

AGRADECIMENTOS:

Este espaço é dedicado àqueles que deram a sua contribuição para a realização deste trabalho. A todos eles, o meu agradecimento sincero.

À Dr.^a Teresa Reis Silva pelos conhecimentos transmitidos, pelo tempo que me dedicou e pela motivação demonstrada.

À Professora Doutora Jeni Canha pela disponibilidade e auxílio prestados.

Aos meus grandes amigos, um agradecimento sincero, pela amizade e dedicação.

À minha família, em particular aos meus pais e à minha irmã, pelo apoio e incentivo incondicional.

Agradeço ainda à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra pela qualificada formação oferecida e pelo permanente incentivo à aprendizagem.

ÍNDICE

Agradecimentos:.....	1
Lista de abreviaturas:	4
Resumo:.....	5
Abstract:	7
Introdução:	9
Métodos:.....	10
Definição:	11
Epidemiologia:	12
Etiologia:	18
Fisiopatologia:.....	22
Manifestações Clínicas.....	24
Diagnóstico diferencial	27
Diagnóstico.....	29
Avaliação da gravidade clínica	37
CrITÉrios de referenciação e internamento.....	40
Terapêutica	42
Monitorização.....	54
CrITÉrios de alta hospitalar.....	55
Prognóstico.....	56
Prevenção	58
Variabilidade na abordagem clínica da Bronquiolite Aguda	63
<i>Guidelines</i> para a abordagem clínica da Bronquiolite Aguda.....	65
Conclusão	70
Referências	71

Índice de tabelas e esquemas:

Tabela 1 – Frequência de internamentos por infecção VSR em grupos de risco.....	13
Tabela 2 – Comparação entre estudos epidemiológicos	14
Tabela 3 – Factores de risco para internamento por BA	16
Tabela 4 – Agentes etiológicos mais identificados na BA.....	18
Tabela 5 - Agentes etiologicos identificados em Portugal.....	20
Tabela 6 - Diagnóstico Diferencial de Bronquiolite Aguda.....	28
Tabela 7 - Testes rápidos de diagnóstico viral	30
Tabela 8 – Razões que justificam a utilização de testes de detecção viral.....	31
Tabela 9 - Risco de internamento prolongado ou internamento em UCI.....	37
Tabela 10 – Avaliação da gravidade da BA	38
Tabela 11 - Respiratory Distress Assessment Instrument.....	39
Tabela 12 - Critérios de referenciação e internamento	40
Tabela 13 - Recomendações da AAP para a profilaxia com <i>palivizumab</i> em crianças de alto risco	59
Esquema 1 - Algoritmo para a abordagem clínica da BA.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS:

- AAP** – Academia Americana de Pediatria
BA – Bronquiolite Aguda
BD - Broncodilatadores
CPAP – *Continuous Positive Airway Pressure*
CC – *Cochrane Collaboration*
CCHMC – *Cincinnati Children's Hospital Medical Center*
CSP – Cuidados de Saúde Primários
DGS – Direcção Geral de Saúde
DNA – *Deoxyribonucleic acid*
DPCP – Doença Pulmonar Crónica da Prematuridade
ECR – Ensaio Clínicos Randomizados
ECD – Exames Complementares de Diagnóstico
ECMO – *Extracorporeal Membrane Oxygenation*
EUA – Estados Unidos da América
FC – Frequência Cardíaca
FR – Frequência Respiratória
IBG – Infecção Bacteriana Grave
IG – Idade Gestacional
IRI – Infecção Respiratória Inferior
NGC – *National Guideline Clearinghouse*
OMA – Otite Média Aguda
PCR – *Polymerase Chain Reaction*
RDAI – *Respiratory Distress Assessment Instrument*
RS – Revisão Sistemática
RSV - *Respiratory Syncytial Virus*
SDR – Síndrome de dificuldade respiratória
SIGN – *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
SNG – Sonda nasogástrica
SpO₂ – Saturação periférica de Oxigénio
SU – Serviço de Urgência
UCI – Unidade de Cuidados Intensivos
VAFO – Ventilação de Alta Frequência Oscilatória
VSR – Vírus Sincicial Respiratório

RESUMO:

A bronquiolite aguda é uma infecção respiratória inferior muito comum na infância e uma das principais causas de hospitalização neste período da vida. Nos últimos anos, vários estudos epidemiológicos e de investigação laboratorial têm possibilitado grandes avanços no seu conhecimento.

O objectivo desta revisão é reunir a informação actual e relevante sobre as diversas áreas de investigação desta patologia. Para atingir esta meta, foi realizada uma revisão bibliográfica dos artigos publicados na literatura científica sobre esta entidade entre 2005 e 2010.

A inflamação das pequenas vias aéreas é característica da bronquiolite aguda. A sua incidência tem vindo a aumentar nas últimas décadas. Actualmente cerca de 3% das crianças até aos 2 anos de idade são internadas devido a esta patologia. Estão descritos factores de risco associados ao desenvolvimento e à maior gravidade desta doença como a prematuridade, a existência de comorbilidades, a idade inferior a 6 meses, entre outros.

A etiologia é geralmente vírica, sendo o agente mais frequente o vírus sincicial respiratório. Outros vírus estão também envolvidos, sendo que na última década foram identificados novos agentes etiológicos da bronquiolite aguda como o metapneumovírus e o bocavírus humanos.

O diagnóstico da bronquiolite continua a ser clínico. A sintomatologia mais comum é a tosse, pieira, dificuldade respiratória progressiva, caracteristicamente precedida por uma infecção respiratória superior. Os exames complementares são, em geral, dispensáveis na presença de uma doença com apresentação clínica característica e o internamento reserva-se a situações de incerteza diagnóstica ou de maior gravidade.

O tratamento é na maioria das situações conservador. Vigilância, medidas de higiene respiratória, hidratação, fraccionamento alimentar e oxigenoterapia, quando necessária, são as atitudes preconizadas. A maior parte dos fármacos são comprovadamente ineficazes na bronquiolite mas recentemente opções terapêuticas como a combinação entre broncodilatadores e corticosteróides, a solução salina hipertónica e o heliox têm mostrado resultados promissores na abordagem de bronquiolites de maior gravidade.

Na prevenção da bronquiolite, a imunoprofilaxia com anticorpos monoclonais contra o vírus sincicial respiratório é uma área em grande evolução, sendo necessário definir quais os grupos que mais beneficiam, dado o seu elevado custo.

O elevado número de estudos que continuam a ser publicados sobre esta patologia é revelador do interesse científico nesta área. É reconhecidamente necessária a aplicação de uma medicina baseada na evidência, dada a grande variabilidade actual na abordagem diagnóstica e terapêutica.

Palavras-chave: Bronquiolite, Vírus Sincicial Respiratório, Epidemiologia, Etiologia, Diagnóstico, Tratamento, Prevenção.

ABSTRACT:

Acute bronchiolitis is a lower respiratory infection very common in childhood and one of the main causes of hospitalization during this period of life. In the last few years several epidemiological and laboratory investigation studies have enabled great advances in its knowledge.

The objective of this article is to gather the current and relevant information about the different areas of investigation of this disease. To fulfill this goal a bibliographical review of the articles published in the scientific literature about this disorder from 2005 to 2010 was taken.

Small airway inflammation characterizes acute bronchiolitis. Its incidence has been increasing in the last decades. Currently about 3% of the children less than 2 years of age are hospitalized because of this illness. Risk factors are associated with the development of this disease such as prematurity, existence of comorbidities and age less than 6 months, among others.

Etiology is usually viral and respiratory syncytial virus is the most common agent. Other virus may also be involved and in the last decade new etiological agents have been identified like the human metapneumovirus and bocavirus.

Bronchiolitis diagnosis continues to be clinical. The most common symptoms are cough, wheezing and progressive respiratory distress usually preceded by an upper respiratory infection. Diagnostic testing is usually not needed in the presence of a disease with common clinical presentation and hospitalization is reserved for situations of diagnostic uncertainty or of higher severity.

Treatment is most of the times conservative. Close monitoring, respiratory hygiene measures, hydration and feeding assessment and oxygen administration when needed are the

recommended attitudes. It has been proven that most drugs are ineffective when treating bronchiolitis but recently therapeutic options like combination of bronchodilators and corticosteroids; hypertonic saline solution and heliox have all shown promising results in the management of more severe bronchiolitis.

In bronchiolitis prevention, immunoprophylaxis with respiratory syncytial virus monoclonal antibodies is a growing area of investigation and a better definition of the groups that benefit of its administration is necessary.

The large number of studies that continues to be published about this disease reveals the scientific interest in this area. The need of evidence based medicine is recognized, as there still is a great variability in the current diagnostic and therapeutic approach.

Keywords: Bronchiolitis, Respiratory Syncytial Virus, Epidemiology, Etiology, Diagnosis, Treatment, Prevention.

INTRODUÇÃO:

A Bronquiolite Aguda (BA) é uma infecção respiratória inferior (IRI) muito comum na infância e uma das principais causas de internamento neste período da vida. Vários factores de risco estão associados ao desenvolvimento da BA e à gravidade da doença.¹

A etiologia da BA é essencialmente vírica, sendo o agente mais frequente o Vírus Sincicial Respiratório (VSR).¹

Á luz actual da medicina baseada na evidência, o diagnóstico da BA é clínico, baseado na presença de sintomatologia e exame objectivo característicos associados a um contexto epidemiológico sugestivo. O pedido de exames complementares de diagnóstico deve ser reservado para casos mais graves ou de apresentação/evolução atípicas.²

O tratamento é na maioria das situações conservador. No entanto, inúmeros estudos são continuamente publicados sobre diversas opções farmacológicas sem eficácia comprovada na BA.³

Em relação ao prognóstico, grande parte dos doentes recupera sem sequelas. Apesar disso, é reconhecida uma associação entre BA e morbilidade respiratória crónica, mas os mecanismos envolvidos neste processo não estão bem estabelecidos.⁴

A prevenção da BA tem três objectivos básicos. O primeiro diz respeito à diminuição da frequência e gravidade da BA por VSR, o segundo objectivo consiste em prevenir a infecção nosocomial, e por último, prevenir a ocorrência de morbilidade respiratória posterior a um episódio de BA.⁵

Este trabalho procura rever os conhecimentos mais actuais sobre a BA, analisando os artigos mais relevantes publicados na literatura da área nos últimos anos.

MÉTODOS:

Para a revisão do tema “Abordagem clínica da Bronquiolite Aguda no contexto actual” foi realizada uma pesquisa de artigos através da PubMed, usando as palavras-chave: “Bronchiolitis” e “RSV Infection” na área referente ao título. A pesquisa restringiu-se a artigos em inglês, espanhol e português e publicados entre 2005 e 2010. Foram analisados os resumos de todos os artigos científicos e de revisão, bem como de alguns artigos que constavam nas referências dos artigos obtidos. Os artigos foram seleccionados manualmente de acordo com a sua pertinência em relação ao tema. Depois de um estudo integral de cada um dos trabalhos escolhidos, foram incluídas nesta revisão 95 publicações científicas.

DEFINIÇÃO:

A BA é uma patologia complexa com grande heterogeneidade na etiologia, apresentação clínica, abordagem diagnóstica e terapêutica. A própria definição da BA não reúne consenso.^{6,7} Segundo os critérios clássicos de Mcconnochie, esta define-se como o primeiro episódio de dificuldade respiratória, com pieira, geralmente precedido por um quadro de infecção respiratória superior e que afecta crianças até aos dois anos de idade, ainda que preferencialmente no primeiro ano de vida. Esta definição é uma das mais aceites internacionalmente.¹⁻⁵

No entanto, existem abordagens que valorizam de forma distinta diversos componentes da apresentação clínica e da fisiopatologia da BA:

- Nos Estados Unidos da América, Canadá e algumas partes da Europa, a definição enfatiza a existência de sibilos à auscultação pulmonar, reconhecendo a importância do broncoespasmo na sua fisiopatologia e inclui crianças até aos dois anos de idade.^{8,9}

- No Reino Unido, Austrália e outras partes da Europa: a auscultação pulmonar de ferveores tem maior importância no diagnóstico; o edema e secreções têm um papel de destaque em termos fisiopatológicos; os autores tendem a restringir o diagnóstico de BA ao primeiro ano de vida.¹⁰

A variabilidade na definição provoca dificuldade na extrapolação dos resultados de investigações científicas entre países que empregam definições discrepantes. Pode também explicar, em parte, as diferenças na abordagem clínica desta patologia e a considerável inconsistência existente entre estudos de terapêuticas semelhantes, a nível mundial.

EPIDEMIOLOGIA:

Grande parte dos estudos disponíveis na literatura tem por base informações clínicas provenientes de doentes internados. Como a grande maioria dos casos de BA são auto-limitados e tratados em ambulatório, avaliar a frequência e factores de risco da BA é muitas vezes uma tarefa difícil e enviesada, tendo em conta a grande variabilidade dos critérios de internamento e a maior gravidade da doença nestes doentes.

A existência de heterogeneidade nos critérios de definição de caso empregues constitui uma limitação nos estudos epidemiológicos, uma vez que, alguns estudos consideram casos de BA, outros casos de IRI e outros infecção por VSR. A difícil diferenciação entre BA e pieira recorrente é outra limitação, já que muitas vezes traduz uma manifestação de uma predisposição atópica face a agentes infecciosos ou factores ambientais adversos. Para ultrapassar estas dificuldades, deveria limitar-se a idade dos doentes seleccionados ao intervalo que vai até aos 2 anos de vida e restringir os casos ao primeiro episódio de BA.¹

Frequência:

Nos EUA, estima-se que mais de um terço dos lactentes desenvolvam BA durante os seus primeiros dois anos de vida, constituindo esta a principal causa de internamento nesta faixa etária.^{11,12}

Na análise dos resultados de uma revisão sobre a epidemiologia da BA, publicada em 2009, observou-se que a taxa de internamento nos dois primeiros anos de vida representa 1 a 3,5% da população. O risco de internamento por BA no primeiro ano de vida é 4 a 6 vezes superior ao do segundo ano de vida. As estimativas da frequência anual de consultas por BA são provenientes de bases de dados dos EUA e os valores variam entre 4 e 20% de todos os lactentes.¹

A maioria dos estudos incluídos nessa revisão estima também a frequência de BA em grupos de risco, determinando, em particular, a frequência de internamentos com o diagnóstico de infecção respiratória aguda por VSR.¹

Os resultados obtidos estão expostos na tabela 1:

TABELA 1 – FREQUÊNCIA DE INTERNAMENTOS POR INFECÇÃO VSR EM GRUPOS DE RISCO	
Grupo de risco	Taxa de internamento
Prematuros ≤ 32 semanas	4,4-18%
Prematuros 32-35 semanas	5,7-7,9%
Doença pulmonar crónica da prematuridade	7,3-42%
Cardiopatia congénita	1,6-9,8%

Adaptado de: Ochoa Sangrador C, González de Dios J; Consensus conference in Acute Bronchiolitis (II): epidemiology of acute bronchiolitis. Review of scientific evidence. *An Pediatr (Barc)*. 2010 Mar; 72(3):222.e1-222.e26.

Todos os grupos de risco apresentam uma taxa de internamento superior à da população geral. O risco de internamento é tanto maior, quanto maior a prematuridade. São também grupos com uma taxa de internamento elevada, os portadores de Doença Pulmonar Crónica da Prematuridade (DPCP) e Cardiopatia Congénita.¹

Dois estudos populacionais publicados em 2008 providenciam uma imagem mais precisa da preponderância da BA no contexto actual.^{13,14} Apesar de ambos serem estudos populacionais de coortes retrospectivos e analisarem a incidência de BA em lactentes no primeiro ano de vida, existem algumas diferenças importantes na metodologia usada. O estudo realizado por Carroll *et al* inclui apenas lactentes de termo, sem factores de risco conhecidos e não restringe ao primeiro episódio de BA. Já o estudo de Koehoorn *et al* inclui lactentes saudáveis e de risco, mas restringe os casos ao primeiro episódio de BA.

