico forma a linha de frente no tratamento farmacológico da rinite alérgica promovendo alívio da maioria dos sintomas observados em crianças maiores e adultos, com uma frequência muito baixa de para-efeitos quando apropriadamente utilizados. Muito poucos estudos existem sobre a frequência e magnitude desses para-efeitos na faixa abaixo de seis meses de idade, sendo a maioria relatados principalmente ao tempo de uso desses medicamentos sendo a maioria descritos quando pacientes os utilizam por semanas, meses ou mesmo anos a fio, não se identificando nenhum estudo na literatura quando de sua utilização por um período tão curto como 1 dia.

Corticosteroides tem dois tipos de ação: uma ação genômica (a ação usual) e a não-genômica (vasoconstrição epitelial que é vista em uma tempo extremamente rápido como segundos a 1-2 minutos). Esta última forma de atuação dos corticoides é aquela

que buscamos e que, tanto quanto sabemos, é isenta de para-efeitos sobre o sistema cardiovascular que é o grande receio com a utilização dos simpaticomiméticos.

Tanto quanto sabemos, não existem para-efeitos descritos na literatura relacionados ao uso de budesonida tópica nasal por um período de tempo tão curto. A budesonida solução de inalação é utilizada de forma segura em lactentes sibilantes a partir de 6 meses de idade e por longos períodos. É também considerada medicamento grau B de evidência de segurança para utilização durante a gravidez.

4 Objetivos

4.1 Objetivo geral

Verificar a ação da budesonida tópica nasal no alívio da congestão nasal através da variação da frequência respiratória comparado com pacientes sob uso de solução salina normal e tratamento de manutenção.

4.2 Objetivos específicos

Investigar o impacto da utilização da budesonida tópica nasal na frequência cardíaca e saturação periférica de oxigênio (transcutânea) do paciente comparada aos grupos de solução salina de tratamento de manutenção,

5. Referências bibliográficas

5.1 Referências da Introdução

1. Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA, Jr. Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. *Pediatrics*. 2006;118(6):2418-23.
2. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999;282(15):1440-6.
3. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360(6):588-98.
4. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1774-93.
5. Lakhanpaul M, MacFaul R, Werneke U, Armon K, Hemingway P, Stephenson T. An evidence-based guideline for children presenting with acute breathing difficulty. *Emerg Med J*. 2009;26(12):850-3.
6. Polgar G, Kong GP. The nasal resistance of newborn infants. *J Pediatr*. 1965;67(4):557-67.
7. Moss ML. The veloepiglottic sphincter and obligate. Nose breathing in the neonate. *J Pediatr*. 1965;67(2):330-1.
8. Swift PG, Emery JL. Clinical observations on response to nasal occlusion in infancy. *Arch Dis Child*. 1973;48(12):947-51.
9. Nathan CO, Seid AB. Neonatal rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1997;39(1):59-65.
10. Miller MJ, Martin RJ, Carlo WA, Fouke JM, Strohl KP, Fanaroff AA. Oral breathing in newborn infants. *J Pediatr*. 1985;107(3):465-9.
11. Ferris BG, Jr., Mead J, Opie LH. Partitioning of Respiratory Flow Resistance in Man. *J Appl Physiol*. 1964;19:653-8.

12. Olnes SQ, Schwartz RH, Bahadori RS. Consultation with the specialist: Diagnosis and management of the newborn and young infant who have nasal obstruction. *Pediatr Rev.* 2000;21(12):416-20.
13. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2003;349(1):27-35.
14. Numa AH, Williams GD, Dakin CJ. The effect of nebulized epinephrine on respiratory mechanics and gas exchange in bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(1):86-91.
15. Modaressi MR, Asadian A, Faghihinia J, Arashpour M, Mousavinasab F. Comparison of epinephrine to salbutamol in acute bronchiolitis. *Iran J Pediatr.* 2012;22(2):241-4.
16. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(7):CD006458.
17. Toaimah FH, Al-Ansari K. Life-threatening cardiac arrhythmia after a single dose of nebulized epinephrine in pediatric emergency department. *J Trop Pediatr.* 2011;57(6):497-9.
18. Abul-Ainine A, Luyt D. Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2002;86(4):276-9.
19. Mittal V, Darnell C, Walsh B, Mehta A, Badawy M, Morse R, et al. Inpatient bronchiolitis guideline implementation and resource utilization. *Pediatrics.* 2014;133(3):e730-7.
20. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1474-e1502. *Pediatrics.* 2015;136(4):782.
21. Casati M, Picca M, Marinello R, Quartarone G. Safety of use, efficacy and degree of parental satisfaction with the nasal aspirator Narhinel in the treatment of nasal congestion in babies. *Minerva Pediatr.* 2007;59(4):315-25.
22. Schreiber S, Ronfani L, Ghirardo S, Minen F, Taddio A, Jaber M, et al. Nasal irrigation with saline solution significantly improves oxygen saturation in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2016;105(3):292-6.

23. Ralston S, Roohi M. A randomized, controlled trial of nasal phenylephrine in infants hospitalized for bronchiolitis. *J Pediatr*. 2008;153(6):795-8.
24. Losel RM, Falkenstein E, Feuring M, Schultz A, Tillmann HC, Rossol-Haseroth K, et al. Nongenomic steroid action: controversies, questions, and answers. *Physiol Rev*. 2003;83(3):965-1016.
25. Losel R, Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4(1):46-56.
26. Horvath G, Lieb T, Conner GE, Salathe M, Wanner A. Steroid sensitivity of norepinephrine uptake by human bronchial arterial and rabbit aortic smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;25(4):500-6.
27. Horvath G, Sutto Z, Torbati A, Conner GE, Salathe M, Wanner A. Norepinephrine transport by the extraneuronal monoamine transporter in human bronchial arterial smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;285(4):L829-37.
28. Kumar SD, Brieva JL, Danta I, Wanner A. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(3 Pt 1):918-21.

5.2 Referências do Referencial Teórico

1. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1774-93.
2. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *Jama*. 1999;282(15):1440-6.
3. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360(6):588-98.
4. Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA, Jr. Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. *Pediatrics*. 2006;118(6):2418-23.
5. Acworth J, Babl F, Borland M, Ngo P, Krieser D, Schutz J, et al. Patterns of presentation to the Australian and New Zealand Paediatric Emergency Research Network. *Emerg Med Australas*. 2009;21(1):59-66.

