

## EFICÁCIA DO USO DE FÁRMACOS COM EFEITO BRONCODILATADOR NO TRATAMENTO DA BRONQUIOLITE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

EFFICACY OF BRONCHODILATOR DRUGS IN THE TREATMENT OF BRONCHIOLITIS: A LITERATURE REVIEW

EFICACIA DE LOS FÁRMACOS BRONCODILADORES EM EL TRATAMIENTO DE LA BRONQUIOLITIS: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Thaís Rodrigues Neves<sup>1</sup>  
Rafael Gonçalves Murray Mariz<sup>2</sup>  
Caroline Melo Fernandes<sup>3</sup>  
João Pedro Gonçalves Dias<sup>4</sup>  
Luíza Ferreira Guimarães Simões<sup>5</sup>  
Carlos Alberto Bhering<sup>6</sup>

**RESUMO:** A bronquiolite aguda (BA) é uma síndrome caracterizada por esforço respiratório e sibilância em menores de 2 anos que apresentaram pródromos de infecções virais do trato respiratório superior, tendo seu tratamento baseado na sintomatologia. Devida ausência de uma terapia específica com potencial fator de mudança, as diretrizes atuais permitem testes clínicos com prescrição de drogas broncodilatadoras. O objetivo desta revisão de literatura foi analisar a eficácia do uso de broncodilatadores na BA. Foi realizada uma busca nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) com os descritores “bronchiolitis” e “bronchodilator agents” e um total de 17 artigos científicos foram incluídos após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão. Através dos estudos analisados foi observado que a eficácia dos broncodilatadores não é universalmente aceita. Embora inexista terapia que contemple a heterogeneidade das características dos doentes e das apresentações clínicas da patologia, os benefícios da administração de broncodilatadores para um grupo restrito de pacientes, o qual não é contemplado pela diretriz e pela maioria dos ensaios clínicos, não são questionados. Em conclusão, urge a necessidade de identificar os fenótipos dos pacientes em que a droga seria eficaz, minimizando o uso injustificado da medicação.

1736

**Palavras-chave:** Bronquiolite. Broncodilatadores. Eficácia.

<sup>1</sup>Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

<sup>2</sup>Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

<sup>3</sup>Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

<sup>4</sup>Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

<sup>5</sup>Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

<sup>6</sup>Docente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras

**ABSTRACT:** Acute bronchiolitis (AB) is a syndrome characterized by respiratory effort and wheezing in children under 2 years of age who have presented with prodromes of viral infections of the upper respiratory tract, and its treatment is based on symptoms. Due to the lack of a specific therapy with a potential change factor, current guidelines allow clinical trials with the prescription of bronchodilator drugs. The aim of this literature review was to analyze the efficacy of bronchodilators in BA. A search was carried out in the National Library of Medicine (PubMed) and Virtual Health Library (VHL) databases with the descriptors “bronchiolitis” and “bronchodilator agents” and a total of 17 scientific articles were included after applying inclusion and exclusion criteria. The studies analyzed showed that the efficacy of bronchodilators is not universally accepted. Although there is no therapy that takes into account the heterogeneity of patient characteristics and clinical presentations of the condition, the benefits of administering bronchodilators to a restricted group of patients, which is not covered by the guideline and the majority of clinical trials, are not questioned. In conclusion, there is an urgent need to identify the phenotypes of patients in whom the drug would be effective, minimizing the unjustified use of medication.

**Keywords:** Bronchiolitis. Bronchodilator Agents. Effectiveness.

**RESUMEN:** La bronquiolitis aguda (BA) es un síndrome caracterizado por esfuerzo respiratorio y sibilancias en niños menores de 2 años que han presentado pródrornos de infecciones víricas del tracto respiratorio superior, y su tratamiento se basa en los síntomas. Debido a la falta de una terapia específica con un factor de cambio potencial, las guías actuales permiten la realización de ensayos clínicos con la prescripción de fármacos broncodilatadores. El objetivo de esta revisión bibliográfica fue analizar la eficacia de los broncodilatadores en la BA. Se realizó una búsqueda en las bases de datos National Library of Medicine (PubMed) y Virtual Health Library (BVS) con los descriptores «bronchiolitis» y «bronchodilator agents» y se incluyeron un total de 17 artículos científicos tras aplicar criterios de inclusión y exclusión. Los estudios analizados mostraron que la eficacia de los broncodilatadores no está universalmente aceptada. Aunque no existe ningún tratamiento que tenga en cuenta la heterogeneidad de las características de los pacientes y las presentaciones clínicas de la afección, no se cuestionan los beneficios de administrar broncodilatadores a un grupo restringido de pacientes, que no está contemplado en la guía ni en la mayoría de los ensayos clínicos. En conclusión, urge identificar los fenotipos de pacientes en los que el fármaco sería eficaz, minimizando el uso injustificado de medicación.

