



Segurança de nebulização com 3 a 5 ml de adrenalina (1:1000) em crianças: uma revisão baseada em evidência

*The safety of nebulization with 3 to 5 ml of adrenaline (1:1000) in children:
an evidence based review*

Linjie Zhang¹, Lucas Soares Sanguesche²

Resumo

Objetivo: Apresentar evidências sobre a segurança da nebulização com 3 a 5 ml de adrenalina (1:1000) no tratamento das crianças com obstrução inflamatória aguda das vias aéreas.

Fontes de dados: Uma busca eletrônica foi feita, utilizando-se, principalmente, o banco de dados do MEDLINE (janeiro de 1949 a julho de 2004). Os critérios de inclusão do estudo para esta revisão foram: 1) ensaio clínico randomizado; 2) pacientes (até 12 anos) com diagnóstico de bronquiolite ou laringotraqueobronquite; 3) uso de adrenalina (1:1000) através de nebulização. Os principais dados extraídos dos ensaios dizem respeito a doses de adrenalina e seus efeitos sobre a frequência cardíaca e a pressão arterial sistêmica, bem como outros efeitos colaterais.

Síntese dos dados: Sete ensaios clínicos, com um total de 238 pacientes, foram incluídos para esta revisão. Dos cinco ensaios clínicos nos quais a maior dose (≥ 3 ml) de adrenalina foi usada, dois demonstraram aumento significativo de frequência cardíaca. O aumento médio de frequência cardíaca variou de sete a 21 batimentos por minuto, até 60 minutos após o tratamento. A maior incidência de palidez foi observada em um ensaio clínico com 21 crianças tratadas com 3 ml de adrenalina através de nebulização (47,6% no grupo de adrenalina versus 14,3% no grupo de salbutamol, 30 minutos após o tratamento). Não foram observados, em dois ensaios clínicos, efeitos significativos em nebulização com adrenalina (4 e 5 ml) na pressão arterial sistêmica.

Conclusão: As evidências mostram que nebulização com 3 a 5 ml de adrenalina (1:1000) é uma terapia segura, com poucos efeitos colaterais, em crianças com obstrução inflamatória aguda das vias aéreas.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(3):193-7: Adrenalina, nebulização, laringotraqueobronquite, bronquiolite, efeitos colaterais.

Abstract

Objective: To present the evidence regarding the safety of nebulization with 3-5 ml of adrenaline (1:1000) for the treatment of children with acute inflammatory airway obstruction.

Sources of data: An electronic search was undertaken, using mainly Medline databases (January of 1949-July of 2004). The study inclusion criteria for this review were: 1) randomized clinical trial; 2) Patients (up to 12 yrs) with diagnosis of bronchiolitis or laryngotracheobronchitis; 3) use of adrenaline (1:1000) by nebulization. The principal data extracted from the trials included adrenaline dosages and their effects on heart rate and blood pressure and any other side-effects.

Summary of the findings: Seven clinical trials with a total of 238 patients were included for this review. Two of the five trials in which larger dosages (≥ 3 ml) of adrenaline were used demonstrated a significant increase in heart rate. The mean increase in heart rate varied from seven to 21 beats per minute, up to 60 minutes after treatment. The highest incidence of pallor was observed in one trial with 21 children treated by nebulization with 3 ml of adrenaline (47.6% in the adrenaline group vs. 14.3% in the salbutamol group, 30 minutes after treatment). Two clinical trials failed to observe a significant effect on blood pressure from nebulization with adrenaline (4 and 5 ml).

Conclusion: Evidence shows that nebulization with 3 to 5 ml of adrenaline (1:1000) is a safe therapy, with minor side-effects, for children with acute inflammatory airway obstruction.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(3):193-7: Adrenaline, nebulization, laryngotracheobronchitis, bronchiolitis, side-effects.

1. Doutor em Medicina (Pneumologia) pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.
2. Médico residente em Pediatria.

Artigo submetido em 26.10.04, aceito em 16.03.05.

Como citar este artigo: Zhang L, Sanguesche LS. Segurança de nebulização com 3 a 5 ml de adrenalina (1:1000) em crianças: uma revisão baseada em evidência. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:193-7.