6. Nagakumar P, Doull I. Current therapy for bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2012;97(9):827-30.
7. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O. Bronchiolitis: age and previous wheezing episodes are linked to viral etiology and atopic characteristics. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(4):311-7.
8. Midulla F, Pierangeli A, Cangiano G, Bonci E, Salvadei S, Scagnolari C, et al. Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up. *Eur Respir J*. 2012;39(2):396-402.
9. Brand HK, de Groot R, Galama JM, Brouwer ML, Teuwen K, Hermans PW, et al. Infection with multiple viruses is not associated with increased disease severity in children with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(4):393-400.
10. Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics*. 2010;125(2):342-9.
11. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(1):39-45; quiz
12. Wright M, Mullett CJ, Piedimonte G. Pharmacological management of acute bronchiolitis. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(5):895-903.
13. Fitzgerald DA. Viral bronchiolitis for the clinician. *J Paediatr Child Health*. 2011;47(4):160-6.
14. Service CsHQHaH. Bronchiolitis - Emergency management in children. Queensland Paediatric Emergency Guidelines.
15. Network SIG. Bronchiolitis in children: A national clinical guideline 2006.
16. Streiner DL. A checklist for evaluating the usefulness of rating scales. *Can J Psychiatry*. 1993;38(2):140-8.
17. Bekhof J, Reimink R, Brand PL. Systematic review: insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnoea in wheezing children. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(1):98-112.
18. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Nino G. Systematic review of instruments aimed at evaluating the severity of bronchiolitis. *Paediatr Respir Rev*. 2018;25:43-57.
19. Marlais M, Evans J, Abrahamson E. Clinical predictors of admission in infants with acute bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2011;96(7):648-52.

20. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2003;349(1):27-35.
21. Numa AH, Williams GD, Dakin CJ. The effect of nebulized epinephrine on respiratory mechanics and gas exchange in bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(1):86-91.
22. Modaressi MR, Asadian A, Faghihinia J, Arashpour M, Mousavinasab F. Comparison of epinephrine to salbutamol in acute bronchiolitis. *Iran J Pediatr.* 2012;22(2):241-4.
23. Levin DL, Garg A, Hall LJ, Slogic S, Jarvis JD, Leiter JC. A prospective randomized controlled blinded study of three bronchodilators in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis on mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(6):598-604.
24. National Collaborating Centre for Women's and Children's H. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Bronchiolitis: Diagnosis and Management of Bronchiolitis in Children. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright © 2015, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.; 2015.
25. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):Cd006458.
26. Toaimah FH, Al-Ansari K. Life-threatening cardiac arrhythmia after a single dose of nebulized epinephrine in pediatric emergency department. *J Trop Pediatr.* 57. England2011. p. 497-9.
27. Caballero MT, Polack FP, Stein RT. Viral bronchiolitis in young infants: new perspectives for management and treatment. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93 Suppl 1:75-83.
28. Piedra PA, AR. S. Bronchiolitis in infants and children: Treatment, outcome, and prevention UpToDate2015 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-in-infants-and-children-treatment-outcome-and-prevention?search=Piedra%20PA,%20Stark%20AR.%20Bronchiolitis%20in%20infants%20and%20children:%20Treatment>].

29. Polgar G, Kong GP. The nasal resistance of newborn infants. *J Pediatr.* 1965;67(4):557-67.
30. Moss M. The veloepiglottic sphincter and obligate nose breathing in the neonate. *J Pediatr.* 1965;67:330-1.
31. Swift PG, Emery JL. Clinical observations on response to nasal occlusion in infancy. *Arch Dis Child.* 1973;48(12):947-51.
32. Nathan CO, Seid AB. Neonatal rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1997;39(1):59-65.
33. Miller MJ, Martin RJ, Carlo WA, Fouke JM, Strohl KP, Fanaroff AA. Oral breathing in newborn infants. *J Pediatr.* 1985;107(3):465-9.
34. Dunagan DG. Intranasal disease and provocation. In: Kemp SL, editor. *Diagnostic testing of allergic disease.* New York, NY2000. p. 151-73.
35. Basner RC, Simon PM, Schwartzstein RM, Weinberger SE, Weiss JW. Breathing route influences upper airway muscle activity in awake normal adults. *J Appl Physiol* (1985). 1989;66(4):1766-71.
36. McNicholas WT, Coffey M, Boyle T. Effects of nasal airflow on breathing during sleep in normal humans. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(3):620-3.
37. Proctor DF. The upper airways. I. Nasal physiology and defense of the lungs. *Am Rev Respir Dis.* 1977;115(1):97-129.
38. Olnes SQ, Schwartz RH, Bahadori RS. Consultation with the specialist: Diagnosis and management of the newborn and young infant who have nasal obstruction. *Pediatr Rev.* 2000;21(12):416-20.
39. Ferris BG, Jr., Mead J, Opie LH. PARTITIONING OF RESPIRATORY FLOW RESISTANCE IN MAN. *J Appl Physiol.* 1964;19:653-8.
40. Mygind N. Mediators of nasal allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;70(3):149-59.
41. Schreiber S, Ronfani L, Ghirardo S, Minen F, Taddio A, Jaber M, et al. Nasal irrigation with saline solution significantly improves oxygen saturation in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2016;105(3):292-6.
42. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1474-502.
43. GINA. Global strategy for asthma management and prevention © 2014. Global Initiative for Asthma2014.

44. Lakhanpaul M, MacFaul R, Werneke U, Armon K, Hemingway P, Stephenson T. An evidence-based guideline for children presenting with acute breathing difficulty. *Emerg Med J.* 2009;26(12):850-3.
45. Øymar K, Skjerven HO, Mikalsen IB. Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2014;22:23.
46. Casati M, Picca M, Marinello R, Quartarone G. Safety of use, efficacy and degree of parental satisfaction with the nasal aspirator Narhinel in the treatment of nasal congestion in babies. *Minerva Pediatr.* 2007;59(4):315-25.
47. Bronchiolitis. WGotCPGoA. Quality plan for the Spanish national healthcare system of the Spanish Ministry for Health and Social Policy. Catalan Agency for Health Technology Assessment; 2010.
48. Tapiainen T, Aittoniemi J, Immonen J, Jylkkä H, Meinander T, Nuolivirta K, et al. Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children. *Acta Paediatr.* 2016;105(1):44-9.
49. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM. Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health.* 2014;19(9):485-98.
50. 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.
51. Mussman GM, Parker MW, Statile A, Sucharew H, Brady PW. Suctioning and length of stay in infants hospitalized with bronchiolitis. *JAMA Pediatr.* 2013;167(5):414-21.
52. Abul-Ainine A, Luyt D. Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2002;86(4):276-9.
53. Mittal V, Darnell C, Walsh B, Mehta A, Badawy M, Morse R, et al. Inpatient bronchiolitis guideline implementation and resource utilization. *Pediatrics.* 2014;133(3):e730-7.
54. Kirolos A, Manti S, Blacow R, Tse G, Wilson T, Lister M, et al. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *J Infect Dis.* 2019.
55. Turner P, Dear J, Scadding G, Foreman JC. Role of kinins in seasonal allergic rhinitis: icatibant, a bradykinin B2 receptor antagonist, abolishes the

