



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

Ano letivo 2015/2016

**Crianças com Doença Crónica em
Ensaios Clínicos Pediátricos**

Um caso de estudo em Bronquiolite Aguda

Children with Chronic Diseases in Pediatric Clinical Trials

A case of study in Acute Bronchiolitis

Fábia Sofia Albino Cruz

Clínica Universitária de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Ricardo M. Fernandes

RESUMO

INTRODUÇÃO: Na Bronquiolite Aguda, a investigação científica é escassa o que leva à instituição de terapêutica em regime “*off-label*”. Crianças ex prematuras ou com doença crónica estão classificadas como grupo de risco, sendo este quem mais pode beneficiar com os estudos clínicos. O objetivo deste trabalho é averiguar como estão a ser incluídas as crianças com patologia crónica nos estudos científicos.

MÉTODOS: Utilizando o termo “*bronchiolitis*” na base de dados da Cochrane obteve-se um número de revisões sistemáticas que foram submetidas aos seguintes critérios de inclusão: Incluir um RCT (*Randomised controlled trial*); Sem limite de idade ou de barreira linguística; Qualquer definição de bronquiolite aguda; Em qualquer ambiente de cuidados; A intervenção tenha como finalidade o tratamento (independentemente do meio de intervenção); Qualquer *outcome*. Foram retirados os artigos científicos incluídos nas revisões sistemáticas selecionadas. O *outcome* primário diz respeito aos critérios de exclusão.

RESULTADOS: Extraíram-se 30 revisões sistemáticas da Cochrane referentes a “*bronchiolitis*”. Apenas 13 cumpriam os critérios de inclusão e destas foram extraídos os artigos de inclusão das referências bibliográficas, tendo-se obtido 139 artigos científicos. Deste total de 139 artigos, 28 encontram-se repetidos e 17 não estão disponíveis online. Deste modo é alcançado um total de 94 artigos científicos elegíveis.

Os resultados mostram que há uma grande heterogeneidade nos critérios de exclusão dos artigos científicos mas que, em geral, as crianças com patologia crónica são excluídas, visto que 87% dos artigos excluem pelo menos uma patologia crónica.

DISCUSSÃO: Os doentes com bronquiolite aguda, portadores de doença crónica ou ex-prematurados, são os que apresentam maior taxa de hospitalização e, por isso, os que mais beneficiariam com os estudos clínicos. Contudo, é este grupo de doentes que é atualmente excluído.

PALAVRAS-CHAVE: Pediatria; Doenças crónicas; Bronquiolite aguda.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Scientific research is scarce in acute bronchiolitis leading that therapeutic must be implemented in "off-label" regimen. Ex-preterm children or children diagnosed with chronic illness are classified in the risk group, which are those who can take more benefit from clinical studies. The objective of this study is to investigate how children with chronic pathologies are being included in scientific studies.

METHODS: Using the term " bronchiolitis " in the Cochrane database, a number of systematic reviews was obtained that have been submitted to the following inclusion criteria: Include a RCT (Randomised Controlled Trial); No age limit or language barrier; Any definition of acute bronchiolitis; In any care environment; The intervention has the purpose of the treatment (regardless of the means of intervention); Any outcome. Scientific articles included in the selected systematic reviews were removed. The primary outcome regards the exclusion criteria.

RESULTS: 30 systematic reviews were extracted from Cochrane related to "bronchiolitis". Only 13 met the inclusion criteria and from those the inclusion articles were extracted from their references, having obtained a total of 139 scientific articles. Of this total, 28 are repeated and 17 are not available online. Thereby making a total of 94 eligible scientific articles for this study.

The results show that there is great heterogeneity in the exclusion criteria of scientific articles but generally children with chronic disease are excluded, since 87% of the articles exclude at least one chronic disease.

DISCUSSION: Patients with acute bronchiolitis, chronic disease patients or ex-preterm, are those with higher hospitalization rate and so those who would benefit more from the clinical studies. However, this is the group of patients that is currently excluded.

KEYWORDS: Pediatrics; Chronic diseases; Acute bronchiolitis.

ÍNDICE

| | |
|----------------------------------|----|
| RESUMO | 1 |
| ABSTRACT | 2 |
| ÍNDICE | 3 |
| LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS..... | 4 |
| INTRODUÇÃO | 6 |
| MATERIAL E MÉTODOS..... | 8 |
| RESULTADOS | 10 |
| DISCUSSÃO | 14 |
| AGRADECIMENTOS..... | 18 |
| BIBLIOGRAFIA | 19 |
| ANEXOS..... | 33 |

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

| | |
|--|-----------|
| Figura 1: Fluxograma do desenho do estudo..... | Página 33 |
| Gráfico 1: Desenho do estudo dos artigos científicos..... | Página 34 |
| Gráfico 2: Cenário de realização do estudo dos artigos científicos..... | Página 35 |
| Gráfico 3: Definição de Bronquiolite Aguda/Critérios de Inclusão presentes nos artigos científicos..... | Página 36 |
| Gráfico 4: Número de intervenções dos artigos científicos..... | Página 37 |
| Gráfico 5: Intervenção farmacológica: fármaco em estudo e via de administração. Intervenção não farmacológica: procedimento/técnica realizada..... | Página 38 |
| Gráfico 6: Número de doentes com doença crónica aleatorizados..... | Página 39 |
| Gráfico 7: Critérios de exclusão..... | Página 40 |

Crianças com Doença Crónica em Ensaios Clínicos Pediátricos

Um caso de estudo em Bronquiolite Aguda

Children with Chronic Diseases in Pediatric Clinical Trials

A case of study in Acute Bronchiolitis

**CRUZ, Fábria¹; VICENTE, Eunice²; RODRIGUES, Raquel²;
FERNANDES, Ricardo^{3,4}**

1. Aluna do 6º ano da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal
2. Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal
3. Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal
4. Departamento de Pediatria do Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

INTRODUÇÃO

A evolução dos conhecimentos científicos, aos mais diversos níveis incluindo na área da saúde, tem ocorrido especialmente graças ao contributo da investigação.

Este crescimento é assim justificado pelo “extraordinário desenvolvimento, a partir dos anos 60, da ciência biomédica fundamental e a crescente complexidade e exigência da prática clínica moderna” ⁽¹⁾, que funcionam como força motriz à progressão, aquisição e atualização dos conhecimentos médicos.

A investigação científica apresenta, dentro das áreas médicas, um objetivo final comum que se caracteriza pelo “contribuir para a melhoria dos cuidados prestados à população” ⁽²⁾.

Contudo, o que se verifica na prática clínica em Pediatria é que “os medicamentos são raramente estudados em crianças, o que determina a sua utilização em regime de “*off-label*”: utilização de medicamentos não autorizados e/ou a utilização de medicamentos fora do âmbito da aprovação” ⁽³⁾.

Esta realidade torna-se ainda mais preocupante pelo facto de que “aproximadamente 50% a 75% dos medicamentos utilizados em Pediatria, não foram avaliados adequadamente no grupo etário em que são utilizados e há uma diminuta quantidade de medicamentos especificamente desenvolvidos para a Pediatria” ⁽³⁾.

Para além disto, é ainda importante reforçar que “a utilização de muitos dos medicamentos em crianças não é baseada em resultados de farmacodinamia ou farmacocinética nos diferentes grupos etários, dependendo essencialmente do julgamento profissional e responsável do pediatra” ⁽³⁾.

O que se tem verificado, mais concretamente na Bronquiolite Aguda, é análogo ao panorama geral da Pediatria - “Até à data não existem estudos controlados e randomizados a provar a eficácia da maioria das atitudes terapêuticas” ⁽⁴⁾.

A bronquiolite aguda define-se como uma “infecção respiratória de diagnóstico clínico que ocorre nos primeiros dois anos de vida, com um pico de incidência entre os 3 e os 6 meses. O vírus sincicial respiratório (VSR) é responsável por mais de 75% dos casos. Verifica-se incidência com padrão de sazonalidade (Novembro a Abril), nos climas temperados”⁽⁵⁾ - onde Portugal se encontra. Porém verifica-se variabilidade da definição da patologia entre os vários artigos científicos – “a definição pode ser responsável por alguma variabilidade da evidência clínica nos estudos publicados”⁽⁶⁾.

No âmbito desta patologia verifica-se que “na maioria dos casos a doença é autolimitada”⁽⁶⁾. Contudo, “aproximadamente 3% das crianças com menos de 1 ano de idade necessitam internamento”⁽⁶⁾, sendo que “muitas destas crianças têm fatores de risco para maior gravidade”⁽⁶⁾.

Os fatores de risco considerados são: “idade inferior a 6 a 12 semanas, ex prematuros ou com doença crónica: pulmonar, cardíaca, neuromuscular ou neurológica grave, imunodeficiência ou síndrome de Down, mas outros têm sido recentemente sugeridos, como outras doenças raras”⁽⁶⁾.

Estas crianças estão “mais suscetíveis à doença grave e podem ter, por isso, maior taxa de hospitalização e de necessidade de cuidados intensivos”⁽⁶⁾.

Deste modo, conclui-se que os doentes em idade pediátrica, ex-prematuros e / ou portadores de doença crónica, são os que mais dependem dos recursos hospitalares, isto é, são os que necessitam de intervenção terapêutica adequada e os que apresentam hospitalizações mais prolongadas.

Por estas razões, estes são os doentes que mais podem beneficiar com os estudos científicos.

Assim sendo, o objetivo primordial deste trabalho é averiguar, através da análise de ensaios clínicos pediátricos de bronquiolite aguda, como estão a ser incluídas as crianças com patologia crónica. Como objetivo secundário caracterizar os ensaios incluídos quanto ao tipo de estudo e intervenções efetuadas, identificar o número de participantes incluídos e excluídos e respetivos critérios e identificar *outcomes* de recursos hospitalares (admissão e internamento).

MATERIAL E MÉTODOS

O desenho metodológico iniciou-se através da definição dos seguintes critérios de inclusão:

- Incluir um RCT (*Randomised controlled trial*);
- Sem limite de idade ou de barreira linguística;
- Qualquer definição de bronquiolite aguda;
- Em qualquer ambiente de cuidados;
- A intervenção tenha como finalidade o tratamento (independentemente do meio de intervenção);
- Qualquer *outcome*.