Introdução

A adrenalina (epinefrina) é um estimulante potente de receptores α - e β -adrenérgicos. Além de sua ampla utilização na ressuscitação cardiopulmonar, a adrenalina tem sido aplicada, através da via inalatória, em crianças com obstrução aguda das vias aéreas, causada por processos inflamatórios, tais como laringotraqueobronquite (crupe) e bronquiolite¹⁻³. Acredita-se que os benefícios clínicos da adrenalina no tratamento da obstrução aguda das vias aéreas resultem dos seguintes efeitos farmacológicos: redução das secreções respiratórias e do edema da mucosa respiratória (efeitos α -adrenérgicos), relaxamento do músculo liso das vias aéreas e inibição do processo inflamatório (efeitos β -adrenérgicos)^{1,4}. Apesar dessas propriedades farmacológicas na teoria, uma meta-análise recente não demonstrou efeitos significativos do uso inalatório de adrenalina em lactentes internados com bronquiolite⁵. No entanto, os benefícios da adrenalina por via inalatória foram bem confirmados em crianças com laringotraqueobronquite. Foram avaliados, inicialmente, os efeitos da adrenalina racêmica⁶⁻⁹, porém dois ensaios clínicos recentes mostraram eficácia e segurança na nebulização com 4 e 5 ml de adrenalina comum (1:1000) em crianças com laringotraqueobronquite^{10,11}. Com base nos resultados desses estudos, as literaturas internacionais sobre manejo de crianças com laringotraqueobronquite recomendam nebulização com adrenalina racêmica 2,25%, 0,5 ml diluída em 2-3 ml de soro fisiológico, ou com adrenalina comum (1:1000), 3 a 5 ml¹⁻³. No Brasil, está disponível somente a adrenalina comum. Há grande variação em relação a doses de adrenalina recomendadas nas literaturas brasileiras para crianças com laringotraqueobronquite¹²⁻¹⁶. Na maioria das vezes, as menores doses são recomendadas, variando de 0,5 a 3 ml de adrenalina, diluída em 2 ml de soro fisiológico^{12,13,15}. Porém, a eficácia da nebulização com adrenalina em menores doses ainda não foi avaliada adequadamente em crianças com laringotraqueobronquite. Observamos que, muitas vezes, a nebulização com adrenalina em menores doses resulta em alívio incompleto da obstrução das vias aéreas causada por laringotraqueobronquite, motivando o uso repetitivo de nebulizações com adrenalina, que raramente são necessárias quando a dosagem for adequada. Os potenciais efeitos colaterais da adrenalina, tais como taquicardia, hipertensão, arritmia e palidez, são as principais preocupações do uso da adrenalina¹². Provavelmente, essas preocupações levam os médicos a usar nebulizações com menores doses de adrenalina em crianças com laringotraqueobronquite.

A presente revisão tem como objetivo apresentar evidências sobre a segurança da nebulização com 3 a 5 ml de adrenalina (1:1000) no tratamento das crianças com obstrução inflamatória aguda das vias aéreas.

Métodos

Identificação dos estudos

O banco de dados eletrônico do MEDLINE (janeiro de 1949 a julho de 2004) foi usado para identificar os estudos. As palavras-chave utilizadas para a busca foram: *adrenali-*

ne OU *epinephrine* E (*larynx** OU *croup* OU *bronchiolitis*) E (*nebul** OU *inhal**). Os limites para a busca foram definidos como: *child* (0-18 anos), *clinical trial* e *human*. Uma busca adicional dos estudos foi feita nos bancos de dados eletrônicos do Lilacs e do *Cochrane controlled clinical trials register*. As referências bibliográficas dos artigos selecionados também foram verificadas para identificar os estudos adicionais.

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Inicialmente, dois autores examinaram independentemente o título, o resumo e as palavras-chave dos artigos identificados nos bancos de dados eletrônicos, para selecionar os estudos potencialmente relevantes com vistas a uma leitura mais detalhada do texto completo. Depois da leitura do texto completo, dois autores decidiram independentemente a inclusão do estudo para esta revisão. Os estudos foram incluídos quando todos os seguintes critérios foram preenchidos: 1) ensaio clínico randomizado; 2) pacientes com diagnóstico de bronquiolite ou laringotraqueobronquite, com idade igual ou menor que 18 anos; 3) uso de adrenalina (1:1000) através de nebulização. As concordâncias entre os dois autores quanto à inclusão do estudo foram avaliadas (Kappa: 0,89), e as desconcordâncias, resolvidas pelo consenso.