1737

**Palabras chave:** Bronquiolitis. Agentes broncodilatadores. Eficacia.

## INTRODUÇÃO

Definida pela Academia Americana de Pediatria (AAP), juntamente com a Sociedade Respiratória Europeia, como uma síndrome caracterizada por esforço respiratório e sibilância em crianças menores de 2 anos que apresentaram pródrornos típicos de uma infecção viral do trato respiratório superior, a bronquiolite aguda (BA) é considerada uma das patologias mais importantes em pediatria, sendo responsável por até 60% dos casos de infecções respiratórias inferiores e 32% das hospitalizações não eletivas no primeiro ano de vida<sup>1,2</sup>.

O vírus sincicial respiratório (VSR) é o principal agente etiológico da BA, acarretando 60-80% dos casos<sup>3</sup>. Todavia, outros vírus como o parainfluenza, metapneumovírus humano, adenovírus, rinovírus, enterovírus, influenza A e B, vírus da gripe aviária, papilomavírus e bocavírus podem estar implicados na etiologia da doença<sup>3,5</sup>. O VSR é transmitido através do contato ocular ou nasal com secreção contaminada, tendo uma variabilidade sazonal de maior prevalência no outono e inverno, coincidindo com as epidemias de infecções respiratórias virais<sup>6-8</sup>.

O diagnóstico da BA é essencialmente clínico, baseado nos achados da história da doença atual e do exame físico, não sendo recomendada a realização de testes diagnósticos de rotina<sup>9</sup>. Fundamentado nesses dados, foi criado o escore respiratório de Wang, que utiliza da observação clínica (aspecto geral, frequência respiratória, presença de ruídos respiratórios adventícios, retrações, expectorações, febre, rinorreia, tosse, nutrição) para avaliar a gravidade da bronquiolite e indicar o regime de tratamento indicado para cada caso, podendo ser ambulatorial, internação em enfermaria ou internação em Unidade de Terapia Intensiva<sup>10</sup>. Independentemente da gravidade, ainda não há terapia específica com evidências definitivas de eficácia para toda a população, sendo o tratamento atual baseado essencialmente na sintomatologia, com administração de fluidos, oxigenoterapia e medicações antipiréticas<sup>6,8,9,11</sup>.

1738

A maioria dos bebês diagnosticados com BA cursam com uma doença benigna autolimitada e com taxas de mortalidade inferiores a 1%, podendo chegar a 30% em grupos de crianças consideradas alto risco tais como prematuros, portadores de displasia pulmonar, cardiopatia congênita, imunodeficientes, desnutridos, portadores de doenças neuromusculares, entre outros<sup>6-8</sup>. Cerca de 2 a cada 10000 bebês acabam falecendo por complicações da patologia, como bronquiolite obliterante, insuficiência cardíaca congestiva e infecção bacteriana secundária<sup>1,6</sup>. Além disso, a resposta inflamatória causada pelo vírus da bronquiolite possui íntima relação com a morbidade respiratória a longo prazo, incluindo sibilância recorrente e asma, sendo esta última relacionada com a defesa viral deficiente, barreira epitelial quebrada, respostas imunes exacerbadas e variação genética<sup>5,11,12</sup>.

Considerando que a BA, assim como a asma, apresenta sibilância e inflamação das vias aéreas, levantou-se a hipótese de que o uso de fármacos broncodilatadores, principal terapia nas exacerbações da asma, poderia aliviar os efeitos da obstrução brônquica, promovendo relaxamento muscular e a redução dos níveis de muco<sup>1,2,4</sup>. No entanto, todas as principais diretrizes atuais, em especial a da AAP, passaram a não recomendar o uso rotineiro desses

medicamentos no tratamento da BA, uma vez que a obstrução ocorre nos bronquíolos, onde a ausência da musculatura lisa impede a ação broncodilatadora necessária para gerar o relaxamento das vias aéreas<sup>1,13</sup>.

