

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA INCONTRA GLI ALTRI SPECIALISTI

L'ecografia polmonare nel neonato:
luci ed ombre
Il reflusso gastro-esofageo e le vie aeree:
quali raccomandazioni
dalle linee guida internazionali?
Asma e anafilassi in età pediatrica

Anomalie di crescita nei bambini
e adolescenti con patologie respiratorie croniche
Novità in tema di prevenzione
e terapia delle infezioni da virus respiratorio sinciziale
La terapia inalatoria nel primo anno di vita...
tra incubo delle mamme e nuove prospettive!



INDICE

Editoriale

View point

Francesca Santamaria

L'ecografia polmonare nel neonato: luci ed ombre

Neonatal lung ultrasound: pros and cons

Fiorella Migliaro, Letizia Capasso, Francesco Raimondi

Il reflusso gastro-esofageo e le vie aeree: quali raccomandazioni dalle linee guida internazionali?

Gastro-esophageal reflux and respiratory symptoms: an update from the latest international guidelines

Paolo Quitadamo e Annamaria Staiano

Asma e anafilassi in età pediatrica

Asthma and anaphylaxis in childhood

Giampaolo Ricci, Costanza Di Chiara, Francesca Cipriani

Anomalie di crescita nei bambini e adolescenti con patologie respiratorie croniche

Growth abnormalities in children and adolescents with chronic respiratory diseases

Marina Attanasi, Maria Loredana Marcovecchio, Sabrina Di Pillo, Francesco Chiarelli

Novità in tema di prevenzione e terapia delle infezioni da virus respiratorio sinciziale

Respiratory syncytial virus: what's new in prevention and treatment?

Alessandra Mayer, Susanna Esposito

La terapia inalatoria nel primo anno di vita... tra incubo delle mamme e nuove prospettive!

Aerosol therapy in the first year of life... between mothers' nightmare and new perspectives!

Alessandro Volpini, Maria Barbato, Clarita Costarelli, Paolo Simone, Luciana Migliozi

Pneumologia Pediatria

Volume 15, n. 59 - Settembre 2015

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninisp.it

www.giannineditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA

Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di settembre 2015

La terapia inalatoria nel primo anno di vita... tra incubo delle mamme e nuove prospettive!

Aerosol therapy in the first year of life... between mothers' nightmare and new perspectives!

Alessandro Volpini¹, Maria Barbato², Clarita Costarelli², Paolo Simone², Luciana Migliozi¹

¹U.O.C di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Principe di Piemonte, Area Vasta 2, Senigallia

²Pediatra di libera scelta, Area Vasta 2, Senigallia

Corrispondenza: Alessandro Volpini email: alessandro.volpini@sanita.marche.it

Riassunto Obiettivi dello studio. valutare l'efficacia della terapia inalatoria con PediNeb™ (ampolla per aerosolterapia con pacificatore) in bambini 0-12 mesi affetti da bronchiolite e determinare il livello di accettazione/gradimento della terapia con PediNeb™ attraverso un questionario compilato dai genitori dei bambini.

Metodi. 24 lattanti reclutati nel periodo gennaio-maggio 2015 da Pediatri di famiglia e ospedale di riferimento sono stati sottoposti a terapia inalatoria (4-8 somministrazioni giornaliere) mediante PediNeb™ con soluzione ipertonica al 3% e/o soluzione fisiologica da sola o in associazione con steroide inalatorio per 7 giorni e sono stati poi rivalutati al termine della terapia. Al termine dello studio è stata effettuata compilazione del questionario da parte di medico e genitori.

Risultati. Hanno terminato lo studio 22 lattanti (età media, 6.68 mesi; rapporto M:F, 1:1). Dall'utilizzo di PediNeb™ ha tratto giovamento secondo il giudizio dei genitori l'82% dei lattanti. Il 64% ha dovuto utilizzare un edulcorante. L'82% dei casi ha mostrato un miglioramento clinico. L'indice di *compliance* è stato pari all'81.8% per quanto concerne l'accettazione dell'ampolla, all'80.3% per il mantenimento del succhiotto in bocca ed al 79.5% per l'assenza di pianto.