Depois, utilizando o termo “*bronchiolitis*”, foi feita uma pesquisa na base de dados da Cochrane Library obtendo-se um conjunto de revisões sistemáticas.

Dessas revisões sistemáticas foram extraídos os artigos científicos incluídos.

Os resultados foram extraídos e analisados por 3 revisores independentes (FC, EV e RR) com registo em suporte informático utilizando o programa “Microsoft Excel 2013”.

Após análise dos resultados, os mesmos são apresentados através de gráficos descritivos (sumarização por barras) e descrições paramétricas (mediana e quartesianos).

O *outcome* primário diz respeito aos critérios de exclusão descritos nos artigos incluídos no presente estudo.

Os *outcomes* secundários são os seguintes:

- Ano de publicação;
- Idioma dos artigos;
- Desenho do estudo;
- Financiamento do projeto;
- Número de centros de investigação;
- Ambiente de cuidados;
- Definição da patologia em estudo/critérios de inclusão;
- Número de intervenções do ensaio em estudo e a sua caracterização através da via de administração e classe terapêutica em estudo;

- Número de doentes primordialmente selecionados;
- Número de doentes excluídos e quais os motivos de exclusão;
- Número de doentes aleatorizados;
- Número de doentes com doença crónica aleatorizados.

É também analisada a referência à admissão hospitalar e duração do internamento feita nos *outcomes* dos artigos em estudo.

RESULTADOS

Das 30 revisões sistemáticas iniciais excluem-se 17 por não obedecerem aos critérios de inclusão supracitados. Obtendo-se deste modo, um total de 13 revisões sistemáticas.

Assim, em cada uma destas 13 revisões foram extraídos os respetivos artigos incluídos, mais especificamente, da secção “References to studies included in this review”, tendo-se obtido um total de 139 artigos científicos.

Contudo, deste total excluem-se 45 artigos visto que 28 são artigos repetidos e 17 não se encontram disponíveis *online*, pelo que se obtém um total de 94 artigos científicos elegíveis para análise. *Ver figura 1.*

A fim de contextualizar os 94 ensaios clínicos, isto é, de caracterizar a amostra em estudo, analisou-se o ano de publicação, o idioma, o desenho do estudo e o financiamento dos mesmos.

Relativamente ao ano de publicação verifica-se que 50% dos artigos científicos foram publicados no fim do século passado e no início do atual.

No que diz respeito ao idioma comprova-se que a maioria (88 artigos) são de língua Inglesa.

Analogamente o desenho do estudo divide-se em várias categorias: paralelo, sendo o desenho de estudo da maioria dos artigos científicos com um total de 82 artigos; crossover e fatorial. Contudo, um dos artigos era ambíguo reportando-se então não esclarecedor. *Ver gráfico 1.*

Por último, também se analisou o financiamento dos estudos comprovando-se que a maioria (44 artigos) não foram financiados pela indústria farmacêutica ou outros fundos monetários.

Do mesmo modo, procedeu-se à análise dos tipos de estudo de cada um dos 94 artigos científicos. Assim, os estudos foram caracterizados face ao centro e ao ambiente de cuidados de realização do trabalho científico.

Relativamente ao centro pode-se afirmar que a maioria dos artigos científicos decorreram num único centro – 71 artigos científicos.

Para além disso, o ambiente de cuidados onde decorre a investigação científica apresenta a enfermaria em superioridade, com 39 artigos a decorrerem na mesma. A seguir, com 26 artigos, encontra-se o serviço de urgência. *Ver gráfico 2.*

Após caracterização da amostra do atual estudo e das amostras em estudo nos artigos científicos, procede-se à análise mais cuidada da investigação científica decorrida nos mesmos através da definição da patologia / doença em estudo – Bronquiolite Aguda – que define quais são os critérios de inclusão de cada um dos estudos. Averigua-se de igual modo, o número de intervenções que cada investigação científica leva a cabo, caracterizando-a, mais especificamente, quanto à intervenção farmacológica, nomeadamente, a terapêutica instituída / em estudo e via de administração; e quanto à intervenção não farmacológica, isto é, descreve-se a técnica / procedimento executado.

Assim sendo, quanto à definição de Bronquiolite Aguda, foram reportados os tópicos que definem a respetiva condição clínica, nomeadamente, sinais específicos da patologia tais como taquipneia, pieira, tiragem e ferveores à auscultação respiratória e sintomas tais como rinorreia e tosse perfazendo um total de 72 artigos. Verifica-se também que 15 artigos especificam a etiologia viral – vírus sincicial respiratório. 12 artigos limitam o número de episódios incluindo apenas os doentes que se encontram no primeiro episódio de Bronquiolite Aguda. Por último, 7 artigos limitam a idade (4 artigos menos de 12 meses e 3 artigos menos de 24 meses). *Ver gráfico 3.*

Seguidamente, caracterizam-se as intervenções que cada investigação científica leva a cabo. Relativamente ao número verifica-se que a globalidade dos artigos (71 artigos) apresenta 2 intervenções. *Ver gráfico 4.*

Especificando os tipos de intervenção, nomeadamente, quanto à intervenção farmacológica, e via de administração, ou não farmacológica executados, constata-se que os procedimentos mais praticados (9 artigos cada) dizem respeito à comparação entre epinefrina inalada e salbutamol inalado e entre dexametasona e placebo (várias vias de administração). *Ver gráfico 5.*

Assim, após caracterização dos critérios de inclusão e dos tipos de intervenções executados, procedeu-se à análise da amostra nos diversos estudos.

Deste modo, considerando o número de doentes inicialmente selecionados para ingressar no estudo científico, apenas 66 artigos reportam esta informação, obtendo-se um total de 26.091 doentes.

Depois dos doentes selecionados e prontos para serem aleatorizados para as diferentes intervenções em estudo, alguns são excluídos por vários motivos como por exemplo o facto dos pais ou representantes legais não assinarem o consentimento informado ou por não serem fluentes na língua corrente ou pelo facto do estado clínico da criança deteriorar-se o que impossibilita que a mesma participe no estudo (informação com base no reporte de 62 artigos) com um total de 15.158 doentes.

Seguidamente analisa-se a amostra aleatorizada, sendo que todos os 94 artigos reportam o número de doentes aleatorizados, com uma mediana de 68 doentes, num total de 9.910.

Continuamente, analisa-se o número de doentes com doença crónica que foram aleatorizados, sendo que essa informação é apenas reportada em 17 artigos (18%), com uma mediana de 12 doentes e uma variação interquartil de 20, num total de 384 doentes com patologia crónica (4%). *Ver gráfico 6.*

É também analisada a referência à admissão hospitalar nos *outcomes* do estudo, nomeadamente o tipo de unidade, quem decide a admissão e quais os critérios utilizados, sendo esta informação apenas reportada em 14 do total de 94 artigos científicos.

É igualmente analisada a referência à duração do internamento, nomeadamente quem decide e quais os critérios para a alta, sendo esta informação reportada em 50 dos 94 artigos em estudo.

Assim, após validação dos *outcomes* secundários para estruturar o tipo de ensaios clínicos em estudo procede-se à análise daquele que é o *outcome* primário deste estudo, que consiste nos critérios de exclusão dos ensaios clínicos.

Assim, verifica-se que 82 artigos reportam informação sobre os critérios de exclusão. *Ver gráfico 7.*

71 artigos excluem doentes com patologia cardíaca, a seguir, com 68 artigos, excluem-se doentes com doenças crónicas no aparelho respiratório. Os outros sistemas também são reportados em alguns artigos nomeadamente: sistema imunológico, sistema neurológico,

sistema neuromuscular, sistema gastrointestinal e o sistema renal. 6 artigos utilizam o termo global de “doenças crónicas” não especificando quais.

Relativamente aos antecedentes, os doentes são excluídos pelos seguintes motivos: antecedentes de rinite alérgica e asma, complicações e baixo peso neonatal e prematuridade.

Quanto à terapêutica efetuada, 32 artigos excluem as crianças que efetuaram terapêutica broncodilatadora em ambulatório e 31 artigos se corticóides.

Analogamente à apresentação da doença, 40 artigos excluem crianças com diagnóstico prévio de bronquiolite aguda, 14 excluem crianças que necessitem de cuidados intensivos e 18 excluem especificamente crianças que necessitam de ventilação mecânica. Alguns artigos também fazem referência a SpO₂ inferior a 85%, a taquipneia, taquicardia e insuficiência respiratória parcial e / ou global.

Por último, 13 artigos limitam a idade das crianças que podem participar no estudo, excluindo assim crianças com idade inferior a 4 semanas e / ou com idade superior a 12 ou 24 meses.

DISCUSSÃO

Os artigos científicos selecionados para este estudo tiveram como base as revisões sistemáticas da Cochrane pois segundo a Norma da Direcção-Geral da Saúde sobre o Diagnóstico e Tratamento da Bronquiolite Aguda em Idade Pediátrica – “as normas de orientação clínica internacionais classificam como elevada a força de muitas das recomendações terapêuticas, frequentemente baseadas em revisões sistemáticas da colaboração Cochrane”⁽⁶⁾.

Quanto aos ensaios clínicos verifica-se que a língua Inglesa, como língua universal, está presente na generalidade dos artigos; estes são maioritariamente paralelos (*ver gráfico 1*) e não financiados.

Os estudos dos ensaios clínicos apresentam na globalidade um centro de estudo e foram maioritariamente realizados na enfermaria (*ver gráfico 2*).

Relativamente à definição de bronquiolite aguda / critérios de inclusão (*ver gráfico 3*) o que se verifica é que 34% dos artigos não reportam este dado, sendo este um critério importante para definir o que efetivamente se trata no estudo. E dos que reportam este parâmetro constata-se uma grande variabilidade entre os mesmos, respetivamente ao que cada um considera relevante para o seu estudo. Para além disso, os critérios de inclusão já por si restringem o acesso dos doentes ao estudo.

Assim, “embora o diagnóstico de bronquiolite aguda seja fácil de fazer, existe alguma variabilidade da definição na literatura e no exercício clínico. Inúmeros artigos têm demonstrado a redução da utilização desnecessária de recursos diagnósticos e terapêuticos na bronquiolite aguda com a utilização de normas de orientação clínica”⁽⁶⁾.