Não obstante, a diretriz reconhece o padrão heterogêneo das características dos doentes e das apresentações clínicas da patologia, constatando que um subgrupo de crianças menores de dois anos podem usufruir de benefícios clínicos com o uso de alguns broncodilatadores, em especial aqueles que possuem algum grau de broncoespasmo<sup>14</sup>. Portanto, testes terapêuticos com prescrição de drogas broncodilatadoras são aceitas e até mesmo mantido por tempo curto (5 dias) caso o paciente apresente uma melhora objetiva<sup>13,15</sup>.

Assim sendo, o objetivo desta revisão de literatura foi analisar a eficácia do uso dos fármacos com ação broncodilatadora no tratamento da bronquiolite, doença pediátrica aguda que, apesar do elevado impacto social e econômico, ainda não possui manejo e terapia farmacológica bem definida e preconizada.

## MÉTODOS

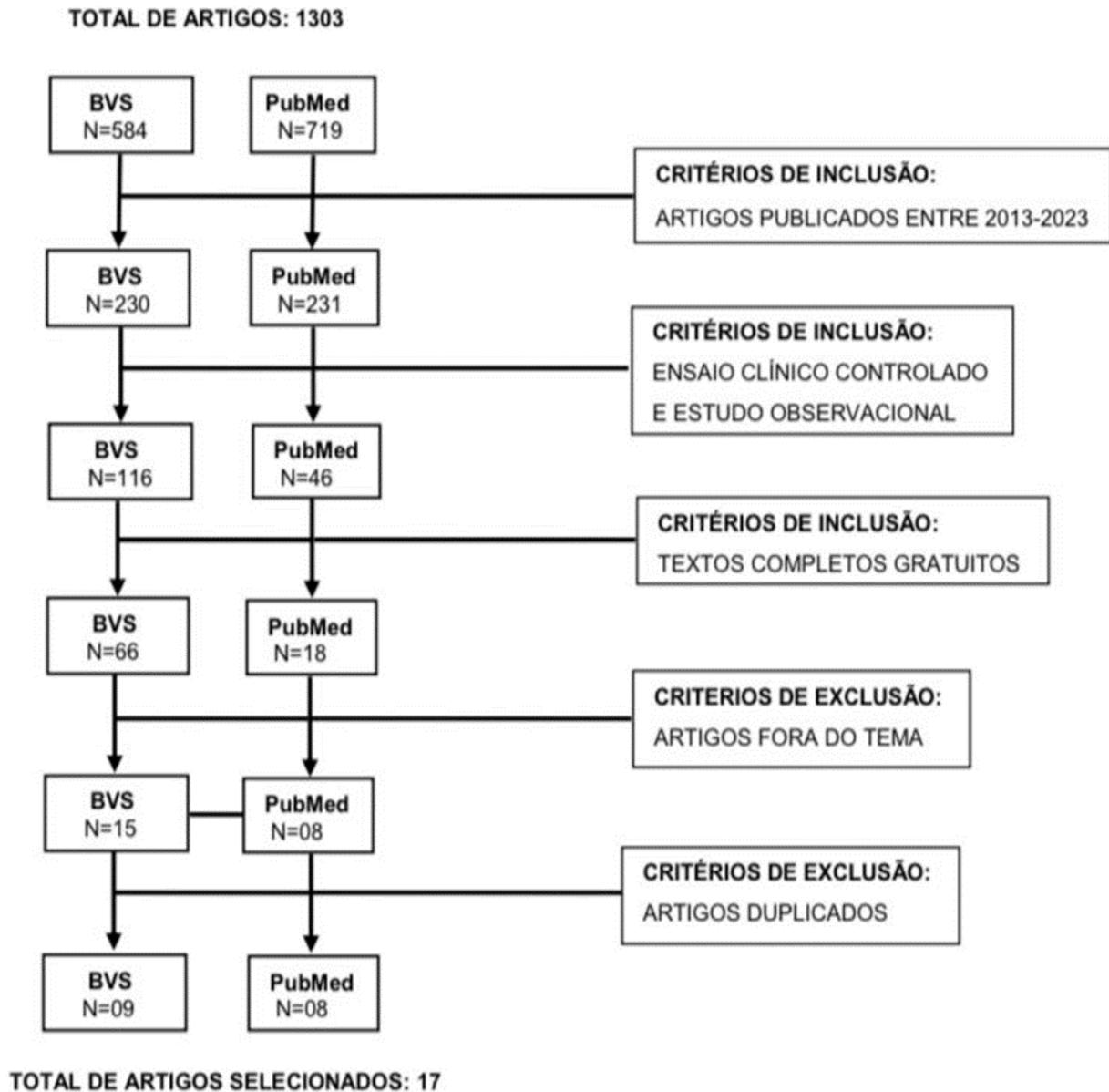
Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e analítica executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “bronchiolitis” e “bronchodilator agentes”, utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as etapas: inclusão no estudo textos completos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023), artigos cujos estudos eram do tipo ensaio clínico controlado ou estudo observacional e de acesso livre. Foram excluídos os artigos que não tinham definição de embasamento teórico e temático alinhado aos objetos do estudo, artigos duplicados e artigos fora do tema abordado.