Extração e manejo de dados

Dois autores extraíram independentemente os dados dos estudos selecionados, utilizando uma tabela pré-definida. Os dados extraídos incluíram número e faixa etária dos pacientes estudados, doses de adrenalina aplicadas, efeitos da adrenalina sobre a frequência cardíaca e a pressão arterial sistêmica, além de outros efeitos colaterais da adrenalina. Esses dados obtidos pelos dois autores foram comparados para verificar os erros na extração. Foram apresentados, comparativamente, os efeitos colaterais da adrenalina em nebulizações com 3 a 5 ml e, também, com doses menores do medicamento.

Resultados

Sete ensaios clínicos foram incluídos para esta revisão. Cinco ensaios avaliaram os efeitos da adrenalina em bronquiolite^{4,17-20}, e dois em laringotraqueobronquite^{10,11}. A Tabela 1 mostra as características dos sete ensaios clínicos. Um total de 238 pacientes recebeu nebulização com adrenalina (1:1000), dos quais 184 (77,3%) utilizaram dose igual ou maior que 3 ml. O esquema de nebulização com adrenalina em laringotraqueobronquite foi semelhante em dois ensaios clínicos (4 e 5 ml, em dose única). Porém, existe grande variação entre as doses de adrenalina aplicadas em bronquiolite nos outros cinco ensaios clínicos. Não foram registrados efeitos adversos severos da adrenalina nos sete ensaios clínicos, e não houve abandono de paciente em estudo por causa de efeitos colaterais da adrenalina.

Tabela 1 - Características dos sete ensaios clínicos incluídos

Autor, local (ano)	Paciente	Intervenções	Efeitos colaterais de adrenalina
Wainwright et al., Austrália (2003) ¹⁷	Pacientes (idade < 12 meses) internados por bronquiolite aguda	Nebulização com adrenalina (1:1000), 4 ml, três doses com intervalo de 4 horas (n = 99). Placebo (nebulização com soro fisiológico), 4 ml, três doses com intervalo de 4 horas (n = 95)	Aumento médio de FC foi de 13 a 21, e de 10 a 15 bpm, 30 e 60 minutos após cada nebulização com adrenalina (p < 0,05). Um aumento médio de 5 mmHg na pressão arterial sistólica e diastólica, 30 minutos após nebulização com adrenalina (p > 0,05). Não houve relato de outros efeitos colaterais
Hariprakash et al., Grã-Bretanha (2003) ¹⁸	Pacientes (idade entre 1 e 12 meses) internados por bronquiolite aguda	Nebulização com adrenalina (1:1000), 2 ml, diluída em 3 ml de soro fisiológico, duas doses em 30 minutos (n = 38). Placebo (nebulização com soro fisiológico), 5 ml, duas doses em 30 minutos (n = 36)	Não houve aumento de FC. Não foram observados palidez, taquicardia, arritmia ou vômitos
Abul-Ainine & Luyt, Grã-Bretanha (2002) ⁴	Pacientes (idade entre 1 e 12 meses) internados por bronquiolite aguda	Nebulização com adrenalina (1:1000), 3 ml, dose única (n = 19). Placebo (nebulização com soro fisiológico), 3 ml, dose única (n = 19)	Aumento médio de FC foi de aproximadamente 7 bpm, 40 minutos após nebulização com adrenalina (p < 0,05). Não foram observados palidez, arritmia, tremor ou vômitos
Bertrand et al., Chile (2003) ²⁰	Pacientes (idade < 12 meses) internados por bronquiolite aguda	Nebulização com adrenalina (1:1000), 0,5 ml, diluída em 3,5 ml de soro fisiológico, repetida a cada 2-4 horas (n = 16). Nebulização com salbutamol (0,5%), 0,5 ml diluída em 3,5 ml de soro fisiológico, repetida a cada 2-4 horas (n = 14)	Não houve aumento de FC. Não foi observado nenhum outro efeito colateral
Fitzgerald et al., Austrália (1996) ¹¹	Pacientes (idade entre 6 meses e 6 anos) internados por crupe	Nebulização com adrenalina (1:1000), 4 ml, dose única (n = 31). Nebulização com budesonida (0,05%), 4 ml, dose única (n = 35)	Não houve aumento de FC. Seis pacientes, em cada grupo, apresentaram eventos adversos, tais como hiperatividade, vômito, eritema, diarreia, sibilância e epistaxe
Menon et al., Canadá (1995) ¹⁹	Pacientes (idade entre 6 e 12 meses) internados por bronquiolite aguda	Nebulização com adrenalina (1:1000), 3 ml, duas doses em 30 minutos (n = 21). Nebulização com salbutamol (0,5%), 0,3 ml, diluída em 2,7 ml de soro fisiológico, duas doses em 30 minutos (n = 21)	Não houve aumento de FC. Maior incidência de palidez no grupo de adrenalina, 30 minutos (47,6 <i>versus</i> 14,3%, p < 0,05) e 60 minutos após o tratamento (38,1 <i>versus</i> 14,3%, p > 0,05). Não houve relato de outros efeitos colaterais
Waisman et al., Estados Unidos (1992) ¹⁰	Pacientes (idade entre 6 meses e 6 anos) atendidos na sala de emergência por crupe (laringotraqueobronquite)	Nebulização com adrenalina (1:1000), 5 ml, dose única (n = 14). Nebulização com adrenalina racêmica (2,25%), 0,5 ml, diluída em 4,5 ml de soro fisiológico, dose única (n = 14)	Diminuição média de FC foi de 5 e 10 bpm, 30 e 60 minutos após nebulização com adrenalina (1:1000). Uma diminuição média de 6 mmHg na pressão arterial sistólica e diastólica, 60 minutos após nebulização com adrenalina (1:1000)