Conclusioni. L'utilizzo dell'ampolla a succhiotto nei lattanti di età ≤12 mesi può, nella pratica clinica, costituire un notevole vantaggio per contenere i disagi della terapia inalatoria, aumentando la *compliance* del bambino e riducendo il senso di inadeguatezza dei genitori.

Parole chiave: aerosolterapia, bronchiolite, ampolla a succhiotto.

Key words: aerosol, bronchiolitis, ampoule pacifier.

INTRODUZIONE.

Principi di Aerosolterapia

Per aerosol s'intende una sospensione di particelle liquide o solide disperse in un mezzo aereo (1). All'interno di queste particelle, che per essere inalate devono risultare sufficientemente piccole da rimanere stabilmente sospese, può essere veicolata una serie di farmaci. È convinzione universalmente condivisa che, nel trattamento delle patologie respiratorie, la via inalatoria rappresenti la modalità più razionale per la somministrazione dei farmaci, poiché consente di trattare direttamente l'organo bersaglio, evitando la somministrazione sistemica ed i problemi legati all'assorbimento gastrico e/o alla funzione epato-renale (2-4).

Le ragioni che inducono a somministrare una sostanza per via aerosolica sono quindi essenzialmente due:

- ottenere rapidamente elevate concentrazioni del farmaco nelle vie aeree;
- ottimizzare il rapporto tra effetto clinico ed effetto sistemico.

Rispetto alle altre vie di somministrazione, l'aerosolterapia ha dimostrato di avere un'attività terapeutica assai più rapida poiché il farmaco viene assorbito velocemente direttamente dalla mucosa respiratoria. L'efficacia di tale metodica è pertanto ottenuta con l'impiego di **basse dosi di farmaco** che permettono di raggiungere comunque **alte concentrazioni locali**, mantenendo **bassi livelli sistemici** e determinando, di conseguenza, una minor incidenza degli effetti collaterali (1).

I principali svantaggi che limitano l'uso della somministrazione inalatoria sono:

- difficoltà a stabilire la dose reale di farmaco che si deposita nelle vie aeree;
- scarsa conoscenza da parte dei pazienti (e genitori), ma a volte anche del personale sanitario, per quanto concerne l'uso dei *device*;
- mancanza di un'informazione tecnica standardizzata.

La deposizione delle particelle nelle vie aeree segue precise leggi della dinamica fisica, che fanno sì che queste si localizzino nelle diverse parti dell'albero respiratorio in funzione delle loro dimensioni. Sono stati individuati tre modelli cinetici d'interazione tra particelle dell'aerosol e vie aeree:

- impatto inerziale;
- sedimentazione gravitazionale;
- diffusione (5).

L'impatto inerziale si verifica con le particelle più grandi ($>8 \mu\text{m}$), che viaggiano a velocità elevata. In presenza di rapide modificazioni della conformazione anatomica (come può accadere nelle cavità nasali) queste proseguono il loro moto rettilineo ed impattano sulla superficie della mucosa per inerzia.

Nella sedimentazione gravitazionale le particelle di minor diametro (tra 1 e $8 \mu\text{m}$) sospese in un flusso aereo laminare a bassa velocità si depositano per effetto di gravità, raggiungendo così le vie aeree di grande, medio e piccolo calibro. La sedimentazione delle particelle è condizionata dalla loro dimensione: tanto minore è la grandezza delle particelle, tanto maggiore è la loro capacità penetrativa bronchiale.

La diffusione si verifica con le particelle più piccole di $1 \mu\text{m}$, che possono giungere a livello dei bronchioli respiratori e degli alveoli (3).