Para além disso, analisando a amostra considerada nos estudos verifica-se que todos reportam a amostra aleatorizada, contudo apenas 18% (17 artigos) fazem referência ao número de doentes com doença crónica que foram aleatorizados (*ver gráfico 6*). Destes artigos que fazem referência 75% da amostra é inferior a 23 doentes (apesar de se verificar que alguns estudos apresentam uma grande amostra porque são os estudos multicêntricos). Conclui-se deste modo que poucos doentes com doença crónica são incluídos nos estudos.

Segundo a definição a Norma da Direção-Geral da Saúde para o Diagnóstico e Tratamento de Bronquiolite Aguda em Idade Pediátrica – “devem ser incluídos no diagnóstico e tratamento da bronquiolite aguda (BA), as crianças (...) previamente saudáveis ou com lesões mínimas” ⁽⁶⁾. Deste modo, conclui-se que à partida os doentes com doença crónica já são excluídos.

Seguidamente, analisando alguns dos critérios de exclusão considerados nos estudos (*ver gráfico 7*), conclui-se que a saturação de oxigénio nas crianças em estudo foi pouco considerada, apenas reportada em 9 artigos, e segundo o livro Protocolo de Urgência em Pediatria a “oximetria de pulso deve ser realizada em todas as crianças que recorrem ao hospital” ⁽⁵⁾. Assim, este parâmetro deverá ser realizado em futuros estudos sobre a bronquiolite aguda.

Para além disso, os limites de idade variam entre os estudos, apesar da definição da idade mais prevalente da bronquiolite ser clara – “a bronquiolite aguda é uma doença frequente nos primeiros 23 meses de vida, mas a evidência sugere que o diagnóstico efetua-se com maior segurança e é mais adequado nos primeiros 12 meses” ⁽⁶⁾. Deste modo, em estudos futuros de Bronquiolite Aguda deverá utilizar-se o mesmo intervalo de idade, para melhor fator comparativo e conclusivo.

Um parâmetro não avaliado é a exposição ao fumo do tabaco que segundo as normas de orientação clínica deve ser “ativamente identificada” ⁽⁶⁾, pois “o tabagismo passivo aumenta a suscetibilidade para contrair infeções respiratórias e associa-se a maior risco de contrair bronquiolite aguda e a maior gravidade e pior prognóstico da doença. O tabagismo passivo durante a gravidez associa-se a risco aumentado de contrair bronquiolite aguda” ⁽⁶⁾. Assim sendo, em estudos futuros sobre a bronquiolite aguda deverão ser incluídos estes critérios, ou seja, os pais ou representantes legais deverão ser inquiridos sobre os hábitos tabágicos e a mãe deverá ser questionada se manteve os hábitos tabágicos durante a gestação.

Relativamente às doenças crónicas excluídas, também se verifica uma grande heterogeneidade nos estudos, sendo as patologias crónicas cardiopulmonares as mais excluídas. Segundo a Norma da Direção-Geral da Saúde sobre o Diagnóstico e Tratamento da Bronquiolite Aguda em Idade Pediátrica existem alguns fatores de risco para maior gravidade, entre eles “ex prematuros ou com doença crónica: pulmonar,

cardíaca, neuromuscular ou neurológica grave, imunodeficiência ou (...) outras doenças raras”⁽⁶⁾. Deste modo, “estas crianças são mais suscetíveis à doença grave e podem ter, por isso, maior taxa de hospitalização”⁽⁶⁾.

Outros parâmetros de exclusão dizem respeito à prematuridade – “em todo o mundo, um em cada dez bebés nasce prematuro e Portugal continua a ser dos países europeus com mais bebés prematuros”⁽⁷⁾ - e ao baixo peso neonatal “quanto menor a idade gestacional e o peso, maior o risco de sequelas”⁽⁸⁾. Para além de que, a prematuridade está associada a um maior risco de doenças crónicas – “complications of prematurity are the underlying reasons for the higher rate of infant mortality and morbidity in preterm infants compared with full-term infants. The risk of complications increases with increasing immaturity”⁽⁹⁾.

Do mesmo modo, “no nosso país, a taxa de prematuridade (recém-nascidos com menos de 37 semanas) tem vindo a aumentar ao longo dos últimos anos”⁽⁷⁾.

Conclui-se então que se a prematuridade contribui para uma maior probabilidade de doenças crónicas e sendo estas doenças incluídas como fator de risco para hospitalização, logo, são estas crianças que mais necessitam de terapêutica apropriada.

Considerando que a prematuridade está a aumentar, conseqüentemente, o número de crianças com doenças crónicas também está a aumentar. E como são estas as crianças que mais frequentemente são hospitalizadas, as terapêuticas devem estar de acordo com as suas comorbilidades. Por estas razões estes são os doentes que mais podem beneficiar com os estudos científicos.

Porém, o que se conclui com este trabalho é que os estudos não estão a incluir crianças com doença crónica, ou seja, não estão a preparar os tratamentos para a verdadeira população-alvo.

Assim, apresento como sugestão para futuras investigações clínicas a inclusão de doentes com patologia crónica para resultados mais fidedignos à atual prática clínica.

Este estudo apresenta como limitação o facto de os artigos científicos terem sido selecionados através da base de dados da Cochrane, limitando desde o início a amostra em estudo.

“Não existe revelação mais nítida da alma de uma sociedade do que a forma como esta trata as suas crianças”

Nelson Mandela

AGRADECIMENTOS

A medicina sempre revelou ser o meu grande sonho, o maior objetivo da minha vida.

Chegar até aqui, ao último ano da faculdade, faz de mim uma pessoa realizada e grata pela meta que alcancei.

O caminho nem sempre foi fácil, é necessário um voto de lealdade e dedicação para cumprir em pleno o desafio proposto.

Contudo, não há nada mais gratificante do que servir o próximo, utilizando a arte médica para curar as maleitas do corpo e do espírito, e receber em retorno um agradecimento sincero.

Aos meus pais, por todo o amor, educação e apoio incondicional.

Ao Pedro, sempre presente em cada momento de fraqueza e em cada vitória.

À Dra. Eunice Vicente e à Dra. Raquel Rodrigues pelo auxílio prestado durante a realização deste trabalho.

Ao meu orientador – Professor Doutor Ricardo Fernandes, pelo apoio e rigor que me impôs.

Muito Obrigada!

BIBLIOGRAFIA

Referências dos artigos científicos incluídos neste trabalho

1. **Abul-Ainine 2002** *{published data only}* Abul-Ainine A, Luyt D. Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Archives of Diseases in Children* 2002; 86:276–9.
2. **Abu-Shukair 2001** *{published data only}* Abu-Shukair M, El-Tal Y, Al-Rawabdeh E. Salbutamol versus epinephrine in the treatment of acute bronchiolitis. *Journal of the Bahrain Medical Society* 2001; 13(3):143–6.
3. **Al-Ansari 2010** *{published data only}* Al-Ansari K, Sakran M, Davidson BL, Sayyed RE, Mahjoub H, Ibrahim K. Nebulized 5% or 3% hypertonic or 0.9% saline for treating acute bronchiolitis in infants. *Journal of Pediatrics* 2010; 157:630–4.
4. **Alario 1992** *{published data only}* Alario AJ, Lewander WJ, Dennehy P, Seifer R, Mansell AL. The efficacy of nebulized metaproterenol in wheezing infants and young children. *American Journal of Diseases of Children* 1992; 146:412–8.
5. **Amirav 2008** *{published and unpublished data}* Amirav I, Kruger N, Borovitch Y, Babai I, Miron D, Zuker M, et al. Double blind placebo controlled randomized trial of montelukast in acute RSV bronchiolitis [Abstract]. *European Respiratory Journal* 2007; 30:499s.
* Amirav I, Luder AS, Kruger N, Borovitch Y, Babai I, Miron D, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of montelukast for acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2008; 122:e1249–55. Amirav I, Luder AS, Kruger N, Borovitch Y, Babai I, Miron D, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of montelukast for acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2009; 123:604.
6. **Anil 2010 SAL 3%** *{published data only}* Anil AB, Anil M, Saglam AB, Cetin N, Bal A, Aksu N. High volume normal saline alone is as effective as nebulized salbutamol-normal saline, epinephrine-normal saline, and 3% saline in mild bronchiolitis. *Pediatric Pulmonology* 2010; 45:41–7.
7. **Barlas 1998a** *{published data only}* Barlas C, Kiper N, Gocmen A, Ozcelik U, Dilber E, Anadol D, et al. Racemic adrenaline and other treatment regimens in mild and moderate bronchiolitis. *Cocuk Sagligi Ve Hastaliklari Dergisi* 1998; 41:155–65.

8. **Beck 2007** *{published data only}* Beck R, Elias N, Shoval S, Tov N, Talmon G, Godfrey S, et al. Computerized acoustic assessment of treatment efficacy of nebulized epinephrine and albuterol in RSV bronchiolitis. *BMC Pediatrics* 2007; 7(22): online publication. [DOI: 10.1186/1471-2431-7-22]
9. **Bentur 2005** *{published data only}* Bentur L, Shoseyov D, Feigenbaum D, Gorichovsky Y, Bibi H. Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Paediatrica* 2005; 94(7):866–71
10. **Berger 1998** *{published data only}* Berger I, Argaman Z, Schwartz SB, Segal E, Kiderman A, Branski D, et al. Efficacy of glucocorticoids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up. *Pediatric Pulmonology* 1998; 26:162–6.
11. **Bertrand 2001** *{published data only}* Bertrad P, Aranibar H, Castro E, Sanchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatric Pulmonology* 2001; 31: 284–8.
12. **Bilan 2007** *{published data only}* Bilan N, Saiied Sadry N. Clinical efficacy of salbutamol spray in treatment of bronchiolitis. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences* 2007; 29(1):27–30.
13. **Bisgaard 2008** *{published data only}* Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice MP, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008; 178:854–60.
 Bisgaard H, Malice M, Marchal J, Reiss T, Knorr B. Randomized, placebo-controlled study of montelukast for treatment of post-RSV-bronchiolitic respiratory symptoms in children. *Allergy* 2007; 62:127.
 Knorr B, Marchal JL, Malice MP, Bisgaard H, Reiss T. Post hoc analysis of the effect of montelukast in treating post RSV bronchiolitic respiratory symptoms in children [Abstract]. *European Respiratory Journal* 2007; 30:461.
 Knorr B, Massaad R, Lu S, Newcomb K, Bisgaard H, Reiss T. Safety of montelukast in children with post RSV bronchiolitic respiratory symptoms [Abstract]. *European Respiratory Journal* 2007; 30 (Suppl 51):461s.
14. **Bohe 2004** *{published data only}* Bohe L, Ferrero ME, Cuestas E, Polliotto L, Genoff M. Indications of conventional chest physiotherapy in acute bronchiolitis. *Medicina de Buenos Aires* 2004; 64(3): 198–200.