- hyperresponsiveness and nasal eosinophilia induced by antigen. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):105-13.
56. Scadding G. Optimal management of nasal congestion caused by allergic rhinitis in children: safety and efficacy of medical treatments. *Paediatr Drugs.* 2008;10(3):151-62.
 57. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5 Suppl):S147-334.
 58. Roehr CC, Forster J. Are topical corticosteroids superior to systemic histamine antagonists in treatment of allergic seasonal rhinitis? *Arch Dis Child.* 2002;87(5):412-3.
 59. Ralston S, Roohi M. A randomized, controlled trial of nasal phenylephrine in infants hospitalized for bronchiolitis. *J Pediatr.* 2008;153(6):795-8.
 60. Naclerio RM. Allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 1991;325(12):860-9.
 61. Graf P. Rhinitis medicamentosa: aspects of pathophysiology and treatment. *Allergy.* 1997;52(40 Suppl):28-34.
 62. Deckx L, De Sutter AI, Guo L, Mir NA, van Driel ML. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):Cd009612.
 63. J W. Pathophysiology of the nose in rhinitis. In: Raeburn D, MA. G, editors. *Rhinitis: Immunopathology and Pharmacotherapy.* Basel: Birkhauser Verlag; 1997. p. 26-7.
 64. Claudet I, Fries F. [Danger of nasal vasoconstrictors in infants. Apropos of a case]. *Arch Pediatr.* 1997;4(6):538-41.
 65. Sankey RJ, Nunn AJ, Sills JA. Visual hallucinations in children receiving decongestants. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;288(6427):1369.
 66. Vitezić D, Rozmanić V, Franulović J, Ahel V, Matesić D. Naphazoline nasal drops intoxication in children. *Arh Hig Rada Toksikol.* 1994;45(1):25-9.
 67. Solé D, Sakano E, Cruz AA, Pastorino AC, Prado EA, Castro FM, et al. III Consenso Brasileiro sobre Rinites - 2012. *Braz J Otorhinolaringol.* 2012;75(6):1-51.
 68. Sakano E, Sarinho ESC, Cruz AA, Pastorino AC, Tamashiro E, Kuschnir F, et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis - an update on allergic rhinitis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 2018;84:3-14.

69. Karatzanis A, Chatzidakis A, Milioni A, Vlaminc S, Kawauchi H, Velegrakis S, et al. Contemporary Use of Corticosteroids in Rhinology. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(2):11.
70. Schafer T, Schnoor M, Wagenmann M, Klimek L, Bachert C. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology.* 2011;49(3):272-80.
71. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(1):1-12.
72. Nowicka A, Samoliński B. Is the use of intranasal glucocorticosteroids (inGCSs) in children safe? *Otolaryngol Pol.* 2015;69(1):1-10.
73. Rizzo MC, Solé D, Naspitz CK. Corticosteroids (inhaled and/or intranasal) in the treatment of respiratory allergy in children: safety vs. efficacy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2007;35(5):197-208.
74. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63 Suppl 86:8-160.
75. Ciprandi G, Canonica WG, Grosclaude M, Ostinelli J, Brazzola GG, Bousquet J. Effects of budesonide and fluticasone propionate in a placebo-controlled study on symptoms and quality of life in seasonal allergic rhinitis. *Allergy.* 2002;57(7):586-91.
76. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1282-9.e10.
77. Mendes ES, Pereira A, Danta I, Duncan RC, Wanner A. Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled glucocorticosteroids. *Eur Respir J.* 2003;21(6):989-93.
78. Karagiannidis C, Akdis M, Holopainen P, Woolley NJ, Hense G, Rückert B, et al. Glucocorticoids upregulate FOXP3 expression and regulatory T cells in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(6):1425-33.
79. Rodrigo GJ. [Inhaled corticosteroids in the treatment of asthma exacerbations: essential concepts]. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(10):533-40.

80. Chetta A, Zanini A, Foresi A, Del Donno M, Castagnaro A, D'Ippolito R, et al. Vascular component of airway remodeling in asthma is reduced by high dose of fluticasone. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):751-7.
81. Wanner A, Horvath G, Brieva JL, Kumar SD, Mendes ES. Nongenomic actions of glucocorticosteroids on the airway vasculature in asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(3):235-8.
82. Djukanović R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR, et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(3):669-74.
83. Brieva JL, Danta I, Wanner A. Effect of an inhaled glucocorticosteroid on airway mucosal blood flow in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):293-6.
84. Persson CG. The action of beta-receptors on microvascular endothelium or: is airways plasma exudation inhibited by beta-agonists? *Life Sci.* 1993;52(26):2111-21.
85. Gibson PG, Saltos N, Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):32-6.
86. Kumar SD, Brieva JL, Danta I, Wanner A. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(3 Pt 1):918-21.
87. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation. *Chest.* 2006;130(5):1301-11.
88. Tillmann HC, Stuck BA, Feuring M, Rossol-Haseroth K, Tran BM, Lösel R, et al. Delayed genomic and acute nongenomic action of glucocorticosteroids in seasonal allergic rhinitis. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(1):67-73.
89. Losel RM, Falkenstein E, Feuring M, Schultz A, Tillmann HC, Rossol-Haseroth K, et al. Nongenomic steroid action: controversies, questions, and answers. *Physiol Rev.* 2003;83(3):965-1016.
90. Lösel R, Wehling M. Nongenomic actions of steroid hormones. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4(1):46-56.
91. Horvath G, Lieb T, Conner GE, Salathe M, Wanner A. Steroid sensitivity of norepinephrine uptake by human bronchial arterial and rabbit aortic smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;25(4):500-6.

92. Horvath G, Sutto Z, Torbati A, Conner GE, Salathe M, Wanner A. Norepinephrine transport by the extraneuronal monoamine transporter in human bronchial arterial smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;285(4):L829-37.
93. Kamada AK, Szeffler SJ, Martin RJ, Boushey HA, Chinchilli VM, Drazen JM, et al. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. The Asthma Clinical Research Network. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(6 Pt 1):1739-48.
94. Brieva J, Wanner A. Adrenergic airway vascular smooth muscle responsiveness in healthy and asthmatic subjects. *J Appl Physiol* (1985). 2001;90(2):665-9.
95. Henderson WR, Shelhamer JH, Reingold DB, Smith LJ, Evans R, 3rd, Kaliner M. Alpha-adrenergic hyper-responsiveness in asthma. *N Engl J Med*. 1979;300(12):642-7.
96. Horvath G, Wanner A. Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma. *Eur Respir J*. 2006;27(1):172-87.
97. Grimfeld A, Lesbros D, Ostinelli J, C. C. Long-term study of nebulised budesonide in young children with moderate to severe asthma . *Eur Respir J*. 1994;7:27S.
98. de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C, et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(1):14-20.
99. Van Bever HP, Schuddinck L, Wojciechowski M, Stevens WJ. Aerosolized budesonide in asthmatic infants: a double blind study. *Pediatr Pulmonol*. 1990;9(3):177-80.
100. Godfrey S, Avital A, Rosler A, Mandelberg A, Uwyied K. Nebulised budesonide in severe infantile asthma. *Lancet*. 2. England 1987. p. 851-2.
101. Baker JW, Mellon M, Wald J, Welch M, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics*. 1999;103(2):414-21.
102. Mellon M. Efficacy of budesonide inhalation suspension in infants and young children with persistent asthma. Budesonide Inhalation Suspension Study Group. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(4 Pt 2):191-9.
103. Källén B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1999;93(3):392-5.

104. Gluck PA, Gluck JC. A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(7):1075-84.
105. Administration FaD. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling.: *Fed Regist*; 1979. p. 3743-67.
106. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(6):1040-5.
107. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, Perreault S, Lefebvre G, Forget A, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *Bmj.* 2005;330(7485):230.
108. Namazy J, Schatz M, Long L, Lipkowitz M, Lillie MA, Voss M, et al. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(3):427-32.
109. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med.* 2000;343(15):1064-9.
110. Szeffler SJ, Lyzell E, Fitzpatrick S, Cruz-Rivera M. Safety profile of budesonide inhalation suspension in the pediatric population: worldwide experience. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93(1):83-90.
111. Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbäcker S, Tönnesson M, Davies D, Pauwels R. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1982;122:86-95.