Esiste una proporzionalità inversa tra dimensioni delle particelle e profondità di penetrazione nelle vie respiratorie. La frazione di aerosol terapeuticamente utile per il trattamento delle vie aeree superiori è quindi quella con particelle superiori a $5 \mu\text{m}$, mentre quella che ha come obiettivo la terapia delle vie aeree distali, definita anche frazione respirabile, deve avere particelle comprese tra 0.5 e $5 \mu\text{m}$, poiché particelle con diametro inferiore a $0.5 \mu\text{m}$ hanno scarsa importanza terapeutica. Quando si parla di terapia inalatoria, è importante avere chiaro il concetto di **diametro mediano aerodinamico di massa (MMAD)**, che può essere definito come il *valore al di sopra e al di sotto del quale è contenuto il 50% delle particelle*. Quindi, maggiore è il MMAD, più grande è il diametro delle particelle (1).

La dose nominale di un principio attivo da somministrare per via inalatoria indica la quantità di farmaco inizialmente contenuta nel sistema di erogazione ed è *diversa da quella rilasciata* dal sistema di erogazione, che è diversa a sua volta dalla dose che arriva alla bocca, che infine è differente dalla dose che si deposita nelle vie aeree inferiori; quest'ultima può variare enormemente (dall'1 al 57% della dose iniziale). È la *quantità di farmaco che si deposita lungo le vie aeree e non quella inizialmente presente nel sistema di erogazione* che condiziona l'effetto clinico e quindi l'indice terapeutico (6). A livello pratico, i fattori che influenzano l'efficacia della terapia inalatoria possono essere distinti in due grandi categorie:

- **fattori tecnici.** Sono legati principalmente a caratteristiche del farmaco (ad esempio, solubilità, igroscopicità, temperatura e carica elettrostatica) e dell'erogatore [nebulizzatori pneumatici e/o a ultrasuoni; inalatori predosati pressurizzati (MDI); erogatori di polvere secca].
- **fattori soggettivi.** Comprendono essenzialmente
 - *il pattern respiratorio in rapporto al device.* Ad esempio, nel caso si utilizzino nebulizzatori classici o MDI il bambino deve inspirare lentamente ed in modo profondo;
 - *i parametri respiratori.* La deposizione nelle vie aeree inferiori di una sostanza inalata è correlata al tipo di flusso inspiratorio applicato. Ad esempio, un aumento della frequenza respiratoria comporta un accumulo di particelle a livello dell'orofaringe;
 - *il calibro delle vie aeree.* Nei primi 5 anni di vita, infatti, le vie aeree sono notevolmente ridotte di diametro, soprattutto per quanto riguarda le vie aeree più periferiche oltre la sedicesima generazione. Ciò comporta un aumento delle resistenze;
 - *la compliance* (7).

È proprio la mancanza di *compliance* al trattamento aerosolico, soprattutto nel primo anno di vita, che limita fortemente questo tipo di terapia e genera forte senso di frustrazione ed inadeguatezza da parte dei *caregivers* e dei genitori, con ripercussioni spesso negative anche sul rapporto pediatra/famiglia (8). È risaputo, infatti, che l'aerosolterapia nei lattanti è spesso compromessa dal rifiuto della maschera, dal pianto e dallo stato di agitazione (9). Pertanto, nei neonati che piangono la deposizione nel tratto respiratorio inferiore può essere notevolmente ridotta (10-12). La suzione calma i lattanti e ciò può significare che essi dovrebbero accettare più facilmente l'aerosolterapia mentre usano il succhiotto; ciò però comporta una respirazione esclusivamente nasale, con il limite che il naso presenta più alta resistenza al flusso e turbolenza nel sistema respiratorio, il che potrebbe inficiare la deposizione polmonare e l'efficacia del trattamento (13). Amirav e collaboratori in un recente studio hanno valutato la deposizione polmonare di aerosol in lattanti che eseguivano la terapia con la *SootherMask*, una speciale maschera contenente un succhiotto, rispetto a quelli che eseguivano il trattamento con maschera tradizionale, utilizzando per il trattamento 0,5 ml di salbutamolo 0.5% in 2 ml di soluzione fisiologica (Technetium^{99m}_{DTPA}) (14). Questo tipo di maschera permetteva al piccolo di succhiare durante la somministrazione del trattamento aerosolico, consentendogli di accettare meglio la terapia, con conseguente miglioramento della deposizione polmonare del farmaco rispetto alla tradizionale maschera facciale. Nel lattante quindi, a differenza dei bambini più grandi e degli adulti, la respirazione nasale non riduce la deposizione di farmaco a livello polmonare e questo molto probabilmente perché i lattanti per i primi 12-18 mesi respirano preferibilmente con il naso (15). Si pensa che questo sia dovuto a ragioni anatomiche (come la prossimità dell'epiglottide al palato molle) e funzionali; pertanto, le particelle aerosolizzate con il nebulizzatore pneumatico ed inalate sia attraverso la forcilla nasale sia con la maschera raggiungono le basse vie aeree distribuendosi in maniera decisamente omogenea (16,17). L'utilizzo del succhiotto inoltre ha mostrato alcuni effetti benefici, come ad esempio una minor incidenza della *sudden death syndrome* (18), e non compromette in nessun modo l'allattamento al seno, a differenza di quanto impropriamente asserito da pediatri e genitori (19).