A tabela 2 compara os resultados dos dois estudos:

TABELA 2 – COMPARAÇÃO ENTRE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

	Carroll <i>et al</i> (2008)¹³	Koehoorn <i>et al</i> (2008)¹⁴
Amostra	103 670	93 058
Local	Tennessee (EUA)	Georgia Air Basin (Canada)
Lactentes	1º Ano de vida	1º Ano de vida
Intervalo de tempo	1995-2003	1999-2002
Internamentos por BA	2,26%*	1.7%
Total de consultas por BA	20.0%	13.4%

*(Internamento \geq 3 dias. Quando se inclui períodos de observação de 23 horas a taxa é de 5,5%).^{1,13}

O estudo de Carroll *et al* identifica também um aumento de 41% na taxa total de BA entre os valores iniciais em 1996 e os valores finais de 2003, à semelhança de estudos anteriores que detectaram um aumento na incidência de BA nas últimas décadas.^{11,13} Os autores propõem algumas explicações possíveis, nomeadamente factores biológicos (aumento da virulência da doença, aumento dos lactentes imunodeprimidos) e não biológicos (melhor acesso aos cuidados de saúde, diferenças na codificação diagnóstica).¹³

É importante referir que, nos últimos anos, tem vindo a ser utilizada a imunoprofilaxia com anticorpos monoclonais contra o VSR em populações de alto risco, o que pode influenciar estudos epidemiológicos futuros.

Sazonalidade:

A infecção por VSR, e consequentemente a BA, manifesta um padrão sazonal, com maior incidência nos meses de Inverno. Como resultado, nas diferentes regiões mundiais a época epidémica inicia-se em alturas diferentes.¹

Os dois estudos referidos anteriormente, provenientes da América do Norte, encontraram picos de incidência da BA nos meses de Dezembro até Fevereiro/Março.^{13,14}

Em Portugal, a época epidémica inicia-se geralmente em Dezembro e termina em Março.¹⁵

Factores de risco:

Existem muitos estudos que avaliam factores de risco para internamento por BA, IRI e Infecção por VSR.^{1, 16-18} Os principais factores de risco são a DPCP, a cardiopatia congénita, a prematuridade, a existência de irmãos mais velhos, a exposição ao tabaco durante a gestação e a idade inferior a 3 meses no início da época epidémica.¹ Estão descritos outros factores, mas que estão parcialmente relacionados com os anteriores, como: baixo peso à nascença e internamento em período neonatal.¹

Alguns trabalhos encontram factores de risco que se associam a aumentos mais discreto das taxas, entre eles, exposição a tabaco pós-natal, sexo masculino, amamentação por período inferior a um mês e o baixo nível socioeconómico. Outros factores como, residência em meio rural, baixo nível de escolarização materna, etnia, mãe solteira e jovem, embora pontualmente referidos nalguns estudos, podem ser apenas indicadores de nível socioeconómico, já que esta variável muitas vezes não é tida em conta nos ajustes multivariantes.¹

A exposição ao tabaco, a atopia familiar, a exposição a poluentes ambientais e a Síndrome de Down são alguns dos factores de risco estudados nos últimos anos.¹⁶⁻¹⁸

Num estudo de 2007, os autores concluíram que a atopia e o tabagismo maternos estavam associados ao aparecimento de BA em lactentes previamente saudáveis, com uma associação ainda mais significativa quando os dois factores coexistiam.¹⁶ Paradoxalmente, um estudo anterior considerava a atopia familiar como factor protector para a gravidade da infecção.¹⁹ Já a exposição ao tabaco, é mais aceite como factor de risco independente. No entanto, o estudo referido¹⁶ não incluiu grupos de risco, nomeadamente doentes com antecedentes de prematuridade, sendo importante verificar se a exposição ao tabaco aumenta o risco de desenvolver BA e a gravidade da mesma, neste grupo específico.²⁰

Na tabela 3 estão descritos os factores acima referidos:

TABELA 3 – FACTORES DE RISCO PARA INTERNAMENTO POR BA

Factores de risco	Risco Relativo ou Odds-Ratio
Elevado aumento do risco	
DPCP	2,2 – 22,4
Cardiopatía congénita	2,3 – 2,8
Prematuridade	1,6 – 4,3
IG <28 semanas	2,4 – 3,2
IG 29-32 semanas	2,2 – 3,8
IG 33-35 semanas	1,7 – 2,0
IG 35-37 semanas	1,4
Irmãos mais velhos	1,4 – 2,4
Exposição a tabaco durante gestação	1,5 – 3,2
Idade no início da época epidémica	-
<3 Meses	2,9 – 8,4
3-5 Meses	4,1
6-11 Meses	2,4
Factores parcialmente relacionados com os anteriores	
Baixo peso de nascimento	1,4 – 4,0
Peso de nascimento <1500 g	7,7
Internamento neonatal	3,1
Ligeiro aumento do risco	
Exposição a tabaco pós-natal	0,8 – 2,7
Sexo masculino	0,8 – 1,7
Nível socioeconómico baixo	1,6 – 2,3
Amamentação com duração <1 mês	2,0 – 3,0

Adaptado de: Ochoa Sangrador C, González de Dios J; Consensus conference in Acute Bronchiolitis (II): epidemiology of acute bronchiolitis. Review of scientific evidence. An Pediatr (Barc). 2010 Mar; 72(3):222.e1-222.e26.

A identificação dos factores de risco tem uma utilidade preditiva limitada pois não permite uma selecção rigorosa de lactentes candidatos a intervenções preventivas. Face à limitada informação disponível é difícil ainda distinguir com grande acuidade quais os factores de risco associados ao aparecimento da doença e quais os que dizem respeito a uma maior gravidade da mesma.¹

Custos

Sempre se estimou que os custos médicos directos associados à BA fossem elevados mas em 2006, nos EUA, um estudo de uma amostra nacional de doentes menores de 2 anos, internados com o diagnóstico de BA estimou os custos médicos directos destes internamentos. Estes representavam mais de 500 milhões de dólares anuais, um valor superior ao estimado anteriormente para internamentos relacionados com infecção por VSR.²¹

ETIOLOGIA:

A BA é uma doença de etiologia essencialmente vírica. O VRS é o principal agente etiológico identificado em todos os estudos. A infecção por VSR não produz imunidade permanente contra infecções subsequentes, por isso a reinfecção é comum podendo mesmo ocorrer semanas após a última infecção. Contudo, a gravidade e frequência das reinfecções diminui com o avançar da idade.¹

São vários os métodos de estudo microbiológico empregues na detecção viral: provas de detecção antigénica (a maioria por imunofluorescência directa), cultura viral e técnicas de Polymerase Chain Reaction (PCR). Esta última modificou qualitativa e quantitativamente o perfil etiológico da BA, nos últimos anos.¹

Agentes etiológicos

Os agentes descritos numa revisão recente sobre a etiologia da BA estão enumerados na tabela 4:

TABELA 4 – AGENTES ETIOLÓGICOS MAIS IDENTIFICADOS NA BA	
VSR	27 – 73% (Média=56%)
Rinovírus	10 – 30%
Metapneumovírus	3,5 – 21%
Adenovírus	2 – 14%
Influenza	2 – 10%
Parainfluenza	0,5 – 7%
Enterovírus	1,3 – 9%
Bocavírus	1,5 – 17,1%
Coinfecção viral	9 a 27%

Adaptado de: Ochoa Sangrador C, González de Dios J; Consensus conference in Acute Bronchiolitis (II): epidemiology of acute bronchiolitis. Review of scientific evidence. An Pediatr (Barc). 2010 Mar; 72(3):222.e1-222.e26.

Existem variações significativas na frequência da etiologia por VRS encontrada bem como nos outros vírus identificados, provavelmente associadas à utilização de diferentes métodos de detecção viral e aos diferentes perfis epidemiológicos dos doentes em cada região.¹

Na última década foram identificados dois novos vírus com um papel reconhecidamente importante na etiologia da BA: o metapneumovírus e o bocavírus humanos.

O metapneumovírus humano foi identificado pela primeira vez em 2001. Desde então, vários estudos têm demonstrado a distribuição global deste vírus. Em alguns estudos, este é o 2º vírus mais identificado, a seguir ao VSR. Nos climas temperados a infecção por metapneumovirus humano apresenta uma distribuição sazonal muito semelhante à do VSR o que possibilita a coinfeção pelos dois vírus.²²

O bocavírus humano é o vírus respiratório mais recentemente identificado em associação à BA. Pertence à família dos parvovírus, foi isolado pela primeira vez em 2005 a partir de amostras de secreções respiratórias de crianças suecas com IRI. Um artigo de revisão de 2008 refere que este vírus foi já detectado em mais de 15 países, um pouco por todo o mundo, e que a prevalência deste variou entre 1,5% a 19%.²³

Está também descrita na literatura a coinfeção por *Bordetella Pertussis* em doentes menores de 4 meses de idade, internados com BA, a maioria (76%) não vacinada contra este agente e os restantes com uma imunização incompleta. Este gérmem estava presente em 16% dos lactentes positivos para VSR e numa percentagem semelhante dos negativos para VSR. A clínica dos lactentes infectados apenas com VSR era semelhante à dos coinfectados com *Bordetella Pertussis*. Os autores chamam então a atenção para a possibilidade de infecção ou coinfeção por *Bordetella pertussis* em lactentes internados com o diagnóstico de BA não vacinados, já que esta implica uma abordagem terapêutica diferente.²⁴

Existem poucos estudos publicados relativamente à etiologia da BA na população portuguesa. Um estudo multicêntrico de 2010 realizado no Norte de Portugal, incluiu 253 doentes até aos 24 meses de idade, com um primeiro episódio de BA e obteve os resultados apresentados na tabela 5:

TABELA 5 - AGENTES ETIOLOGICOS IDENTIFICADOS EM PORTUGAL		
Vírus	Imunofluorescência Indirecta	PCR
VSR	58,1%	66,7%
Adenovírus	3,2%	10%
Parainfluenza (1,2,3)	-	8,3%
Metapneumovirus	-	4,3%
Rinovírus	-	3,1%
Influenza (A,B)	-	2,7%
Bocavírus	-	0,8%
Sem etiologia encontrada = 19,7%		

Adaptado de: Antunes H, et al Etiology of bronchiolitis in a hospitalized pediatric population: prospective multicenter study, J Clin Virol. 2010 Jun; 48(2):134-6. Epub 2010 Apr 1.

Concluiu-se que neste estudo o agente mais frequente foi o VSR, seguido do Adenovírus, e que a PCR é mais sensível do que a técnica de Imunofluorescência, que não detectou 2/3 dos casos.²⁵

Perfil Clínico-etiológico

Alguns estudos sugerem que a BA por VRS pode estar associada a uma maior gravidade do quadro clínico. O VRS possui dois subtipos A e B, mas os estudos que os diferenciam não encontram relevância clínica nesta diferenciação. No que diz respeito à associação da coinfeção com uma maior gravidade do quadro clínico os resultados são contraditórios.^{1,26}

Face aos dados disponíveis, não está demonstrado que o tipo de vírus envolvido altere significativamente a clínica, ao ponto do diagnóstico etiológico ser indispensável ou da abordagem terapêutica ser específica para o agente encontrado. No entanto, a etiologia da BA é uma área em contínua investigação e a obtenção de informações específicas de cada vírus pode influenciar atitudes terapêuticas futuras, sendo adequado continuar a investigar regularmente os tipos de vírus e a frequência destes nas amostras das IRIs dos lactentes com BA em cada região.¹

FISIOPATOLOGIA:

Conhecer o mecanismo fisiopatológico da BA é fundamental para perceber as manifestações da doença e desenvolver uma abordagem clínica racional.

A BA é uma patologia infecciosa que se transmite através do contacto próximo com pessoas infectadas com inoculação de partículas aerossolizadas nas mucosas (olhos, boca e nariz), ou através do contacto com superfícies ou objectos contaminados.⁵

A infecção viral inicia-se através do tracto respiratório superior e propaga-se para as vias respiratórias inferiores em poucos dias, resultando na inflamação do epitélio das pequenas vias aéreas. Uma vez infectadas, as células epiteliais ciliadas começam a necrosar, o que resulta num compromisso da função mucociliar. Posteriormente, ocorre infiltração peribrônquica de leucócitos, na sua maioria linfócitos. Com a destruição das células epiteliais são libertados mediadores pró-inflamatórios, que aumentam a permeabilidade capilar e a secreção de muco, e também quimiocinas que promovem o recrutamento adicional de células inflamatórias para as vias respiratórias infectadas. O aumento da permeabilidade capilar resulta em edema da mucosa e submucosa. Formam-se rolhões de restos necróticos das células epiteliais e fibrina que causam então obstrução parcial ou total da passagem do ar nas vias aéreas.¹¹

O grau de obstrução pode variar à medida que as áreas vão sendo limpas o que resulta em mudanças constantes dos sinais clínicos, que por vezes tornam difícil uma avaliação correcta da gravidade da doença.¹¹

O broncoespasmo parece ter um papel reduzido na fisiopatologia da BA, o que pode explicar o limitado benefício dos broncodilatadores observado nos ensaios clínicos destes fármacos.¹¹

Nesta faixa etária, devido ao pequeno calibre dos seus bronquíolos e ao facto da ventilação colateral ser pouco desenvolvida entre os alvéolos, existe uma maior susceptibilidade à obstrução mecânica das pequenas vias aéreas. Nas obstruções parciais pode ocorrer um mecanismo valvular, em que o ar tem maior facilidade a entrar do que a sair, ficando aprisionado e resultando em hiperinsuflação pulmonar. Já nos segmentos pulmonares em que a obstrução se torna completa não há entrada adicional de ar, e o ar aprisionado é absorvido dando origem a atelectasias. A consequente diminuição da ventilação em determinadas áreas do pulmão provoca alteração da ventilação/perfusão que pode resultar em hipoxémia. A retenção de CO₂ (hipercapnia) é rara, à excepção de crianças com doença muito grave.¹¹

Durante o período de recuperação o muco vai sendo removido pelos macrófagos e o epitélio regenera-se a partir da camada basal em poucos dias. Contudo, as lesões ciliares e as anomalias estruturais do epitélio podem persistir por várias semanas, após o episódio agudo.¹⁰

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Sintomatologia

A BA inicia-se, na maioria das vezes, por um período prodrómico de infecção respiratória superior com obstrução nasal e rinorreia. Nos dias seguintes a infecção progride para as vias respiratórias inferiores e o quadro tende a agravar-se surgindo tosse, pieira e dispneia progressiva. Irritabilidade, febre, intolerância alimentar, vômitos e episódios de apneia podem acompanhar o quadro.^{2,8,10,15}

A intolerância alimentar pode ser por anorexia e/ou secundária à dificuldade respiratória, uma vez que os lactentes podem ter dificuldade em coordenar o aumento da frequência respiratória com a sucção e deglutição, o que pode também resultar num aumento transitório do risco de aspiração.²⁷

Nos recém-nascidos e nos prematuros, a doença tem frequentemente uma apresentação atípica, podendo manifestar-se inicialmente apenas por letargia, recusa alimentar ou apneia.^{2,8,10}

Exame objectivo

Ao exame objectivo, encontram-se normalmente sinais de dificuldade respiratória como polipneia, adejo nasal, tiragem e gemido. A cianose é menos frequente. O tórax pode estar visivelmente expandido à inspecção (hiperinsuflação).^{2,8,10,15}