6 Artigo científico

Nasal Budesonide as Adjunctive Treatment of Infants with Severe Respiratory Distress due to Viral Bronchiolitis who Present with Nasal Obstruction: a Randomized Double-blind Controlled Trial

Paulo Roberto Silva-da-Silva, MD¹⁻²

Paula de Souza Dias-Lopes, MD²

José da Silva Moreira, MD¹⁻³

Andrew Bush, MD⁵

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre RS, Brasil.

²Department of Paediatrics and Paediatric Respiriology, Hospital da Criança Conceição, Porto Alegre, Brasil

³Department of Respiratory Medicine, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

⁴Department of Paediatrics and Paediatric Respiriology, Royal Brompton Hospital, London, England.

Corresponding author:

José da Silva Moreira. E-mail: jmmoreira@gmail.com

Abstract

The aim of this study was to verify the action of topical nasal budesonide in relieving nasal congestion by variation of the respiratory rate compared to patients using normal saline and maintenance treatment. This interventional, randomized, double-blind placebo-controlled study in which one hundred and twenty infant patients aged 1-6 months with a diagnosis of AVB who had nasal congestion and hospitalized in the emergencies and/or wards between June 2018 to October 2019 were randomly allocated to three groups of 40 patients each: Standard care, Placebo and Budesonide. The clinical evaluation was carried out in three moments: admission to the study, at 5-6 minutes and 60 minutes from entry. Respiratory rate (RF), heart rate, transcutaneous oxygen saturation were observed. Comparing RR at admission and at 60 minutes, RR only showed a clinically and statistically significant reduction in the Budesonide Group. At 60 minutes, the only action that can give a positive clinical result within and between groups was identified in the budesonide patients. This positive action on the respiratory tract can be identified as early as 5 minutes from entry into the study but it only reached magnitude at 60 minutes. There were no statistical differences when comparing the maintenance group with the saline group (placebo arm). Topical budesonide in the nostrils showed a positive effect on the variation of RF in the study period in the dose and frequency used and without having had adverse effects in the period. The effect identified in such a short period of time (5-60 minutes) on RF can be explained by the non-genomic action of inhaled corticosteroids.

Keywords: budesonide; clinical trial; nasal obstruction; viral bronchiolitis.

Introduction

Nasal obstruction (namely nasal congestion) is a frequent problem seen in patients with acute viral bronchiolitis.(1) In current clinical practice topical sympathomimetic drugs which are effective in relieving nasal obstruction are not allowed to be used in infancy due to their harmful side effects over cardiac and neurological systems among others.(2, 3) The only treatment which has some support in the literature for nasal congestion is nasal lavage and posterior suctioning which although effective do not have unanimity of approval among guidelines in the literature (4-8). Out of the guidelines some defend its utilization on more severe cases (9). Unwanted side effects were not uncommon to this form of treatment to as emotional stress to the child and their parents, excessive crying, sometimes nasal bleeding, sneeze and vomiting (2) which are during its use.

Due to the given importance to the upper airways contribution to total flow resistance of the respiratory system which is considered high (10, 11) as well as its influence on pulmonary function.(12) It seems quite reasonable to look for an alternative treatment to this condition in infants. Inhaled topical corticosteroids are a well-known safe and successful group of drugs for the treatment of rhinitis due to their anti-inflammatory effect (13, 14) as its effectiveness and safe profile in asthma and wheeze babies six months of age and older for long periods (15, 16) the safe profile of topical inhaled budesonide in special (17-19) seems to fit to it to be a candidate. The nongenomic action which is vasoconstrictive for the airway mucosa (20-22) should be the best explanation for choosing an inhaled topical corticosteroid. There are no studies related to

the use of this drug in patients with bronchiolitis who presented with upper airway obstruction (nasal congestion).

In this study, we perform a prospective randomized controlled trial aiming to look for the effect of the topical nasal corticosteroid budesonide on respiratory rate in patients with the diagnosis of acute viral bronchiolitis whom presented with upper airway obstruction comparing it to standard care and placebo during a short period of time during of hospital admission.

Methods

Design

We conducted a prospective, randomized double-blind controlled trial at 1 urban emergency department (ED) and hospital ward only for babies 1-6 month of age at tertiary pediatric center, Conceicao Children Hospital city of Porto Alegre South of Brazil. Hospital research ethics committee approval was obtained. The identified individual participant data will not be made available.

Participants

Eligible subjects were all children presenting to the ED with diagnosis of bronchiolitis. All patients were seen within 48h of admission who were identified as having nasal congestion made by a pediatric pneumologist doctor. The disease state was defined as a clinical diagnosis of bronchiolitis by the ED staff doctor after a history and physical examination (23). A minimal age of 1 month and maximum limit of 6 month to enter the study was imposed. Exclusion

criteria included not be the first episode of bronchiolitis known prior allergy to any sort of medicines, immunosuppressive disease or treatment, steroid therapy or enrolment in the same study within the previous 14 days and a high clinical suspicion of an alternative diagnosis, with specific prompts to exclude any sort of cardiac disease pre and post-natal, neurological diseases, bronchopulmonar dysplasia, 21 trisomy, obliterant bronchiolitis, patients with lower saturation at presentation (less than 89%), infant with facial dysmorphism and diagnosis of cystic fibrosis.. Signed consent was obtained from caregivers by the treating doctor after the doctor provided a standardized information sheet.

Interventions

All the enrolled patients were randomly divided into three study groups: standard care patients which received hydration, nutritional support and oxygen 1-2 litres per minute delivered by nasal prongs if oxygen saturation is below 93% (control treatment); placebo patients, which received 2 drops of saline solution each nostril; budesonide patients, which received 2 drops of inhaled budesonide suspension 0.25%, used as a nasal topical one. The randomization list was computer-generated at <https://www.randomizer.org> by using randomly block sizes of 40 patients from each group. All medications were prepared, randomly assigned, and labelled by a clinical trials pharmacist at Conceicao Children Hospital. To preserve the influence smell, no masking agents were used; however, individual doses of the trial medication were not known by the administering staff and research doctor and dispensed via a dispensing rack in

order of randomization. Both staff administering and assessing treatments doctors as patients were all blinded to the treatment allocation.

The study total time was 60 minutes for each patient which were seen at three moments during this time: Admission time, 5-6 minutes and 60 minutes after randomization respectively. The assessment form used to collect data from patients provided a standardized information sheet. Before admission into the study, signed informed consent was collected with caregivers, and if inclusion and if exclusion criteria were met patients were randomized to one of three groups of the study.

Adverse events such nasal bleeding, excessive crying, patient or caregiver upsetting, irritability, sneeze, vomiting which are all related to topical inhaled corticosteroid use (9) as any other complain not related to the disease itself when present were registered separately in the sheet form.