MATERIALI E METODI

Gli obiettivi del nostro studio osservazionale erano:

- **valutare l'efficacia della terapia inalatoria effettuata mediante PediNeb™ (ampolla per aerosolterapia con pacificatore) in lattanti di età 0-12 mesi affetti da bronchiolite**, definita (in accordo con la definizione Europea e Neozelandese) come infezione virale acuta delle vie respiratorie in bambini di età ≤12 mesi clinicamente caratterizzata da segni prodromici quali rinite, febbre, tosse, tachipnea, rientramenti della parete toracica, alitamento delle pinne nasali e reperto auscultatorio di sibili e/o rantoli crepitanti (20);
- **valutare il livello di accettazione e/o gradimento della terapia eseguita con ampolla PediNeb™** attraverso la compilazione di un questionario da parte dei genitori dei bambini e del medico curante (figura 1).

Sono stati esclusi dallo studio bambini con storia, segni o sintomi di malformazioni delle vie aeree (bocca, palato, naso, faringe e trachea), pregressa chirurgia delle vie aeree, tracheotomia, sindrome delle apnee ostruttive nel sonno e malattie cardio-polmonari croniche come la broncodisplasia, le cardiopatie congenite, le immunodeficienze o la fibrosi cistica.

Lo studio prevedeva il reclutamento di 20-25 bambini nel periodo gennaio-maggio 2015 da parte di Pediatri di libera



Fig 1. Lattante di 3 mesi in terapia con PediNeb™.

scelta e ospedale di riferimento. Essi sono stati sottoposti a terapia inalatoria con una frequenza di 4-8 somministrazioni giornaliere mediante ampolla PediNeb™ con soluzione ipertonica al 3% (21,23) e/o soluzione fisiologica da sola o in associazione con steroide inalatorio, a discrezione del pediatra curante. Al termine del trattamento i piccoli sono stati rivalutati con successiva compilazione del questionario da parte di medico e genitori.

Il questionario di valutazione prevedeva, oltre alla rilevazione dei dati antropometrici (età, sesso e peso), le seguenti domande:

- Ha pianto durante la terapia? Un punteggio di 4 indicava l'assenza di pianto, 3 pianto per meno di un terzo della durata della seduta, 2 pianto per più della metà della durata della seduta, 1 pianto continuo;
- Ha tenuto il succhiotto in bocca per gran parte del tempo? Un punteggio di 3 indicava che il piccolo aveva tenuto sempre il succhiotto, 2 che il succhiotto era stato tenuto per più della metà della seduta, 1 che il bambino aveva tenuto il succhiotto per meno della metà della seduta;
- Si è agitato rifiutando l'ampolla? Uno score di 3 indicava una situazione di tranquillità del paziente, 2 uno stato di agitazione che però non ha compromesso l'esecuzione della terapia, 1 indicava il rifiuto dell'ampolla.