FC = frequência cardíaca; bpm = batimentos por minuto.

Efeitos da adrenalina inalatória sobre a frequência cardíaca

Efeitos da adrenalina sobre a frequência cardíaca foram avaliados em todos os sete ensaios clínicos. Dos cinco ensaios clínicos nos quais a dose de adrenalina foi igual ou maior que 3 ml^{4,10,11,17,19}, dois demonstraram aumento significativo de frequência cardíaca^{17,4}. No primeiro estudo, 99 crianças internadas por bronquiolite receberam três nebulizações consecutivas com 4 ml de adrenalina (1:1000) a cada 4 horas¹⁷. Comparando-se com a frequência cardíaca basal, antes da nebulização, o aumento médio foi de 13 a 21 batimentos por minuto (bpm), 30 minutos após cada nebulização, e de 10 a 15 bpm, 60 minutos após cada nebulização. Esses aumentos foram estatisticamente significativos, comparados com o grupo de controle (nebulização com soro fisiológico) (p valores entre 0,02 a $< 0,001$). Sessenta minutos após a última nebulização, a média da frequência cardíaca foi de 151 bpm (95% IC: 147 a 156) no grupo da adrenalina, e de 138 bpm (95% IC: 134 a 142) no grupo de controle ($p < 0,001$). No segundo estudo, 19 crianças internadas por bronquiolite receberam nebulização com 3 ml de adrenalina (1:1000) em dose única⁴. O aumento médio da frequência cardíaca foi, aproximadamente, de 7 bpm, 40 minutos após a nebulização ($p < 0,05$). Em contraste com esses dois estudos, Waisman et al. mostraram uma diminuição da frequência cardíaca após nebulização com 5 ml de adrenalina (1:1000) em 14 crianças atendidas na sala de emergência por laringotraqueobronquite¹⁰. Comparada com a frequência cardíaca basal, a diminuição média foi, respectivamente, de 5 e 10 bpm, 30 e 60 minutos após a nebulização. Não há dados sobre significância estatística dessa diminuição. Não houve diferença significativa quanto à frequência cardíaca entre os grupos da adrenalina comum e da adrenalina racêmica.

Dois ensaios clínicos, nos quais menores doses de adrenalina foram aplicadas, não demonstraram aumento significativo de frequência cardíaca^{18,20}.