15. **Boogaard 2007** *{published and unpublished data}* Boogaard R, Hulsmann AR, Hop WCJ, Merkus PJF. Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease (Rh-DNase) in infants hospitalised with respiratory syncytial virus bronchiolitis a multicentre randomised double blind clinical trial [Abstract]. *European Respiratory Journal* 2006; 28(Suppl 50):758s [4365].
Boogaard R, Hulsmann AR, Van Veen L, Vaessen-Verberne AAPH, Yap YN, Sprij AJ, et al. Recombinant human deoxyribonuclease in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2007; 131(3):788–95.
16. **Cade 2000** *{published data only}* Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised glucocorticoids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Archives of Disease in Childhood* 2000; 82(2): 126–30.
17. **Cambonie 2006** *{published data only}* Cambonie G, Milési C, Fournier-Favre S, Counil F, Jaber S, Picaud JC, et al. Clinical effects of heliox administration for acute bronchiolitis in young infants. *Chest* 2006; 129(3): 676–82.
18. **Can 1998** *{published data only}* Can D, Inan G, Yendur G, Oral R, Günay I. Salbutamol or mist in acute bronchiolitis. *Acta Paediatrica Japonica* 1998; 40(3):252–5.
19. **Chevallier 1995** *{published data only}* Chevallier B, Aegerter P, Parat S, Bidat E, Renaud C, Lagardere B. Comparative study of nebulized salbutamol against placebo in the acute phase of bronchiolitis in 33 infants aged 1 to 6 months [Etude comparative des nebulisations de salbutamol contre placebo a la phase aigue d'une bronchiolite chez 33 nourrissons de 1 a 6 mois]. *Archives de Pédiatrie* 1995; 2(1):11–7.
20. **Chowdhury 1995** *{published data only}* Chowdhury D, Al Howasi M, Khalil M, Al-Frayh AS, Chowdhury S, Ramia S. The role of bronchodilators in the management of bronchiolitis: a clinical trial. *Annals of Tropical Paediatrics* 1995; 15:77–84.
21. **Chowdhury 2013** *{published data only}* Chowdhury MM, McKenzie SA, Pearson CC, Carr S, Pao C, Shah AR, et al. Heliox therapy in bronchiolitis: phase III multicenter double-blind randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013; 131(4):661–9.
22. **Corneli 2007** *{published data only}* Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, Shaw KN, Holubkov R, Reeves SD, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *New England Journal of Medicine* 2007; 357(4):331–9.

23. **De Boeck 1997** *{published data only}* De Boeck K, Van der Aa N, Van Lierde S, Corbeel L, Eeckels R. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethasone efficacy study. *Journal of Pediatrics* 1997; 131(6):919–21.
24. **De Córdoba 2008** *{published data only}* De Córdoba F, Rodrigues M, Luque A, Cadrobbi C, Faria R, Solé D. Fisioterapia respiratória em lactentes com bronquiolite: realizar ou não? *Mundo Saúde* 2008; 32(2): 183– 8.
25. **Dobson 1998** *{published data only}* Dobson JV, Stephen-Groff SM, McMahon SR, Stemmler MM, Brallier SL, Bay C. The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998; 101:361–8.
26. **Field 1966** *{published data only}* Field C, Connolly J, Murtagh G, Slattery C, Turkington E. Antibiotic treatment of epidemic bronchiolitis - a double blind trial. *British Medical Journal* 1966; 1:83–5.
27. **Gadomski 1994a - neb** *{published data only}* Gadomski AM, Aref GH, El Din OB, El Sawy IH, Khallaf N, Black RE. Oral versus nebulized albuterol in the management of bronchiolitis in Egypt. *Journal of Pediatrics* 1994; 124:131–8.
28. **Gadomski 1994b - neb** *{published data only}* Gadomski AM, Lichenstein R, Horton L, King J, Keane V, Permutt T. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics* 1994; 93:907–12.
29. **Gajdos 2010** *{published data only}* Gajdos V, Katsahian S, Beydon N, Abadie V, de Pontual L, Larrar S, et al. Effectiveness of chest physiotherapy in infants hospitalized with acute bronchiolitis: a multicenter, randomized, controlled trial. *PLoS Medicine* 2010; 7(9): 1–11.
30. **Giudice 2012** *{published data only}* Del Giudice MM, Saitta F, Leonardi S, Capasso M, Niglio B, Chinellato I, et al. Effectiveness of nebulized hypertonic saline and epinephrine in hospitalized infants with bronchiolitis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2012; 25(2):485–91.
31. **Goebel 2000** *{published data only}* Goebel J, Estrada B, Quinonez J, Nagi N, Sanford D, Boerth RC. Prednisolone plus albuterol versus albuterol alone in mild to moderate bronchiolitis. *Clinical Pediatrics* 2000; 39(4):213–20.
32. **Goh 1997** *{published data only}* Goh A, Chay OM, Foo AL, Ong EK. Efficacy of bronchodilators in the treatment of bronchiolitis. *Singapore Medical Journal* 1997; 38:326–8.

- 33. Grewal 2009 {published data only}** Grewal S, Ali S, McConnell DW, Vandermeer B, Klassen TP. A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with epinephrine in the treatment of acute bronchiolitis in the emergency department. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2009; 163(11):1007–12.
- 34. Gupta 2008 {published data only}** Gupta P, Aggarwal A, Gupta P, Sharma KK. Oral salbutamol for symptomatic relief in mild bronchiolitis: a double blind randomized placebo controlled trial. *Indian Pediatrics* 2008; 45:547–53.
- 35. Henry 1983 {published data only}** Henry RL, Milner AD, Stokes GM. Ineffectiveness of ipratropium bromide in acute bronchiolitis. *Archives of Disease in Childhood* 1983; 58:925–6.
- 36. Hilliard 2012 {published data only}** Archer N, Cottis H, Ball S, Mills K, Hilliard T. A pilot randomised controlled study of oxygen delivery via vapotherm in infants with moderately severe acute bronchiolitis [Abstract]. European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, September 12-16 2009. 2009:P4002.
Hilliard TN, Archer N, Laura H, Heraghty J, Cottis H, Mills K, et al. Pilot study of vapotherm oxygen delivery in moderately severe bronchiolitis. *Archives of Disease in Childhood* 2012; 97:182–3.
- 37. Ho 1991 {published data only}** Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souf PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Archives of Disease in Childhood* 1991; 66:1061–4.
- 38. Ipek 2011 {published data only}** Ipek IO, Yalcin EU, Sezer RG, Bozaykut A. The efficacy of nebulized salbutamol, hypertonic saline and salbutamol/ hypertonic saline combination in moderate bronchiolitis. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 2011; 24:633–7.
- 39. John 2006 {published data only}** John BM, Patnaik SK, Prasad PL. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalised children with bronchiolitis. *Medical Journal Armed Forces India* 2006; 62:354–7.
- 40. Kabir 2009 {published data only}** Kabir A, Mollah A, Anwar K, Rahman A, Amin R, Rahman M. Management of bronchiolitis without antibiotics: a multicentre randomized control trial in Bangladesh. *Acta Paediatrica* 2009; 98: 1593–9.
- 41. Karadag 2008 {published data only}** Karadag B, Ceran O, Guven G, Dursun E, Ipek IO, Karakoc F, et al. Efficacy of salbutamol and ipratropium bromide in the management of acute bronchiolitis – a clinical trial. *Respiration* 2008; 76:283–7.

- 42. Khashabi 2005a {published data only}** Khashabi J. Comparison of the efficacy of nebulized L-epinephrine, salbutamol and normal saline in acute bronchiolitis: a randomized clinical trial. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran* 2005; 19(2):119–25.
- 43. Kim 2010 {published data only}** * Kim C-K, Choi J, Kim HB, Callaway Z, Shin BM, Kim JT, et al. A randomized intervention of montelukast for post- bronchiolitis: effect on eosinophil degranulation. *Journal of Pediatrics* 2010; 156:749–54.
Kim H, Choi J, Callaway Z, Shin B, Kim J, Fujisawa T, et al. A randomized intervention of montelukast for postbronchiolitis: effect on eosinophil degranulation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125:AB65.
- 44. Kim 2011 {published data only}** Kim IK, Phrampus E, Sikes K, Pendleton J, Saville A, Corcoran T, et al. Helium-oxygen therapy for infants with bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2011; 165(12):1115–22.
- 45. Klassen 1991 {published data only}** Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *Journal of Pediatrics* 1991; 118:807–11.
- 46. Klassen 1997 {published data only}** Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. *Journal of Pediatrics* 1997; 130(2):191–6.
- 47. Kneyber 2008 {published and unpublished data}** Kneyber M, van Woensel J, Uijtendaal E, Uiterwaal C, Kimpen J. Azithromycin does not improve disease course in hospitalized infants with respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract disease: a randomized equivalence trial. *Pediatric Pulmonology* 2008; 43:142–9.
- 48. Kneyber 2009 {published data only}** Kneyber MC, van Heerde M, Twisk JW, Plötz FB, Markhors DG. Heliox reduces respiratory system resistance in respiratory syncytial virus induced respiratory failure. *Critical Care* 2009; 13(3):R71.
- 49. Kuyucu 2004a {published data only}** Kuyucu S, Unal S, Kuyucu N, Yilgor E. Additive effects of dexamethasone in nebulized salbutamol or l-epinephrine treated infants with acute bronchiolitis. *Pediatrics International* 2004; 46:539–44.