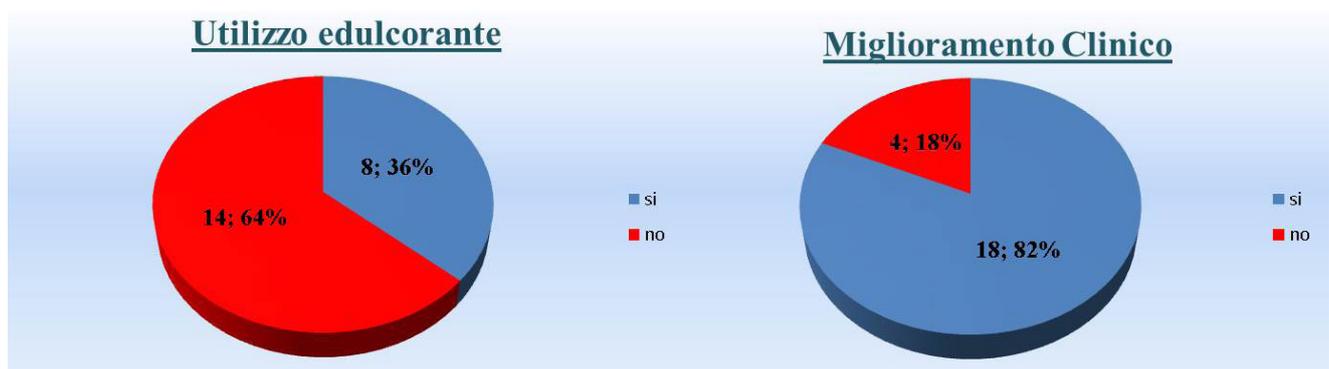
Abbiamo inoltre chiesto ai genitori dei bambini se a loro avviso avessero trovato giovamento dall'utilizzo di quest'ampolla e se fosse stato necessario utilizzare un edulcorante per favorire l'inizio della suzione. Infine, il medico curante del bambino alla visita di controllo dopo sette giorni ha valutato il miglioramento dello score clinico (21, 22) e l'eventuale assunzione concomitante di farmaci non per via inalatoria (antibiotici, steroidi per os, ecc).

RISULTATI E DISCUSSIONE

Hanno terminato lo studio 22 lattanti (età media, 6.68 mesi; range, 2-12 mesi; peso medio, 7.7 Kg; 11 maschi e 11 femmine), di cui 6 ricoverati in ospedale e 16 trattati a domicilio dai propri Pediatri di libera scelta, appartenenti ad una popolazione estremamente omogenea. Dall'analisi dei dati è emerso che, secondo i genitori, l'82% (18 su 22) dei lattanti ha tratto giovamento dall'utilizzo di PediNeb™ (figura 2).

Il 64% dei bambini ha avuto la necessità di stimolare l'inizio della suzione del *device* con l'utilizzo

Fig 2. Distribuzione dei pazienti in base alla necessità di utilizzo di edulcoranti ed al riscontro di miglioramento clinico da parte del medico.



di edulcoranti (miele o soluzione glucosata al 5%) (figura 3). Il miglioramento clinico definito alla visita di controllo dal Pediatra curante è stato ottenuto nell'82% (18 su 22) dei casi.

Per quanto riguarda, invece, il gradimento da parte del bambino e dei genitori rispetto a questo tipo di *device*, abbiamo valutato "l'indice di *compliance*", che è risultato essere rispettivamente pari all'81.8% per quanto concerne l'accettazione dell'ampolla, all'80.3% per il mantenimento del succhiotto in bocca ed al 79.5% per quanto riguarda l'assenza di pianto (figura 4).

Sebbene il nostro studio presenti una numerosità campionaria esigua, ci sono alcune importanti osservazioni che riteniamo opportuno fare. A differenza dello studio di Amirav, nel quale sono

Fig 3. Percentuale di pazienti che ha tratto giovamento dall'utilizzo dell'ampolla PediNeb™ secondo il giudizio dei genitori.