Efeitos da adrenalina inalatória sobre a pressão arterial sistêmica

Dois ensaios clínicos avaliaram os efeitos da adrenalina sobre a pressão arterial sistêmica. A dose de adrenalina (1:1000) foi maior que 3 ml em ambos os estudos. Wainwright et al. mostraram um aumento de 5 mmHg, tanto na pressão arterial sistólica quanto na pressão arterial diastólica, 30 minutos após nebulização com 4 ml de adrenalina (1:1000) em crianças com bronquiolite¹⁷. Entretanto, esses aumentos não foram estatisticamente significativos (valores p : 0,06 e 0,83). Waisman et al. também não demonstraram efeitos significativos de nebulização com 5 ml de adrenalina (1:1000) sobre a pressão arterial sistêmica em crianças com laringotraqueobronquite¹⁰. Os valores médios da pressão arterial sistólica foram, respectivamente, 115, 114 e 109 mmHg, antes, 30 e 60 minutos após nebulização. Os valores médios da pressão arterial diastólica foram, respectivamente, 75, 71 e 68 mmHg, antes, 30 e 60 minutos após nebulização.

Outros efeitos colaterais da adrenalina inalatória

A presença de palidez foi avaliada em três ensaios clínicos^{4,19,18}. Nos dois primeiros, a dose de adrenalina foi igual ou maior que 3 ml. Somente um demonstrou maior incidência de palidez no grupo da adrenalina (3 ml, duas doses em 30 minutos), comparada com o grupo controle (salbutamol), 30 minutos (47,6 *versus* 14,3%, $p < 0,05$) e 60 minutos (38,1 *versus* 14,3%, $p = 0,06$) após a nebulização¹⁹. Fitzgerald et al. relataram outros efeitos adversos, tais como hiperatividade, vômito, eritema, diarreia, sibilância e epistaxe, em seis pacientes em cada grupo de tratamento (adrenalina 1:1000, 4 ml *versus* budesonida 0,05%, 4 ml)¹¹.

Discussão

Nesta revisão, utilizamos o protocolo do *Cochrane* para identificar e selecionar os ensaios clínicos randomizados. Essa estratégia garante as melhores evidências para abordagem do assunto, evitando os erros na conclusão, os quais ocorrem frequentemente nos artigos de revisão tradicionais²¹.

Grosso modo, as evidências apresentadas nesta revisão mostram um perfil seguro da nebulização com 3 ml ou mais de adrenalina (1:1000) em crianças com obstrução inflamatória aguda das vias aéreas. Entre 184 crianças tratadas com essas doses, nenhum efeito adverso severo foi registrado, e não houve abandono de paciente em estudo por efeitos colaterais.

A taquicardia é o efeito colateral comum da adrenalina aplicada por via subcutânea ou endovenosa^{12,15,22}. As avaliações foram feitas em todos os sete ensaios clínicos sobre potenciais efeitos da adrenalina inalatória na frequência cardíaca. Entre cinco ensaios clínicos nos quais a maior dose (≥ 3 ml) de adrenalina foi usada, somente dois demonstraram um aumento pequeno, mas estatisticamente significativo, da frequência cardíaca. No entanto, do ponto de vista clínico, esses aumentos podem ser considerados toleráveis e sem relevância clínica. Além disso, foi observada, ainda, a tendência de redução da frequência cardíaca em crianças tratadas com doses maiores de adrenalina através de nebulização¹⁰. Não é surpresa que o uso inalatório de adrenalina aumente, em pequena intensidade, ou até mesmo reduza a frequência cardíaca em crianças com obstrução inflamatória aguda das vias aéreas. Nessa ocasião, os potentes efeitos vasoconstritores da adrenalina nas mucosas respiratórias limitam sua absorção sistêmica e, conseqüentemente, seus efeitos β_1 -adrenérgicos (taquicardiogênicos)^{2,4}. Os efeitos vasoconstritores e broncodilatadores da adrenalina reduzem a obstrução inflamatória das vias aéreas, regulam a relação ventilação-perfusão pulmonar e, assim, melhoram a hipoxemia, que é um importante fator taquicardiogênico e arritmogênico⁴.

Uma outra preocupação com o uso de adrenalina é o aumento da pressão arterial sistêmica causada por seus efeitos α -adrenérgicos. Nesta revisão, os efeitos da adrenalina inalatória sobre a pressão arterial sistêmica foram avaliados em dois ensaios clínicos com 113 crianças.

Ambos os estudos não demonstraram aumento significativo, tanto da pressão sistólica quanto da pressão diastólica. A pequena quantidade de absorção sistêmica da adrenalina inalatória é, provavelmente, o fator responsável pela ausência dos efeitos significativos sobre a pressão arterial sistêmica.