1739

## RESULTADOS

Foram encontrados um total de 1303 trabalhos, sendo 719 na base de dados PubMed e 584 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 8 artigos na base de dados PubMed e 9 artigos na BVS como demonstrado na **figura 1**.

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados.



Fonte: Autores (2024)

Foram avaliados os artigos selecionados e construído um quadro comparativo, o qual é composto pelo nome dos autores, ano de publicação, título, tipo de estudo e suas principais conclusões acerca da temática em questionamento, conforme pode ser observado na **tabela 1**.

**Tabela 1.** Caracterização dos artigos conforme primeiro autor, ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

AUTOR	ANO	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Pittet LF, et al <sup>14</sup>	2023	Estudo Observacional (N=963)	Crianças mais velhas, atópicas e com sibilância e bebês internados na Unidade de Terapia Intensiva podem se beneficiar de terapias não especificadas pela diretriz atual, como é o caso dos broncodilatadores.
Buendia J, et al <sup>17</sup>	2022	Estudo Observacional (N=108)	A redução no uso de broncodilatadores e de solução salina hipertônica não gerou aumento no tempo de internação ou frequência de complicações agudas.
Andina Martinez D, et al <sup>9</sup>	2022	Estudo Observacional (N=1767)	A diminuição do uso de broncodilatadores permite o envio mais rápido dos pacientes para casa, não gerando aumento nas taxas de internação e readmissão em 72 horas.
Debbarma R, et al <sup>18</sup>	2021	Ensaio Clínico Controlado (N=60)	Nebulização com sulfato de magnésio não foi considerada superior a terapia padrão em termos de pontuação de gravidade e duração da hospitalização no tratamento de bebês com bronquiolite moderada a grave.
Hurme P, et al <sup>24</sup>	2021	Ensaio Clínico Controlado (N=95)	Altas doses de salbutamol e prednisolona podem ser benéficas para um subgrupo de crianças pequenas com um episódio inicial de sibilância grave causada por rinovírus.
Shanahan KH, et al <sup>16</sup>	2021	Estudo Observacional (N=446696)	O uso precoce de broncodilatadores a nível hospitalar não foi associado à redução de qualquer resultado clínico ou internamento hospitalar.
Goldbart A, et al <sup>11</sup>	2020	Ensaio Clínico Controlado (N=68)	A segurança e tolerabilidade das inalações de altas doses de óxido nítrico foram comparáveis às do tratamento de suporte,

			reduzindo o tempo de hospitalização.
Piña-Hincapie SM, et al <sup>26</sup>	2020	Estudo Observacional (N=1365)	Prescrição de albuterol pode ser potencialmente benéfica de acordo com alguns preditores clínicos independentes.
Condella A, et al <sup>12</sup>	2018	Estudo Observacional (N=508)	O uso do albuterol se mostrou benéfico para um subconjunto de bebês com bronquiolite.
Alansari K, et al <sup>20</sup>	2017	Ensaio Clínico Controlado (N=162)	O sulfato de magnésio intravenoso não proporcionou benefícios para pacientes com bronquiolite aguda e pode ser prejudicial.
Flores-González JC, et al <sup>19</sup>	2017	Estudo Observacional (N=262)	A nebulização com adrenalina não demonstrou melhora nas taxas de internação ou a duração da hospitalização nesses pacientes.
Uysalol M, et al <sup>8</sup>	2017	Ensaio Clínico Controlado (N=378)	Adrenalina inalatória associada a solução salina hipertônica a 3% se mostrou superior às outras opções de tratamento inalatório da bronquiolite aguda.
Flores-González JC, et al <sup>23</sup>	2015	Ensaio Clínico Controlado (N=185)	A epinefrina nebulizada em solução salina hipertônica a 3% reduziu significativamente a permanência hospitalar em bebês hospitalizados com bronquiolite aguda moderada, além de contribuir para melhora dos escores de gravidade a partir do terceiro dia de tratamento.
Havard Ove Skjerven, et al <sup>21</sup>	2015	Ensaio Clínico Controlado (N=363)	A terapia com adrenalina inalatória não se mostrou benéfica mesmo quando administrada com base na virologia.