Fig 4. Indice di compliance.

Criteria di valutazione della compliance	punteggio massimo	punteggio ottenuto	Indice di compliance
Assenza di pianto durante la terapia	88	70	79,5 %
Mantenimento del succhiotto in bocca	66	53	80,3 %
Accettazione dell'Ampolla	66	54	81,8%

per quanto concerne la valutazione della *compliance* al trattamento sono stati ottenuti nei lattanti con età superiore ai 6 mesi. Ciò potrebbe dipendere dal fatto che probabilmente i bambini più grandi hanno sviluppato il senso del “proprio succhiotto” e di conseguenza rifiutano, in quanto “estraneo”, il succhiotto contenuto nel *device*. Inoltre, i genitori dei pazienti più grandi riferiscono eccessiva rigidità delle alette laterali, che renderebbero il *device* poco anatomico provocando nel bambino rifiuto e sensazione di vomito. Riteniamo queste “osservazioni pratiche” utili poiché potrebbero fornire indicazioni per un eventuale futuro miglioramento tecnico dell'ampolla.

È importante sottolineare che nel 32% (7 su 22) dei bambini trattati il pediatra curante ha ritenuto necessario associare al trattamento aerosolico ulteriori trattamenti, quali salbutamolo MDI con distanziatore e/o antibioticoterapia per os (amoxicillina protetta con acido clavulamico, claritromicina o azitromicina). Ciò potrebbe aver interferito sui dati relativi al miglioramento del score clinico ma non su quelli inerenti la *compliance* al trattamento.

A tutt'oggi la terapia aerosolica, nonostante i miglioramenti tecnici con macchine sempre più potenti ed efficaci (ad esempio, nebulizzatori pneumatici “*breath enhanced*” e “*breath actuated*”, nebulizzatori *mesh* e *Adaptive Aerosol Delivery* di terza generazione), è ancora fonte di disagio per i genitori e gli operatori sanitari, rivelandosi un compito arduo e spesso ingrato a causa della scarsa *compliance* dei piccoli pazienti. Di conseguenza riteniamo che ogni miglioramento in grado di rendere il trattamento più confortevole ad accettabile debba essere preso in considerazione. In conclusione, l'utilizzo dell'ampolla a succhiotto nei lattanti di età ≤12 mesi (in particolar modo

stati arruolati esclusivamente bambini che usavano regolarmente il succhiotto e che erano stati sottoposti già in precedenza a trattamento aerosolico con maschera facciale (14), l'arruolamento dei nostri lattanti è stato puramente casuale, basato soltanto sulla necessità dei soggetti di eseguire terapia aerosolica. Sono stati quindi arruolati anche lattanti che non usavano abitualmente il succhiotto; inoltre, i pazienti sono stati inclusi a prescindere dal fatto che avessero o meno già eseguito terapia aerosolica con maschera facciale in precedenza. Questo, a nostro avviso, rende ancora più significativi i risultati riguardanti l'aderenza al trattamento con ampolla a succhiotto, in quanto l'effetto calmante della suzione migliora l'esecuzione del trattamento aerosolico anche nei bambini che non utilizzano abitualmente il succhiotto. Va inoltre sottolineato che, ad un'analisi più dettagliata dei risultati, gli score peggiori

in quelli con età ≤ 6 mesi) può, nella pratica clinica, costituire un notevole vantaggio per contenere i disagi legati alla terapia inalatoria, aumentando la *compliance* del bambino e riducendo il senso di inadeguatezza e frustrazione molto spesso provato dai *caregivers* e dai genitori.

