

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

Dissertação de mestrado

**AVALIAÇÃO DE DESCONFORTO RESPIRATÓRIO EM PACIENTES COM  
BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA QUE SE APRESENTEM COM  
OBSTRUÇÃO NASAL: DUPLO CEGO CONTROLADO**

Bruna Kuhn

Porto Alegre  
2021

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

Dissertação de mestrado

**Avaliação de desconforto respiratório em pacientes com bronquiolite viral aguda  
que se apresentem com obstrução nasal: duplo cego**

Bruna Kuhn

Orientador: Prof. Dr. José da Silva Moreira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para o título de mestre.

Porto Alegre

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Kuhn, Bruna  
AVALIAÇÃO DE DESCONFORTO RESPIRATÓRIO EM PACIENTES  
COM BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA QUE SE APRESENTEM COM  
OBSTRUÇÃO NASAL: DUPLO CEGO CONTROLADO / Bruna Kuhn.  
-- 2021.  
61 f.  
Orientador: José da Silva Moreira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,  
BR-RS, 2021.

1. budesonida. 2. ensaio clinico. 3. obstrução  
nasal. 4. bronquiolite viral. I. Moreira, José da  
Silva, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e símbolos.....	5
Lista de tabelas .....	6
Lista de figuras .....	7
Resumo .....	8
Abstract.....	9
1. Introdução.....	10
2. Referencial Teórico .....	13
2.1 Epidemiologia.....	13
2.2 Fisiopatologia.....	14
2.3 Avaliação Clínica.....	15
2.4 Avaliação do desconforto respiratório .....	15
2.5 Tratamento da Bronquiolite .....	21
2.6 Importância da via aérea superior .....	22
2.7 Tratamento da congestão nasal .....	24
2.8 Racional para Utilização de Corticoides Tópicos Nasais na Bronquiolite .....	25
2.9 Racional para Escolha da Droga Teste - Budesonida Inalada.....	27
2.10 Segurança da Budesonida inalada.....	31
3. Justificativa.....	33
4. Objetivos.....	35
4.1 Objetivo primário.....	35
4.2 Objetivo secundário .....	35
5. Referências bibliográficas .....	36
5.1 Referências da Introdução.....	36
5.2 Referências do Referencial Teórico.....	37
6. Artigo Científico.....	42
Figura 1.....	53
Tabela 1 .....	54
Figura 2.....	55
Tabela 2 .....	56
7 Conclusão .....	57
8 Considerações finais .....	58
Anexos.....	59
Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa .....	59

## **Lista de abreviaturas e símbolos**

AAP – *American Academy of Pediatrics*

BUD – Budesonida

BVA – Bronquiolite Viral Aguda

DART – *Development and Reproductive Toxicology*

FDA - *Food and Drug Administration*

NICE – *National Institute for Health Care*

RA – Rinite Alérgica

ROC – *Receiver Operating Characteristic*

VAS – Via Aérea Superior

VSR – Vírus Sincial Respiratório

WRS - *Wang Respiratory Score*

## **Lista de tabelas**

Tabela 1. Caracterização da população em estudo .....54

Tabela 2. Efeitos pré e pós-intervenção para Wang CSS.....56

## **Lista de figuras**

Figura 1. Fluxograma do estudo.....53

Figura 2. Variações da escala Wang vistas nos três períodos de observação do estudo: admissão, em 5-6 minutos e após 60 minutos.....55

## **Resumo**

O objetivo deste estudo foi de avaliar o desconforto respiratório num período de 60 minutos de observação entre pacientes pediátricos com bronquiolite viral aguda (BVA) que se apresentaram com obstrução nasal. Estudo intervencional, randomizado, duplo-cego controlado por placebo, que incluiu cento e vinte pacientes lactentes de 1- 6 meses de idade com diagnóstico de BVA que apresentaram congestão nasal e que foram internados nas emergências e/ou enfermarias do Hospital da Criança Conceição de Porto Alegre, entre Junho de 2018 a Outubro de 2019. Os pacientes foram alocados randomicamente em três grupos de 40 pacientes cada um: Grupo manutenção – pacientes que receberam apenas tratamento de suporte; Grupo controle- pacientes que receberam a instilação de soro fisiológico nas vias aéreas; Grupo budesonida – aqueles pacientes que receberam a droga ativa (budesonida tópica nasal). A avaliação clínica foi realizada em três momentos: 1) Na admissão no estudo; 2) Aos 5 minutos; 3) Nos 60 minutos da entrada. O desfecho primário foi a observação dos parâmetros da CSS de Wang, com sua comparação sendo realizada na admissão e aos 60 minutos: houve redução clínica e estatisticamente significativa no Grupo da budesonida. No terceiro momento (aos 60 minutos) a única ação que levou a um resultado clínico positivo dentro do grupo e entre dos grupos ocorreu nos pacientes do Grupo budesonida. Esta ação positiva sobre o trato respiratório pode ser identificada aos 5-6 minutos da entrada no estudo e também no seu progresso aos 60 minutos.

**Palavras-chave:** budesonida; ensaio clínico; obstrução nasal; bronquiolite viral.

## **Abstract**

The aim of this study was to evaluate respiratory distress during a 60-minute observation period among pediatric patients with acute viral bronchiolitis who present with nasal obstruction. An interventional, randomized, double-blind, placebo-controlled study with one hundred and twenty infant patients aged 1-6 months with a diagnosis of AVB that separates nasal congestion and hospitalized in the emergency and/or wards of the Hospital da Criança Conceição de Porto Alegre, from June 2018 to October 2019 where they were randomly allocated into three groups of 40 patients each: Maintenance group - patients who received only supportive care; Control group that received the installation of saline solution in the airways; Budesonide group - those who received the active drug (topical nasal budesonide). Clinical evaluation was performed at three times: admission to the study, at 5 minutes and 60 minutes after entry, and Wang's CSS parameters were observed. The primary outcome was an observation of comparing CSS Wang at admission and at 60 minutes, which showed clinical and statistically reduced reduction in the budesonide group. At 60 minutes the only action that can give a positive clinical result within and between groups has been identified in budesonide patients. This positive action on the respiratory tract can be identified within 5-6 minutes of entry into the study and also in its progress at 60 minutes.

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

## 1. Introdução

Bronquiolite é uma das infecções mais comuns das vias aéreas inferiores comuns na primeira infância. Embora altamente prevalente, não existe uma uniformidade no meio científico com relação à sua definição. Numa tentativa de 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).

A bronquiolite viral aguda (BVA) é uma doença respiratória comum na primeira infância, geralmente levando à hospitalização e aos custos de saúde associados. Suas características patológicas envolvem principalmente a inflamação das vias aéreas, a produção excessiva de muco formando tampões, o que conseqüentemente resulta na obstrução das vias aéreas (2).

O diagnóstico da BVA dá-se principalmente através da apresentação clínica. Ademais, alguns exames complementares podem auxiliar no diagnóstico e no tratamento específico. Os primeiros sintomas são caracterizados por infecção de vias aéreas superiores com aparecimento de coriza, febre e tosse seca e irritativa. Após 4 dias, os sintomas respiratórios progridem com agravamento do quadro, com tosse frequente, ruidosa e produtiva. A febre pode persistir por aproximadamente 72 horas, a qual geralmente não está presente na admissão hospitalar. Os sintomas evoluem para disfunção ventilatória com surgimento de tiragem intercostal, subcostal e supraesternal, com batimento de asas do nariz (BAN), uso de musculatura acessória da respiração,

taquipneia, sibilos e alteração do sensório com prostração ou sonolência, consequentes à hipóxia (3,4).

A fisiologia respiratória é diferente em crianças menores, especialmente em neonatos e bebês, os quais apresentam controle respiratório imaturo, músculos respiratórios ineficientes, bem como vias aéreas e mecânicas pulmonares diferentes. Recém-nascidos e bebês têm epiglote longa em forma de ômega posicionada horizontalmente no alto da faringe, muito próximo ao palato mole, diferente de crianças maiores e adultos. Essa particularidade anatômica associada à ausência de seios paranasais leva à menor resistência ao fluxo de ar nas vias nasais em relação à via oral. Assim, neonatos e bebês utilizam preferencialmente a via nasal ao invés da via oral (5).