Outcomes

The study had a one primary and two secondary outcome measures. The primary outcome is variation of respiratory rate through the three time periods. The secondary outcomes includes heart rate and oxygen saturation variation.

The respiratory rate was measured counting the number of movements per minute during a 15 seconds time and multiplied by four as follow: looking at chest movements (observation) and averaged (24) only if it shows regularity during the measure, if it did not, another observation period was performed till a linear one could be seen and then multiplied by 4. The state of the baby at the time was categorised as: asleep, awake and content, awake and crying, awake

and feeding. If the baby was seen asleep the respiratory rate was counted and if the he woke up it was counted again. There were no babies who were feeding or crying.

Heart rate and transcutaneous oxygen saturation measurements were done reading the data contiguously displayed by a General Electric B20 Patient Monitor used at ED of Conceicao Children Hospital to read these measures. The equipment is calibrated 3-6 monthly by hospital engineering. The results were averaged only after three regular waves of stability were displayed.

Statistical Analysis

Data were presented as mean \pm SD, median and interquartile range or frequency and percentage. The use of nonparametric tests was justified by the non-normal distribution of data, which will be evaluated both visually and with the Kolmogorov-Smirnov test. It was compared the respiratory rate, heart rate and SpO₂ values between the three groups at each time point - zero, five and 60 minutes - using the Kruskal-Wallis test and one-to-one comparisons between the groups using the Mann-Whitney *U*-test. The differences at each time point from the baseline: delta 0-5, and 0-60, it was calculated and compared both among the groups, using the Kruskal-Wallis and/or Mann-Whitney tests, and within each group using the Friedman test. The Bonferroni correction will be applied for post hoc one-to-one comparisons, and the uncorrected p values will be multiplied by three, which will be the number of comparisons made. All statistical tests will be two-sided with $P \leq 0.05$ indicative of statistical significance, done using the Statistical Package of Social Sciences

(SPSS version 22.0, Chi-cago, IL, USA), according to the intention-to-treat principle.

Results

Trial population

1238 infants below the age of 6 month with the diagnosis of bronchiolitis were admitted at Hospital da Criança Conceição Porto Alegre South Brazil from March 2018 to July 2019 (Figure1). 1103 were excluded being 990 not assessed, 113 were under 1 month of age which is one of our exclusion criteria. The remaining 135 patients presenting with nasal obstruction due to congestion were then included in the study. Of these, 8 patients decline to participate and 5 do not fulfil inclusion criteria being: 2 infants due to neurological disease, 2 due to congenital heart disease and 1 due to facial dysmorphism. The 120 remaining patients were then randomically distributed in one of three groups: standard care patients who received supportive treatment (control patients). Patients who received saline solution in their nares (Placebo patients) and budesonide patients who received budesonide. The total study period was of 60 minutes. After randomization each infant was seen at 3 moments during the study period of sixty minutes: at admission in the study (moment zero), at 5-6 minutes and at 60 minutes of entering the study.

In Table 1, we show patients' characteristics at baseline in 140 patients who completed all phases of study. Age, sex, percentage of patients with personal and/or parent's allergic disorders, presence of pets and cigarette

smoking in the domicile, participation on day care centre. There was no statistically difference at entry between the 3 groups relative to any of these characteristics.

Primary outcome

Figure 2A illustrates the changes in respiratory rate seen in the three observation periods of the study: admission, at 5-6 minutes and after 60 minutes on entry in the study. At admission no statistically significant differences were found between the three study groups relatively to primary outcome. Comparing admission vs. 60 minutes, the respiratory rate decreased only in the budesonide group ($P < 0.001$). At 60 minutes time the only action which could give a positive clinical response within- and between-group reaching statistical significance was in the budesonide patients. This positive action over the respiratory rate could be identified as early as 5 minutes but reach his magnitude at 60 minutes after initiating the drug. There no changes comparing seen when comparing the standard care with saline solution (the placebo arm) at 5 and at 60 minutes.

Secondary outcomes

Heart rate

There were no statistically significant differences in between-group analysis for heart rate ($p = 0.661$). Comparing 5-6 minutes vs. 60 minutes, the heart rate decreased in the budesonide group [respectively, 153bpm \pm 17 vs. 145bpm \pm 15; $p < 0.001$] (Figure 2B).

Oxygen saturation

Between-group analysis for oxygen saturation showed statistically significant differences ($p=0.002$) in 60 minutes favouring budesonide 96.44 ± 1.86 vs. standard care 96.03 ± 2.76 and placebo 94.73 ± 2.65 (Figure 2C).

Nasal suctioning

Considering the need for nasal suctioning observed during the 5-6 minutes none of the 40 patients in the budesonide group needed nasal suctioning, 7 patients (17.5%) in the standard care group and 3 (7.5%) in the placebo group needed to be suctioned ($p=0.018$). There were no statistically significant differences in 60 minutes between the groups ($p=0.494$).

Adverse events

No adverse events were identified in all of the three patient study groups during the evaluation period. No other clinical or laboratory reason lead the patient to be taken out prematurely from the study.

Discussion

To our knowledge, this is the first study to investigate the usefulness of inhaled topical corticosteroids in children with bronchiolitis who show nasal congestion. In this study we show that the action of inhaled topical budesonide met the basic request of the study which is to obtain a decrease in respiratory movements per minute compared to standard care and placebo, in infants below the age of six months with the diagnosis of acute bronchiolitis who present

with nasal congestion. Analysing the variation of the respiratory rate in each study groups of patients related to the three evaluation moments, the only action which could give a positive clinical response within- and between-group reaching statistical significance was in the budesonide patients. It is very important to notice that the effect seen in the budesonide group compared with standard care and placebo was seen at 60 minutes of its use which fits well with the characteristics of a nongenomic action of inhaled corticosteroids. (20-22) We do not know any other previous study which looks for the positive interference on respiratory rate of inhaled topical corticosteroids in the treatment of nasal congestion in patients with bronchiolitis. The majority of studies look for nasal lavage and nasal suctioning usefulness and comparing with supportive care and minimal handling. In one of them Silvana Schreiber and his colleagues (9) performed a randomized controlled trial comparing nasal irrigation using normal saline or hypertonic 3% solution irrigation to standard care showing that saline solution irrigation significantly improved oxygen saturation in infants with bronchiolitis compared to standard care. The work does not evaluate the possible discomfort caused by the irrigation to the child and his parents nor for length of time which should be used to sustain the results obtained. We know from other studies that the relief obtained with nasal irrigation and posterior suctioning is of short time duration (25) and to be effective should be done in no more than 4/4hour frequency (26) which certainly adds more harm to the procedure. Our findings of a positive effect of budesonide on respiratory rate in a very short period of time support the idea of a pharmacological agent with properties which could be an alternative to relieve the nasal congestion without the known problems related to nasal suctioning.(2) According to the NICE

document (27) suctioning manoeuvre is considered as being very stressing to the child and that the methods to do the procedure vary so much and that there are no studies saying which one is the best being necessary more randomized clinical trials comparing cost versus effectivity of different strategies of suctioning before deciding which one is best. The effect of topical inhaled corticosteroid seen upon the respiratory rate in a short period of time fits well that the nongenomic action should be the responsible for it (28) in addition to this positive effect, no side effects compared to placebo during the study time could be identified.