Si ringrazia l'azienda TRED®medical srl (distributore per l'Italia di PediNeb™) per la fornitura delle ampole a succhiotto necessarie per l'esecuzione dello studio.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Zanasi A, Morelli A, Boldrini R. *Manuale di terapia Inalatoria*. Edizioni ScriptaManent 2013.
- (2) Ari A, Hess D, Myers TR, et al. *Guida ai Dispositivi per l'Aerosolterapia per i Terapisti Respiratori*. 2ª Edizione. American Association for Respiratory Care 2009.
- (3) Boe J, Dennis JH, O Driscoll BR, et al. *European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers: Guidelines prepared by a European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers*. Eur Respir J 2001; 18: 228-242.
- (4) Dolovich MB, Dhand R. *Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use*. Lancet 2011; 377: 1032-1045.
- (5) Heyder J, Svartengren MU. *Basic principles of particle behavior in the human respiratory tract*. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC, (eds). "Drug delivery to the lung". New York, NY: Marcel Dekker Inc 2002; 21-45.
- (6) Altieri RJ, Thompson DC. *Physiology and pharmacology of the airways*. In: Hickey AJ (ed). "Inhalation aerosols: physical and biological basis for therapy". New York, NY: Marcel Dekker Inc 2007; 83-126.
- (7) Stocks J, Hislop AA. *Structure and function of the respiratory system. Developmental aspects and their relevance to aerosol therapy*. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC, (eds). "Drug delivery to the lung". New York, NY: Marcel Dekker Inc 2002; 47-104.
- (8) Everard ML. *Trying to deliver aerosols to upset children is a thankless task*. Arch Dis Child 2000; 82: 428.
- (9) Amirav I, Newhouse MT. *Review of optimal characteristics of face-masks for valved-holding chambers (VHCs)*. Pediatric Pulmunol 2008; 43: 268-274.
- (10) Tal A, Golan H, Grauer N, et al. *Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a metered dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction*. J Pediatr 1996; 128: 479-484.
- (11) Amirav I, Balanov I, Goremberg M, et al. *Nebulized hood compared to mask in wheezy infants: aerosol therapy without tears!* Arch Dis Child 2003; 88: 719-723.
- (12) Iles R, Lister P, Edmunds AT. *Crying significantly reduces absorption of aerosolized drug in infants*. Arch Dis Child 1999; 81: 163-165.
- (13) Cockcroft DW, MacCormack DW, Tarlo SM, et al. *Nasal Airway inspiratory resistance*. Am Rev Respir Dis 1979; 119: 921-926.
- (14) Amirav I, Luder A, Chleenchel A, et al. *Lung Aerosol deposition in suckling infants* Arch Dis Child 2012; 97: 497-501.
- (15) Bergeson PS, Shaw JC. *Are infants really obligatory nasal breathers?* Clin Pediatr (Phila) 2001; 40: 567-569.
- (16) Belussi I, Dentici R, Di Bernardino L, et al. *Aerosol terapia delle alte vie aeree: confronto tra un nebulizzatore pneumatico e la doccia nasale micronizzata*. Riv Orl Aud Fon 1996; 2: 93-96.
- (17) Di Blasi RM. *Clinical Controversies in Aerosol Therapy for Infants and Children*. Respir Care 2015; 60: 894-916.

- (18) Hauck FR, Omojokun OO, Siadaty MS. Do pacifiers reduce the risk of sudden infant death syndrome? A meta-analysis. *Pediatrics* 2005; 116: 716-723.
- (19) Jaafar SH, Jahanfar S, Angolkar M, et al. Pacifier use versus no pacifier use in breastfeeding term infants for increasing duration of breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD007202.
- (20) Paediatric Society of New Zealand. *Best Practice Evidence Based Guideline: Wheeze and Chest Infection in Infants Under 1 Year in The Society, 2005*. <http://www.paediatrics.org.nz/files/guidelines/Wheezen-dorsed.pdf>
- (21) Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, et al. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD006458.
- (22) Sarrel EM, Tal G, Witzling M, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest* 2002; 122: 2015-2020.
- (23) Everard ML, Hind D, Ugonna K, et al. *SABRE: a multicentre randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis*. *Thorax* 2014; 12: 1105-1112.