Devido aos pequenos diâmetros, as vias aéreas produzem maior resistência ao fluxo de ar e tendem a ser facilmente obstruídas por secreções espessas ou por edema. São essas as alterações que levam ao aumento da resistência inspiratória e expiratória, com consequente aumento do trabalho respiratório. Assim, é possível inferir que em pacientes com BVA, o comprometimento desta via preferencial assume um papel ainda maior numa situação onde já se tem o comprometimento da via aérea inferior: a obstrução da via superior significa um acréscimo na severidade do desconforto respiratório já existente, resultando em maior sofrimento ao paciente (6).

Esta doença é dinâmica, com evolução difícil de prever e que, portanto, requer avaliação frequente dos sinais e sintomas de desconforto respiratório, tanto a nível hospitalar quanto ambulatorial. Nesse contexto, as pontuações respiratórias são utilizadas para avaliar: o estado respiratório inicial; seguir tendências e avaliar a resposta às intervenções terapêuticas. Existem vários escores respiratórios que variam

muito em composição, contemplando de 2 a 5 componentes na revisão da literatura atual (7,8).

Frente a isso, o objetivo do presente estudo é avaliar o desconforto respiratório através da escala de CSS em pacientes pediátricos com bronquiolite viral aguda que se apresentem com obstrução nasal e verificar se há mudança na resposta do desconforto respiratório conforme diferentes tipos de intervenção (dispostos em 3 grupos: controle, uso de budesonida e de solução salina) em 60 minutos de observação nesses pacientes.

## 2. Referencial Teórico

### 2.1 Epidemiologia

A Bronquiolite é uma doença respiratória infecciosa aguda com incidência sazonal e predileção pelos meses de inverno. Nos últimos anos, observou-se aumento crescente nas hospitalizações por BVA e no Brasil os relatos são semelhantes aos índices mundiais (1-3).

A infecção por vírus sincicial respiratório (VSR) pode ocorrer e recorrer em qualquer idade. Até os dois anos de idade, a maioria das crianças terá uma infecção inicial por VSR, a qual, na maioria das que são previamente saudáveis, será autolimitada com boa resposta aos cuidados de suporte. Crianças com doença cardíaca não corrigida ou doença pulmonar crônica apresentam risco aumentado de infecção grave. As crianças com menos de três meses e as que nascem prematuramente (menos de 35 semanas de gestação) correm maior risco de apneia e dificuldade respiratória grave. Em crianças muito jovens e de alto risco, sintomas graves podem requerer hospitalização. Infecções por VSR levam a mais de 90.000 hospitalizações a cada ano, assim como estima-se que ocorram 372 óbitos relacionados a doenças respiratórias e cardiovasculares em crianças (90% ocorrendo em menores de um ano). Há também uma descrição de associação entre a exposição materna à fumaça e a gravidade da bronquiolite por VSR em lactentes (4,5).

As reinfecções são comuns até o segundo ano de vida da criança e variam de 10 a 20%. No entanto, esse percentual sofre variações dependendo do meio social em que a

criança está inserida. Ressalta-se ainda que em 40% dos casos de BVA podem existir coinfeccões, onde o agente comumente associado é o rinovírus (6).

## 2.2 Fisiopatologia

O vírus atinge o trato respiratório através do contato direto com secreções respiratórias de pessoas infectadas ou ainda através do contato com superfícies contaminadas. A contaminação ocorre pelo contato com o material infectado especialmente através da membrana mucosa dos olhos, boca e nariz ou pela inalação de gotículas derivadas da tosse e/ou espirro de alguém infectado. A sobrevivência do VSR nas mãos é, em média, de 1 hora, mas em superfícies sólidas e não porosas, pode chegar a aproximadamente 24 horas (7).

O vírus se dissemina pelo epitélio dos brônquios que reveste as pequenas vias aéreas dos pulmões com período de incubação estimado entre 4 a 5 dias. O vírus se replica na nasofaringe e o período de excreção viral pode variar de 2 a 8 dias ou até a melhora clínica. Se houver uma infecção do trato respiratório inferior, ocorre edema, aumento da produção de muco e eventual necrose e regeneração das células epiteliais no local, levando a obstruções leves das vias aéreas, aprisionamento de ar e aumento da resistência das vias aéreas. Em recém-nascidos, lactentes jovens e pacientes imunocomprometidos, a disseminação do vírus pode persistir por períodos mais prolongados, chegando a ocorrer por até 3 a 4 semanas (7, 8).

Na fisiologia da respiração normal, o ar é conduzido até os pulmões através da boca e nariz. A via nasal tem papel importante na primeira infância, onde fisiologicamente é selecionada como a via respiratória preferencial e que estende-se dessa forma até os seis meses de idade (9-10).

Outra característica fisiológica marcante desta faixa etária do lactente é o padrão respiratório: a contribuição da via nasal para a resistência ao fluxo aéreo total (que alcança a alta cifra de dois terços do total dessa resistência, ou até mesmo 50% da mesma) (11).

### 2.3 Avaliação Clínica

Bronquiolite é um diagnóstico clínico baseado em uma história direcionada e exame físico, apresentando-se desde uma forma leve de infecção do trato respiratório superior até a insuficiência respiratória iminente. Classicamente, surgem sintomas nas vias aéreas superiores como coriza e tosse, com pico de severidade da doença entre o terceiro e o sexto dias- com o aparecimento do esforço respiratório, dificuldade para alimentar-se e sibilância. As dificuldades com a alimentação adequada podem comprometer o estado de hidratação do paciente e a presença de congestão nasal aumentar a fadiga durante a alimentação. 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 (12, 13).

Os achados do exame físico incluem: aumento da frequência respiratória, sinais de dificuldade respiratória, estridor e sibilos na ausculta pulmonar, níveis diminuídos de saturação de oxigênio e sinais de desidratação (14).

### 2.4 Avaliação do desconforto respiratório

A avaliação do desconforto respiratório é indispensável na abordagem da BVA e tem um papel determinante no manejo clínico dos pacientes (tomada de decisão clínica e avaliação da resposta às intervenções terapêuticas), bem como na pesquisa clínica (como medida de desfecho para avaliar a eficácia das intervenções de tratamento em estudos randomizados/ensaios controlados) (15).

A bronquiolite é uma doença dinâmica que requer avaliação frequente do padrão respiratório do paciente, com inúmeros fatores que favorecem a obstrução (parcial ou total) das vias aéreas e que elevam a resistência do fluxo aéreo. Conseqüentemente, há um aumento do trabalho respiratório, propiciando o aparecimento dos sinais e sintomas de desconforto respiratório, dentre os quais: taquipneia, uso de musculatura acessória, tiragem sub e intercostal, batimento de asa de nariz, sibilância e tosse (12).

Melvin Wright e colaboradores referem que a severidade da bronquiolite varia de casos leves e moderados a casos severos. Aqueles pacientes que apresentam dificuldades para a alimentação, com taquipneia, batimento de asas do nariz ou necessidade de uso de oxigênio devem ser classificados como tendo a doença moderada ou severa e as crianças com bronquiolite grave correm o risco de hipoxemia grave. Na prática diária, a equipe assistencial enfrenta frequentemente a tarefa de decidir quais crianças precisam de hospitalização, de modo a evitar morbidade e mortalidade desnecessárias (16).

Tendo em vista a dificuldade da realização de Testes de Função Pulmonar em lactentes, os escores respiratórios são frequentemente utilizados para avaliação clínica de pacientes com BVA, principalmente em trabalhos, como este estudo, os quais buscam a verificação de resposta terapêutica dos medicamentos (17).

Existe uma variedade de escores respiratórios e outros instrumentos, geralmente consistindo em uma combinação de sintomas clínicos e sinais físicos que variam muito

em composição (de 2 a 5 itens) afim de avaliar o estado respiratório inicial, seguir tendências, avaliar a resposta às intervenções terapêuticas e a gravidade da BVA. No entanto, apesar da importância desta avaliação, até o momento, apenas alguns instrumentos para medir a gravidade da bronquiolite foram validados e a validação destes instrumentos, bem como outras medidas de resultados, é um processo essencial para verificar suas propriedades de medida, garantindo a precisão (18, 19).