Na auscultação pulmonar é frequente detectar-se um tempo expiratório prolongado, bem como a presença de ruídos adventícios, incluindo sibilos, ferveores e roncos bilaterais. O aumento do tempo expiratório é característico de um padrão pulmonar obstrutivo. Ao longo da evolução natural da doença é comum que na auscultação pulmonar do mesmo doente se encontrem diversos ruídos adventícios. A preponderância destes ruídos é um tema controverso porque alguns autores enfatizam a presença de sibilos⁸ e outros a presença de

fervores¹⁰ para o diagnóstico de BA. O murmúrio vesicular tem usualmente características normais mas quando a obstrução é muito significativa, pode estar diminuído.^{2,15}

Os sinais de desidratação são também relativamente frequentes.^{2,8,10,15}

Apneia

A associação entre a infecção por VSR e apneia é sobejamente conhecida, sendo muitas vezes o risco de apneia motivo suficiente para o internamento hospitalar.²⁸

Em 2009, uma revisão sistemática (RS) foi efectuada com o objectivo de determinar a incidência de apneia e possíveis factores de risco da mesma. A taxa de apneia encontrada em doentes internados com infecção por VSR variou entre 1,2% a 23% sendo que os resultados mais recentes correspondem às taxas mais baixas. A apneia é muito mais frequente em doentes de idade inferior a 3 meses ou com antecedentes de prematuridade. Os autores concluem que é difícil especificar bem o risco de apneia, devido à heterogeneidade dos estudos publicados, mas referem que o risco descrito actualmente (1-2%) é significativamente mais baixo do que o reportado anteriormente (10-20%).²⁸

Infecção bacteriana concomitante

A associação de BA com otite média aguda (OMA) é frequente sendo superior a 50% nalgumas séries. Embora o VRS possa causar OMA, é difícil diferenciar uma infecção bacteriana de uma infecção viral e o tratamento processa-se de igual forma ao da OMA sem BA, uma vez que a OMA não afecta o curso da BA, nem altera os seus resultados laboratoriais.²

No entanto o risco de existir uma infecção bacteriana grave (IBG) concomitante em crianças com BA e febre é muito baixo (0-3.7% em estudos retrospectivos, e 1-12% em estudos prospectivos) o que significa em média um valor inferior ao das crianças com febre sem patologia vírica reconhecida (2-7%).²

No caso específico de um lactente com menos de três meses de idade com febre, o diagnóstico de BA ou a identificação de VSR reduzem entre 2 a 5 vezes a probabilidade da existência de uma IBG concomitante.²

Quando esta infecção existe em lactentes com BA é mais frequente que se trate de uma infecção urinária, sendo a bacteriémia ou a meningite bacteriana muito mais raras. A taxa de pneumonia bacteriana secundária é mais difícil de avaliar devido à dificuldade em distinguir correctamente a infecção viral da bacteriana pelas radiografias de tórax. Mas num estudo prospectivo de crianças internadas com infecção por VSR esta foi avaliada e o valor encontrado foi apenas de 1,2%. No entanto os lactentes com BA grave, que necessitam de ventilação mecânica, possuem um risco mais elevado de infecção bacteriana concomitante.^{2,27}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Apesar da larga maioria dos casos de BA serem clinicamente evidentes e não necessitarem de exames complementares de diagnóstico, algumas situações são mais difíceis de diferenciar como é o caso da asma do lactente e da pneumonia vírica.^{15,27}

A asma do lactente tem como principal factor desencadeante as infecções virais. Apesar disso alguns elementos da história clínica, como a ocorrência de episódios repetidos de pieira, idade superior a 12 meses, antecedentes pessoais ou familiares de atopia, ou uma resposta prévia favorável a broncodilatadores aumentam a probabilidade do diagnóstico de asma do lactente.²⁷

Em geral, nos primeiros anos de vida, a pneumonia é predominantemente de etiologia viral (80-85%) e o quadro clínico é muito semelhante ao da BA. No entanto, a abordagem terapêutica é semelhante nos dois diagnósticos. A etiologia bacteriana da pneumonia é menos frequente mas possível e deve ser considerada em crianças que se apresentem com SDR grave, febre elevada, tosse produtiva e alterações focais à auscultação (fervores crepitantes ou diminuição do murmúrio vesicular localizados).¹⁵

Em crianças com apresentações atípicas, tais como, ausência de sintomas tipicamente víricos, existência de um síndrome de dificuldade respiratória grave ou BAs de repetição, o diagnóstico diferencial deve merecer uma atenção especial e um estudo mais profundo do caso pode ser necessário para excluir outras causas. O espectro de diagnósticos diferenciais nestes casos é vasto e inclui a aspiração de corpo estranho, a exacerbação de DPCP, a insuficiência cardíaca, o refluxo gastroesofágico, a fibrose quística, a traqueomalácia/broncomalácia, a fístula traqueoesofágica e o anel vascular.¹¹

A tabela 6 apresenta os principais diagnósticos diferenciais de BA:

TABELA 6 - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE BRONQUIOLITE AGUDA

Asma do lactente	Pneumonia vírica
Pneumonia bacteriana	Aspiração de corpo estranho
Refluxo gastroesofágico	Fibrose quística
Insuficiência cardíaca	Fistula traqueoesofágica
Reacção alérgica	Traqueomalácia
Massa mediastínica	Anel Vascular

Adaptado de: Zorc JJ, Hall CB, Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management, Pediatrics. 2010 Feb;125(2):342-9. Epub 2010 Jan 25.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da BA é clínico, baseado na sintomatologia e nos dados do exame objectivo, aliados a um contexto epidemiológico sugestivo.^{2,8-10}

As manifestações clínicas foram já descritas no capítulo anterior. O contexto epidemiológico sugestivo inclui, aparecimento do quadro clínico durante os meses do ano com maior prevalência da infecção, infecção vírica em contactos próximos da criança (casa, infantário) e ainda presença de factores de risco (prematuridade, presença de co-morbilidades, idade inferior a 3 meses, exposição ao tabaco, entre outros).²

A realização de exames complementares de diagnóstico (ECD) não é necessária para reconhecer a doença com uma apresentação típica e não existe um exame “gold standard” que confirme o diagnóstico ou exclua outras doenças. No entanto, num grupo de doentes será necessário recorrer a estes exames para excluir outros diagnósticos, sobretudo em casos de apresentação clínica atípica ou mais grave.^{2,8-10}

As indicações e a utilidade clínica dos ECD em casos de suspeita de BA não são suportadas pela evidência científica actual, o que contribui para a variabilidade do tipo e frequência de exames complementares solicitados. Os ECD mais frequentemente realizados são os estudos virológicos, a radiografia do tórax e os exames de rastreio de infecção bacteriana.²

Métodos de estudo virológico

O diagnóstico etiológico requer a identificação do vírus nas secreções respiratórias. As técnicas de estudo virológico disponíveis incluem a cultura de vírus, a serologia e a pesquisa viral em amostras das secreções respiratórias por microscopia electrónica, imunofluorescência directa ou indirecta, técnicas de enzimoimunoanálise ou imunocromatografia ou PCR.²

A cultura de vírus, considerada classicamente como teste de referência na detecção do VSR, é complexa, tem custos elevados e é demorada, daí que não seja usada na prática clínica diária. A serologia para VSR também não se utiliza na prática, por ser morosa e pela existência documentada de infecções sem seroconversão. As técnicas de PCR são as mais sensíveis de todas e são consideradas o novo padrão de referência, porém são dispendiosas, complexas e não estão uniformizadas, o que dificulta a sua utilização sistemática na prática clínica.²

A maioria dos laboratórios utiliza testes rápidos de detecção de antígenos virais que proporcionam resultados num curto espaço de tempo. Estes têm sensibilidade e especificidade variáveis, dependendo do tipo de teste e da época do ano em que são realizados. O seu valor preditivo é geralmente elevado no pico da época epidémica mas decresce nas alturas de menor prevalência.²

Uma revisão recente analisa a validade das diferentes técnicas de detecção rápida de antígenos virais e os resultados relativos à sua sensibilidade e especificidade estão resumidos na tabela 7:

TABELA 7 - TESTES RÁPIDOS DE DIAGNÓSTICO VIRAL		
Técnica	Sensibilidade	Especificidade
Enzimoimunoanálise	77,4%	93%
Imunocromatografia	87,7%	94%
Imunofluorescência	92,8%	99%

Adaptado de: Ochoa Sangrador C, González de Dios J; Diagnosis in acute bronchiolitis. Review of the evidence for the consensus conference on acute bronchiolitis *An Pediatr (Barc)* 2010; 72(4):284.e1-284.e23

Destes, as técnicas de imunofluorescência directa ou indirecta revelaram uma sensibilidade e uma especificidade aceitável em relação à cultura de vírus, embora a sua execução seja um pouco complexa, algo demorada (horas) e feita em laboratórios especializados. Pelo contrário as técnicas de enzimoimunoanálise ou imunocromatografia são

mais fáceis de executar e interpretar, mais rápidas (10 a 20 minutos) e mais acessíveis embora tenham mostrado menor sensibilidade em relação à imunofluorescência.²

A mesma revisão analisa 3 estudos sobre o tipo de amostras respiratórias a usar para os estudos virológicos. Os estudos comparam amostras usando aspirado nasofaríngeo e zaragatoa da nasofaringe, em todos os estudos ficou demonstrado que a análise de amostras de aspirado nasofaríngeo é mais sensível.²

Em contraste com o número elevado de estudos sobre a validade dos testes de pesquisa viral, há poucos estudos que avaliem o custo-benefício destas técnicas, bem como a sua utilidade na prática clínica diária. Não existe consenso sobre a utilidade real destes testes e, como já foi dito, existe uma grande variabilidade no seu uso.^{29,30} As razões expostas para justificar o seu uso estão descritas na tabela 8:

TABELA 8 – RAZÕES QUE JUSTIFICAM A UTILIZAÇÃO DE TESTES DE DETECÇÃO VIRAL

Minimizar o risco de transmissão nosocomial da infecção viral
Reduzir terapêuticas desnecessárias com antibióticos
Identificar agentes para os quais existe terapêutica antiviral (vírus influenza)
Aferir as taxas de infecção nosocomial por VSR
Identificar agentes virais emergentes que possam causar BA (bocavírus)
Definir parâmetros epidemiológicos (início e fim da época do VSR)
Avaliar a eficácia de medidas preventivas (anticorpos monoclonais contra o VSR)

Adaptado de: Harris JA, Huskins WC, Langley JM, Siegel JD; Health care epidemiology perspective on the October 2006 recommendations of the Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Pediatric Special Interest Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America. Pediatrics 2007 Oct

Das razões apontadas, as mais frequentemente referidas são: a prevenção da transmissão nosocomial da infecção, através do agrupamento e isolamento de crianças VSR-positivas; a redução de terapêutica antibiótica e conseqüentemente dos custos económicos e possíveis resistências; e ainda a investigação e monitorização epidemiológica definindo épocas

epidémicas e prevalência dos agentes etiológicos.^{8,10,29} No entanto, nenhum ensaio clínico demonstrou até ao momento a eficácia do uso sistemático destes testes em doentes com BA.³⁰

Em conclusão os estudos virulógicos não devem ser realizados por rotina nos lactentes diagnosticados com BA, mas podem ser equacionados em situações específicas. A escolha do tipo de testes deverá ser adequado aos objectivos definidos, tendo os testes rápidos de diagnóstico validade e praticabilidade comprovadas.

Oximetria de pulso

A oximetria de pulso avalia indirectamente a saturação de oxigénio da hemoglobina no interior dos vasos sanguíneos, de um modo não invasivo, transcutâneo. A medição é rápida, mas facilmente influenciada por factores como movimento do doente e variação da luz ambiental. É menos eficaz em situações de vasoconstrição acentuada ou anemia grave. Geralmente considera-se que valores de saturação periférica de oxigénio (SpO₂) inferiores a 95% revelam compromisso da oxigenação. O uso da oximetria de pulso está muito difundido em meio hospitalar, mas a sua exactidão e utilidade no diagnóstico e/ou avaliação inicial da gravidade da BA, não estão ainda bem definidas.²

Estudos realizados nesta área incidem maioritariamente sobre aspectos como a sua capacidade preditiva para o internamento, prolongamento da estadia hospitalar, necessidade de O₂ suplementar e a sua consonância com outros parâmetros de gravidade.²

Foi demonstrada uma associação entre valores de SpO₂ baixos e maior risco de internamento, mas é difícil avaliar o seu valor preditivo. Estima-se também que a monitorização contínua da SpO₂ durante o internamento esteja relacionada com o prolongamento da estadia hospitalar. A avaliação de SpO₂, não parece ter uma boa consonância com as escalas que avaliam a gravidade da BA. Como seria de esperar valores

iniciais baixos de SpO₂ estão associados a maior necessidade de oxigénio suplementar durante o internamento.^{2,8-10}

Considerando o custo reduzido, a facilidade e a comodidade da utilização da oximetria de pulso, esta parece ter uma boa relação custo-benefício para a detecção inicial de situações de hipoxia. A vantagem do seu uso sistemático e em monitorização contínua, ainda não está bem documentada.^{2,31}

Radiografia do tórax

A realização de radiografia do tórax é muito discutível e não está recomendada por rotina na abordagem clínica da BA á luz da evidência existente.^{2,11,32,33} São frequentes as alterações radiológicas em doentes com BA, mas não está demonstrado que estes achados a diferenciem adequadamente de outras infecções respiratórias inferiores ou que predigam a sua evolução clínica. Não se evidenciou também, a associação entre as alterações na radiografia do tórax e o grau de gravidade da doença. As alterações radiológicas são variáveis e inespecíficas, estando a sua interpretação sujeita a variabilidade inter-observador.^{2,11}

O tipo de alterações radiográficas sugestivas do diagnóstico de BA inclui: infiltrados peribrônquicos ou para-hilares, hiperinsuflação pulmonar e atelectasias, mais frequentes no lobo superior ou médio do pulmão direito, podendo estas ser difíceis de diferenciar da consolidação pulmonar.^{2,32}

Numa revisão recente a prevalência de alterações na imagem radiográfica variou entre 7 a 63%. As taxas mais baixas correspondem a estudos com critérios mais restritos, realizados em serviços de urgência e as mais altas correspondem a critérios mais amplos e realizados em internamento. Alguns autores descrevem um modelo preditivo no qual uma temperatura superior a 38-38,5°C e uma SpO₂ inferior a 92-95%, aumenta 2 a 4 vezes o risco de ter uma radiografia alterada.²

Num estudo prospectivo de crianças dos 2 aos 23 meses observadas num serviço de Urgência por BA, de 265 crianças previamente saudáveis, com BA de apresentação típica, a radiografia identificou apenas dois casos com achados inconsistentes com BA e em nenhum deles se alterou a terapêutica inicialmente preconizada.³²

Outro estudo, retrospectivo, publicado nos últimos anos de 284 crianças internadas numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) com o diagnóstico de BA, descreve a presença de imagens de consolidação/atelectasia na radiografia de tórax à entrada, como factor de risco para um prolongamento do internamento na unidade e para a necessidade de ventilação mecânica. É importante ressaltar que é possível que existam vieses de selecção de formas mais graves de BA do que o habitual, porque a gravidade condiciona uma maior requisição de radiografias.³³

A evidência actual aponta para que a radiografia do tórax não seja necessária em crianças sem co-morbilidades e com doença ligeira a moderada, tratadas em ambulatório, uma vez que não fornece informações capazes de alterar o plano terapêutico. A realização da radiografia do tórax deve ser considerada em casos de incerteza diagnóstica ou de clínica atípica, particularmente em situações de maior gravidade. A sua principal utilidade resume-se à identificação de alterações sugestivas de outro diagnóstico.^{2,8-11}