- 50. Kuzik 2007 {published data only}** Kuzik BA, Al Qaghi SA, Kent S, Flavin MP, Hopman W, Hotte S, et al. Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis in infants. *Journal of Pediatrics* 2007; 151:266–70.
- 51. Liet 2005 {published data only}** Liet JM, Millotte B, Tucci M, Laflamme S, Hutchison J, Creery D, et al. Noninvasive therapy with helium-oxygen for severe bronchiolitis. *Journal of Pediatrics* 2005; 147(6): 812–7.
- 52. Luchetti 1998 {published data only}** Luchetti M, Casiraghi G, Valsecchi R, Galassini E, Marraro G. Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1998; 42 (7):805–10.
- 53. Luchetti 2002 {published data only}** Luchetti M, Ferrero F, Gallini C, Natale A, Pigna A, Tortorolo L, et al. Multicenter, randomized, controlled study of porcine surfactant in severe respiratory syncytial virus-induced respiratory failure. *Pediatric Critical Care Medicine* 2002; 3(3):261–8.
- 54. Luo 2010 {published data only}** Luo Z, Liu E, Luo J, Li S, Zeng F, Yang X, et al. Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis. *Pediatrics International* 2010; 52:199–202.
- 55. Luo 2011 {published data only}** Luo Z, Fu Z, Liu E, Xu X, Fu X, Peng D, et al. Nebulized hypertonic saline treatment in hospitalized children with moderate to severe viral bronchiolitis. *Clinical Microbiology and Infection* 2011; 17:1829–33.
- 56. Mallol 1987 {published data only}** Mallol J, Barrieto L, Girardi G, Munoz R, Puppo H, Ulloa V, et al. Use of nebulized bronchodilators in infants under 1 year of age: analysis of four forms of therapy. *Pediatric Pulmonology* 1987; 3:298–303.
- 57. Mandelberg 2003 {published data only}** 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; 123:481–7.
- 58. Martín-Torres 2008 {published data only}** Martín-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martín-Sánchez JM. Nasal continuous positive airway pressure with heliox versus air oxygen in infants with acute bronchiolitis: a crossover study. *Pediatrics* 2008; 121(5):e1190 – 6.
- 59. Mazumder 2009 {published data only}** Mazumder M, Hossain M, Kabir A. Management of bronchiolitis with or without antibiotics - a randomized control trial. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons* 2009; 27(2):63–9.

- 60. McCallum 2013** *{published data only (unpublished sought but not used)}*
 McCallum G, Morris P, Chatfield M, Maclellan C, White A, Sloots T, et al. A single dose of azithromycin does not improve clinical outcomes of children hospitalised with bronchiolitis: a randomised, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2013; 8:9.
- 61. Menon 1995** *{published data only}* Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomised trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *Journal of Pediatrics* 1995; 126:1004–7.
- 62. Mesquita 2009** *{published data only}* Mesquita M, Castro-Rodriguez JA, Heinichen L, Fariña E, Iramain R. Single oral dose of dexamethasone in outpatients with bronchiolitis: a placebo controlled trial. *Allergologia et Immunopathologia* 2009; 37(2):63–7.
- 63. Milési 2013** *{published data only}* Milési C, Matecki S, Jaber S, Mura T, Jacquot A, Pidoux O, et al. 6 cmH₂O continuous positive airway pressure versus conventional oxygen therapy in severe viral bronchiolitis: a randomized trial. *Pediatric Pulmonology* 2013; 48:45–51.
- 64. Mull 2004** *{published data only}* Mull CC, Scarfone RJ, Ferri LR, Carlin T, Salvaggio C, Bechtel KA, et al. A randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2004; Vol. 158, issue 2:113–8.
- 65. Nasr 2001** *{published data only (unpublished sought but not used)}* Nasr S, Strouse P, Soskolne E, Maxvold N, Garver K, Rubin B, et al. Efficacy of recombinant human DNase I in the management of RSV bronchiolitis [abstract]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 161 (3 Suppl):A339.
 Nasr SZ, Strouse PJ, Soskolne E, Maxvold N, Garver KA, Rubin BK, et al. Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2001; 120: 203–8.
- 66. Nenna 2010** *{published and unpublished data}* Corazzesi E, Nenna R, Tromba V, Tuccinardi R, Piacenti S, Scalercio F, et al. Recombinant human deoxyribonuclease treatment in hospital management of infants with moderate to severe bronchiolitis. *European Respiratory Journal* 2006; 28 (Suppl 50):758s [4367].
 Nenna R, Tromba V, Berardi R, De Angelis D, Papoff P, Sabbatino G, et al. Recombinant human deoxyribonuclease treatment in hospital management of infants

- with moderate severe bronchiolitis. *European Journal of Inflammation* 2009; 7(3):169–74.
- 67. Nicholas 1999 {published data only}** _ Nicholas KJ, Dhouieb MO, Marshal TG, Edmunds AT, Grant MB. An evaluation of chest physiotherapy in the management of acute bronchiolitis. Changing clinical practice. *Physiotherapy* 1999; 85(12):669–74.
- 68. Okutan 1998a {published data only}** Okutan V, Akin R, Kurekci AE, Yanik A, Ozcan O, Gokcay E. Effectiveness of nebulised adrenaline and salbutamol in the treatment of infants with bronchiolitis. *Bulletin of Gulhane Military Medical Academy* 1998; 40:199–204.
- 69. Patel 2002 {published and unpublished data}** Patel H, Platt RW, Pেকেles GS, Ducharme FM. A randomized, controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with albuterol and saline in infants hospitalized for acute viral bronchiolitis. *Journal of Pediatrics* 2002; 141(6):818–24.
- 70. Patel 2003 {published data only}** Patel H, Gouin S, Platt RW. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral albuterol in infants with mild-to-moderate acute viral bronchiolitis. *Journal of Pediatrics* 2003; 142:509–14.
- 71. Pinto 2012 {published data only (unpublished sought but not used)}** Pinto L, Pitres P, Luisi F, Piccoli de Mello P, Gerhardt M, Ferlini R, et al. Azithromycin therapy in hospitalised infants with acute bronchiolitis is not associated with better clinical outcomes: a randomised, double-blinded, and placebo controlled clinical trial. *Journal of Paediatrics* 2012; 161: 1104–8.
- 72. Plint 2009a {published and unpublished data}** Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *New England Journal of Medicine* 2009; 360 (20):2079–89.
- 73. Proesmans 2009 {published and unpublished data}** Proesmans M, Sauer K, Govaere E, Raes M, De Bilderling G, De Boeck K. Montelukast does not prevent reactive airway disease in young children hospitalized for RSV bronchiolitis. *Acta Paediatrica* 2009; 98:1830–4.
- 74. Ralston 2005 {published and unpublished data}** Ralston S, Hartenberger C, Anaya T, Qualls C, Kelly HW. Randomized, placebo-controlled trial of albuterol and epinephrine at equipotent beta-2 agonist doses in acute bronchiolitis. *Pediatric Pulmonology* 2005; 40:292–9.

- 75. Richter 1998** *{published data only}* Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *Journal of Pediatrics* 1998; 132 (5):849–53.
- 76. Rochat 2010** *{published data only}* Rochat I, Leis P, Bouchardy M, Oberli C, Sourial H, Friedli-Burri M, et al. Chest physiotherapy in bronchiolitis: a randomised trial assessing passive expiratory manoeuvres. *Paediatric Respiratory Reviews* 2010; 11 (Suppl 1526):85–6.
Rochat I, Leis P, Bouchardy M, Oberli C, Sourial H, Friedli-Burri M, et al. Chest physiotherapy using passive expiratory techniques does not reduce bronchiolitis severity: a randomised controlled trial. *European Journal of Pediatrics* 2011 [Epub ahead of print].
- 77. Roosevelt 1996** *{published data only}* Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listernic R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Lancet* 1996; 348(9023):292–305.
- 78. Sanchez 1993** *{published data only}* Sanchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *Journal of Pediatrics* 1993; 122:145–51.
- 79. Sarrell 2002** *{published data only}* Sarrell EM, Tal G, Witzling M, Someck E, Hourii S, Cohen HA, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest* 2002; 122:2015–20.
- 80. Scarlett 2012** *{published data only}* Scarlett EE, Walker S, Rovitelli A, Ren CL. Tidal breathing responses to albuterol and normal saline in infants with viral bronchiolitis. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology* 2012; 25:220–5.
- 81. Schuh 1990** *{published data only}* Schuh S, Canny G, Reisman JJ, Kerem E, Bentur L, Petric M, et al. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *Journal of Pediatrics* 1990; 117:633–7.
- 82. Schuh 2002** *{published data only}* Schuh S, Coates AL, Binnie R, Allin T, Goia C, Corey M, et al. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *Journal of Pediatrics* 2002; 140:27–32.
- 83. Schweich 1992** *{published data only}* Schweich PJ, Hurt TL, Walkley EI, Mullen N, Archibald LF. The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Pediatric Emergency Care* 1992; 8:184–8.

- 84. Tahan 2007 {published and unpublished data}** Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo controlled trial. *European Respiratory Journal* 2007; 29:91–7.
- 85. Tal 1983 {published data only}** Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983; 71:13–8.
- 86. Tal 2006 {published data only}** Tal G, Cesar K, Oron A, Hourì S, Ballin A, Mandelberg A. Hypertonic saline/epinephrine treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis reduces hospitalization stay: 2 years experience. *Israel Medical Association Journal* 2006; 8:169–73.
- 87. Teeratakulpisarn 2007 {published data only}** Teeratakulpisarn J, Limwattananon C, Tanupattarachai S, Limwattananon S, Teeratakulpisarn S, Kosalaraksa P. Efficacy of dexamethasone injection for acute bronchiolitis in hospitalized children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatric Pulmonology* 2007; 42(5): 433–9.
- 88. Thia 2008 {published data only}** Thia LP, McKenzie SA, Blyth TP, Minasian CC, Kozłowska WJ, Carr SB. Randomised controlled trial of nasal continuous positive airways pressure (CPAP) in bronchiolitis. *Archives of Disease in Childhood* 2008; 93: 45–7.
- 89. Tibby 2000 {published data only}** Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, Wilson P, Postle AD, Murdoch IA. Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 162(4 Pt 1):1251–6.
- 90. Totapally 2002 {published data only}** Totapally BR, Demerci C, Zureikat G, Nolan B. Tidal breathing flow-volume loops in bronchiolitis in infancy: the effect of albuterol. *Critical Care (London)* 2002; 6(2):160–5.
- 91. Wainwright 2003 {published data only}** Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D, et al. A multicentre randomised controlled double blind trial of nebulised adrenaline in infants with bronchiolitis. *New England Journal of Medicine* 2003; 349: 27–35.
- 92. Wang 1992 {published data only}** Wang EEL, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Archives of Disease in Childhood* 1992; 67:289–93.