Uma recente revisão sistemática realizada sobre os instrumentos utilizados para avaliar a severidade da bronquiolite publicada no *Pediatric Respiratory Review* em janeiro de 2018, Martinez CE e seus colaboradores foram capazes de incluir 73 artigos que descreviam 32 diferentes instrumentos utilizados na avaliação de severidade da bronquiolite. Os trabalhos variaram em relação ao número de itens incluídos (variação grande: de apenas dois itens incluídos até estudos chegando a 26 itens incluídos). Na maioria dos trabalhos analisados, a frequência respiratória foi um dos elementos analisados mais frequentemente (utilizada em 26/32 trabalhos analisados- 81,3%). O segundo item mais frequentemente coletado 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 (17, 18).

Marlais M. e seus colaboradores, numa tentativa de avaliar a severidade da bronquiolite a nível de atendimento de emergência, analisaram retrospectivamente os arquivos pessoais de atendimentos de 163 pacientes 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 construir um escore clínico, a partir das informações constantes nos prontuários dos pacientes que foram admitidos, que fosse capaz de prever aqueles casos que deveriam ser admitidos no hospital. Foi elaborada uma lista de 29 itens com potenciais usos 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 o paciente. O trabalho, a partir daí, seguiu uma complexa rotina, 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 acurácia 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 avaliação subjetiva desses itens (19,20).

Além disso, a escala tem sido amplamente utilizada em diversos estudos com a mesma população, conforme tabela abaixo:

<b>Estudo</b>	<b>Objetivo</b>	<b>População</b>
Mandelberg, 2003 <sup>21</sup>	Determinar a utilidade da solução salina hipertônica inalada para tratar crianças hospitalizadas com bronquiolite viral .	52 bebês hospitalizados (média ± DP de idade, 2,9 ± 2,1 meses) com bronquiolite viral
Chin, 2004 <sup>22</sup>	Examinar a validade dos escores respiratórios de Kristjansson e de Wang, correlacionando os escores com a saturação de oxigênio no ar ambiente em crianças com bronquiolite aguda.	54 crianças com bronquiolite dos Hospitais Universiti Sains Malaysia e do Hospital Kota Bharu.
Postiaux, 2011 <sup>23</sup>	Avaliar a eficácia do novo método CPT (expiração lenta prolongada e tosse provocada) após salbuterol administrado com solução salina	20 lactentes (idade média de 4,2 meses) em 2 grupos.

	hipertônica a 3% de NaCl.	
Wang, 2012 <sup>24</sup>	Determinar a concordância do observador para um escore clínico e oximetria em infecção respiratória inferior em crianças com menos de 2 anos de idade.	56 bebês hospitalizados com bronquiolite ou pneumonia
Beal, 2019 <sup>25</sup>	Comparar a eficácia de 1 versus 3 dias de nebulização de HS a 3% em 72 horas de tratamento.	116 bebês foram incluídos em duas temporadas epidêmicas de 2014 a 2016
Jaquet, 2020 <sup>26</sup>	Investigar se o tratamento nebulizado com solução salina hipertônica (HS) diminuiria o tempo de internação (LOS) entre bebês com bronquiolite moderada a grave em comparação com o tratamento de suporte padrão (SC).	121 pacientes com idades entre 6 semanas e 24 meses com diagnóstico primário de bronquiolite moderada ou grave foram incluídos.

Recentemente publicada a pesquisa com o objetivo de comparar a pontuação respiratória de Kristjansson com a pontuação respiratória de Wang, a amostra incluiu 60 lactentes com bronquiolite admitidos em um pronto-socorro pediátrico. Foram analisados em ambos: confiabilidade inter-examinador entre dois profissionais de saúde diferentes (médico e fisioterapeuta), consistência interna e correlação com SpO<sub>2</sub>. Concluiu-se que tanto os escores respiratórios quanto a maioria dos sinais físicos mostraram alta concordância entre os observadores, e de fato, os dois escores apresentam resultados semelhantes quanto à consistência interna (22).

Deste modo, optamos por realizar a avaliação clínica através do Wang Respiratory Score (WRS), um dos escores respiratórios mais comumente usados e desenvolvido para avaliar a gravidade da doença. Ele apresenta bons dados psicométricos, boa fiabilidade inter observador (ICC=0,99), fiabilidade teste-reteste (ICC = 0,99) e validade moderada (20, 24).

A pontuação do desconforto respiratório baseia-se na avaliação de quatro itens: frequência respiratória, sibilância, retrações e estado geral (Quadro 1). Para cada variável avaliada é atribuído um valor entre 0 e 3, exceto para a condição geral, que é 0 ou 3 (20).

	<b>Escore</b>			
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Frequência Respiratória</b>	<30	31 a 45	46 a 60	>60
<b>Sibilância</b>	Não está presente	Presente no final da expiração ou apenas audíveis com estetoscópio	Durante toda a expiração ou audíveis na expiração sem estetoscópio	Audíveis durante a inspiração e expiração sem estetoscópio
<b>Tiragem</b>	Não está presente	Intercostal	Traqueoesternal	Severa com adejo nasal
<b>Condição geral</b>	Normal	-	-	Irritável, letárgico e dificuldades alimentares

**Quadro1.** Definição de categorias para avaliação clínica.

A frequência respiratória pode ser: <30bpm (0), 31-45 bpm(1), 46-60 bpm(2) e>60bpm(3). A sibilância pode ser inexistente (0), presente no final da expiração ou apenas audível com estetoscópio durante toda a expiração (1), audíveis na expiração sem estetoscópio (2) ou audíveis durante a inspiração e expiração sem estetoscópio (3). A tiragem não está presente (0), é apenas intercostal (1), é tranqueoesternal (2) ou é severa com adejo nasal (3). A condição geral é classificada como normal (0) ou irritável, letárgico e dificuldades alimentares (3) (24).

A classificação final (quadro 2) é calculada pela soma de todos os parâmetros, podendo o resultado variar entre 0-12. A severidade da bronquiolite aguda é classificada como leve se a soma for < 3; moderada, se 4-8 e severa se a pontuação estiver entre 9-12 (24).

<b>Classificação da gravidade</b>	<b>Escore Clínico Wang</b>
Leve	1 a 3
Moderado	4 a 8
Grave	9 a 12

**Quadro 2.** Classificação de gravidade

Este escore é amplamente utilizado em estudos envolvendo uma população semelhante, sendo assim, demonstrando ser uma ferramenta de avaliação confiável e validada. Para que uma redução seja considerada clinicamente importante, é necessária a redução de 2 pontos no escore clínico (28).

## 2.5 Tratamento da Bronquiolite

Não há terapêutica específica disponível que abrevie o curso e a resolução dos sintomas da infecção por VSR. Assim, com objetivo de padronizar e melhorar o diagnóstico e tratamento da BVA, a American Academy of Pediatrics (AAP) publicou uma diretriz que relaciona o nível de evidência e o benefício de recomendações. Após essa publicação, diversos países elaboraram consensos sobre o assunto. Diante de um diagnóstico de BVA, o tratamento consiste em suporte para aliviar os sintomas e inclui a oxigenoterapia, para manter a saturação de oxigênio maior que 92%, e hidratação efetiva: essas são as medidas terapêuticas com maior nível de evidência (29).

Nas últimas décadas, houve grandes e inegáveis avanços no conhecimento da fisiopatologia e no conhecimento sobre o tratamento da doença. A efetividade de vários medicamentos fora extensivamente investigada em uma centena de trabalhos, entre os quais, os efeitos da utilização de epinefrina foi investigada tanto quando usada isoladamente como em comparada ao salbutamol. Porém, no *uptodate* dos conhecimentos sobre bronquiolite e seu tratamento até 2019, conclui-se que não há indicação de uso de qualquer tipo de broncodilatador (epinefrina e salbutamol) como rotina nos pacientes, sendo mencionado o uso da solução nasal mecânica como alternativa de tratamento (30,31).

Além da ação dos broncodilatadores na bronquiolite, outros medicamentos também tiveram seus efeitos estudados, como por exemplo: a dexametasona, a 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 (32).