When comparing standard care with placebo group (saline patients) no difference could be seen in terms respiratory rate average. This finding come along with some international guidelines recommendations that doing nothing is better than any other sort of treatment (27) specially for the young group (less than 3 month or age) (29).

The study has some limitations, first, it was not powered to look for effectivity of the active drug, second only mild to moderate patients were included excluding the more severe ones where a great effect would to be seen.

Conclusion

In this study topical inhaled steroid budesonide was able to modify positively the decreasing the respiratory rate showing significant statistical difference compared to supportive treatments and saline solution groups. Such fast effect could be explained by non-genomic action of inhaled corticosteroids with no identified side effects comparing with placebo group during the study period. As a suggestion for further studies it would be of great importance that

researchers increase the number of patients included in each arm looking for getting power for efectivity, to extend the observation period to 6-8h trying to look for the genomic effect of the topic inhaled corticosteroids and to prolong the number of days of use of nasal budesonide trying to see if it should have any impact on hospital length of stay.

References

1. Wright M, Mullett CJ, Piedimonte G. Pharmacological management of acute bronchiolitis. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(5):895-903.
2. Casati M, Picca M, Marinello R, Quartarone G. Safety of use, efficacy and degree of parental satisfaction with the nasal aspirator Narhinel in the treatment of nasal congestion in babies. *Minerva Pediatr.* 2007;59(4):315-25.
3. Deckx L, De Sutter AI, Guo L, Mir NA, van Driel ML. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):Cd009612.
4. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1474-502.
5. Bronchiolitis. WGotCPGoA. Quality plan for the Spanish national healthcare system of the Spanish Ministry for Health and Social Policy. Catalan Agency for Health Technology Assessment; 2010.

6. Tapiainen T, Aittoniemi J, Immonen J, Jylkkä H, Meinander T, Nuolivirta K, et al. Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children. *Acta Paediatr.* 2016;105(1):44-9.
7. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM. Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health.* 2014;19(9):485-98.
8. Mussman GM, Parker MW, Statile A, Sucharew H, Brady PW. Suctioning and length of stay in infants hospitalized with bronchiolitis. *JAMA Pediatr.* 2013;167(5):414-21.
9. Schreiber S, Ronfani L, Ghirardo S, Minen F, Taddio A, Jaber M, et al. Nasal irrigation with saline solution significantly improves oxygen saturation in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2016;105(3):292-6.
10. Olnes SQ, Schwartz RH, Bahadori RS. Consultation with the specialist: Diagnosis and management of the newborn and young infant who have nasal obstruction. *Pediatr Rev.* 2000;21(12):416-20.
11. Ferris BG, Jr., Mead J, Opie LH. Partitioning of respiratory flow resistance in man. *J Appl Physiol.* 1964;19:653-8.
12. Proctor DF. The upper airways. I. Nasal physiology and defense of the lungs. *Am Rev Respir Dis.* 1977;115(1):97-129.
13. Solé D, Sakano E, Cruz AA, Pastorino AC, Prado EA, Castro FM, et al. III Consenso Brasileiro sobre Rinites - 2012. *Braz J Otorhinolaringol.* 2012;75(6):1-51.
14. Sakano E, Sarinho ESC, Cruz AA, Pastorino AC, Tamashiro E, Kuschnir F, et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis - an update on allergic rhinitis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 2018;84:3-14.

15. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation. *Chest*. 2006;130(5):1301-11.
16. de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C, et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(1):14-20.
17. Administration FaD. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling.: *Fed Regist*; 1979. p. 3743-67.
18. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(6):1040-5.
19. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, Perreault S, Lefebvre G, Forget A, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *Bmj*. 2005;330(7485):230.
20. Horvath G, Wanner A. Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma. *Eur Respir J*. 2006;27(1):172-87.
21. Namazy J, Schatz M, Long L, Lipkowitz M, Lillie MA, Voss M, et al. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(3):427-32.
22. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000;343(15):1064-9.
23. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1774-93.

24. Morley CJ, Thornton AJ, Fowler MA, Cole TJ, Hewson PH. Respiratory rate and severity of illness in babies under 6 months old. Arch Dis Child. 1990;65(8):834-7.
25. Piedra PA, AR. S. Bronchiolitis in infants and children: Treatment, outcome, and prevention UpToDate2015 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-in-infants-and-children-treatment-outcome-and-prevention?search=Piedra%20PA,%20Stark%20AR.%20Bronchiolitis%20in%20infants%20and%20children:%20Treatment>.
26. Mittal V, Darnell C, Walsh B, Mehta A, Badawy M, Morse R, et al. Inpatient bronchiolitis guideline implementation and resource utilization. Pediatrics. 2014;133(3):e730-7.
27. National Collaborating Centre for Women's and Children's H. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Bronchiolitis: Diagnosis and Management of Bronchiolitis in Children. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright © 2015, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.; 2015.
28. Wanner A, Horvath G, Brieva JL, Kumar SD, Mendes ES. Nongenomic actions of glucocorticosteroids on the airway vasculature in asthma. Proc Am Thorac Soc. 2004;1(3):235-8.
29. Service CsHQHaH. Bronchiolitis - Emergency management in children. Queensland Paediatric Emergency Guidelines.