Exames de rastreio de infecção bacteriana

Como já foi afirmado antes, o risco de se encontrar uma infecção bacteriana grave (IBG) em crianças com febre e diagnóstico de BA é muito baixo. No entanto, alguns estudos evidenciam que em doentes com BA que apresentem febre, idade inferior a 28 dias, leucitose ou leucopenia, a IBG concomitante é mais frequente.^{2,39}

No contexto de suspeita de infecção bacteriana num doente com BA, os estudos analíticos mais solicitados são o hemograma, o doseamento da proteína C-reactiva e a

hemocultura. A ausência de diagnóstico de BA, a gravidade da doença, a idade inferior a 28 dias e a ausência de sibilos à auscultação pulmonar, são os factores mais frequentemente associados à solicitação destes estudos. Só por si, a realização destes exames, independentemente dos seus resultados, associa-se a um aumento significativo na prescrição de antibióticos e um ligeiro aumento do risco de internamento e prolongamento da estadia hospitalar.^{2,39}

Apesar de ser conhecido que a elevação isolada dos leucócitos, em crianças com febre, tem baixa especificidade e baixo valor preditivo positivo, na distinção entre infecção bacteriana e vírica, num estudo proveniente dos EUA, de todas as crianças internadas com BA, 48,2% realizaram pelo menos um hemograma com fórmula leucocitária e 7,8% mais do que um.³⁴ Outros marcadores de infecção bacteriana como a proteína C-reactiva e a procalcitonina interpretados em conjunto com o hemograma podem ajudar o diagnóstico, mas a informação relativa a estes marcadores no domínio da BA é ainda muito reduzida. Alguns estudos demonstraram que na presença de valores muito elevados destes marcadores a etiologia bacteriana é mais provável, mas quando a elevação é mais subtil essa maior probabilidade não se verifica.²

Num estudo retrospectivo em que se comparou o valor da proteína C-reactiva e os marcadores indirectos de gravidade em crianças com diagnóstico de BA, foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre um valor mais elevado da proteína C-reactiva e a admissão em unidade de cuidados intensivos, a duração do internamento hospitalar e a necessidade de oxigenoterapia, o que sugere que o valor da proteína C-reactiva possa ser um marcador de gravidade e ter significado prognóstico na BA.³⁵

A evidência científica actual é limitada devido à baixa prevalência de IBG em lactentes com clínica sugestiva de BA e os dados existentes sobre factores de risco de infecção

bacteriana não permitem estabelecer indicações rígidas para a solicitação destes exames. É pouco provável que o emprego destes exames por rotina justifique o potencial benefício de detectar potenciais IBG.^{2,39}

Os resultados dos ECD e até a sua própria utilização influenciam muitas vezes as atitudes terapêuticas, mas não foi demonstrado benefício na sua utilização. Assim não se recomenda o emprego sistemático na abordagem habitual da BA, embora estes devam ser considerados em situações de doença grave ou atípica.⁸⁻¹¹

AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE CLÍNICA

A avaliação da gravidade clínica é indispensável na abordagem da BA e tem um papel determinante na selecção de procedimentos diagnósticos e terapêuticos e em decisões como a referenciação hospitalar, o internamento e a alta. A gravidade clínica pode ser estimada avaliando a existência de factores de risco para doença grave e variáveis clínicas presentes no início do quadro tendo em conta a capacidade preditiva dos mesmos.⁴

Factores de risco para doença grave

Uma revisão recente analisa estudos que se centram sobre a definição de factores de risco e marcadores clínicos de gravidade no contexto de BA.⁴ Os factores de risco para doença grave mais descritos nos estudos são a prematuridade, a cardiopatia congénita, a DPCP e a idade inferior a 3/6 meses. Outros factores menos estudados são: presença de outras co-morbilidades crónicas (doenças neuromusculares, cromossomopatias, imunodeficiências), etnia, antecedentes de ventilação mecânica neonatal, amamentação inferior a 4 meses, exposição ao tabaco e co-infecção vírica.⁴

A tabela 9 mostra alguns dos resultados publicados que relacionam alguns destes factores e o risco de internamento prolongado ou em cuidados intensivos:

TABELA 9 - RISCO DE INTERNAMENTO PROLONGADO OU INTERNAMENTO EM UCI	
Factor de risco de doença grave	Risco Relativo ou Odds Ratio
Prematuridade	1,6 a 7,5
Cardiopatia congénita	2,7 a 10
Primeiros meses de vida	1,6 a 10
DPCP	2,3 a 5

Ochoa Sangrador C, González de Dios J; Consensus conference on acute bronchiolitis (VI): prognosis of acute bronchiolitis. Review of scientific evidence. *An Pediatr (Barc)*; 2010; 72(5):354.e1-354.e34.

Variáveis clínicas

Entre as variáveis clínicas que se relacionam com o internamento hospitalar, estadia hospitalar prolongada ou pontuações clínicas de maior gravidade, as mais descritas nos estudos são: o estado geral, valor da SpO₂, a frequência respiratória, o esforço respiratório, o estado de hidratação, a tolerância alimentar, a frequência cardíaca, a presença de febre e os achados radiológicos.⁴

De acordo com estas variáveis a gravidade da BA pode ser classificada como ligeira, moderada e grave, como está apresentado na tabela 10:³⁶

TABELA 10 – AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA BA		
Ligeira	Moderada	Grave
<ul style="list-style-type: none"> • SpO₂ > 95% 	<ul style="list-style-type: none"> • SpO₂ 92-95% 	<ul style="list-style-type: none"> • SpO₂ <92%
<ul style="list-style-type: none"> • FR normal • Sem uso de músculos acessórios 	<ul style="list-style-type: none"> • FR aumentada • Uso ligeiro de músculos acessórios 	<ul style="list-style-type: none"> • FR muito aumentada • Uso significativo de músculos acessórios/ exaustão • Adejo nasal ou gemido • Episódios de apneia
<ul style="list-style-type: none"> • FC normal 	<ul style="list-style-type: none"> • FC aumentada 	<ul style="list-style-type: none"> • FC muito aumentada
<ul style="list-style-type: none"> • Capacidade de alimentação normal 	<ul style="list-style-type: none"> • Desidratação ligeira • Alguma limitação na capacidade de alimentação 	<ul style="list-style-type: none"> • Desidratação marcada • Incapacidade de alimentação
	<ul style="list-style-type: none"> • Fervores 	<ul style="list-style-type: none"> • Aparência tóxica • Irritabilidade • Sudorese
<p>Nota: Crianças com manifestações de várias categorias de gravidade devem ser tratadas de acordo com a categoria mais grave.</p>		

Adaptado de: Turner T, Wilkinson F, Harris C, Mazza D; Evidence based guideline for the management of bronchiolitis; Health for Kids Guideline Development Group. Aust Fam Physician. 2008 ;37(6 Spec No):6-13.

Escalas de avaliação de gravidade

A avaliação da gravidade clínica na BA é em grande parte subjectiva, já que as diferentes avaliações ao longo do tempo são feitas por diferentes observadores, que podem

valorizar em diferentes graus os mesmos achados. Têm vindo a ser estudados formas de uniformizar esta avaliação, nomeadamente através de escalas de pontuação clínica.⁴

Vários tipos de escalas têm sido propostos. Actualmente, não existe evidência científica suficiente que apoie a utilização de uma escala de pontuação clínica específica e subsistem dúvidas relativamente à sua validade e utilidade. As variáveis clínicas mais frequentemente expressas nas escalas são a presença de tiragem à inspecção e sibilos à auscultação pulmonar.⁴

A escala *Respiratory Distress Assessment Instrument* (RDAI) é uma das mais utilizadas em ensaios clínicos, com bons índices de uniformidade entre diferentes observadores. Esta escala está representada na tabela 11:

TABELA 11 - RESPIRATORY DISTRESS ASSESSMENT INSTRUMENT						
Variável	Pontuação					Pontuação Máxima
	0	1	2	3	4	
Sibilos						
Expiração	IN	Final	1ªmetade	2ªmetade	Toda	4
Inspiração	IN	Parte	Toda	NA	NA	2
Localização	IN	Segmentar	Difusa	NA	NA	2
Tiragem						
Supraclavicular	IN	Ligeira	Moderada	Marcada	NA	3
Intercostal	IN	Ligeira	Moderada	Marcada	NA	3
Subcostal	IN	Ligeira	Moderada	Marcada	NA	3
Abreviaturas: NA – Não Aplicável IN – Inexistente Em cada variável as pontuações subtotais são somadas para atingir uma pontuação total. A pontuação máxima para os sibilos é 8 e para a tiragem é 9.						

São ainda necessários mais estudos sobre a validade e impacto clínico destas escalas.⁴

CRITÉRIOS DE REFERENCIAÇÃO E INTERNAMENTO

A grande maioria dos doentes com BA pode ser tratada no domicílio, com o apoio dos cuidados de saúde primários (CSP). Nestes casos, é imprescindível fornecer informação aos pais sobre o plano terapêutico e sinais de alarme que motivem re-observação.^{10,37}

As razões que motivam a referenciação e o internamento hospitalar no contexto de uma BA, são semelhantes, como é descrito na tabela 12.^{10,37}

TABELA 12 - CRITÉRIOS DE REFERENCIAÇÃO E INTERNAMENTO	
<u>Referenciação hospitalar</u>	<u>Internamento hospitalar</u>
Recomenda-se o encaminhamento para um hospital ou o internamento hospitalar das crianças que se apresentem respectivamente a nível dos CSP e/ou SU com:	
<ul style="list-style-type: none"> • Recusa alimentar ou intolerância digestiva (ingestão <50% do habitual durante as últimas 24 horas). • Desidratação. • Letargia. • Antecedentes pessoais de apneia. • SDR grave. • Diagnóstico duvidoso. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Saturação de oxigénio \leq a 92-94%. • Doença considerada grave utilizando uma escala de pontuação clínica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Saturação de oxigénio \leq92%. • Presença de comorbilidades graves (Cardiopatia congénita hemodinamicamente significativa, hipertensão pulmonar, doença neuromuscular, doença pulmonar crónica, imunodeficiência).
<u>Referenciação hospitalar</u>	<u>Internamento hospitalar</u>
Recomenda-se ter em conta nesta decisão os seguintes factores:	
<ul style="list-style-type: none"> • Presença de comorbilidades. • Início da sintomatologia há menos de 72 horas pelo risco de agravamento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de outras comorbilidades (Cardiopatia congénita doença pulmonar crónica, antecedentes de prematuridade, Síndrome de Down). • Início da sintomatologia à menos de 24/48 horas ou evolução rápida dos sintomas
<ul style="list-style-type: none"> • Situação socioeconómica familiar, factores geográficos e dificuldades de transporte. • Capacidade parental para avaliar gravidade da doença da criança. 	

Não existem muitos estudos sobre critérios de referenciação hospitalar, internamento hospitalar e em cuidados intensivos. Alguns trabalhos fazem recomendações baseadas na experiência clínica dos autores e em recomendações de trabalhos anteriores, tendo em conta factores de risco e marcadores clínicos associados a maior gravidade.^{10,37}

Um estudo de 2008, que incluiu 1456 doentes com BA tentou definir um modelo preditivo de factores associados a uma alta em segurança do SU para o domicílio. Os factores encontrados foram: idade ≥ 2 meses, ausência de antecedentes pessoais de entubação ou eczema atópico, FR de acordo com a idade (<45 dos 0 aos 1,9 meses, <43 dos 2 aos 5.9 meses e <40 dos 6 aos 23.9 meses), ausência/ligeira tiragem, $SpO_2 \geq 94\%$, menos nebulizações com broncodilatadores na primeira hora e capacidade de alimentação adequada. Os autores concluem que embora sejam necessários mais estudos sobre os critérios de alta e de internamento, estes dados podem auxiliar a avaliação e minimizar hospitalizações desnecessárias.³⁸

Critérios de internamento Cuidados Intensivos

O internamento em UCI implica a existência de uma doença particularmente grave que exija uma monitorização apertada e uma terapêutica mais diferenciada. Os critérios de internamento incluem: incapacidade para manter a saturação de oxigénio adequada apesar de oxigenoterapia crescente, deterioração respiratória com sinais de SDR progressivamente mais graves e/ou sinais de esgotamento e episódios de apneia recorrente.¹⁰

TERAPÊUTICA

Os principais objectivos da terapêutica são reduzir a morbilidade e mortalidade, os custos socioeconómicos (internamentos e duração dos mesmos) e as sequelas a longo prazo.³

A terapêutica é de longe a área de investigação com mais literatura publicada. Existem inúmeros Ensaio Clínicos Randomizados (ECR) sobre as diferentes intervenções consideradas, e a informação proveniente desses estudos aparece sintetizada em *guidelines* de prática clínica e revisões com ou sem meta análises.

A sucessão de ensaios nos últimos 25 anos sobre potenciais intervenções farmacológicas e o escasso avanço conseguido na abordagem da BA, nomeadamente nos casos graves, colocaram inclusive questões sobre a necessidade de continuar com algumas linhas de investigação.³

Terapêutica de suporte

O tratamento de suporte continua a ser a base da terapêutica na BA e é universalmente usado e aceite. Apesar disso as provas científicas sobre as quais se apoia esta terapia são escassas, já que é eticamente impossível realizar um ECR. A evidência científica existente consiste sobretudo em extrapolações da prática clínica e dados provenientes de outras patologias respiratórias, perpetuadas em revisões e consensos sucessivos.^{3,40}

- Hidratação/Nutrição

Com o objectivo de manter uma hidratação e nutrição adequadas, é recomendado o fraccionamento alimentar na maioria das situações. Se a *ingesta* oral não for possível, ou não for a adequada, são usadas como alternativas a alimentação enteral por sonda nasogástrica (SNG) e a via parenteral.^{3,40} A fluidoterapia é necessária em cerca de 30% dos pacientes internados.⁴¹ Têm sido comparadas a eficácia e a segurança da hidratação por SNG com a da

hidratação endovenosa, pois teoricamente a via enteral pode favorecer a aspiração de alimentos.⁴¹ No entanto, os estudos existentes são limitados e inconclusivos e actualmente ambas são recomendadas em diferentes *guidelines*.⁸⁻¹⁰

- Oxigenoterapia

Outro dos objectivos da terapêutica de suporte é assegurar a oxigenação adequada. Não existe consenso sobre o valor de SpO₂ abaixo do qual se deve iniciar a oxigenoterapia (varia de <90% a <94%) nem do limite acima do qual se deve suspender esta terapia.^{3,8-10} As orientações nacionais da DGS recomendam manter a SpO₂ ≥ 92%.¹⁵

Segundo a curva de dissociação da hemoglobina, na presença de uma SpO₂>90%, grandes aumentos da PaO₂ associam-se a pequenos aumentos na SpO₂ ao passo que na presença de uma SpO₂<90% uma pequena diminuição da PaO₂ associa-se a uma diminuição significativa da SpO₂. Este facto serve de argumento para alguns autores defenderem o início da oxigenoterapia com um limite de SpO₂<90%, pelo benefício de diminuir a necessidade de hospitalização por este critério.^{3,8,9} No entanto, este ponto de corte mais baixo tem sido apontado como potenciador de uma inadequada oxigenação, com possíveis sequelas a nível cognitivo.⁴⁵

A monitorização contínua da SpO₂ e a oxigenoterapia têm sido descritas como grandes determinantes da maior duração do internamento hospitalar.^{8,10,44} Um estudo prospectivo recente avaliou a viabilidade e a segurança de dar alta a lactentes com BA após um período de observação de 8 horas, com prescrição de oxigenoterapia para o domicílio e com consulta de reavaliação 24 horas depois. O estudo revelou resultados promissores e reforçou a hipótese da oxigenoterapia domiciliária como futura opção para diminuir as taxas de internamento por este critério.⁴² No entanto, podem ser apontadas algumas críticas a este estudo como, não ter

em conta a fase da doença em que os lactentes se encontram, o risco de apneia e a necessidade de monitorização adequada.⁴³