Uma análise sistemática com dez revisões sobre bronquiolite e seu tratamento conclui que forma geral, poucas intervenções têm evidências de efetividade nesses pacientes: deve-se manter hidratação e ofertar de oxigênio de forma criteriosa. Já em relação ao tratamento da congestão nasal, em análise comparativa ela aparece como opcional em muitos desses documentos. (12)

## 2.6 Importância da via aérea superior

Congestão nasal é descrita como uma sensação de bloqueio e/ou ingurgitamento nasal ou de restrição à passagem do ar pela via aérea superior. É uma afecção de início súbito e deve-se a um processo inflamatório local, da passagem nasal, podendo ocorrer

tanto em processos infecciosos como alérgicos (rinite alérgica). Neste estudo, o termo congestão nasal será usado como sinônimo de obstrução aguda da via aérea superior (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 girar em torno de 80-95% e dos dois primeiros serem esforço-independentes não aplicáveis em lactentes. Já a medida da congestão nasal através de métodos não convencionais, como a utilização de escores ou pela visualização direta do processo são muito variáveis entre indivíduos e, portanto, não confiáveis (33).

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, sendo identificado interação entre as duas vias e que quando a superior é comprometida, há grande potencial de afetar a via aérea inferior (34).

A AAP define bronquiolite como uma constelação de sintomas clínicos, incluindo sinais de doença viral seguidos de aumento do esforço respiratório e sibilância em crianças com idade inferior a dois anos. Em sua definição, não há menção ao comprometimento da via aérea superior. A *Global Initiative for Asthma* (GINA) 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. Seu conceito refere o comprometimento da VAS, mas não há menção da contribuição para a morbidade da patologia (33,35).

Entretanto, observando os valores de referência da medida da contribuição da VAS para a resistência total da via aérea, reforça-se a importância desta via no acréscimo de severidade, especialmente em pacientes que já têm comprometimento da via aérea inferior, como na BVA.

## 2.7 Tratamento da congestão nasal

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, sendo esta prática recomendada pela diretrizes da AAP, os quais, além do tratamento de suporte incluem a sucção nasal e a hidratação das narinas quando comprometidas: essas últimas deve ser realizada somente “quando necessário” e não tem aceitação unânime no meio científico (36).

Em um estudo com seis diretrizes e dez revisões sistemáticas- dois deles, o AAP, Canadian Pediatric Society- há evidências insuficientes da utilidade do procedimento de lavagem nasal. Igualmente, no documento do National Institute for Health Care (NICE) ele deveria ser considerado quando o paciente apresentasse disfunção respiratória ou dificuldades de alimentação. Além disso, também estabelece que a congestão nasal deve ser tratada por sucção das narinas antes das alimentações ou quando o paciente apresenta sinais de obstrução, e não deve ser realizada de forma rotineira (somente nas situações supracitadas ou ainda em apneia, mesmo que não se tenha sinais óbvios de secreção na VAS) (37).

Levando em consideração que lactantes são respiradores nasais, o tratamento com a sucção é comumente utilizado para remover secreções na presença de bronquiolite. Essa seria uma boa atitude para aliviar o desconforto respiratório. Entretanto, a sucção nasal é uma manobra estressante para a criança e para os pais. Muitos estudos, se posicionam estabelecendo que um manuseio mínimo é mais efetivo do que tratamentos como este e que são necessários mais estudos para comparem a efetividade e o custo clínico de diferentes estratégias de sucção (por exemplo, que ela seja realizada de forma superficial ou profunda com mínimo manuseio proposto) (32).

Ao analisar a diretriz do *Queensland Hospital and Health Service*, Austrália de 2017, a recomendação é o uso de gotas de solução salina administradas em ambas as narinas, que devem posteriormente ser aspiradas. Este procedimento é dividido em: aspirações profundas e não invasivas, onde este primeiro envolve a colocação de um cateter posicionado na nasofaringe e a aspiração é feita através de geração de vácuo por pressão negativa. Na aspiração não invasiva, esta é realizada de forma leve com um cateter posicionado na entrada das narinas com posterior manobra de aspiração via sistema de vácuo. Em suma, a diretriz compactua com a recomendação da utilização de uma aspiração não invasiva com frequência regular menor do que 4 horas. Em outro estudo, foram avaliadas as informações e as recomendações sobre todos aqueles elementos utilizados no tratamento de pacientes com BVA: dentre os 32 documentos analisados, havia 22 diretrizes incluindo essa discussão sobre aspiração das secreções da nasofaringe, e a recomendando “quando necessário” (38-40).

Diante do exposto acima, não existe unanimidade, bem como um número expressivo de recomendações em relação à indicação do procedimento de lavagem nasal com solução salina, bem como quanto à forma e a frequência de suas realizações.

## 2.8 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 o quadro de vias aéreas inferiores muitas vezes com intensidade tal que exige uma frequência muito grande de utilização de solução salina e aspirações nasais. Estas, mesmo sendo efetivas

provocam visível desconforto para o pequeno paciente e seus familiares com agitação, e invariavelmente, choro intenso durante o procedimento.

Se levarmos em consideração os aspectos fisiológicos e de padrão respiratórios próprios do lactente (descritos previamente), entendemos como os pacientes com bronquiolite viral aguda com volumes pulmonares já comprometidos devido à obstrução da via aéreas de pequeno calibre associada ao comprometimento da via superior com congestão/bloqueio nasal passam por maior sofrimento.

Vivenciar esse problema no dia a dia do atendimento emergencial e hospitalar, especialmente acompanhando pacientes com a congestão nasal somada ao seu quadro obstrutivo inferior foi o que nos impulsionou 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, sem os incômodos físicos causados pelo procedimento para sua execução. Essa alternativa foi considerada por tudo que foi visto até aqui na ação não-genômica dos corticoides tópicos nasais.

Para justificar a utilização do corticoide nasal fora de sua indicação formal e fora da indicação de bula 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, construímos cinco elementos conceituais por nós considerados como primordiais para essa justificativa:

**Primeiro:** 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 última, os corticoides tópicos nasais têm eficácia e segurança comprovadas e são extensamente utilizados a partir de dois anos de idade como nos adultos há várias décadas, sendo considerados como linha mestra para o seu tratamento.

**Quarto:** Que a comprovada ação vasomotora constritiva dos corticoides 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 precisar ser usado com a frequência.

**Quinto:** Que o comprometimento da VAS na bronquiolite adiciona sofrimento respiratório àquele já existente, contribuindo para a morbidade da doença com a piora clínica do pequeno paciente.

## 2.9 Racional para Escolha da Droga Teste - Budesonida Inalada

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, reforçando o potencial de contribuição dessa forma de ação sobre o processo obstrutivo nasal com segurança adicional por essa característica (local) (41).

A partir da base conceitual por nós elaborada, temos utilizado há mais de dois anos, de forma “*off Label*” o corticoide inalado budesonida suspensão para inalação (Pulmicort® 0.25mg/L). Sua utilização, nesta condição clínica, se faz sob a forma de

gotas instiladas topicamente nas narinas de pacientes com bronquiolite viral aguda que apresentam congestão nasal. A faixa etária por nós escolhida para a utilização inclui os pacientes com seis meses ou mais de idade. O tempo de uso tem sido de um dia para lactentes até seis meses idade e no máximo de dois dias para pacientes 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 minutos) dos sintomas da congestão nasal com consequente modificação no quadro de tosse. Frequentemente essa evolução leva à reanulação 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/sistêmico. Em alguns casos observou-se também uma decisiva ação na melhora da Saturação de Oxigênio (SpO<sub>2</sub>) ressaltando a efetividade terapêutica de forma objetiva e a importância do comprometimento da via nasal nesta faixa etária e nesta situação clínica. Foi importante observar que durante o tempo que viemos utilizando esta medicação- 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 nos impulsionou à busca de uma confirmação, agora com uma roupagem científica para esses achados.

A efetividade da budesonida utilizada sob a forma de suspensão para nebulização, bem como a baixa frequência de efeitos adversos foram identificadas em outros estudos em lactentes (42,43). Diferentemente dos outros corticoides inalados, a suspensão líquida da budesonida pode ser administrada por nebulização em concentrações terapêuticas devido a sua melhor solubilidade líquida (44).