Figure 1

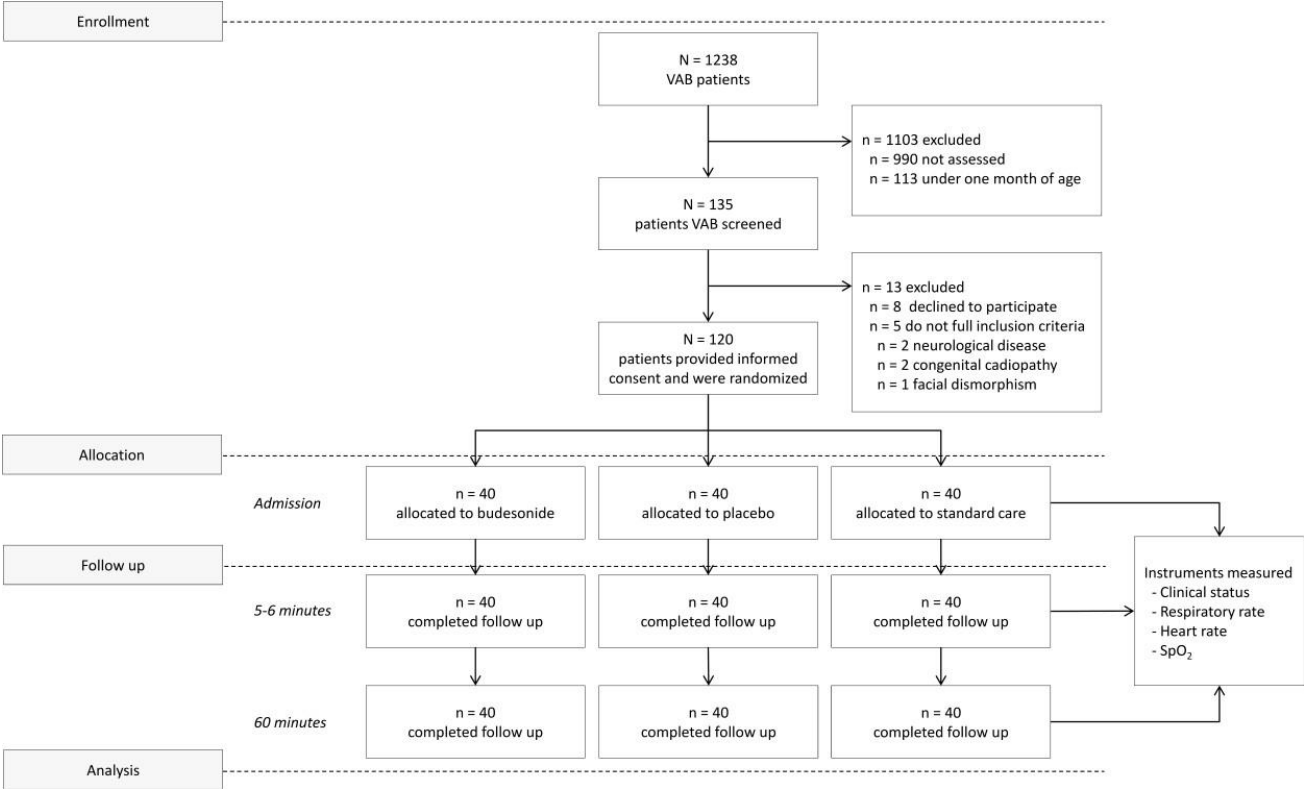


Figure 1. Study enrolment and follow-up.

Table 1**Table 1.** Characteristics of the study baseline.

Parameter	Total (N=120)	Budesonide (n=40)	Standard Care (n=40)	Placebo (n=40)	<i>p</i>
Characteristics of the parents					
Educational level of mother in years	9±2	9±2	9±2	10±3	.784
Parental diagnosis of asthma	82 (71.9)	27 (69.2)	30 (78.9)	25 (69.4)	.693
Parental diagnosis of rhinitis	74 (64.9)	23 (59.0)	27 (69.2)	24 (66.7)	.615
Strong family history of atopy	31 (27.2)	09 (23.1)	10 (25.6)	12 (33.3)	.587
Presence of pets	55 (47.4)	17 (43.6)	19 (47.5)	19 (46.7)	.795
Participate in childcare centre	19 (16.2)	3 (7.5)	10 (25.0)	6 (16.2)	.105
Smoking status ^a					
Mother	95 (83.3)	32 (82.1)	34 (87.2)	29 (80.6)	.505
Father	92 (80.7)	34 (87.2)	29 (74.4)	29 (80.6)	.357
Caregiver	11 (9.5)	3 (7.7)	5 (12.5)	3 (8.1)	.722
Characteristics of the Patients					
Male	67 (55.8)	21 (52.5)	20 (50.0)	26 (65.0)	.351
Age in months	2.7±1.7	2.2±1.5	2.7±1.6	3.1±1.8	.060
White	101 (84.2)	34 (85.0)	32 (80.0)	35 (87.5)	.781
Weight in kg	5.76±1.47	5.42±1.43	5.63±1.43	6.21±1.48	.060
Height in cm	58.1±5.98	56.2±5.72	58.8±5.80	59.1±6.16	.064
Time of onset of symptoms in days	3 [2-7]	4 [2-7]	3 [2-7]	3 [3-7]	.934
History of atopy	12 (10.2)	4 (10.3)	2 (5.0)	6 (15.4)	.312
Wheezing	108 (91.5)	37 (94.9)	38 (95.0)	33 (84.6)	.166
Increased work of breathing	101 (85.6)	32 (82.1)	36 (90.0)	33 (84.6)	.590
Persistent cough	100 (84.7)	29 (74.4)	35 (87.5)	36 (82.3)	.074
Feeding difficulty	104 (88.1)	33 (84.6)	37 (92.5)	34 (87.2)	.542
Cough with feeding	100 (84.7)	32 (82.1)	34 (95.0)	34 (87.2)	.819
Admission of the study					
With supplemental O ₂	28 (23.3)	9 (22.5)	8 (20.0)	11 (27.5)	.722
Oxygen flow. L/min	1.32±0.47	1.44±0.52	1.25±0.46	1.27±0.46	.655
Respiratory rate. breath per minute	62±13	63±13	64±13	60±14	.375
Heart rate. beat per minute	147±20	147±21	149±21	146±16	.805
SpO ₂ . %	95±2.9	95±3.1	95±2.8	95±2.9	.606

Data were presented as No (%). mean ± SD or median [IQR].

^a Current smoker.

Figure 2

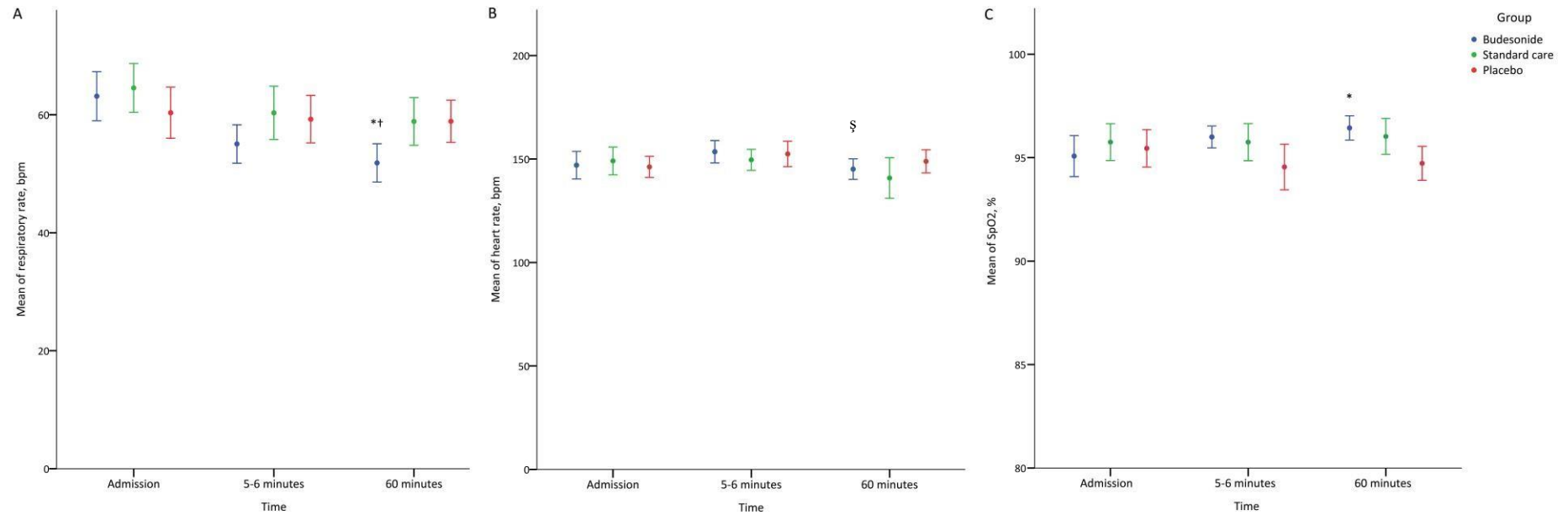


Figure 2. Changes in respiratory rate (A), heart rate (B) and SpO2 (C) seen in the three observation periods of the study: admission, at 5-6 minutes and after 60 minutes on entry in the study.