A palidez é um outro efeito colateral comum do uso sistêmico de adrenalina. Esse fenômeno é causado também pelos efeitos α -adrenérgicos da adrenalina. Entre sete ensaios clínicos que avaliaram efeitos colaterais da adrenalina, somente um mostrou maior frequência de palidez¹⁹. Esses dados indicam que a presença de palidez é infreqüente em crianças tratadas com adrenalina inalatória.

Em resumo, as evidências apresentadas nesta revisão mostram que a nebulização com 3 a 5 ml de adrenalina (1:1000) é uma terapia segura, com poucos efeitos colaterais. Baseando-se nessas evidências, recomendamos nebulização com 3 a 5 ml de adrenalina (1:1000) em crianças com obstrução inflamatória aguda das vias aéreas.

Referências

- Klassen TP. Recent advances in the treatment of bronchiolitis and laryngitis. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44:249-61.
- MacDonald WB, Geelhoed GC. Management of childhood croup. *Thorax.* 1997;52:757-9.
- Brown JC. The management of croup. *Br Med Bull.* 2002;61:189-202.
- Abul-Ainine A, Luyt D. Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2002;86:276-9.
- Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003123.
- Taussig LM, Castro O, Beaudry PH, Fox WW, Bureau M. Treatment of laryngotracheobronchitis (croup): use of intermittent positive pressure breathing and racemic epinephrine. *AJDC.* 1975;129:790-3.
- Westly CR, Cotton EK, Brooks JG. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double-blind study. *AJDC.* 1978;132:484-7.
- Fogel JM, Berg IZ, Gerer MA, Shorter CB. Racemic epinephrine in the treatment of croup: nebulization alone versus nebulization with intermittent positive pressure breathing. *J Pediatr.* 1982;101:1028-31.
- Kuusela AL, Vesikari T. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone and racemic epinephrine in the treatment of croup. *Acta Paediatr Scand.* 1988;77:99-104.
- Waisman Y, Klein BL, Boenning DA, Young GM, Chamberlain JM, O'Donnell R, et al. Prospective randomized double-blind study comparing L-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis (croup). *Pediatrics.* 1992;89:302-6.
- Fitzgerald D, Mellis C, Johnson M, Allen H, Cooper P, van Asperen P. Nebulized budesonide is effective as nebulized adrenaline in moderately severe croup. *Pediatrics.* 1996;97:722-5.
- Piva JP. Laringites agudas. In: Pitrez JL, Pitrez PM, editores. *Pediatria: Consulta rápida.* 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 1998. p. 300-1.
- Piva JP, Gazal CH, Muller H, Garcia PC. Obstrução das vias aéreas superiores. In: Piva JP, Carvalho PR, Garcia PC, editores. *Terapia intensiva em pediatria.* 4ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1997. p. 133-52.
- Amantéa S, Silva AP. Manejo clínico da obstrução de via aérea superior: epiglotite e laringotraqueobronquite. *J Pediatr (Rio J).* 1999;75 (Supl 2):S177-84.
- Schönell LH, Machado AR. Medicamentos. In: Pitrez JL, Pitrez PM, editores. *Pediatria: Consulta rápida.* 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 1998. p. 565.
- Garros D, Piva JP, Garcia PC. Obstrução respiratória alta em pediatria. In: Piva JP, Garcia PC, editores. *Medicina intensiva em pediatria.* 1ª ed. Rio de Janeiro: Rio de Janeiro; 2005. p. 377-99.
- Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2003;349:27-35.
- Hariprakash S, Alexander J, Carroll W, Ramesh P, Randell T, Turnbull F, et al. Randomized controlled trial of nebulized adrenaline in acute bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14:134-9.
- Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr.* 1995;126:1004-7.
- Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sánchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31:284-8.
- Greenberg RS. Clinical trials. In: Greenberg RS, Daniels SR, Flanders WD, Eley JW, Boring JR, editors. *Medical epidemiology.* 3rd ed. New York: Lange Medical Books; 2001. p. 91-111.
- Gal P, Reed MD. Medications. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics.* 16th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2000. p. 2258.

Correspondência:

Linjie Zhang
 Rua Barão de Santa Tecla, 884/202A, Centro
 CEP 96010-140 – Pelotas, RS
 Tel./Fax: (53) 225.8394
 E-mail: zhanglinjie63@yahoo.com.br