A escolha da budesonida na formulação Pulmicort® suspensão para inalação recaiu sobre três aspectos: uma de ordem econômica e duas de ordem técnica. A razão econômica se deveu ao fato desta formulação fazer parte dos medicamentos de uso padronizado no hospital da Criança para o tratamento da asma e laringites. As razões de ordem técnica: pela facilidade que a formulação oferece permitindo que possa ser aplicada sob a forma de gotas nas narinas ao invés dos tradicionais jatos da formulação clássica (ex. Budecort®), facilitando a comparação com a solução salina também utilizada em forma de gotas nasais. A segunda razão: pela comparação direta das apresentações da suspensão para inalação com a apresentação de uso nasal tradicional spray (Budecort Aqua® 32 spray nasal). Comparando as duas formulações, as duas mostraram-se muito semelhantes quanto 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 na sua formulação cinco itens presentes na formulação tópica nasal, que são: cloreto de sódio, celulose micronizada, 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 (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, cobrindo e protegendo 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.

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

- 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

## 2.10 Segurança da Budesonida inalada

O perfil de segurança do corticoide Budesonida quando usada de forma inalada é confirmado por vários estudos realizados, onde foi incluído este item. James Baker e seus colaboradores puderam demonstrar a segurança da budesonida suspensão para inalação em um estudo de 12 semanas- o primeiro a ter um tempo tão prolongado, controlado por placebo e onde o quesito segurança foi incluído. Os achados de Baker foram extensivos a três doses por ele utilizadas no trabalho: 0,25mg; 0,5 mg e 1,0 mg (45). A forma inalada foi eficaz e segura também em pré-escolares com asma persistente em uso diário por longos períodos (46).

Os estudos mais emblemáticos, no entanto, são aqueles que demonstram sua segurança em gestantes avaliando o risco para o feto quando da 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 (47).

Em 2005, Paul A e Gluck and J C Gluck realizaram uma extensa revisão sobre o assunto até aquele ano, encontrando cinco estudos pesquisados na literatura indexada na Medline ou de dados constantes do Developmental and Reproductive Toxicology (DART) de 1966-2005 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 efeitos colaterais, tanto de ordem clínica como efeitos adversos significativos sobre desfechos

sobre o feto em mais de 6.600 recém-nascidos cujas mães fora expostas à budesonida oral ou intranasal (48).

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 (48). Todos os demais corticoides inalados ou intranasais foram 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 corticoides inalados são considerados seguros, não havendo relatos de um aumento do risco de complicações gestacionais (49-51).

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 (52). A forma inalada foi eficaz e segura também em pré-escolares com asma persistente tratados por longos períodos (53). 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 (54). A absorção da budesonida intranasal é pequena e a droga, após ser absorvida, é inativada em sua primeira passagem pelo fígado (55).

### **3. Justificativa**

Este estudo é uma extensão do projeto de pesquisa intitulado “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”.

A avaliação da gravidade da bronquiolite é importante não apenas para o quadro clínico gestão de pacientes (tomada de decisão clínica e avaliação da resposta a intervenções terapêuticas), mas também para pesquisas clínicas (como uma medida de resultado para avaliar a eficácia das intervenções de tratamento em ensaios clínicos randomizados).

Uma variedade de pontuações respiratórias e outros instrumentos, geralmente consistindo em uma combinação de sintomas e sinais físicos, têm sido usados para avaliar a gravidade da bronquiolite. No entanto, apesar da importância da avaliação da gravidade da bronquiolite, até o momento sabe-se que poucos instrumentos são utilizados de forma rotineira nas emergências.

Por se tratar de uma doença dinâmica reforça-se a importância da avaliação e reavaliação frequente das vias respiratórias em ambientes hospitalares e ambulatoriais e

salienta-se a importância da patência da via aérea superior na fisiologia do processo respiratório do lactente em pacientes com bronquiolite, compreendendo que o comprometimento da via aérea agrega sofrimento respiratório já existente, contribuindo para a piora clínica do paciente.

Nesse contexto, justifica-se este estudo na tentativa de compreender qual o nível de impacto da obstrução nasal, utilizando três momentos de avaliação para graduar o desconforto respiratório através da escala Wang afim de contribuir para o manejo da obstrução nasal, bem como, de ampliar e incrementar a avaliação do desconforto respiratório, uma vez que, seus agravos são potencialmente importantes e podem levar o paciente ao óbito.

## **4. Objetivos**

### 4.1 Objetivo primário

Avaliar o desconforto respiratório através da escala CSS em um período de 60 minutos de observação entre pacientes pediátricos com bronquiolite viral aguda que se apresentem com obstrução nasal.

### 4.2 Objetivo secundário

Verificar se há mudança na resposta do desconforto respiratório entre diferentes tipos de intervenção (controle, budesonida e solução salina) em 60 minutos de observação entre pacientes pediátricos com bronquiolite viral aguda que se apresentem com obstrução nasal.

## 5. Referências bibliográficas

### 5.1 Referências da Introdução

1. Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA. Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. *Pediatrics*. 2006;118(6):2418–23.
2. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *The Lancet*. 2017;389(10065):211–24.
3. Moreel L, Proesmans M. High flow nasal cannula as respiratory support in treating infant bronchiolitis: a systematic review. *European journal of pediatrics*. 2020;179(5):711–8.
4. Beggs S, Wong ZH, Kaul S, Ogden KJ, Walters JA. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(1).
5. Saikia D, Mahanta B. Cardiovascular and respiratory physiology in children. *Indian journal of anaesthesia*. 2019;63(9):690.
6. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(6):588–98.
7. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2003;157(10):957–64.
8. Destino L, Weisgerber MC, Soung P, Bakalarski D, Yan K, Rehborg R, et al. Validity of respiratory scores in bronchiolitis. *Hospital pediatrics*. 2012;2(4):202–9.

## 5.2 Referências do Referencial Teórico

1. Freitas ARR, Donalisio MR. Respiratory syncytial virus seasonality in Brazil: implications for the immunisation policy for at-risk populations. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2016;111(5):294–301.
2. Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997–2006. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(1):5–9.
3. Stralioatto SM, Siqueira MM, Muller RL, Fischer GB, Cunha ML, Nestor SM. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2002;35(4):283–91.
4. Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, Simões EA, Bont L, Checchia PA, et al. Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among preterm infants without chronic lung disease or congenital heart disease. *Infectious diseases and therapy*. 2016;5(4):417–52.
5. Bardach A, Rey-Ares L, Cafferata ML, Cormick G, Romano M, Ruvinsky S, et al. Systematic review and meta-analysis of respiratory syncytial virus infection epidemiology in Latin America. *Reviews in medical virology*. 2014;24(2):76–89.
6. Brandão HV, Vieira GO, Vieira TO, Cruz ÁA, Guimarães AC, Teles C, et al. Acute viral bronchiolitis and risk of asthma in schoolchildren: analysis of a Brazilian newborn cohort. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*. 2017;93(3):223–9.
7. Geskey JM, Thomas NJ, Brummel GL. Palivizumab: a review of its use in the protection of high risk infants against respiratory syncytial virus (RSV). *Biologics: targets & therapy*. 2007;1(1):33.
8. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory syncytial virus: virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Challenges and opportunities for respiratory syncytial virus vaccines*. 2013;3–38.
9. Polgar G, Kong GP. The nasal resistance of newborn infants. *The Journal of pediatrics*. 1965;67(4):557–67.
10. Nathan C-AO, Seid AB. Neonatal rhinitis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 1997;39(1):59–65.
11. Swift P, Emery J. Clinical observations on response to nasal occlusion in infancy. *Archives of Disease in Childhood*. 1973;48(12):947.