É fundamental uniformizar os limites da SpO₂ para iniciar/suspender a oxigenoterapia pois deles frequentemente depende a decisão de internar e a duração do internamento.³

- Higiene Nasal

A desobstrução nasal deve ser efectuada pela lavagem nasal com soro fisiológico com ou sem aspiração de secreções. A desobstrução nasal é um procedimento considerado apropriado de forma unânime.^{3,8-10} Deve ser realizada antes das refeições e antes da administração de oxigénio suplementar e/ou de broncodilatadores, nas situações em que estes sejam usados, melhorando a sua eficácia.⁹

- Outras medidas de suporte:

Outras medidas preconizadas incluem: o posicionamento em decúbito dorsal com uma inclinação de 30° e a evicção de factores que exacerbem a sintomatologia da criança, como por exemplo a inalação passiva de tabaco.³

Terapêutica farmacológica

Existe uma variabilidade considerável na prescrição de terapêutica medicamentosa na BA, não estando estabelecido um tratamento farmacológico adequado a esta patologia. Este facto é potenciado pela falta de eficácia da maioria das opções terapêuticas existente.^{3,46,69}

- Broncodilatadores

Os broncodilatadores (BD) são utilizados frequentemente no tratamento da BA, provavelmente devido à semelhança da apresentação clínica entre a BA, a sibilância recorrente e a asma, especialmente em doentes com mais de 12 meses de idade.³

O mecanismo de acção destes fármacos consiste em diminuir a resistência das vias aéreas causada pela constrição do músculo liso dos bronquíolos. Porém, como já referido, o broncoespasmo tem um papel questionável e variável na fisiopatologia da BA. Teoricamente quanto maior for o grau de broncoespasmo, maior será a eficácia dos BD no alívio dos sintomas.^{3,11}

Os BD estudados na BA incluem fármacos agonistas adrenérgicos selectivos β -2 (salbutamol), adrenérgicos (adrenalina) e anticolinérgicos (brometo de ipratrópio).³

Uma revisão sistemática da Cochrane Collaboration (CC) actualizada em 2010 analisa 28 ECR (n=1912 lactentes) que comparam a utilização de vários BD por diferentes vias de administração, com um placebo. Os autores afirmam que, embora se verifique a curto prazo uma melhoria ligeira nas escalas de pontuação da gravidade clínica com a administração de BD, principalmente nos doentes em ambulatório, a importância clínica deste achado é muito limitada já que estes fármacos não aumentam a SpO₂, não reduzem a taxa de internamento, não diminuem o tempo da hospitalização, nem a duração da doença.⁴⁷

A adrenalina para além do seu efeito β adrenérgico broncodilatador, tem um potencial efeito benéfico teórico adicional no tratamento da BA, pela sua acção α adrenérgica, induz vasoconstrição e reduz as secreções e o edema das vias aéreas.³ Uma RS da CC de 2006 analisou 14 ECR que comparam o uso de adrenalina com placebo ou com outros BD, em crianças com BA e menos de 24 meses de idade. Os autores concluem que existe alguma evidência sugestiva de que a adrenalina é mais eficaz (melhoria das pontuações nas escalas de gravidade clínica) que o salbutamol ou o placebo em crianças tratadas em ambulatório. Contudo, a administração de adrenalina nebulizada produz apenas um efeito moderado e de curta duração nos doentes tratados em ambulatório e não demonstrou qualquer efeito significativo em doentes internados.⁴⁸

Um estudo posterior de 2007, que envolveu 703 doentes comparou 3 doses de salbutamol com 1 dose de adrenalina racémica, revelou uma eficácia ligeiramente superior do salbutamol na alta para o domicílio em relação à adrenalina na terapêutica destas crianças.⁴⁹

No que diz respeito aos anticolinérgicos em geral, e ao brometo de ipratrópio em particular, foi publicada em 2005 uma RS da CC. Foram considerados 6 ECR, numa amostra de 321 doentes, com o diagnóstico de BA ou pieira recorrente, e foi comparado o brometo de ipratrópio com agonistas adrenérgicos selectivos β -2 ou com placebo. Os resultados revelaram ausência de benefício na utilização deste fármaco.⁵⁰

A inclusão de alguns ECR que não excluíram crianças com episódios pieira recorrente nas revisões sistemáticas pode ter enviesado alguns dos resultados a favor dos broncodilatadores.³

Considerando o custo significativo, possíveis efeitos adversos (taquicardia, diminuição paradoxal da SpO₂, rubor facial, hiperactividade e tremor) e a eficácia não comprovada dos BD, existe uma preponderância do risco em relação ao benefício, e o seu uso por rotina não está recomendado na BA.³

Algumas *guidelines* publicadas consideram razoável, apesar de tudo, a realização de uma prova terapêutica cuidadosamente monitorizada com BD nebulizados para avaliar a resposta clínica. A sua administração só deverá ser continuada se houver uma resposta clínica positiva documentada através da avaliação de parâmetros objectivos (melhoria da pieira, FR, trabalho respiratório e SpO₂) 15-30 minutos após a sua administração.^{8,9}

- Corticosteróides

A administração de corticosteróides como terapêutica da BA é também frequente e tem sido objecto de inúmeros estudos. Apesar do papel preponderante da inflamação na

fisiopatologia da BA, a evidência científica disponível sugere que, de uma forma geral, não há benefício no uso destes fármacos, sistémicos ou inalados, nesta patologia.³

Uma RS da CC actualizada em 2010 analisa 17 ECR (n=2596) que comparam o uso de corticosteróides inalados ou sistémicos versus placebo ou outras intervenções, em crianças com menos de 24 meses de idade, previamente saudáveis. Os autores concluem que o uso isolado de corticosteróides não é eficaz na redução da taxa de internamentos, nem da duração da hospitalização.⁵¹

Alguns autores sugeriram em 2007 a possibilidade da administração de corticosteróides em alta dose, numa fase inicial da doença ser eficaz, baseados em resultados de estudos anteriores.⁵² mas esta hipótese não foi comprovada em estudos subsequentes. Num ECR multicêntrico publicado no mesmo ano, que envolveu 600 lactentes previamente saudáveis com um primeiro episódio de BA, foi demonstrado que a administração de uma dose única oral de 1 mg/Kg de dexametasona não resultou em melhorias significativas em comparação com o placebo nas escalas de pontuação clínica ou na taxa de internamento.⁵³

As *guidelines* publicadas não recomendam a utilização destes fármacos.⁸⁻¹⁰

- Associação entre broncodilatadores e corticosteróides

Tem sido descrita na terapêutica da asma e já foi constatada em pequenos estudos na BA sinergia entre agentes adrenérgicos e corticosteróides.¹¹

Em 2009, um ECR multicêntrico que incluiu uma amostra de mais de 800 lactentes, com BA observados no SU, comparou a eficácia da nebulização isolada de adrenalina, de dexametasona oral ou da associação das duas, com placebo, na diminuição da taxa de internamento. O grupo de lactentes que recebeu a combinação de dexametasona com adrenalina teve uma taxa de internamento mais baixa durante os 7 dias seguintes que os lactentes que receberam placebo (17,1% vs 26,4%). No entanto, após um ajuste para

comparações múltiplas esta diferença não teve significância estatística.⁵⁴ Uma publicação posterior usando os dados deste ECR revelou que esta opção terapêutica tem uma boa relação custo-eficácia.⁵⁵

A interpretação deste resultado depende de investigação futura sobre a eficácia, segurança e aplicabilidade desta combinação de fármacos, antes desta opção terapêutica poder ser implementada na prática clínica. Se esta eficácia for confirmada, pode potencialmente representar uma redução muito significativa no número de internamentos devidos a esta patologia tão frequente.^{11,54}

- Solução Salina Hipertónica

A solução salina hipertónica promove a redução do edema e facilita a eliminação das secreções acumuladas nas vias respiratórias, características fisiopatológicas da BA, o que significa que existe um potencial teórico de eficácia considerável desta terapêutica na redução do grau de obstrução da via aérea nesta doença.^{3,56}

Uma RS da CC publicada em 2008 analisou 4 ECR para avaliar a eficácia da nebulização com solução salina hipertónica (3%) isolada ou em associação com BD, comparando com a utilização de solução salina isotónica (0,9%), em crianças com BA e idade inferior a 24 meses. Esta RS concluiu que a evidência disponível sugere que a este tratamento pode reduzir significativamente a duração do internamento (redução de 25,9%) e melhorar a pontuação de gravidade clínica nos primeiros 3 dias de tratamento (redução superior a 20%) A eficácia parece ser maior em crianças tratadas em ambulatório.⁵⁶

Dado o benefício estatisticamente significativo e clinicamente relevante, bem como um bom perfil de segurança (não foram relatados efeitos adversos), o uso de nebulização com solução salina hipertónica pode ser considerado um tratamento eficaz e seguro na BA.^{3,56}

- Ribavirina

A ribavirina é um análogo sintético da guanosina, com actividade antiviral de amplo espectro e constitui o único tratamento específico disponível para a BA causada pelo VSR. A administração de ribavirina está aprovada em infecções das vias respiratórias inferiores por VSR, mas a sua utilização é controversa e limitada pela evidência insuficiente da sua eficácia, elevado custo e preocupações relativas à exposição ocupacional (teratogénica).^{3,57}

Em 2007, uma RS da CC, analisou 12 ECR em que se compara ribavirina nebulizada com placebo em lactentes com IRI por VSR. Os resultados são heterogéneos em relação à eficácia demonstrada da ribavirina na redução da mortalidade e morbidade da BA. Os autores admitem a possibilidade de benefícios desta terapêutica, nomeadamente na necessidade e duração da ventilação mecânica, duração do internamento e na função pulmonar a longo prazo, mas sem diferenças estatisticamente significativas. É necessário um ECR de grande amostra que avalie a eficácia da ribavirina na terapêutica de doentes com BA grave.⁵⁷

As *guidelines* actuais não recomendam a administração de ribavirina em doentes com BA ligeira/moderada, mas referem que esta pode ser considerada naquelas com doença grave ou com co-morbilidades preocupantes (cardiopatía congénita, DPCP, imunodepressão), pesando os possíveis benefícios, custo e riscos associados.⁸⁻¹⁰

- Antibióticos

Apesar da etiologia vírica comprovada, e da ausência de evidência que sustente o uso de antibióticos em crianças com BA, estes são usados com grande frequência (34 a 99%).³

Uma RS da CC publicada em 2007 encontrou um só ECR que preenchesse os requisitos da revisão e esse estudo não encontrou diferenças significativas entre o uso do antibiótico escolhido (ampicilina) e o do placebo.⁵⁸

Um ECR de 2007, comparou o uso de claritromicina com placebo no tratamento de 21 lactentes com o diagnóstico de BA por VSR, tentando comprovar um potencial efeito anti-inflamatório e imunomodulador dos macrólidos nestes doentes. Os autores encontraram diferenças significativas na necessidade de internamento, oxigenoterapia e tempo de hospitalização, a favor do grupo de intervenção.⁵⁹ No entanto grandes limitações metodológicas foram apontadas a este trabalho.^{60,61}

O uso indiscriminado de antibióticos não tem qualquer benefício no curso natural desta doença e o seu uso para além dos efeitos secundários potenciais e custo, está associado a um aumento das resistências aos antibióticos.³ Assim, estes não estão recomendados na terapêutica da BA, a menos que haja uma forte sugestão por marcadores clínicos, radiológicos e analíticos de infecção bacteriana concomitante.^{3,8-10}

Terapêutica da insuficiência respiratória

- Ventilação Mecânica

Pode ser necessário suporte ventilatório na BA, sobretudo quando existe uma deterioração progressiva da função respiratória. São indicações para o início de ventilação mecânica: dificuldade respiratória grave ou exaustão, incapacidade de manter SpO₂ superiores a 90%, sob oxigenoterapia adequada e episódios de apneia recorrentes.³

Existem várias técnicas de suporte ventilatório não invasivo e invasivo como a ventilação com pressão positiva contínua (CPAP), com pressão extratorácica negativa, com pressão positiva intermitente, ventilação de alta frequência oscilatória (VAFO) e oxigenação com membrana extra-corpórea (ECMO), não havendo consenso sobre qual a técnica de eleição a usar na BA.^{3,62}

A modalidade ventilatória mais estudada recentemente na BA é a CPAP. Tem sido proposto que esta modalidade funcione como alternativa ou passo intermédio antes da

ventilação invasiva, principalmente em doentes com episódios recorrentes de apneia. Esta técnica contribui para diminuir o esforço respiratório, prevenir atelectasias e melhorar a distribuição de gases na presença de obstrução. Os estudos publicados são reduzidos, a maioria observacionais, com amostras pequenas, mas a maioria demonstra evidência do benefício da CPAP. São necessários mais ECR de boa qualidade metodológica e amostras adequadas, para se poder demonstrar com maior certeza os benefícios desta técnica.⁶²⁻⁶⁴

Quando é necessária ventilação invasiva, a maioria dos autores preferem modos ventilatórios controlados por pressão, com frequência respiratória baixa, tempo inspiratório curto, expiração prolongada e picos de pressão o mais baixo possíveis, para minimizar o risco de barotrauma, à custa de uma hipercapnia permissiva.^{3,62}

Nos casos em que não há resposta à ventilação mecânica convencional existe evidência científica a favor do uso da VAFO. Finalmente, nos casos refractários a todas as técnicas anteriores a ECMO pode ter benefícios, com grandes taxas de sobrevivência, mas grande morbidade.^{3,62}

- Heliox

O heliox é uma mistura gasosa de hélio e oxigénio, de menor densidade do que o ar ambiente. Tem sido aplicado com êxito no tratamento sintomático de múltiplas patologias respiratórias do tipo obstrutivo. Apesar de estar disponível em diferentes proporções a mais comum é 79% de hélio e 21% de oxigénio. Como esta mistura tem menor densidade do que o ar ambiente, ao ser inalada provoca uma diminuição da resistência das vias aéreas e do trabalho respiratório. Tem sido estudada recentemente a sua aplicação no contexto da BA com compromisso respiratório grave.^{3,65}

Uma RS da CC de 2010, analisou 4 estudos, num total de 84 doentes com menos de 24 meses de idade, com BA causada por VSR com SDR grave internados numa UCI tratados

com heliox inalado em comparação com ar ambiente ou oxigenoterapia. Os autores encontraram uma melhoria significativa da pontuação da gravidade clínica na primeira hora após iniciar tratamento, nos grupos tratados com heliox. Não foram encontradas diferenças significativas na necessidade de ventilação mecânica ou duração do internamento na UCI. Não foram reportados efeitos adversos associados a este tratamento. Conclui-se que são necessários mais estudos sobre o heliox na BA para determinar melhor o seu papel no plano terapêutico da BA grave.⁶⁵ O facto dos potenciais benefícios da aplicação desta terapia ultrapassarem os riscos e o seu baixo custo, fazem com que o heliox deva ser considerado nas crianças com BA grave internadas em UCI.^{3,65}

- Surfactante Exógeno

Foram descritas alterações qualitativas e quantitativas na composição do surfactante em crianças com BA grave, pelo que, a administração de surfactante exógeno tem sido equacionada nestes casos.^{3,66}