Tinsa F, et al <sup>22</sup>	2014	Ensaio Clínico Controlado (N=97)	Solução salina hipertônica a 5%, associada ou não a epinefrina, não demonstrou melhora na recuperação dos bebês hospitalizados com bronquiolite.
Florin TA, et al <sup>13</sup>	2014	Estudo Observacional (N=64994)	Albuterol e epinefrina racêmica foram associadas a um aumento do tempo de internamento sem diminuir as probabilidades de readmissão.
Ochoa Sangrador C, et al <sup>25</sup>	2014	Estudo Observacional (N=5647)	Adrenalina racêmica isolada tem demonstrado efeito maléfico na redução do risco de internamento em doentes ambulatoriais. Entretanto, combinação adrenalina nebulizada com corticosteroides sistêmicos pode apresentar benefícios para doentes moderados e graves.

**Fonte:** Autores (2024).

Dos 17 estudos selecionados, 9 são estudos observacionais e 8 são ensaios clínicos controlados, os quais analisaram a eficácia de diversos fármacos que possuem ação broncodilatadora. Dentre os estudos selecionados com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 9 concluíram que o uso dos broncodilatadores no tratamento da bronquiolite não foi relevante para a melhora clínica, diminuição do tempo de internação, redução das taxas de readmissão hospitalar e frequência de complicações agudas. Por outro lado, 8 estudos demonstraram que a utilização destes fármacos possui algum grau de relevância na melhora clínica e na diminuição do tempo de permanência intra-hospitalar.

## DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que dos dezessete artigos selecionados, nove demonstraram que não há relevância na utilização de fármacos com ação broncodilatadora no tratamento da bronquiolite. Por outro lado, oito artigos demonstraram que seu emprego pode ser efetivo na clínica, manejo e prognóstico dos pacientes com BA. Tal dubiedade de informações explicita o fato de que a eficácia dos broncodilatadores não é universalmente aceita, especialmente devido a falta de evidência suficientes para embasar, orientar e indicar o tratamento.

Em 2006, reconhecia-se que os broncodilatadores, medicamentos que objetivam relaxar a musculatura brônquica a fim de alargar as passagens de ar, eram capazes de produzir certa melhoria nos resultados clínicos de todos os doentes com bronquiolite<sup>12</sup>. A diretriz de prática clínica sobre a gestão da bronquiolite da AAP, publicada em 2014, por sua vez, rebateu as recomendações anteriores e contraindica a utilização rotineira de antibióticos, corticoesteróides, nebulização com solução hipertônica e medicações que possuem propriedades broncodilatadora, como é o caso dos  $\beta_2$ -agonistas, sulfato de magnésio, adrenalina, óxido nítrico, entre outros<sup>12, 16</sup>.

Após a atualização das diretrizes, a redução dos números de doentes expostos a um broncodilatador chegou a 66%, tanto dentro dos serviços de emergência, especialmente os especializados em urgências pediátricas, quanto após a alta<sup>16,17</sup>. Entretanto, devido a grande prevalência da enfermidade em questão e a ausência de medicações com potencial fator de mudança, a prescrição dos broncodilatadores na prática clínica ainda é significativa, especialmente em lactentes do sexo masculino, maiores de 6 meses, não internados em Unidade de Terapia Intensiva, com antecedentes atópicos, valor preditivo positivo para sibilância recorrente e com períodos de hospitalização mais curtos<sup>12,14,18</sup>.