12. Caballero MT, Polack FP, Stein RT. Viral bronchiolitis in young infants: new perspectives for management and treatment. *Jornal de pediatria*. 2017;93:75–83.
13. O'Brien S, Borland ML, Cotterell E, Armstrong D, Babl F, Bauert P, et al. Australasian bronchiolitis guideline. *Journal of paediatrics and child health*. 2019;55(1):42–53.
14. Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics*. 2010;125(2):342–9.
15. Destino L, Weisgerber MC, Soung P, Bakalarski D, Yan K, Rehborg R, et al. Validity of respiratory scores in bronchiolitis. *Hospital pediatrics*. 2012;2(4):202–9.
16. Wright M, Mullett CJ, Piedimonte G. Pharmacological management of acute bronchiolitis. *Therapeutics and clinical risk management*. 2008;4(5):895.
17. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Nino G. Systematic review of instruments aimed at evaluating the severity of bronchiolitis. *Paediatric respiratory reviews*. 2018;25:43–57.
18. Network SIG. Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. Guideline n 91. Edinburgh. SIGN. 2006;
19. Castro G de, Remondini R, Santos AZ dos, Prado C do. Analysis of symptoms, clinical signs and oxygen support in patients with bronchiolitis before and after chest physiotherapy during hospitalization. *Revista Paulista de Pediatria*. 2011;29(4):599–605.
20. Marlais M, Evans J, Abrahamson E. Clinical predictors of admission in infants with acute bronchiolitis. *Archives of disease in childhood*. 2011;96(7):648–52.
21. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Balin A, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest*. 2003;123(2):481–7.
22. Chin HJ, Seng QB. Reliability and validity of the respiratory score in the assessment of acute bronchiolitis. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*. 2004;11(2):34.
23. Postiaux G, Louis J, Labasse HC, Gerroldt J, Kotik A-C, Lemuhot A, et al. Evaluation of an alternative chest physiotherapy method in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Respiratory care*. 2011;56(7):989–94.
24. Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *American Review of Respiratory Disease*. 2012;

25. Beal G, Barbier C, Thoret S, Rubio A, Bonnet M, Mazet R, et al. Nebulized hypertonic saline 3% for 1 versus 3 days in hospitalized bronchiolitis: a blinded non-inferiority randomized controlled trial. *BMC pediatrics*. 2019;19(1):1–7.
26. Jaquet-Pilloud R, Verga M-E, Russo M, Gehri M, Pauchard J-Y. Nebulised hypertonic saline in moderate-to-severe bronchiolitis: a randomised clinical trial. *Archives of disease in childhood*. 2020;105(3):236–40.
27. Marlais M, Evans J, Abrahamson E. Clinical predictors of admission in infants with acute bronchiolitis. *Archives of disease in childhood*. 2011;96(7):648–52.
28. Postiaux G, Dubois R, Marchand E, Demay M, Jacquy J, Mangiaracina M. Effets de la kinésithérapie respiratoire associant expiration lente prolongée et toux provoquée dans la bronchiolite du nourrisson. *Kinésithérapie, la revue*. 2006;6(55):35–41.
29. Notejane M, Casuriaga A, Vomero A, Pandolfo S, Giachetto G, Pérez W, et al. Aplicación de oxigenoterapia por cánula nasal de alto flujo versus oxigenación por bajo flujo en neonatos con bronquiolitis hospitalizados en salas de un centro de referencia en Uruguay. *Archivos de Pediatría del Uruguay*. 2018;89(4):257–63.
30. Cai Z, Lin Y, Liang J. Efficacy of salbutamol in the treatment of infants with bronchiolitis: A meta-analysis of 13 studies. *Medicine*. 2020;99(4).
31. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane database of systematic reviews*. 2017;(12).
32. Piedra PA, Stark AR. Bronchiolitis in infants and children: Treatment; outcome; and prevention. *UpToDate*. 2013;
33. Kemp SF, Lockey RF. *Diagnostic testing of allergic disease*. Marcel Dekker New York; 2000.
34. Mygind N. Mediators of nasal allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1982;70(3):149–59.
35. Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa M, Kondo N, Nishima S, Nishimuta T, et al. Japanese guideline for childhood asthma 2014. *Allergology International*. 2014;63(3):335–56.
36. 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.
37. Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics*. 2010;125(2):342–9.

38. Babl FE, Sheriff N, Borland M, Acworth J, Neutze J, Krieser D, et al. Emergency management of paediatric status epilepticus in Australia and New Zealand: practice patterns in the context of clinical practice guidelines. *Journal of paediatrics and child health*. 2009;45(9):541–6.
39. Mussman GM, Parker MW, Statile A, Sucharew H, Brady PW. Suctioning and length of stay in infants hospitalized with bronchiolitis. *JAMA pediatrics*. 2013;167(5):414–21.
40. 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. *The Journal of infectious diseases*. 2020;222(Supplement\_7):S672–9.
41. Kumar SD, Brieva JL, Danta I, Wanner A. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(3):918
42. Grimfeld A, Lesbros D, Ostinelli J, Caswell C. Long-term study of nebulised budesonide in young children with moderate to severe asthma. *Eur Respir J*. 1994;7(Suppl 18):27S.
43. 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.
44. Godfrey S, Avital A, Rosler A, Mandelberg A, Uwyied K. Nebulised budesonide in severe infantile asthma. *Lancet (London, England)*. 1987;2(8563):851–2.
45. 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.
46. Mellon M, Group BISS, others. Efficacy of budesonide inhalation suspension in infants and young children with persistent asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1999;104(4):S191–9.
47. Källén B, Rydhstroem H, \AAberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1999;93(3):392–5.
48. Gluck PA, Gluck JC. A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide. *Current medical research and opinion*. 2005;21(7):1075–84.
49. Food, Drug Administration H, others. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Final rule. *Federal Register*. 2014;79(233):72063–103.

50. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;113(6):1040–5.
51. Martel M-J, Rey É, Beauchesne M-F, 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.
52. 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. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;113(3):427–32.
53. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(15):1064–9.
54. Szeffler SJ, Lyzell E, Fitzpatrick S, Cruz-Rivera M. Safety profile of budesonide inhalation suspension in the pediatric population: worldwide experience. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2004;93(1):83–90.
55. Ryrfeldt AA, Andersson P, Edsbäcker S, Tönnesson M, Davies D, Pauwels R. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. *European journal of respiratory diseases Supplement*. 1982;122:86–95.

## 6. Artigo Científico

### **Avaliação de desconforto respiratório em pacientes com bronquiolite viral aguda que se apresentem com obstrução nasal: duplo cego**

Bruna Kuhn, <sup>1</sup>

Paulo Roberto Silva-da-Silva, MD<sup>1-2</sup>

Paula de Souza Dias-Lopes, MD<sup>2</sup>

José da Silva Moreira, MD<sup>1-3</sup>

Watte, Guilherme<sup>1-3</sup>

Andrew Bush, MD<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Pediatria e Respiratória Pediátrica, Hospital da Criança Conceição, Porto Alegre, Brasil

<sup>3</sup>Departamento de Pneumologia, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

<sup>4</sup>Department of Paediatrics and Paediatric Respiriology, Royal Brompton Hospital, London, England.

Autor Correspondente: José da Silva Moreira. E-mail: [jmmoreira@gmail.com](mailto:jmmoreira@gmail.com)

## **Abstract**

The aim of this study was to evaluate respiratory distress over a 60-minute observation period among pediatric patients with acute viral bronchiolitis who present with nasal obstruction. This interventional, randomized, double-blind, placebo-controlled study, in which one hundred and twenty infant patients aged 1 to 6 months diagnosed with AVB who had nasal congestion and hospitalized in emergency and/or wards between June 2018 and October 2019 were randomly allocated into three groups of 40 patients each: standard treatment, placebo and budesonide. Clinical evaluation was performed at three times: admission to the study, at 5-6 minutes and 60 minutes after entry. The primary outcome was to assess a CSS Wang scale was used and comparing the CSS Wang at admission and at 60 minutes, it showed only 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 patients with budesonide. This positive action on the respiratory tract can be identified as early as 5 minutes after entry into the study, and its maintenance within 60 minutes. There were no statistical differences when comparing the maintenance group with the saline group (placebo arm). Topical budesonide in the nostrils had a positive effect in reducing the respiratory distress scale during the study period and in the dose and frequency used, with no adverse effects occurring during the period, its effect being justified by the non-genomic action of inhaled corticosteroids.