Foi publicada em 2006 uma RS da CC de 3 ECR e uma amostra de 79 crianças, para avaliar a eficácia do surfactante exógeno no tratamento de crianças com BA em ventilação mecânica. Concluiu-se que o uso de surfactante estava associado à diminuição da duração da ventilação mecânica e da duração do internamento na UCI. Não foram relatados efeitos adversos nem mortalidade associados a esta terapêutica.⁶⁶ Não existem estudos que avaliem a relação custo-benefício, mas as formulações de surfactante existentes são caras.^{3,66}

Embora os resultados disponíveis actualmente não sejam suficientes para demonstrar com certeza os seus efeitos e especificidades no tratamento de crianças com BA em ventilação mecânica, esta é uma terapêutica potencialmente promissora e segura.^{3,66}

- Reabilitação Respiratória

A cinesiterapia respiratória actua promovendo a drenagem e eliminação de secreções, diminuindo o esforço respiratório. Ainda que seja amplamente empregue em alguns países (França) não existem evidências que comprovem a sua eficácia.^{3,67,68}

Uma RS da CC, publicada em 2008, analisa 3 ECR que avaliam a eficácia e segurança desta terapia, em crianças com menos de 24 meses de idade com BA. Os autores afirmam que as técnicas de percussão e vibração não reduzem a duração do internamento, a necessidade de oxigénio suplementar, nem produzem melhoria na pontuação da gravidade clínica. Os autores referem no entanto que as técnicas de expiração forçada merecem avaliação futura.⁶⁷

A evidência actual disponível não sustenta, assim, o uso de cinesiterapia respiratória na BA.^{3,67,68}

Outras opções terapêuticas

Existem outros tratamentos estudados na BA: metilxantinas, óxido nítrico, imunoglobulina, anticorpos monoclonais contra o VSR, DNA recombinante humana, interferon, furosemida, antagonistas dos receptores de leucotrienos, para os quais a evidência científica é extremamente limitada e que não são recomendados na terapêutica desta patologia.³

O tratamento de suporte é sem dúvida a base da terapêutica de todas as BA. Em relação ao tratamento farmacológico a questão fundamental passa por definir o medicamento correcto para o doente apropriado na dose adequada e no momento oportuno.⁶⁹

MONITORIZAÇÃO

A monitorização dos doentes internados com BA deve ser feita regularmente com várias avaliações e reavaliações do estado geral, e em particular da função respiratória do doente.^{9,10,37}

SpO₂ (Oximetria de Pulso)

Como já foi dito a determinação da SpO₂ parece útil na avaliação inicial do lactente com BA. Após a melhoria clínica não é necessária a monitorização contínua deste parâmetro. A monitorização da SpO₂ deve ser mantida até 8-12 horas depois da interrupção da oxigenoterapia. Os doentes com co-morbilidades necessitam de uma monitorização mais apertada da SpO₂.^{9,10,37}

Frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), escalas de gravidade

A monitorização da FC e da FR é geralmente recomendada, sobretudo na fase aguda da doença. Como já foi dito, a utilização de uma escala de gravidade pode ser útil para monitorizar a evolução clínica e a resposta à terapêutica.^{9,10,37}

A monitorização de episódios de apneia é recomendada nos recém-nascidos e em pacientes com antecedentes de prematuridade ou antecedentes pessoais de episódios de apneia.^{9,10,37}

CRITÉRIOS DE ALTA HOSPITALAR

Na BA, à semelhança de muitas outras patologias, recomenda-se que se planifique a alta desde o momento da admissão. Tal como acontece relativamente aos critérios de internamento, não existe evidência científica que permita definir com exactidão os critérios de alta. Os critérios mais citados na literatura têm em conta aspectos como o estado respiratório, o estado nutricional e factores sociais.^{9,10,37}

Estado respiratório: ^{9,10,37}

- FR adequada à idade, sem evidência de SDR em progressão.
- SpO₂ > 94% em ar ambiente.
- Os pais/cuidadores são competentes na higiene nasal, nomeadamente aspiração nasal.

Estado nutricional: ^{9,10,37}

- Ingestão oral suficiente para prevenir desidratação ($\geq 75\%$ da *ingesta* habitual).

Factores Sociais: ^{9,10,37}

- Os recursos no domicílio são adequados.
- Os pais/cuidadores concordam com a alta e estão informados da evolução da doença, atitudes a adoptar e motivos para voltar a procurar cuidados de saúde.

PROGNÓSTICO

Duração da sintomatologia

A BA é uma doença benigna, auto-limitada com uma duração média de sintomas de 12-15 dias, podendo estender-se por vezes para lá desse período.^{10,70}

Um estudo de 2010, que envolveu 95 crianças que recorreram ao SU por um primeiro episódio de BA, encontrou uma duração média dos sintomas de 15 dias e 25% das crianças mantiveram-se sintomáticas depois de 21 dias.⁷⁰

Morbilidade e mortalidade da doença

Como referido anteriormente a maioria dos casos de BA podem ser tratados no domicílio com medidas sintomáticas. O internamento hospitalar pode ser necessário em 10% dos doentes, e alguns casos podem evoluir para insuficiência respiratória com necessidade de suporte ventilatório. Em função do nível de cuidados necessários alguns autores classificam as BA como leves (ambulatório), moderadas (internamento) e graves (suporte ventilatório).⁴

Os factores de risco para doença grave, variáveis clínicas que influenciam a gravidade e as escalas de avaliação da mesma foram já discutidos em capítulos anteriores.

A mortalidade é muito reduzida, apesar do elevado número de internamentos. Nos EUA a infecção por VSR é responsável por cerca de 90 000 internamentos anuais e a mortalidade da infecção por VSR diminuiu de cerca de 4500 mortes por ano nos EUA em 1985, para 400-500 em 1997. A mortalidade representa cerca de 0.5% de todas as crianças internadas com infecção por VSR.⁸ Num estudo publicado em 2009, de 919 casos de doentes internados, positivos para VSR, nenhum faleceu.⁷¹ Porém, lactentes até aos 6 meses de vida, ex-prematuros, com patologia cardíaca congénita subjacente ou imunodeprimidos têm taxas de mortalidade mais elevadas.¹¹

Morbilidade respiratória pós-bronquiolite aguda

Tem-se constatado que após um episódio de BA, uma importante percentagem de lactentes apresenta sintomas respiratórios recorrentes.^{4,72-75} Existem vários estudos genéticos e epidemiológicos sobre morbilidade respiratória pós-bronquiolite aguda, constituindo um ramo de investigação científica muito activo.

Parece existir uma forte e consistente associação entre o internamento por BA e o desenvolvimento de pieira recorrente ou asma nos primeiros 5 anos de vida. No entanto não está esclarecido se em anos posteriores a mesma associação se mantém.^{4,72-75}

Os mecanismos desta associação não estão ainda bem definidos. Existem dúvidas se a lesão causada pela BA nas vias aéreas é responsável pela morbilidade respiratória ou se a BA é apenas uma manifestação de uma predisposição genética ou ambiental a morbilidade respiratória.^{4,72-75} Como a maior parte dos estudos são realizados em crianças hospitalizadas, o internamento pode ser um indicador de uma maior gravidade da BA, ou uma expressão de predisposição prévia a patologia respiratória mais grave.^{4,72-75}

Foi também proposto que o VSR pudesse desempenhar um papel específico no desenvolvimento subsequente de asma, o que reforçou o interesse na implementação de medidas preventivas contra a infecção por VSR. No entanto, a associação entre BA e asma não é exclusiva do VSR, existindo também noutros vírus.^{4,72-75}

O interesse clínico em avaliar o risco de asma em pacientes com BA é limitado, dada a ausência de intervenções conhecidas, que introduzidas precocemente após a BA, permitam reduzir com eficácia esse risco.^{4,72-75}

PREVENÇÃO

A prevenção na BA baseia-se na adopção de medidas com três objectivos básicos: prevenção da infecção, prevenção da sua transmissão e prevenção da morbidade respiratória pós-BA.⁵

Prevenção da Infecção

A prevenção da BA, sobretudo na sua forma grave, assume uma particular importância nos grupos de risco. Nos últimos 15 anos foram estudados fármacos (imunoglobulina e anticorpos monoclonais anti-VSR) que demonstraram eficácia na prevenção da infecção VSR em populações de alto risco.⁵

- **Imunoprofilaxia com Imunoglobulina**

Inicialmente, a evidência científica sugeriu que a imunização passiva com imunoglobulina intravenosa anti-VSR seria eficaz na prevenção da infecção por VSR em pacientes de alto risco.⁵ No entanto, estudos posteriores alertaram para os seus efeitos adversos, nomeadamente sobrecarga de volume, que contra-indica a sua administração em lactentes com cardiopatias congénitas hemodinamicamente significativas.⁵

A descoberta dos anticorpos monoclonais contra o VSR, com maior eficácia e menos efeitos adversos, relegou para segundo plano a utilização da imunoglobulina, actualmente não recomendada.⁵

- **Imunoprofilaxia com anticorpos monoclonais**

O anticorpo monoclonal contra o VSR, *palivizumab*, é actualmente o mais usado na imunoprofilaxia da infecção por VSR. Este fármaco actua ligando-se à proteína F do VSR que responsável pela penetração do vírus na célula e demonstrou ser eficaz, nomeadamente na redução dos internamentos por BA em crianças de alto risco.^{5,76,80} Os dois grandes ECR sobre

a eficácia deste fármaco, datam já de 1998 e 2003, respectivamente, mas ambos demonstraram uma grande redução no risco de internamento nestas populações de risco, não detectando efeitos adversos significativos associados à administração destes fármacos.^{5,76}

As guidelines internacionais propõem indicações específicas para a imunoprofilaxia na população de alto risco. Na tabela 13 estão representadas as recomendações da AAP, actualizadas pela última vez em 2009:⁷⁷

TABELA 13 - RECOMENDAÇÕES DA AAP PARA A PROFILAXIA COM PALIVIZUMAB EM CRIANÇAS DE ALTO RISCO

A. Doença Pulmonar Crónica da Prematuridade

Crianças com idade inferior a 24 meses que tenham necessitado de terapia médica (oxigénio suplementar, broncodilatador, diuréticos ou corticosteróides) para a DPCP nos seis meses anteriores ao início da época do VSR, na época epidémica do 1º e 2º anos de vida.

B. Prematuridade

a) Ex-prematuros com IG inferior a 28 semanas, se idade inferior a 12 meses no início da época do VSR.

b) Ex-prematuros com IG 29-32 semanas, se idade inferior a 6 meses no início da época do VSR.

c) Considerar em ex-prematuros com IG 32-35 semanas se idade inferior a 3 meses no início da época do VSR e se 1 ou mais dos seguintes factores de risco estiverem presentes: frequência de infantário, irmãos/crianças <5 anos conviventes.

C. Doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa

Se idade inferior a 24 meses no início da época do VSR (benefício mais provável em lactentes com hipertensão pulmonar moderada a severa, cardiopatia cianótica ou insuficiência cardíaca congestiva).

D. Anomalias congénitas da via aérea ou doença neuromuscular

Que interfiram de forma significativa na drenagem de secreções respiratórias.

Adaptado de: Committee on Infectious Diseases, From the American Academy of Pediatrics: Policy statements-- Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. Pediatrics. 2009 Dec;124(6):1694-701. Epub 2009 Sep 7.

A Imunoprofilaxia com *palivizumab* é administrada em injeções intramusculares, desde o início da época epidémica do VSR (normalmente Novembro ou Dezembro no

hemisfério norte) mensalmente até 5 doses. No grupo de crianças com uma idade gestacional à nascença entre 32 e 35 semanas, sem DPCP ou cardiopatia congénita hemodinamicamente significativa, que são elegíveis para profilaxia a dose recomendada são 3 administrações.⁷⁷

Este fármaco tem custos extremamente elevados, os vários estudos de avaliação custo-benefício têm demonstrado resultados contraditórios. Uma RS publicada em 2010 concluiu que apesar de alguns estudos reportarem uma razão custo-benefício aceitável, a maioria não demonstrou benefícios financeiros na utilização desta estratégia preventiva. No entanto, poucos dos estudos incluídos consideraram os efeitos na morbilidade respiratória a longo prazo, focando-se nos resultados e custos a curto prazo.⁷⁸

Um estudo português de 2006 estimou os custos da utilização de *palivizumab* numa coorte prospectiva de 356 recém-nascidos elegíveis para profilaxia, segundo as indicações da Sociedade Portuguesa de Pediatria, concluindo que não existia uma relação custo-eficácia aceitável.⁷⁹

Está a ser investigado um novo anticorpo monoclonal, derivado do *palivizumab*, o *motavizumab*. Este fármaco demonstrou maior potência e maior afinidade para o VSR do que em modelos animais. Pretende-se com este fármaco superar o *palivizumab* em imunogenicidade, tolerância, segurança, propriedades farmacocinéticas e provavelmente também em custo.^{81,82} Nos ensaios clínicos já publicados, o *motavizumab* demonstrou não ser inferior ao *palivizumab* em eficácia, com efeitos adversos semelhantes e aguarda aprovação para poder ser introduzido no mercado.⁸²

- Vacina

Não existe uma vacina eficaz contra o VSR, vários estudos têm sido realizados sem sucesso. O papel desempenhado pelas respostas aos anticorpos e à imunidade mediada por

células na patogénese da infecção por VSR, bem como o conhecimento genético sobre a sensibilidade ao VSR continuam no entanto a ser áreas de investigação activas.^{83,84}

As *guidelines* da abordagem clínica da BA mencionam ainda medidas importantes na prevenção primária desta patologia como, o incentivo à amamentação, descrita como factor protector, e a evicção da exposição tabágica passiva, uma vez que esta tem sido associada a um aumento do risco de BA.⁸⁻¹⁰

Prevenção da transmissão

A BA é uma doença infecto-contagiosa pelo que a prevenção da sua transmissão é de especial importância, sobretudo em crianças internadas.^{5,85} O modo de transmissão faz-se pelo contacto próximo com pessoas infectadas, quer por inoculação directa de partículas aerossolizadas (geradas pela tosse e espirros) nas membranas mucosas dos olhos, boca e nariz, quer através do contacto directo com superfícies ou objectos contaminados, podendo os vírus respiratórios ser transportados e disseminados através das mãos.^{5,85}

A lavagem das mãos é reconhecidamente a medida mais importante na prevenção da transmissão da infecção, devendo ser feita antes e após o contacto directo com crianças doentes e após o contacto com objectos que estejam próximos destes.^{5,8-10,85}

Na prevenção da infecção nosocomial a higiene das mãos é fundamental. A utilização de testes rápidos para a pesquisa viral, permite que crianças VSR positivas possam ser agrupadas e isoladas durante o internamento, com restrição de visitas, de modo a limitar a transmissão nosocomial da infecção.^{8,10,85} O uso de luvas, máscaras e batas descartáveis são referidos pontualmente como medidas de prevenção eficazes, devendo ser removidas antes da saída do quarto.^{9,10}

Para além destas medidas é importante a adopção de uma estratégia de educação higieno-sanitária contínua de profissionais de saúde e pais/cuidadores, nomeadamente o ensino sobre a prevenção de infecções respiratórias aos pais de todos os RN.⁵

Prevenção da morbilidade respiratória pós-BA

Como já foi referido, tem-se constatado uma associação entre a BA e a morbilidade respiratória crónica após à infecção, como pieira recorrente e asma.⁷²⁻⁷⁵ Alguns estudos têm investigado formas de prevenir esta transição para a cronicidade.^{5,86,87}

O uso de corticosteróides inalados durante a fase aguda da BA para prevenir efeitos a longo prazo foi avaliado numa RS da CC, que incluiu 5 ECR (n=274), não se tendo demonstrado qualquer benefício significativo nesta prática.⁸⁶