- 93. Webb 1985 {published data only}** Webb MS, Martin JA, Cartlidge PH, Ng YK, Wright NA. Chest physiotherapy in acute bronchiolitis. *Archives of Disease in Childhood* 1985; 60: 1078–9.
- 94. Zhang 2003 {published data only}** Zhang L, Ferruzzi E, Bonfanti T, Auler MI, D’Avila NE, Faria CS, et al. Long and short-term effect of prednisolone in hospitalized infants with acute bronchiolitis. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2003; 39(7):548–51.

Referências dos artigos científicos excluídos neste trabalho

- 1. Anil 2010 SAL 0.9% {published data only}** See Anil 2010 SAL 3.0%.
- 2. Aviram 1992 {published and unpublished data}** Aviram M, Damri A, Yekutielli C, Bearman J, Tal A. Chest physiotherapy in acute bronchiolitis [Abstract]. *European Respiratory Journal* 1992; 5 (Suppl 15):229–30. [CENTRAL: CN–00492981]
- 3. Gadomski 1994a - oral {published data only}** See Gadomski 1994a - neb.
- 4. Gadomski 1994b - oral {published data only}** See Gadomski 1994b - neb.
- 5. Gomez 2007 {published data only}** Gomez-y-Lopez RE, Hernandez-Sierra JF, Torres-Ruvalcaba BA, Martinez-Puente E, del Carmen Martinez-Garcia M. Comparative clinical study of dexamethasone vs. Nebulized salbutamol in acute bronchiolitis. *Gaceta Medica de Mexico* 2007; 143(3):189–92.
- 6. Gurkan 2004 {published and unpublished data}** Gurkan F, Tuzun H, Ece A, Haspolat K, BosnakM, Dikici B. Comparison of treatments with nebulized salbutamol and epinephrine in acute bronchiolitis [Abstract]. *European Respiratory Journal* 2004; 24 (Suppl 48):344.
- 7. Hollmann 1998 {published data only}** Hollman G, Shen G, Zeng L, Yngsdal-Krenz R, Perloff W, Zimmerman J, et al. Helium-oxygen improves clinical asthma scores in children with acute bronchiolitis. *Critical Care Medicine* 1998; 26(10):1731–6.
- 8. Kadir 2009 {published data only}** Kadir MA, Mollah AH, Basak R, Choudhury AM, Ahmed S. Comparative efficacy of combined nebulized salbutamol with ipratropium bromide and nebulized adrenaline to treat children with acute bronchiolitis. *Mymensingh Medical Journal* 2009; 18:208–14.

9. **Karadag 2005 - IPR** *{published and unpublished data}* Karadag B, Ceran O, Dursun E, Guven G, Ozahi I, Karakoc F, et al. Efficacy of bronchodilators in acute bronchiolitis [Abstract]. *European Respiratory Journal* 2000; 16 (Suppl 31):562. [: CN-00415977] Karadag B, Ceran O, Guven G, Dursun E, Ozahi I, Karakoc F, et al. The role of bronchodilators in the management of acute bronchiolitis. Unpublished manuscript 2005. Karadag B, Cerna O, Dursun E, Guven G, Ozahi I, Karakoc F, et al. Comparison of bronchodilators in acute bronchiolitis [Abstract]. European Respiratory Society Annual Congress. 2002. [: CN-00429340]
10. **Karadag 2005 - SAL** *{published and unpublished data}* See Karadag 2005 - IPR.
11. **Levin 2008** *{published data only}* 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. *Pediatric Critical Care Medicine* 2008; 9:598–604.
12. **Lines 1990** *{published data only}* Lines DR, Kattampallil JS, Liston P. Efficacy of nebulized salbutamol in bronchiolitis. *Pediatric Reviews & Communications* 1990; 5:121–9.
13. **Lines 1992** *{published data only}* Lines DR, Bates ML, Rechtman AR. Efficacy of nebulized ipratropium bromide in acute bronchiolitis. *Pediatric Reviews & Communications* 1992; 6:161–7.
14. **Lopez Galbany 2004** *{unpublished data only}* Lopez Galbany N. Oral presentation in local meeting. Presentation slides on file 2004 (accessed 1 January 2011).
15. **Postiaux 2011** *{published data only}* Postiaux G, Louis J, Gerroldt J, Kotik A-C, Lemuhot A, Patte C. Effects of a new chest physiotherapy protocol in infant RSV bronchiolitis, a RCT. European Respiratory Society Annual Congress, Berlin, Germany, October 4-8. 2008:E1772. [CENTRAL: CN- 00679586] Postiaux G, Louis J, Labasse HC, Gerroldt J, Kotik AC, Lemuhot A, et al. Effects of an alternative chest physiotherapy regimen protocol in infants with RSV bronchiolitis. *Respiratory Care* 2011; Vol. 56, issue 7: 989–94. [DOI: 10.4187/respcare.00721; PUBMED: 21352671]
16. **Tinsa 2009** *{published data only}* Tinsa F, Rhouma AB, Ghaffari H, Zouari B, Brini I, Karboul L, et al. A randomized, controlled trial of nebulized terbutaline for the first acute bronchiolitis in infants less than 12-months-old. *Tunisie Medicale* 2009; 87:200–3.

17. Zedan 2010 *{published data only}* Zedan M, Gamil N, El-Assmy M, Fayez E, Nasef N, Fouda A, et al. Montelukast as an episodic modifier for acute viral bronchiolitis: a randomized trial. *Allergy and Asthma Proceedings* 2010; 31: 147–53.

Referências adicionais

1. <http://www.scmed.pt/index.php/publicacoes/101-investigacao-medica-em-portugal-opportunidades-e-constrangimentos>, acessido a 20 de Abril
2. Antunes, J. L. (2010) Investigação Científica e Plano Nacional de Saúde. Plano Nacional de Saúde 2011-2016 e Alto Comissariado da Saúde
3. Fonseca, H. (2012) MR 1 Medicamentos: o que há de novo. O desenvolvimento de medicamentos pediátricos na União Europeia. XIII Congresso Nacional de Pediatria. Acta Pediátrica Portuguesa vol 43 nº5 Setembro/Outubro 2012 – Suplemento I
4. Bandeira, A., Vieira, C., Gomes, L., Reis, G., Guedes, M. (2005) Abordagem diagnóstica e terapêutica das bronquiolites – revisão bibliográfica. Nascere e Crescer. Revista do hospital de crianças Maria Pia. Ano 2005, vol XIV, nº4: 286-291
5. Bronquiolite Aguda. Protocolos de urgência em pediatria 2004 LEVY, ACSM EDITORA 3ª edição. Departamento da Criança e da Família. Hospital Santa Maria. Centro Hospitalar Lisboa Norte. Páginas 295-296
6. Diagnóstico e Tratamento da Bronquiolite Aguda em Idade Pediátrica 2015 Norma da Direção-Geral da Saúde. Direção-Geral da Saúde
7. <http://www.spp.pt/noticias/default.asp?IDN=347&op=2&ID=132>, acessido a 20 de Abril
8. <http://www.lusoneonatologia.com/pt/noticia/108/2015-11-17-dia-mundial-da-prematuridade-mensagem-da-presidente/>, acessido a 20 de abril
9. <http://www.uptodate.com/contents/short-term-complications-of-the-preterm-infant>, acessido a 20 de abril