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

# **Respiratory Distress due to Viral Bronchiolitis in Infants who Present with Nasal Obstruction: a Randomized Double-blind Controlled Trial**

## **Introduction**

Acute bronchiolitis, an inflammation of the lower respiratory tract, is one of the most common respiratory diseases affecting children and it imposes an enormous burden on health resources worldwide. However, in the majority of cases, it is a self-limiting condition that can be treated at home. In fact, only 1-3% of children need to be hospitalized. Clinical history, respiratory parameters, risk factors and oxygen saturation levels are aspects used by doctors in emergency services to distinguish between a case of mild, moderate or severe bronchiolitis, in order to decide whether hospitalization is necessary (1-5).

An accurate assessment of the severity level is therefore crucial in the case of bronchiolitis for two main reasons: to decide on the need for rigorous monitoring and hospitalization; and for research purposes, to allow comparisons between study groups. Respiratory scores were created to assess the level of severity and progression of the disease, as well as the efficacy of therapeutic interventions.

In this study, a prospective randomized controlled trial was performed to assess respiratory distress using the CSS scale over a 60-minute observation period in pediatric patients with acute viral bronchiolitis reporting nasal obstruction.

## **Methods**

### Design

We conducted a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in the emergency department (ED) and infant ward of the Hospital da Criança Conceição (HCC) an urban tertiary pediatric center in Southern Brazil. This study was approved by the HCC research ethics committee and informed consent was obtained from parents or legal guardians.

### Participants

Eligible subjects were all children presenting to the ED and/or infant's ward 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 [6]. 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

Patients included in the study were randomly divided into three study groups: (1) standard care alone, which included hydration, nutritional support, and oxygen 1-2 litres per minute delivered by nasal cannula if oxygen saturation dropped below 93%; (2) placebo group, which received a one-time dose of two drops of normal saline solution in each nostril in addition to standard care; (3) budesonide group, which received a one-time application of two drops of budesonide suspension 0.25% in each nostril.

For randomization, a patient list was created using consecutive (e.g., 001-120) and the list was randomized using an online software (<https://www.randomizer.org>). To achieve balanced groups, the first 40 entries of the randomized list were assigned to group 1 (standard care), entries 41-80 were assigned to group 2 (placebo), whereas the last forty were assigned to group 3 (budesonide group). All medications were prepared and labelled by a clinical trials pharmacist at the site of the study. 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 the medication and outcome assessors were 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 [7] as any other complain not related to the disease itself when present were registered separately in the sheet form.

## Outcome

The study had one primary outcome measure. The primary outcome is the variation of the Wang CSS [8] after 60 minutes of treatment, including the first 5-6 minutes of the intervention.

## Statistical Analysis

Data were presented as mean  $\pm$  SD or frequency and percentage. The normal distribution of the database was evaluated through the Kolmogorov–Smirnov test. Comparisons of proportions were evaluated by the Chi-square test for categorical variables and the one-way ANOVA for continuous variables. For within- and between-group differences the effect size were calculated according to Cohen [9] by the minimum, maximum mean and the pooled standard deviation  $\sigma_{\text{pool}}$  of the different groups. Effect sizes are generally categorized as small (0.2), medium (0.5) and large (0.8). Generalized estimation equations (GEE) were utilized to determine whether there were significant differences between the groups and between the periods of evaluation. Statistical significance was accepted at two-sided significance level of .05. All analyses were performed in the Stata v.15 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

## Results

Trial population

135 infants below the age of 6 months with the diagnosis of bronchiolitis were admitted at Hospital da Criança Conceição Porto Alegre South Brazil from March 2018 to July 2019 (Figure 1). Of these, 10 patients declined to participate and 5 do not fulfil the 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 randomly 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 120 patients who completed all phases of the 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 center. There was no statistically difference at entry between the 3 groups relative to any of these characteristics.

#### Primary outcome

Table 2 illustrates the changes in Wang CSS 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 Wang CSS 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

Wang CSS 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.

Figure 2 shows the result of the CSS Wang scale comparing it at admission, 5-6 minutes and at 60 minutes, and there was only 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 patients with budesonide. This positive action on the respiratory tract can be identified as early as 5 minutes after entry into the study, and its maintenance within 60 minutes. There were no statistical differences when comparing the maintenance group with the saline group (placebo arm).

## **Discussion**

This clinical trial, evaluating the relevance of nasal obstruction in respiratory distress in children with AVB, demonstrated that the Wang Scale is a commonly used respiratory instrument to assess the level of respiratory distress and was easily applicable and reliable. Our study also demonstrated that there was a significant change in the Wang scale at the three evaluation times, with a positive clinical response in the intervention treatment compared to the control and placebo treatment, in children under six months of age with acute bronchiolitis. who presents with nasal congestion.

Zhang's 2015 systematic review and meta-analysis included 15 studies and 1956 infants hospitalized with bronchiolitis. This systemic review demonstrates that the clinical score is generally considered a relatively objective measure to assess disease severity. Eleven inpatient studies used bronchiolitis severity scores as the efficacy of the

outcome, and 5 studies used Wang clinical scores and provided adequate data for meta-analysis (10).

Children can be mandatory nose breathers up to 2 months of age, nasal obstruction, especially if bilateral and complete, can quickly cause severe respiratory distress. Nasal airway problems, much less consequential than complete nasal obstruction, can be of concern in young children. Your nasal passages can exhibit up to 50% of the total airway resistance, and the degree of obstruction is often worse when your baby has an upper respiratory tract infection. The knowledge of the importance of the role of upper airway obstruction in increasing airway resistance and respiratory work in infants is well known, which justifies the search for an effective treatment to reduce nasal obstruction, but with previous studies with number The limited number of patients who subsidize care aimed at reducing nasal obstruction may play a role in the management of bronchiolitis, but it does not provide specific data on the use of topical inhaled corticosteroids in the treatment of nasal congestion in these patients (11-13).

Analyzing the three interventions in each study group, the only action that could give a positive clinical response within and between groups reaching statistical significance was in patients with budesonide, this effect being justified by the non-genomic action of inhaled corticosteroids. There is no previous study looking for this positive interference of inhaled topical corticosteroids in the treatment of nasal congestion in patients with bronchiolitis. Most studies look at the usefulness of nasal lavage and suction and compare it with supportive care and minimal handling. In a recent study (14) on the comparative efficacy of nebulization with 3% hypertonic saline solution and 0.9% normal saline solution in the treatment of acute bronchiolitis, it demonstrated that nebulization with 3% of HS is superior to 0.9% of NS nebulization in infants with clinically diagnosed acute bronchiolitis, however these studies do not

assess the discomfort caused by irrigation to the child, nor the time that should be used to sustain the results obtained. We know that the relief obtained with nasal irrigation and posterior aspiration is short-lived and needs to be frequently performed (15-16).

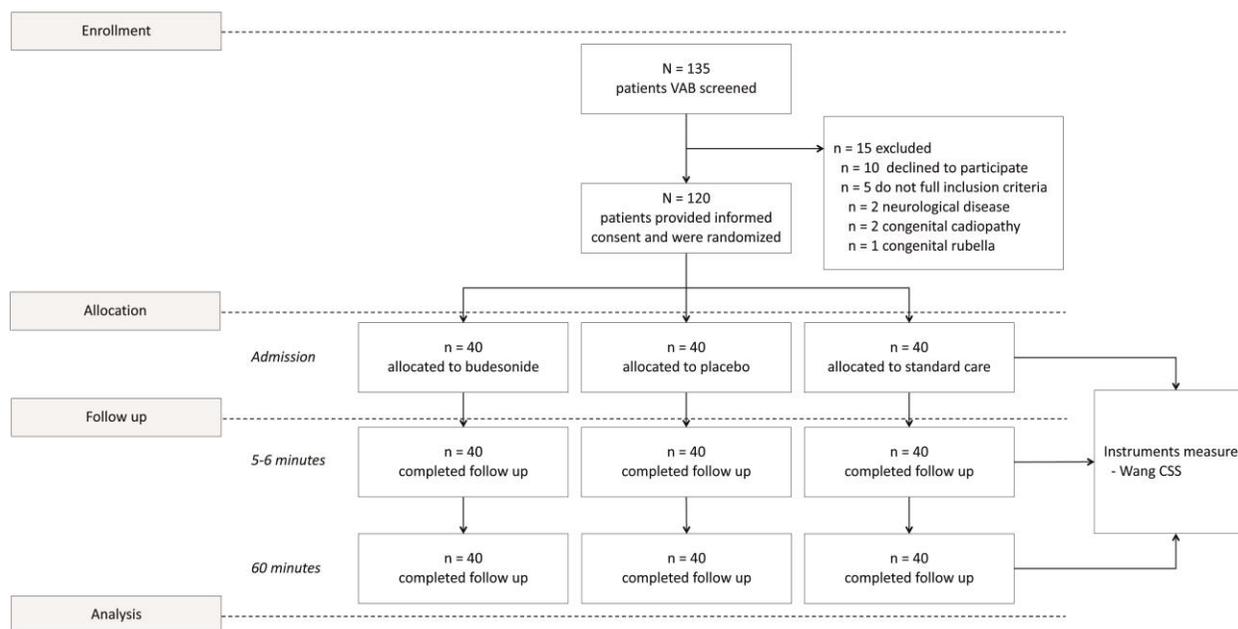
The study has limitations, firstly in relation to the inclusion criteria, where patients with Spo2 inferior to those excluded, therefore, participants with severe disease were not included, and secondly the study was not developed to verify the efficacy of the active drug. Possible strengths of the study were the similarity between the three study groups and there was no lack of reliability between the WANG score evaluators, as there was only one evaluator.