Outro fármaco estudado nesta área é o montelukast (antagonista dos receptores dos leucotrienos). Um estudo de 2008, com uma amostra de 979 doentes internados por um 1º ou 2º episódio de BA, não encontrou benefício da administração deste fármaco, numa fase pós-aguda, em relação ao placebo na prevenção da morbilidade respiratória pós-BA. Existem no entanto alguns estudos com dados contraditórios.⁸⁷

Actualmente, não existem medidas consideradas eficazes que reduzam a probabilidade de vir a desenvolver pieira recorrente ou asma, após um episódio de BA.⁵

VARIABILIDADE NA ABORDAGEM CLÍNICA DA BRONQUIOLITE AGUDA

A abordagem clínica da BA é muito heterogénea, sobretudo no que se refere ao diagnóstico e terapêutica. Muitos estudos têm sido realizados com o objectivo caracterizar e uniformizar os cuidados de saúde nesta patologia.⁸⁸⁻⁹²

Num estudo prospectivo italiano de 2010, que envolveu 84 lactentes, com o diagnóstico de BA os autores tentaram encontrar o motivo da prescrição de fármacos considerados ineficazes e avaliar a correlação entre a gravidade dos casos ou a classe social com a prescrição. As terapêuticas preconizadas foram broncodilatadores (91,6%), corticosteróides (85,7%), antibióticos (50%), aspiração nasal (64,2%) e oxigenoterapia (7,1%). Nenhuma diferença significativa foi associada com a gravidade clínica ou com a classe social e as razões apontadas pelos médicos para a prescrição dos fármacos foram a percepção da gravidade clínica da doença, os achados ao exame objectivo e a constatação de melhoria clínica aparente após a administração.⁸⁸

Um estudo retrospectivo publicado em 2009, realizado em serviços de urgência de diferentes estados americanos, que incluiu um total de 982 doentes com idade inferior a 2 anos, que apresentavam sintomas do tracto respiratório inferior, concluiu que apesar de a BA ser responsável por 67% dos casos, o diagnóstico mais frequente era variável em cada serviço de urgência (BA, asma, pieira recorrente).⁸⁹

Um estudo multicêntrico espanhol de 2009, descreveu a variabilidade da abordagem da BA em diferentes níveis de cuidados de saúde (cuidados de saúde primários, urgências e internamento hospitalar), num total de 31 hospitais e 61 centros de saúde de Espanha e uma amostra de 5647 crianças de idade inferior a 24 meses, diagnosticadas com BA. Os autores referem a utilização de um grande número de procedimentos diagnósticos e terapêuticos que não são recomendados pelas *guidelines* actuais. Nos doentes mais jovens verificou-se uma

taxa de internamento mais elevada e um maior número de procedimentos diagnósticos e terapêuticos, sem eficácia e utilidade demonstradas.⁹⁰

Em 2008, foi realizado um estudo retrospectivo em cuidados de saúde primários, abrangendo mais de 6000 centros de saúde na Argentina, que se restringiu aos casos de BA em que existiu uma prescrição medicamentosa e que incluiu 30 278 doentes com menos de dois anos. Os medicamentos mais prescritos foram: antibióticos (48,4%); broncodilatadores (41,4%), antipiréticos (31%) e corticosteróides (21,1%). Os autores referem uma variabilidade regional muito significativa no diagnóstico e terapêutica, assim como uma prescrição muito elevada de fármacos não recomendados na BA.⁹¹

Em Portugal um estudo retrospectivo realizado no Hospital Pediátrico de Coimbra, publicado em 2007, analisou a orientação terapêutica numa amostra de 38 lactentes com BA internadas na Unidade de Internamento de Curta Duração do Serviço de Urgência. Entre os achados mais relevantes destaca-se a requisição de radiografia de tórax em 45% e terapia com oxigénio em 84%, salbutamol em 36% e prednisolona em 13%.⁹²

A abordagem clínica da BA é um dos exemplos da medicina actual, em que a prática diária se separa com maior frequência da evidência científica. Isto resulta em práticas muito díspares que variam mais com o tempo, o local e a preferência de cada médico, do que com a gravidade dos quadros clínicos ajustada aos critérios comprovados.

Como conclusão, todos os autores mencionam a necessidade de se alcançar um maior consenso sobre os critérios diagnósticos da BA, recomendam a implementação de *guidelines* de tratamento e a realização de ensaios clínicos bem desenhados de novas abordagens terapêuticas.⁸⁸⁻⁹²

GUIDELINES PARA A ABORDAGEM CLÍNICA DA BRONQUIOLITE AGUDA

Numa tentativa de uniformizar a diversidade existente na abordagem da BA, limitar o uso de investigações e terapêuticas desnecessárias e orientar a articulação entre os cuidados de saúde primários e os hospitais de referência, no ano de 2006, três grupos de trabalho publicaram recomendações para a prática clínica que incidem sobre o diagnóstico, tratamento e prevenção da BA: ⁸⁻¹⁰

▪ **American Academy of Pediatrics (AAP):** *Diagnosis and management of bronchiolitis.*⁸

▪ **Cincinnati Children's Hospital Medical Center (CCHMC):** *Evidence-based clinical practice guideline for medical management of bronchiolitis in infants less than 1 year of age presenting with a first time episode.*⁹

▪ **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN):** *Bronchiolitis in children. A national clinical guideline.*¹⁰

Em 2007, a **National Guideline Clearinghouse (NGC)** publicou uma síntese comparativa destas três guidelines que abordam o mesmo problema de saúde.⁹³

A NGC considera que os métodos usados na elaboração destas guidelines foram rigorosos e adequados. Enquanto a AAP e a SIGN realizaram uma revisão sistemática, o CCHMC optou por fazer uma revisão das meta-análises publicadas. Os três grupos usaram o consenso de peritos na área para formular as recomendações com base na evidência existente e usaram escalas discriminativas para avaliar a força e qualidade da evidência e a força das suas próprias recomendações.⁹³

As *guidelines* estão desenhadas para a abordagem do lactente previamente saudável, que apresenta um primeiro episódio de BA, de idade inferior a 1 ano^{9,10} ou inferior a dois anos⁸. Apresentações clínicas atípicas, com SDR grave ou estado tóxico, bem como lactentes

que possuem uma comorbilidade subjacente encontram-se fora do âmbito destas *guidelines* e devem ser tratadas de um modo específico.⁸⁻¹⁰

O diagnóstico, segundo os três grupos, é essencialmente clínico, com base na anamnese e no exame objectivo.⁸⁻¹⁰

Embora a realização sistemática de exames complementares de diagnóstico não seja recomendada, a radiografia do tórax pode ser útil nos casos de incerteza diagnóstica.⁸⁻¹⁰

Em relação à oximetria de pulso a SIGN recomenda que seja universal em doentes internados, a CCHMC afirma que pode ser executada quando clinicamente indicada e a APP não faz nenhuma recomendação específica.⁸⁻¹⁰

Os grupos consideram existir utilidade nos testes rápidos de detecção viral nas situações em que não existem condições de isolamento adequadas^{8,10} ou para prevenir exames complementares adicionais desnecessários⁹.

A terapêutica de suporte é considerada a base do tratamento. Recomenda-se o alívio da obstrução nasal pela aspiração de secreções.⁸⁻¹⁰ Um dos grupos refere que este acto deve ser realizado antes das refeições e também antes das terapias inalatórias.⁹

O estado hídrico do lactente deve ser avaliado e a hidratação assegurada. A alimentação fraccionada deve ser iniciada se houver recusa ou intolerância alimentar.⁸⁻¹⁰ Quando a alimentação oral não é possível estão recomendadas a fluidoterapia intravenosa⁸ e a alimentação por sonda nasogástrica.¹⁰

Todas as *guidelines* preconizam o recurso a oxigenoterapia sempre que a saturação de oxigénio (SpO₂) seja inferior a determinado valor, mas esse valor não é consensual entre elas: SpO₂ < 90%⁸, < 91%⁹, < 92%¹⁰. A AAP sugere que a oxigenoterapia seja descontinuada sempre que os valores de SpO₂ se mantenham iguais ou superiores a 90%, o lactente esteja a alimentar-se bem e a dificuldade respiratória seja ligeira. Por seu lado, o CCHMC sugere a

suspensão da oxigenoterapia se a SpO₂ se mantiver superior a 94%. As *guidelines* referem ainda que à medida que o estado clínico do doente melhora, após interrupção da oxigenoterapia, a monitorização de SpO₂ deve ser intermitente.^{8,10}

A terapêutica farmacológica efectuada por rotina com broncodilatadores, corticosteróides, antibióticos e ribavirina não é recomendada.⁸⁻¹⁰ A AAP e a CCHMC afirmam que uma prova terapêutica com um broncodilatador nebulizado pode ser efectuada para avaliar a resposta clínica e esta resposta deve ser avaliada através de escalas clínicas objectivas de valoração de gravidade pré e pós-nebulização. Ambas concordam que a administração de broncodilatador deve apenas ser continuada caso se verifique uma resposta clínica positiva.^{8,9}

No que diz respeito à prevenção da BA, a amamentação e a redução da exposição ao fumo do tabaco são importantes na redução do risco de internamento por BA.⁸⁻¹⁰

Existe consenso que a imunoprofilaxia com *palivizumab* deve ser reservada para grupos de alto risco, nomeadamente grandes prematuros e alguns lactentes com cardiopatia congénita, DPCP ou imunodeficiência.⁸⁻¹⁰

Para a limitação da transmissão da infecção, as *guidelines* são unânimes na importância da higiene das mãos na prevenção da infecção nosocomial. O uso de máscara⁹, de aventais e luvas¹⁰ são medidas pontualmente referidas.

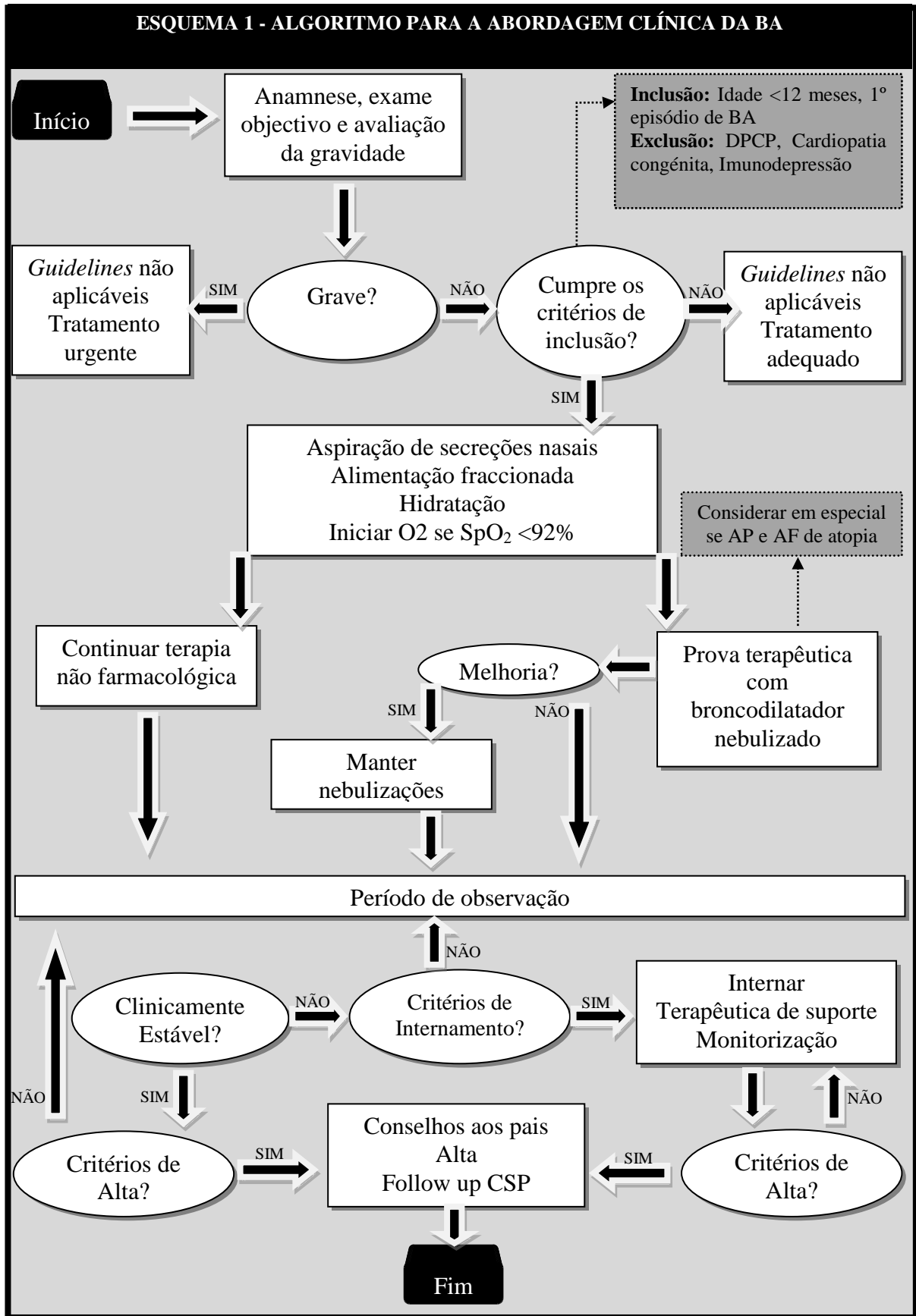
Não existem grandes diferenças entre os três trabalhos, para além das pequenas variações já apontadas.⁹³

O NGC reconhece largos benefícios trazidos pela divulgação destas *guidelines*. Este refere que estas contribuíram significativamente para melhorar a qualidade do diagnóstico, da terapêutica e da prevenção da BA e para diminuir a heterogeneidade existente nestas áreas.⁹³

No esquema 1 está representado um possível algoritmo clínico a seguir com base nas recomendações do grupo de trabalho CCHMC, na abordagem da BA.⁹

Outras *guidelines* foram entretanto publicadas e aplicadas a nível nacional por todo o mundo, mas são essencialmente semelhantes às referidas anteriormente.^{36,37,94}

Um estudo de 2007 destinado a avaliar o efeito na prática clínica da publicação das *guidelines* francesas, revelou apenas uma evolução ligeira na abordagem clínica da BA, com manutenção da prescrição de uma grande percentagem de fármacos ineficazes nesta patologia.⁹⁵



Adaptado de Bronchiolitis Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Evidence based Clinical practice guideline for medical management of bronchiolitis in infants 1 year of age or less presenting with a first time episode, guideline 1, pages 1-13, Maio 2006

CONCLUSÃO

Ao longo deste trabalho de pesquisa, que me permitiu conhecer e compreender detalhadamente a BA, fui confrontado uma quantidade enorme de informação científica publicada anualmente sobre esta patologia, apesar da sua reconhecida benignidade. Na minha opinião, este facto evidencia a indefinição ainda existente relativamente à abordagem clínica ideal e a limitada disponibilidade de meios de diagnóstico, terapêuticos e preventivos eficazes. Saliento algumas conclusões a que cheguei após a elaboração deste artigo:

- A frequência da BA tem vindo a aumentar e constitui uma das principais causas de internamento hospitalar no primeiro ano de vida;

- O VSR continua a ser o principal agente etiológico da BA, apesar de se terem descoberto novos vírus responsáveis por esta patologia;

- O diagnóstico da BA é clínico e a maioria dos exames complementares de diagnóstico são dispensáveis, nos casos de apresentação típica;

- A maior parte das BA são situações benignas e auto-limitadas e podem ser orientadas nos cuidados de saúde primários;

- A terapêutica deve assentar em medidas de suporte, a maioria das opções farmacológicas disponíveis não demonstram eficácia;

- A prevenção da BA com anticorpos monoclonais é uma área em desenvolvimento, sendo necessário redefinir os grupos a beneficiar dela;

- Existe uma grande variabilidade na abordagem diagnóstica, terapêutica e até na própria definição de BA, pelo que é necessária uma uniformização no seu conceito e atitudes e a aplicação de uma medicina baseada na evidência.