Dos estudos da presente revisão de literatura que mostraram desvantagens na administração dos fármacos capazes de inverter a broncoconstrição das vias aéreas na BA, quatro tem como um dos principais objetivos avaliar a frequência da prescrição dos medicamentos antes e depois da atualização das diretrizes. Assim, apesar de serem hábeis a concluir que o uso de broncodilatadores não foi capaz de reduzir o tempo de hospitalização, o número de internações e a incidência das complicações agudas, não foram desenhados para estimar os efeitos positivos observados na evolução de alguns pacientes<sup>9,16,17,19</sup>.

Por sua vez, dentre os cinco ensaios clínicos que buscavam vantagens quanto a utilização das drogas em questão e chegaram a desfechos negativos, todos possuíam amostras que excluía uma importante parcela de crianças: nascidos com baixo peso, prematuros, portadores de doenças genéticas, portadores de doenças cardiopulmonares, imunodeficientes, atópicos, pacientes com maior índice de gravidade, entre outros<sup>18-22</sup>. Além disso, três desses estudos tiveram como alvo apenas crianças menores de um ano<sup>16,21,22</sup>. Sendo assim, acabam por desconsiderar a recomendação da AAP de que a heterogeneidade dos indivíduos com BA pode estar associada a respostas variadas aos tratamentos<sup>14</sup>.

O estudo analisado com maior número amostral (N=446,696) sugeriu a necessidade de estudos futuros para avaliar a seleção de doentes não abrangidos pelas diretrizes em que as intervenções contraindicadas são benéficas<sup>16</sup>. Com a segurança e tolerabilidade comparáveis ao tratamento de suporte, as terapias broncodilatadoras, quando prescritas adequadamente e para doentes com fenótipos possivelmente respondedores à medicação, mostram-se convenientes para a melhora de escores clínicos, alívio do estresse respiratório, redução do risco de internação, alta precoce, atenuação da tosse e melhoria da função pulmonar<sup>11,14,23,24</sup>.

Apenas nos Estados Unidos da América, a bronquiolite é responsável por um custo anual de 1,7 milhões de dólares<sup>17</sup>. A restrição do uso rotineiro dos broncodilatadores representaria uma redução da sobrecarga dos serviços de saúde, poupando não só recursos financeiros, mas também recursos humanos, especialmente durante as epidemias anuais de BA<sup>9</sup>. Os estudos que afirmaram que os fármacos com ação broncodilatadora possuem grau de relevância no tratamento da patologia evidenciam a necessidade de questionar recomendações que ignorem as particularidades e a apresentação de cada população de doentes, assim como estudos sem resultados padronizados e sem foco claro em cada tipo de broncodilatador, evitando intervenções desnecessárias, aumentando a segurança no manejo da BA e reduzindo o risco de possíveis efeitos adversos associados as drogas<sup>9,11,12,14</sup>.

## CONCLUSÃO

A bronquiolite é uma infecção viral aguda altamente contagiosa que acomete as vias aéreas inferiores de bebês menores de dois anos. Apesar da alta incidência, a patologia não possui terapia farmacológica bem definida e preconizada, sendo seu tratamento baseado na sintomatologia e em métodos de suporte. Devido a isso, surge a necessidade de avaliar opções terapêuticas eficazes e seguras. Sendo assim, através dos dados obtidos dos artigos selecionados, constata-se que os broncodilatadores possuem eficácia e oferecem benefícios para um grupo restrito de pacientes com bronquiolite. Entretanto, mais estudos são necessários para orientar os fenótipos em que a utilização da droga seria benéfica, minimizando a utilização injustificada destes recursos e, por essa razão, diminuindo os custos hospitalares e risco de reações adversas a tais medicações.