### **Article References**

1. 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. *Italian journal of pediatrics*. 2014;40(1):1–13.
2. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Grupo de revisión y panel de expertos de la Conferencia de Consenso del Proyecto abreviado (Bronquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación). *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(221):e1-221.
3. 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.
4. Mendes-da-Silva A, Gonçalves-Pinho M, Freitas A, Azevedo I. Trends in hospitalization for acute bronchiolitis in Portugal: 2000–2015. *Pulmonology*. 2019;25(3):154–61.
5. Green CA, Yeates D, Goldacre A, Sande C, Parslow RC, McShane P, et al. Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. *Archives of disease in childhood*. 2016;101(2):140–6.
6. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1774-93.
7. 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.

8. Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(1):106–9.
9. McGraw KO, Wong SP. A Common Language Effect Size Statistic. *Psychol Bull* 1992;111(2):361–65.
10. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized hypertonic saline for acute bronchiolitis: a systematic review. *Pediatrics.* 2015;136(4):687–701.
11. Olnes SQ, Schwartz RH, Bahadori RS. Consultation with the specialist: Diagnosis and management of the newborn and young infant who have nasal obstruction. *Pediatrics in review.* 2000;21(12):416–20.
12. Abul-Ainine A, Luyt D. Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Archives of disease in childhood.* 2002;86(4):276–9.
13. 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 Paediatrica.* 2016;105(3):292–6.
14. House SA, Gadomski AM, Ralston SL. Evaluating the placebo status of nebulized normal saline in patients with acute viral bronchiolitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA pediatrics.* 2020;174(3):250–9.
15. Chin HJ, Seng QB. Reliability and validity of the respiratory score in the assessment of acute bronchiolitis. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS.* 2004;11(2):34.
16. Haskell L, Tavender EJ, Wilson C, Babl FE, Oakley E, Sheridan N, et al. Understanding factors that contribute to variations in bronchiolitis management in acute care settings: a qualitative study in Australia and New Zealand using the Theoretical Domains Framework. *BMC pediatrics.* 2020;20(1):1–12.

**Figura 1**



**Figura 1.** Fluxograma do estudo.

**Tabela 1**

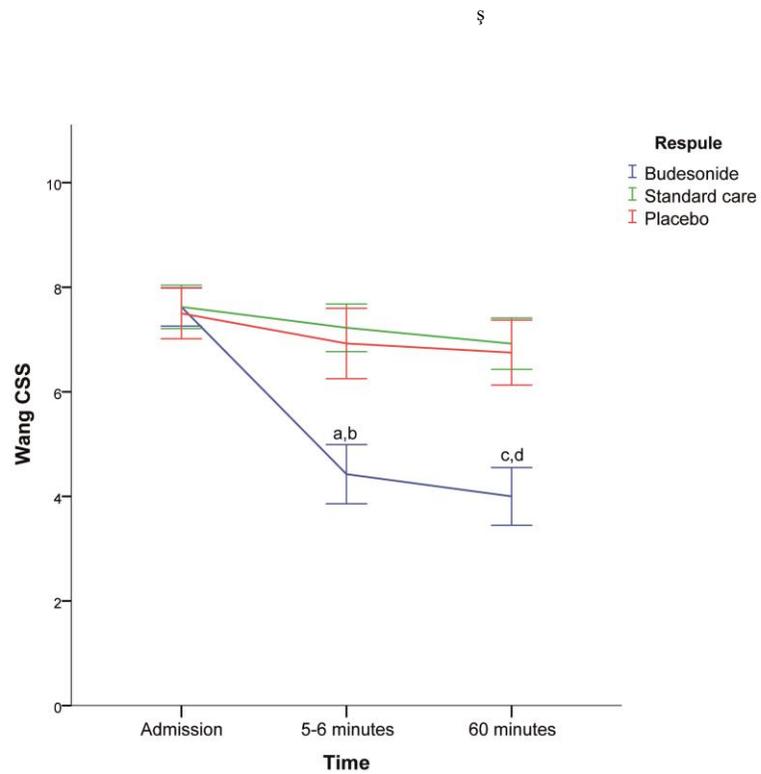
Table 1. Characteristics of the study baseline.

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 <sup>a</sup>					
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					
Wang CSS	7.5±1.3	7.6±1.1	7.6±1.2	7.5±1.5	.889

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

<sup>a</sup>Current smoker.

**Figura 2**



**Figura 2.** Variações da escala Wang vistas nos três períodos de observação do estudo: admissão, em 5-6 minutos e após 60 minutos

## Tabela 2

Table 2. Effects pre- and post-intervention for Wang CSS.

Outcome	Mean $\pm$ SD			Withing-group change Cohen's <i>d</i> effect size <sup>a</sup>	Between-group change (5-6 minutes) Cohen's <i>d</i> effect size <sup>b</sup>	Between-group change (60 minutes) Cohen's <i>d</i> effect size <sup>b</sup>
	Admission	5-6 minutes	60 minutes			
Wang CSS						
Budesonide	7.6 $\pm$ 1.1	4.4 $\pm$ 1.7 <sup>c</sup>	4.0 $\pm$ 1.7 <sup>c,d</sup>	1.616		
Standard care	7.6 $\pm$ 1.2	7.2 $\pm$ 1.4	6.9 $\pm$ 1.4	0.493	1.346	1.152
Placebo	7.5 $\pm$ 1.5	6.9 $\pm$ 2.1	6.7 $\pm$ 1.9	0.399		

Note: Sample size = 120 patients.

<sup>a</sup> Effect sizes from ANOVAs with multiple groups, based on group means (admission, 5-6 minutes and 60 minutes).

<sup>b</sup> Effect sizes from ANOVAs with multiple groups, based on group means (Budesonide, Standard care and Placebo).

<sup>c</sup> Between-group change from GEEs with multiple groups, based on group means (Budesonide, Standard care and Placebo);  $p < 0.001$ .

<sup>d</sup> Withing-group change from GEEs with multiple groups, based on group means (admission, 5-6 minutes and 60 minutes);  $p < 0.001$ .

## **7 Conclusão**

A budesonida sob a forma tópica nasal se mostrou segura e efetiva na melhora da escala de Wang em pacientes com bronquiolite viral aguda que se apresentem com congestão nasal, na dose e na frequência utilizadas deste estudo. O efeito identificado em um período tão curto de tempo, 60 minutos, podem ser explicadas pela ação não-genômica dos corticoides inalados contribuindo positivamente para o alívio do sofrimento desses pacientes.

## **8 Considerações finais**

A importante melhora da condição do paciente gera a certeza da contribuição para o alívio do sofrimento e demonstra a importância da via aérea superior nesta patologia e que, o processo obstrutivo deste, possa contribuir para a morbidade da doença.

A partir dos resultados obtidos sugere-se que, em pesquisas futuras amplie-se o tempo do estudo, afim de verificar se o efeito genômico tardio e se existe a manutenção deste efeito.

## Anexos

### 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 adiciona, 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_BÁSICAS_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	TCLEcorrigido.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