ANEXOS

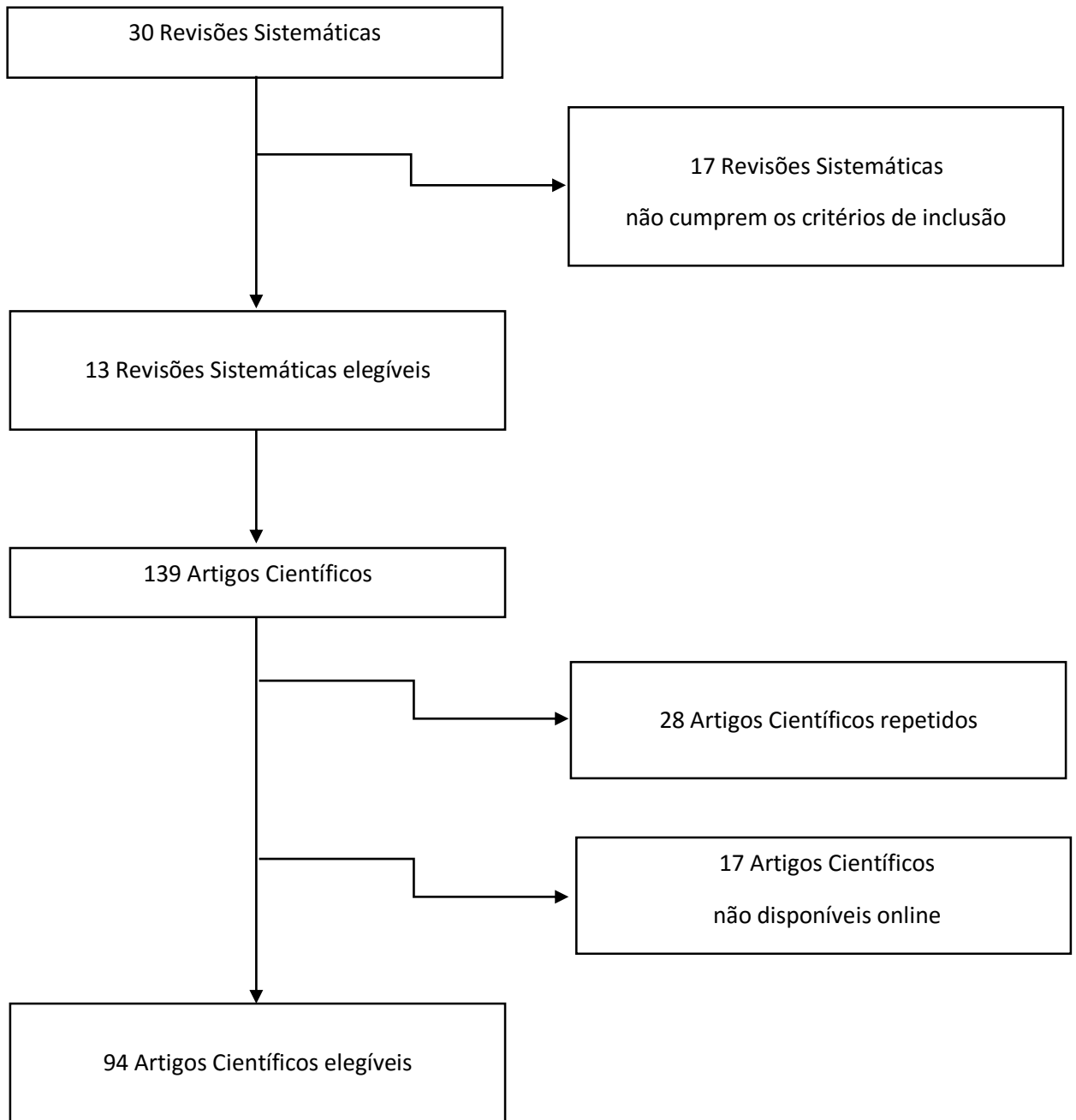


Figura 1: Fluxograma do desenho do estudo

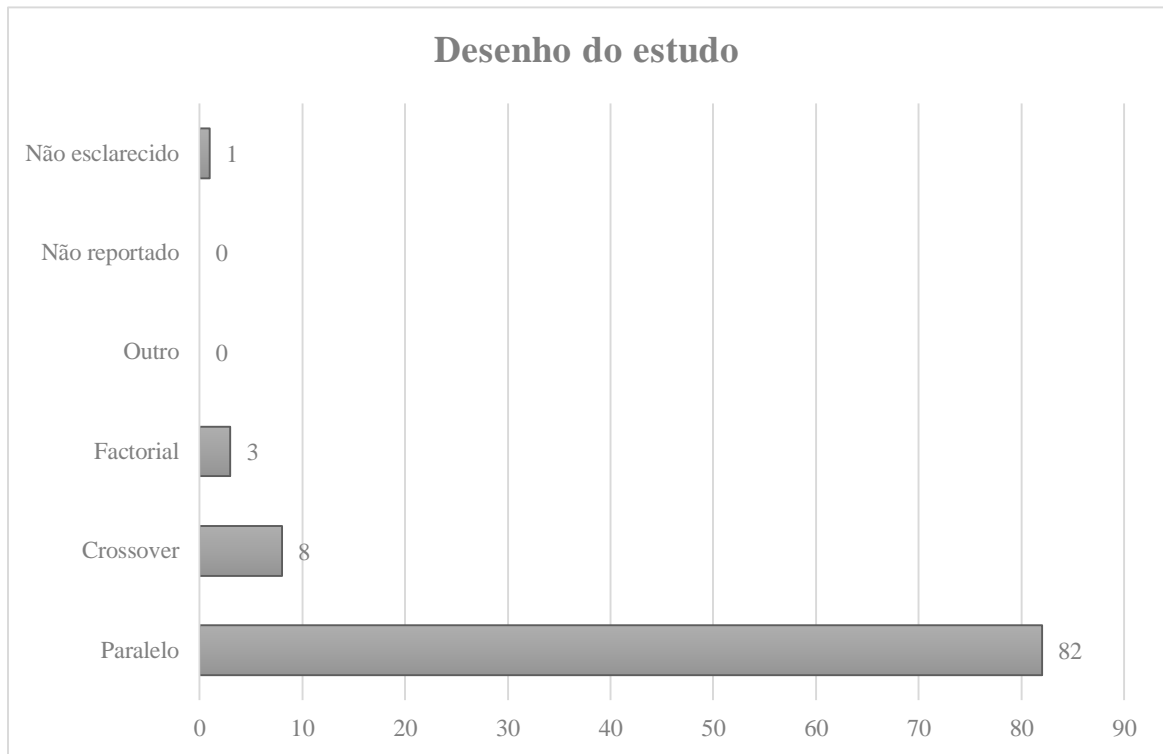


Gráfico 1: Desenho do estudo dos artigos científicos.

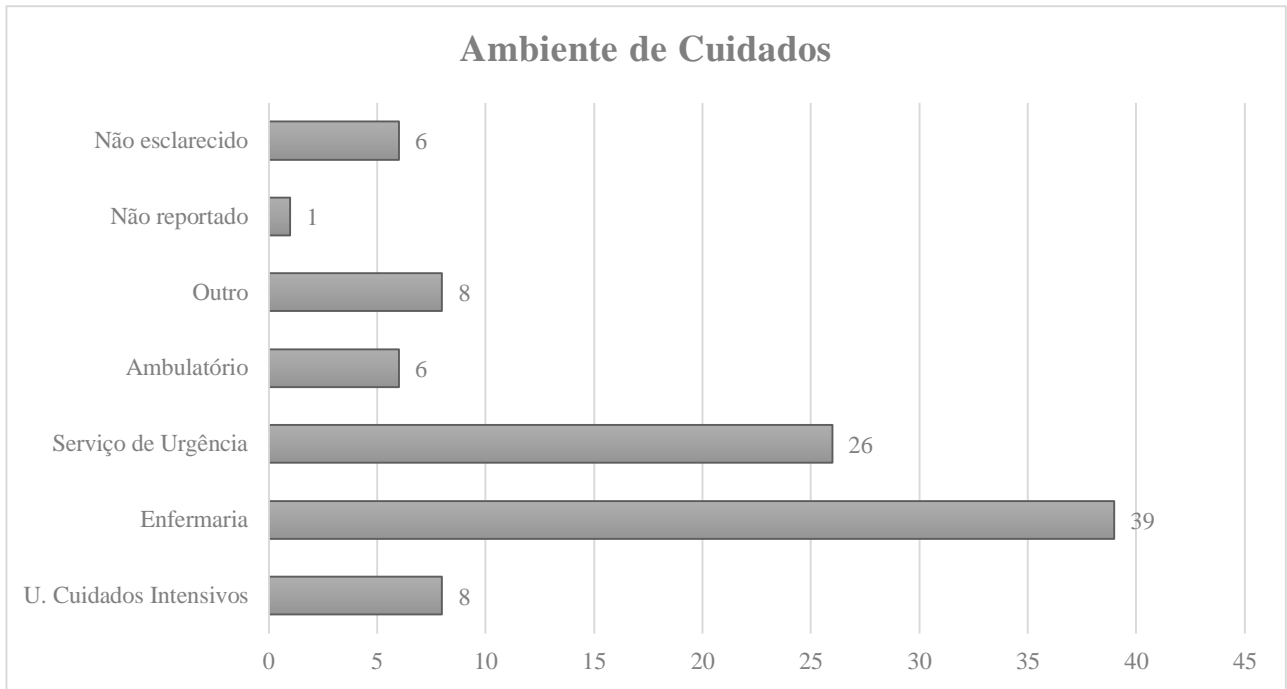


Gráfico 2: Ambiente de cuidados do estudo dos artigos científicos.

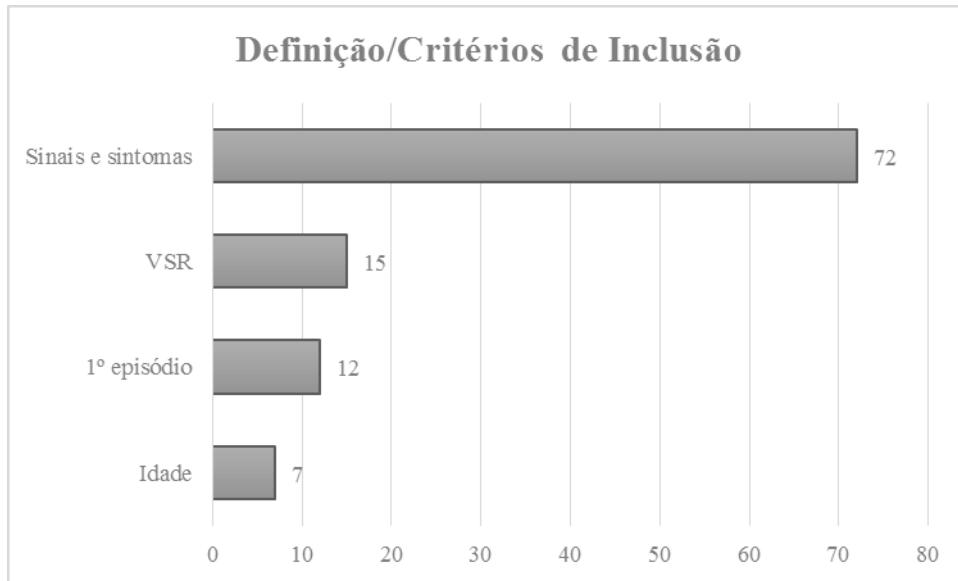


Gráfico 3: Definição de Bronquiolite Aguda / Critérios de Inclusão presentes nos artigos científicos.