## REFERÊNCIAS

1. CHANDELIA S, et al. Magnesium sulphate for treating acute bronchiolitis in children up to two years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Dec 14;12(12):CD012965.
2. GADOMSKI AM, SCRIBANI MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Jun 17;2014(6):CD001266.
3. RAVAGLIA C, POLETTI V. Recent advances in the management of acute bronchiolitis. *Fl000Prime Reports*. 2014 Nov 4;6:103-11.
4. CAI Z, et al. Efficacy of salbutamol in the treatment of infants with bronchiolitis: A meta-analysis of 13 studies. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(4):e18657.
5. BRANDÃO HV, et al. Acute viral bronchiolitis and risk of asthma in school children: analysis of a Brazilian newborn cohort. *Jornal de Pediatria*. 2017 May;93(3):223-9.
6. CARVALHO WB, et al. Bronquiolite aguda, uma revisão atualizada. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2007 Apr;53(2):182-8.
7. TUMBA K, et al. Temporal trend of hospitalizations for acute bronchiolitis in infants under one year of age in Brazil between 2008 and 2015. *Rev Paul Pediatr (Ed Port, Online)*. 2020;38:e2018120-0.
8. UYSALOL M, et al. Rational drug use for acute bronchiolitis in emergency care. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2017;59(2):155-61.
9. ANDINA MARTÍNEZ, et al. Descenso del uso de broncodilatadores en el manejo de la bronquiolitis tras aplicar iniciativas de mejora. *Anales de Pediatría*. 2022 Jun 1;96(6):476-84.
10. MARTINS LS, et al. FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA EM CRIANÇAS COM BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. 2021 Dec 30;7(12):866-79.
11. GOLDBART A, et al. Inhaled nitric oxide therapy in acute bronchiolitis: A multicenter randomized clinical trial. *Scientific Reports*. 2020 Jun 15;10(1):9605-12.
12. CONDELLA A, et al. Multicenter Study of Albuterol Use Among Infants Hospitalized with Bronchiolitis. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2018 Apr 30;19(3):475-83.
13. FLORIN TA, et al. Variation in the Management of Infants Hospitalized for Bronchiolitis Persists after the 2006 American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines. *The Journal of Pediatrics*. 2014 Oct;165(4):786-792.e1.
14. PITNET LF, et al. Factors associated with nonadherence to the American Academy of Pediatrics 2014 bronchiolitis guidelines: A retrospective study. *PLOS ONE*. 2023 May 18;18(5):e0285626-6.

15. KLEM N, et al. Treatment for acute bronchiolitis before and after implementation of new national guidelines: a retrospective observational study from primary and secondary care in Oslo, Norway. *BMJ Paediatrics Open*. 2021 May;5(1):e001111.
16. SHANAHAN KH, et al. Early Use of Bronchodilators and Outcomes in Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2021 Aug 1;148(2):e2020040394.
17. BUENDÍA J, et al. Article Impact of the updating of clinical guidelines for RSV bronchiolitis on the use of diagnostic testing and medications in tertiary hospitals in Colombia Impact of the updating of clinical guidelines for RSV bronchiolitis on the use of diagnostic testing and medications in tertiary hospitals in Colombia. *The Pan African Medical Journal*. 2022 Jul 20;42:219-27.
18. DEBBARMA R, et al. Nebulized Magnesium Sulphate in Bronchiolitis: A Randomized Controlled Trial. *Indian Journal of Pediatrics*. 2021 Mar 27;88(11):1080-5.
19. FLORES-GONZÁLEZ JC, et al. Prospective Multicentre Study on the Epidemiology and Current Therapeutic Management of Severe Bronchiolitis in Spain. *BioMed Research International*. 2017;2017:1-7.
20. ALANSARI K, et al. IV Magnesium Sulfate for Bronchiolitis. *Chest*. 2017 Jul;152(1):113-9.
21. HAVARD ONE SKERJVEN, et al. Virus Type and Genomic Load in Acute Bronchiolitis: Severity and Treatment Response With Inhaled Adrenaline. *The Journal of Infectious Diseases*. 2015 Oct 27;213(6):915-21.
22. TINSA F, et al. A randomized, controlled trial of nebulized 5% hypertonic saline and mixed 5% hypertonic saline with epinephrine in bronchiolitis. *La Tunisie Medicale*. 2014 Nov 1;92(11):674-7.
23. FLORES-GONZÁLEZ JC, et al. Epinephrine Improves the Efficacy of Nebulized Hypertonic Saline in Moderate Bronchiolitis: A Randomised Clinical Trial. Esposito S, editor. *PLOS ONE*. 2015 Nov 17;10(11):e0142847.
24. HURME P, et al. Efficacy of inhaled salbutamol with and without prednisolone for first acute rhinovirus-induced wheezing episode. *Clinical & Experimental Allergy*. 2021 Jun 19;51(9):1121-32.
25. OCHOA SC, GONZALEZ DJ. Overuse of bronchodilators and steroids in bronchiolitis of different severity. *Allergologia et Immunopathologia*. 2014 Jul;42(4):307-15.
26. PIÑA-HINCAPIE SM, et al. Predictors for the prescription of albuterol in infants hospitalized for viral bronchiolitis. *Allergologia et Immunopathologia*. 2020 Sep;48(5):469-74.