Note: *Between-group analysis (60 minutes), $P < 0.001$; †Within-group analysis (admission vs. 60 minutes), $P < 0.001$;

§Within-group analysis (5-6 minutes vs. 60 minutes), $P < 0.001$.

7 Conclusão

A budesonida sob a forma tópica nasal se mostrou segura e efetiva na modificação positiva da frequência respiratória de pacientes com bronquiolite viral aguda que se apresentem com congestão nasal, na dose e na frequência utilizadas no estudo. O efeito identificado em um período tão curto de tempo (5-60 minutos) sobre a frequência respiratória e na condição geral do paciente, podem ser explicadas pela ação não-genômica dos corticoides inalados contribuindo positivamente para o alívio do sofrimento desses pacientes.

8 Considerações finais

A melhora da frequência respiratória e na condição geral do paciente e em alguns casos até mesmo na saturação de oxigênio lança luz sobre o espaço de contribuição para o alívio do sofrimento exaltando a importância da via aérea superior nesta patologia. Esses achados, no entanto não foram objetivados. Eles chamam a atenção, no entanto para a possibilidade de que o processo obstrutivo possa contribuir para a morbidade da doença uma condição que poderá ser tanto mais importante quanto maior for sua severidade justificando a continuação da pesquisa de sua real importância.

A partir dos resultados obtidos algumas questões merecem ser endereçadas em futuras pesquisas: primeiro, a extensão do período de observação para verificar se o efeito genômico (mais tardio) também teria algum impacto sobre os desfechos e em segundo lugar a extensão do tempo de uso do fármaco e seu possível impacto no tempo de internação do paciente e por último, a utilização de um escore clínico que estivesse de acordo com as exigências técnicas como; ser validado, quesitos esses já incorporados no Protocolo de Liverpool em fase de validação podendo então ser incluído como um dos desfechos primários e assim poder para dar maior poder aos possíveis achados.

Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Utilização de Budesonida Nasal como Tratamento Adjunto para Pacientes com Bronquiolite Viral Aguda que se Apresentem com Obstrução Nasal: Estudo Randomizado Duplo Cego Controlado por Placebo.

Pesquisador: PAULO ROBERTO SILVA DA SILVA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 86638718.6.0000.5530

Instituição Proponente: HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO SA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.671.717

Apresentação do Projeto:

O tratamento da BVA é de suporte, embasado em lavagem nasal com solução salina e oferta de oxigênio. Numa tentativa de minimizar o impacto da obstrução da via de condução superior visto nesta situação clínica e para aqueles pacientes para os quais a utilização de solução salina e aspiração de secreções já tinham sido utilizadas, viemos utilizando Budesonida solução inalatória instilada em suas narinas, duas vezes ao dia, por um a dois dias. Para a utilização desse fármaco, nessa faixa etária, assumimos serem esses sintomas da via aérea superior os mesmos vistos em crianças maiores com rinite alérgica, onde os corticosteroides tópicos são as drogas escolhidas para o seu tratamento, sendo amplamente utilizados e com excelentes resultados naquela situação clínica, com um mínimos paraefeitos, mesmo em utilizações a longo prazo. Paralelamente, contamos com a ação farmacológica não-genômica dos esteroides e que fazem parte das ações descritas para este grupo de fármacos quando de sua utilização tópica em mucosas e membranas e que não é compartilhada quando de sua utilização por via sistêmica, oral ou intravenosa. Para justificar da utilização da budesonida fora da indicação de bula, nesta situação clínica, e por um curto período de tempo (1dia), buscamos um racional de suporte baseado nos conceitos literários e fisiológicos acima descritos, bem como a importância da via aérea superior na fisiologia do processo respiratório do lactente em geral e em pacientes com bronquiolite, em particular, inferindo que o seu comprometimento adicional, de maneira substancial, ao sofrimento

Endereço: Francisco Trein, 596 - Centro Administrativo do GHC
Bairro: CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3255-1893 **Fax:** (51)3255-1893 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 2.671.717

respiratório já existente, contribuindo para a piora clínica do pequeno paciente.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar a variação da Frequência respiratória e Saturação de Oxigênio num período curto de observação entre pacientes usando corticoide nasal tópico budesonida comparados com pacientes sob uso de solução salina normal e tratamento normal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide parecer anterior.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

N/A

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1077617.pdf	15/05/2018 09:32:08		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_versao15mai2018.docx	15/05/2018 09:31:44	PAULO ROBERTO SILVA DA SILVA	Aceito
Outros	carta_resposta_CEP.docx	15/05/2018 09:31:30	PAULO ROBERTO SILVA DA SILVA	Aceito
Outros	Paula.pdf	29/03/2018 12:20:12	PAULO ROBERTO SILVA DA SILVA	Aceito
Outros	Guilherme.pdf	29/03/2018 12:19:13	PAULO ROBERTO SILVA DA SILVA	Aceito
Outros	Paulo.pdf	29/03/2018 12:17:40	PAULO ROBERTO SILVA DA SILVA	Aceito
Outros	Jose.pdf	29/03/2018 12:15:03	PAULO ROBERTO SILVA DA SILVA	Aceito
Declaração de	Integrantes.jpeg	29/03/2018	PAULO ROBERTO	Aceito

Endereço: Francisco Trein, 596 - Centro Administrativo do GHC
Bairro: CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3255-1893 **Fax:** (51)3255-1893 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA
DA CONCEIÇÃO - GRUPO
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 2.671.717

Pesquisadores	Integrantes.jpeg	11:42:09	SILVA DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	frost.pdf	29/03/2018 11:39:11	PAULO ROBERTO SILVA DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Budesonida.docx	21/03/2018 21:20:19	PAULO ROBERTO SILVA DA SILVA	Aceito
Outros	Termocompromissorelat.jpeg	19/03/2018 21:24:42	PAULO ROBERTO SILVA DA SILVA	Aceito
Outros	PBrasilassinatura.jpeg	19/03/2018 21:23:24	PAULO ROBERTO SILVA DA SILVA	Aceito
Outros	Anuencia.jpeg	19/03/2018 21:20:48	PAULO ROBERTO SILVA DA SILVA	Aceito
Outros	Questionario.docx	19/03/2018 12:06:29	PAULO ROBERTO SILVA DA SILVA	Aceito
Outros	Divulgacao.docx	19/03/2018 12:03:12	PAULO ROBERTO SILVA DA SILVA	Aceito
Outros	Cronograma.docx	19/03/2018 12:00:38	PAULO ROBERTO SILVA DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLCorrigido.docx	19/03/2018 11:56:43	PAULO ROBERTO SILVA DA SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 23 de Maio de 2018

Assinado por:

Daniel Demétrio Faustino da Silva
(Coordenador)

Endereço: Francisco Trein, 596 - Centro Administrativo do GHC
Bairro: CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3255-1893 **Fax:** (51)3255-1893 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br