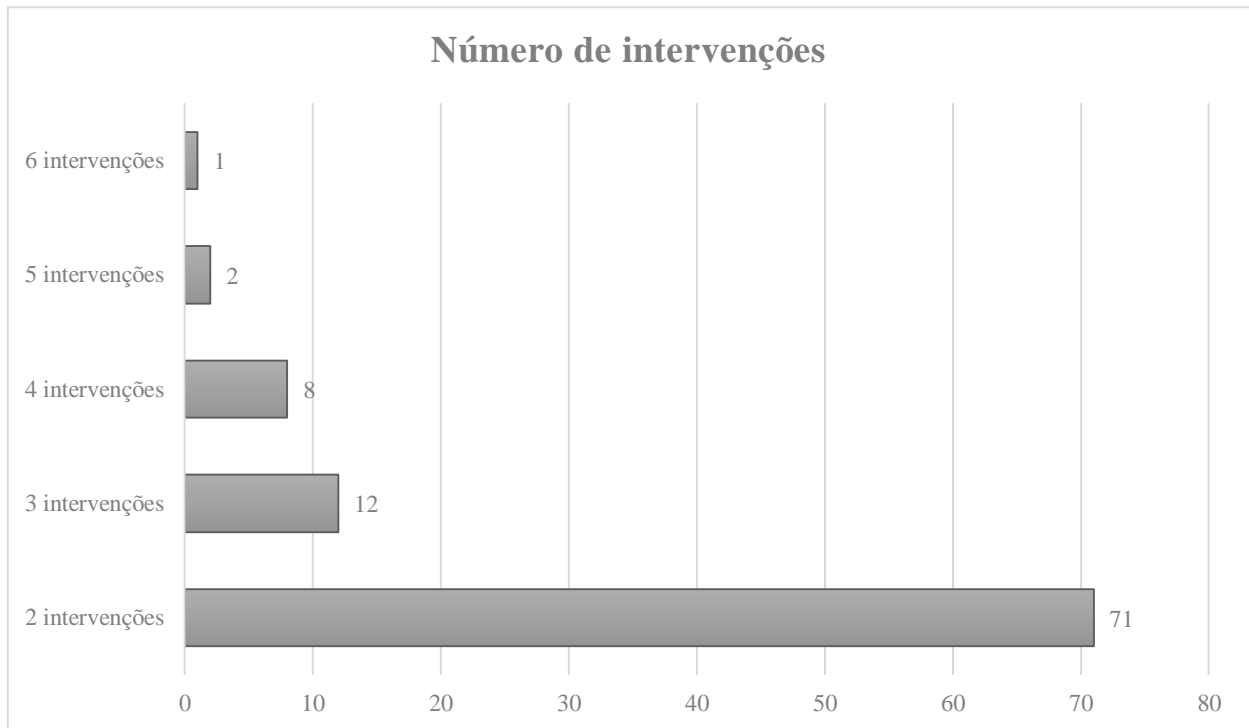


Gráfico 4: Número de intervenções dos artigos científicos.

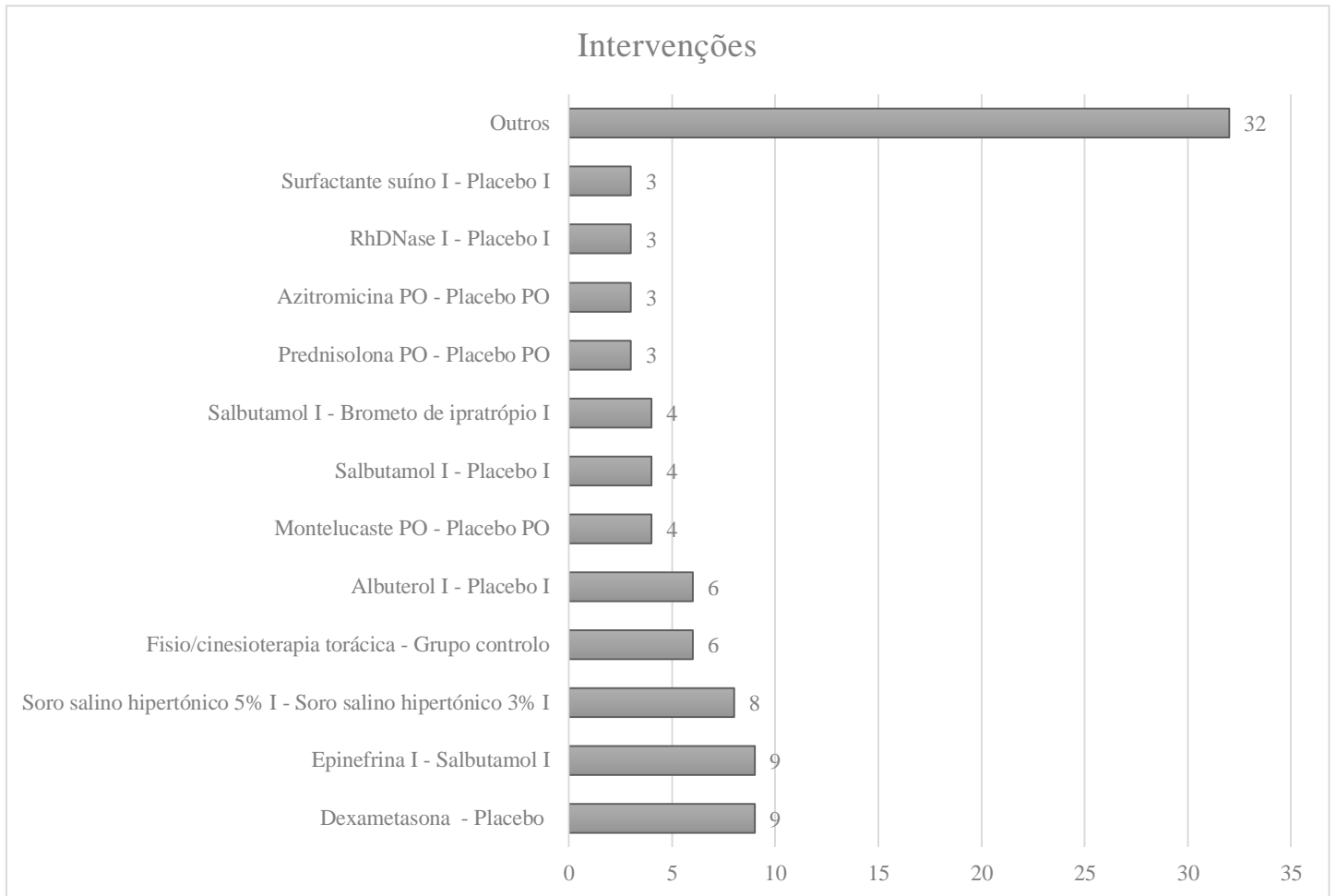


Gráfico 5: Intervenção farmacológica: fármaco em estudo e via de administração.

Intervenção não farmacológica: procedimento / técnica realizada.

(I – inalado; PO – per os)

Doentes com doença crónica aleatorizados

Mínimo: 1
Máximo: 150
Mediana: 12
Q1: 3
Q3: 23



Gráfico 6: Número de doentes com doença crónica aleatorizados.

(Q1 – 1º quartil; Q3 – 3º quartil)

Crítérios de exclusão

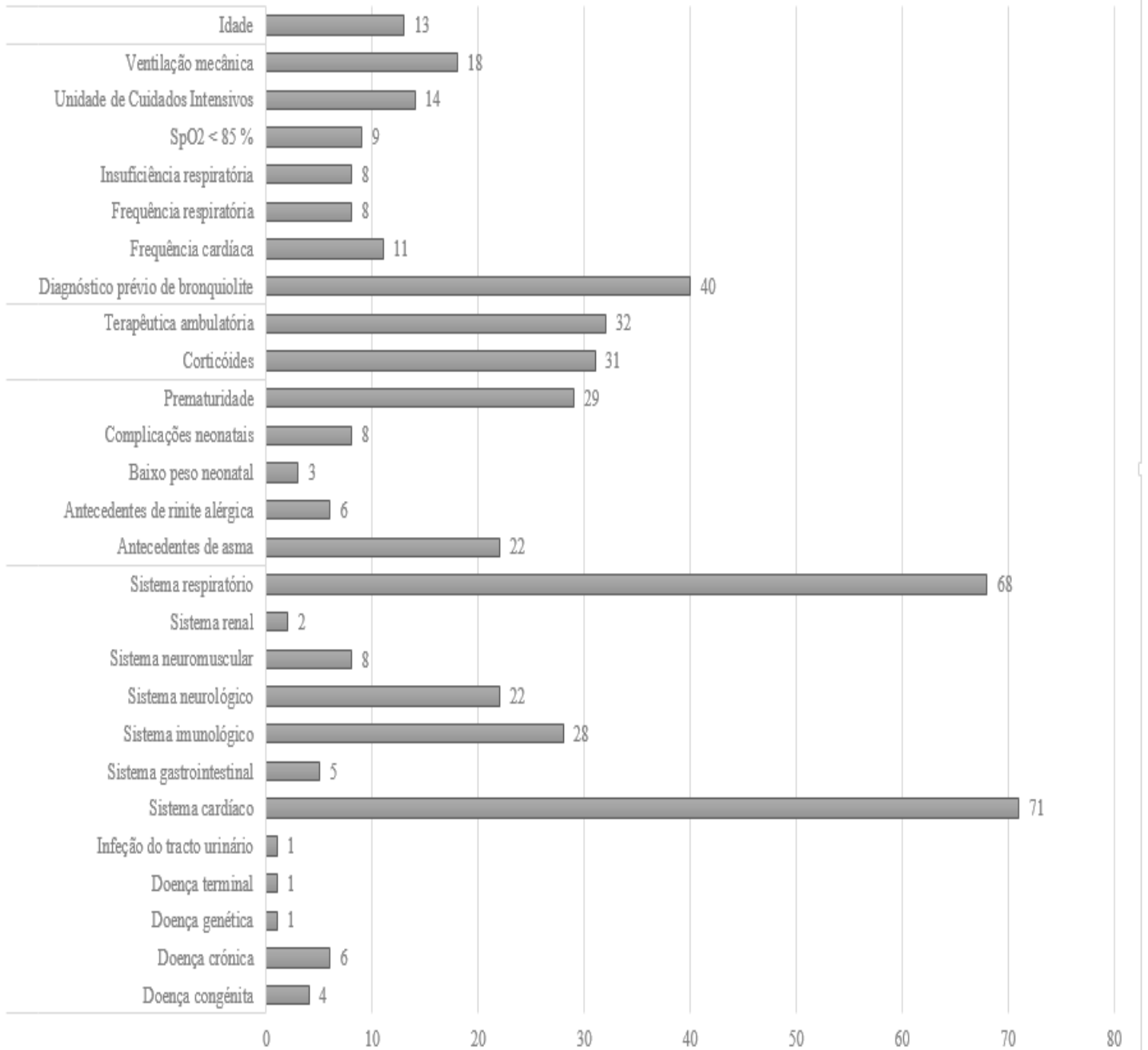


Gráfico 7: Crítérios de exclusão.