REFERÊNCIAS

1. Ochoa Sangrador C, González Dios J, Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADo. Consensus conference on acute bronchiolitis (II): epidemiology of acute bronchiolitis. Review of the scientific evidence. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72(3):222.e1-222.e23
2. Ochoa Sangrador C, González de Dios J; Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADo. Diagnosis in acute bronchiolitis. Review of the evidence for the consensus conference on acute bronchiolitis. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72(4):284.e1-284.e23
3. Ochoa Sangrador C, González de Dios J; Consensus conference on acute bronchiolitis (IV): Treatment of acute bronchiolitis. Review of scientific evidence. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72(4):285.e1-285.e42.
4. Ochoa Sangrador C, González de Dios J; Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADo. Consensus conference on acute bronchiolitis (VI): prognosis of acute bronchiolitis. Review of scientific evidence. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72(5):354.e1-354.e34.
5. Ochoa Sangrador C, González de Dios J; Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADo. Consensus conference on acute bronchiolitis (v): prevention of acute bronchiolitis. Review of scientific evidence. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72(5):353.e1-353.e26.
6. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev*. 2010; 11(1):39-45
7. Everard ML. Acute bronchiolitis and croup. *Pediatr Clin North Am*. 2009; 56(1):119-33, x-xi.
8. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006 Oct; 118(4):1774-93.
9. Bronchiolitis Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence based clinical practice guideline for medical management of bronchiolitis in infants 1 year of age or less presenting with a first time episode, <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/bronchiolitis.htm>, Guideline 1, 2006; pages 1-13.
10. SIGN. Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. Available at: <http://www.sign.ac.uk>. 2006.
11. Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics*. 2010 Feb;125(2):342-9.
12. Yorita KL, Holman RC, Sejvar JJ, Steiner CA, Schonberger LB. Infectious disease hospitalizations among infants in the United States. *Pediatrics*. 2008 Feb;121(2):244-52.
13. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Wu P, Dupont WD, Mitchel EF, Enriquez R, Hartert TV. Increasing burden and risk factors for bronchiolitis-related medical visits in infants enrolled in a state health care insurance plan. *Pediatrics*. 2008 Jul;122(1):58-64.
14. Koehoorn M, Karr CJ, Demers PA, Lencar C, Tamburic L, Brauer M. Descriptive epidemiological features of bronchiolitis in a population-based cohort. *Pediatrics*. 2008. 122(6):1196-203.
15. Orientações técnicas da Direção Geral de Saúde. Urgências no ambulatório em idade pediátrica. *DGS* 2005;14(2):15-20; 37-42
16. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, Wu P, Enriquez R, Hartert TV. Maternal asthma and maternal smoking are associated with increased risk of bronchiolitis during infancy. *Pediatrics*. 2007; 119(6):1104-12.
17. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, van den Ende K, Kimpfen JL, Strengers

- JL, Bont LJ. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study. *Pediatrics*. 2007; 120(4):e1076-81.
18. Karr CJ, Rudra CB, Miller KA, Gould TR, Larson T, Sathyanarayana S, Koenig JQ. Infant exposure to fine particulate matter and traffic and risk of hospitalization for RSV bronchiolitis in a region with lower ambient air pollution. *Environ Res*. 2009 Apr;109(3):321-7.
19. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, Castro M. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics*. 2005 Jan;115(1):e7-14.
20. Simões EA. Maternal smoking, asthma, and bronchiolitis: clear-cut association or equivocal evidence? *Pediatrics*. 2007; 119(6):1210-2.
21. Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. *Pediatrics*. 2006; 118(6):2418-23.
22. Kahn JS. Epidemiology of human metapneumovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Jul;19(3):546-57.
23. Schildgen O, Müller A, Allander T, Mackay IM, Völz S, Kupfer B, Simon A. Human bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? *Clin Microbiol Rev*. 2008 Apr;21(2):291-304.
24. Cosnes-Lambe C, Raymond J, Chalumeau M, Pons-Catalano C, Moulin F, de Suremain N, Reglier-Poupet H, Lebon P, Poyart C, Gendrel D. Pertussis and respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr*. 2008 Sep;167(9):1017-9.
25. Antunes H, Rodrigues H, Silva N, Ferreira C, Carvalho F, Ramalho H, Gonçalves A, Branca F. Etiology of bronchiolitis in a hospitalized pediatric population: prospective multicenter study. *J Clin Virol*. 2010 Jun;48(2):134-6.
26. Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, Shears P, Smyth RL, Hart CA. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2005 Feb 1;191(3):382-6.
27. Leung AK, Kellner JD, Davies HD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Natl Med Assoc*. 2005 Dec;97(12):1708-13.
28. Ralston S, Hill V. Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review. *J Pediatr*. 2009 Nov;155(5):728-33.
29. Harris JA, Huskins WC, Langley JM, Siegel JD; Pediatric Special Interest Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America. Health care epidemiology perspective on the October 2006 recommendations of the Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2007 Oct;120(4):890-2.
30. Hall CB, Lieberthal AS. Viral testing and isolation of patients with bronchiolitis. *Pediatrics*. 2007 Oct;120(4):893-4.
31. Choi J, Claudius I. Decrease in emergency department length of stay as a result of triage pulse oximetry. *Pediatr Emerg Care*. 2006 Jun;22(6):412-4.
32. Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D, MacPhee S, Mokanski M, Khaikin S, Dick P. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 2007 Apr;150(4):429-33.
33. Guinea AL, Flores JC, Sobrino MAM, Docio BE, Cabrera TC, Serrano A, Teresa MAG Bronquiolitis grave. Epidemiología y evolución de 284 pacientes. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(2):116-22.

34. Tarini BA, Garrison MM, Christakis DA. Institutional variation in ordering complete blood counts for children hospitalized with bronchiolitis. *J Hosp Med.* 2007 Mar;2(2):69-73.
35. Costa S, Rocha R, Tavares M, Bonito-Vítor A, Guedes-Vaz L. C Reactive protein and disease severity in bronchiolitis. *Rev Port Pneumol.* 2009 Jan-Feb;15(1):55-65.
36. Turner T, Wilkinson F, Harris C, Mazza D; Health for Kids Guideline Development Group. Evidence based guideline for the management of bronchiolitis. *Aust Fam Physician.* 2008 Jun;37(6 Spec No):6-13.
37. Nebot MS, Teruel GC, Cubells CL, Sabadell MD, Fernández JP. Acute bronchiolitis clinical practice guideline: recommendations for clinical practice. *An Pediatr (Barc).* 2010 Oct;73(4):208.e1-10.
38. Mansbach JM, Clark S, Christopher NC, LoVecchio F, Kunz S, Acholonu U, Camargo CA Jr. Prospective multicenter study of bronchiolitis: predicting safe discharges from the emergency department. *Pediatrics.* 2008 Apr;121(4):680-8.
39. Luginbuhl LM, Newman TB, Pantell RH, Finch SA, Wasserman RC. Office-based treatment and outcomes for febrile infants with clinically diagnosed bronchiolitis. *Pediatrics.* 2008 Nov;122(5):947-54
40. Mitchell I. Treatment of RSV bronchiolitis: drugs, antibiotics *Paediatric Respiratory Reviews.* 2009; 10 Suppl 1 14-15
41. Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative, Oakley E, Babl FE, Acworth J, Borland M, Kreiser D, Neutze J, Theophilos T, Donath S, South M, Davidson A. A prospective randomised trial comparing nasogastric with intravenous hydration in children with bronchiolitis (protocol): the comparative rehydration in bronchiolitis study (CRIB). *BMC Pediatr.* 2010 Jun 1;10:37.
42. Bajaj L., Carol G. Turner, Bothner J., A Randomized Trial of Home Oxygen Therapy From the Emergency *Pediatrics* 2006;117;633-640
43. Joseph L., Goldberg S., Picard E. A Randomized Trial of Home Oxygen Therapy From the Emergency *Pediatrics* 2006;118;1319-1320
44. Unger S., Cunningham S. Effect of Oxygen Supplementation on Length of Stay for Infants Hospitalized With Acute Viral Bronchiolitis. *Pediatrics* 2008;121;470-475
45. Bass J.L., Gozal D. Oxygen Therapy for Bronchiolitis. *Pediatrics.* 2007;119;611
46. Everard ML. Current pharmacological treatments for bronchiolitis are useless - the case for the pro's *paediatric respiratory reviews.* 2006; 7s, s98-s100
47. Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Dec 8;12:CD001266.
48. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD003123.pub2
49. Walsh P, Caldwell J, McQuillan KK, Friese S, Robbins D, Rothenberg SJ. Comparison of nebulized epinephrine to albuterol in bronchiolitis. *Acad Emerg Med.* 2008 Apr;15(4):305
50. Everard M, Bara A, Kurian M, N'Diaye T, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD001279. DOI:10.1002/14651858.CD001279.pub2.
51. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, Johnson DW, Klassen TP, Hartling L. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst*

Rev. 2010 Oct 6;(10):CD004878.

52. Weinberger M. High-Dose Systemic Corticosteroids May Be Effective Early in the Course of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2007;119;864-865
53. Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, Shaw KN, Holubkov R, et al. Bronchiolitis Study Group of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2007 Jul 26;357(4):331-9.
54. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, Mitton C, Gouin S, Bhatt M, Joubert G, Black KJ, Turner T, Whitehouse S, Klassen TP; Pediatric Emergency Research Canada (PERC). Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2009 May 14;360(20):2079-89.
55. Klassen P., Correll R., Gouin S., Bhatt M., Joubert G. et al for Pediatric Emergency Research Canada. Cost-effectiveness of Epinephrine and Dexamethasone in Children With Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010;126;623-631;
56. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006458. DOI:10.1002/14651858.CD006458.pub2.
57. Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD000181. DOI:10.1002/14651858.CD000181.pub3
58. Spurling GKP, Fonseka K, Doust J, Del Mar C. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005189. DOI: 10.1002/14651858.CD005189.pub2.
59. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial *Eur Respir J* 2007 Jan; 29: 91–97
60. Korppi M. Macrolides and bronchiolitis in infants. *Eur Respir J*. 2007Jun; 29: 1283
61. Kneyber MCJ, Kimpen JLL, Antibiotics in RSV bronchiolitis: still no evidence of effect *Eur Respir J*. 2007Jun; 29: 1285
62. Greenough A. Role of ventilation in RSV disease: CPAP, ventilation, HFO, ECMO. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2009; 10 Suppl 1: 6-28
63. Palanivel V, Anjay MA. Question 3: Is continuous airway pressure effective in bronchiolitis? *Arch Dis Child* 2009 Apr, 94(4):324-6
64. Nunes P, Abadesso C, Almeida E, Silvestre C, Loureiro H, Almeida H. Ventilação não invasiva numa unidade de cuidados intensivos pediátricos. *Acta Med Port* 2010; 23: 399-404
65. Liet JM, Ducruet T, Gupta V, Cambonie G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art. No.: CD006915. DOI: 10.1002/14651858.CD006915.pub2.
66. Ventre K, Haroon M, Davison C. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD005150. DOI: 10.1002/14651858.CD005150.pub2.
67. Perrotta C, Ortiz Z, Roqué i Figuls M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.:

CD004873. DOI:10.1002/14651858.CD004873.pub3.

68. Panickar J, Eisenhut M. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. *Bet* 3. Chest physiotherapy is not useful in bronchiolitis. *Emerg Med J*. 2008 Sep;25(9):595-6.
69. Landau LI. Current pharmacological treatments for bronchiolitis are useless The case for the con's. *paediatric respiratory reviews*. 2006; 7S, S101–S103
70. Petruzella FD, Gorelick MH. Duration of illness in infants with bronchiolitis evaluated in the emergency department. *Pediatrics*. 2010 Aug;126(2):285-90. Epub 2010 Jul 12.
71. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Auinger P, Griffin MR, Poehling KA, Erdman D, Grijalva CG, Zhu Y, Szilagyi P. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009; 360(6):588-98.
72. Mailaparambil B, Grychtol R, Heinemann A. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and asthma- insights from recent studies and implications for therapy. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009 Jul; 8(3):202-7
73. Stein RT. Long-term airway morbidity following viral LRTI in early infancy: recurrent wheezing or asthma? *Paediatric Respiratory Reviews* 2009;10 Suppl 1 29-31
74. Anne Marie Singh, Paul E. Moore, James E. Gern, Robert F. Lemanske, Jr., and Tina V. Hartert Bronchiolitis to Asthma. A Review and Call for Studies of Gene–Virus Interactions in Asthma Causation. *Am J Respir Crit Care Med* Vol. 2007; 175. 108–119,
75. Mansbach JM, Camargo Jr CA. Respiratory viruses in bronchiolitis and their link to recurrent wheezing and asthma. *Clin Lab Med*. 2009 December ; 29(4): 741–755. doi:10.1016/j.cll.2009.07.011
76. Fitzgerald DA. Preventing RSV bronchiolitis in vulnerable infants: The role of palivizumab *Paediatric Respiratory Reviews*. 2009; 10: 143–147
77. Committee on Infectious Diseases, From the American Academy of Pediatrics: Policy statements--Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):1694-701.
78. Prescott WA Jr, Doloresco F, Brown J, Paladino JA. Cost effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis: a critical and systematic review. *J Med Econ*. 2010;13(3):453-63.
79. Franco J, Costa C, Queiroz AM, Alves AD, Virella D, Jorge A. Estimativa da eficiência do uso de palivizumab na prevenção de hospitalizações por infecção por vírus sincicial respiratório numa coorte de prematuros. *Acta Pediatr Port* 2006;1(37):15-22
80. Huang K , Incognito L, Cheng X, Ulbrandt ND, Wu H. Respiratory Syncytial Virus-Neutralizing Monoclonal Antibodies Motavizumab and Palivizumab Inhibit Fusion. *J of virol*, 2010, 8132–8140
81. Mejías A, Chávez-Bueno S, Raynor MB, Connolly J, Kiener PA, Jafri HS, Ramilo O. Motavizumab, A Neutralizing Anti-Respiratory Syncytial Virus (Rsv) Monoclonal Antibody Significantly Modifies The Local And Systemic Cytokine Responses Induced By Rsv In The Mouse Model *Virology Journal* 2007, 4:109 doi:10.1186/1743-422X-4-109.
82. Carbonell-Estrany X, Simões EAF, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, Connor EM, Losonsky G, for the Motavizumab Study Group Motavizumab for Prophylaxis of Respiratory Syncytial Virus in High-Risk Children: A Noninferiority Trial. *Pediatrics* 2010;125:e35-e51;
83. Schickli JH, Dubovsky F, Tang RS. Challenges in developing a pediatric RSV vaccine. *Hum Vaccin*. 2009;

- 5:9, 582-591;
84. Blanco JCG, Boukhvalova MS, Shirey KA, Prince GA, Vogel SN New Insights for Development of a Safe and Protective RSV Vaccine. *Hum Vaccin*. 2010 October 27; 6(6): 482–492.
85. Groothuis J, Bauman J, Malinoski F, Eggleston M. Strategies for prevention of RSV nosocomial infection. *J Perinatol*. 2008 May;28(5):319-23.
86. Blom DJM, Ermers M, Bont L, van Woensel JBM, Van Aalderen WMC. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004881. DOI: 10.1002/14651858.CD004881.pub2.
87. Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice MP, Marchal J, Dass SB, Reiss TF, Knorr BA. Study of Montelukast for the Treatment of Respiratory Symptoms of Post-Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178. 854–860.
88. De Brasi D, Pannuti F, Antonelli F, de Seta F, Siani P, de Seta L. Therapeutic approach to bronchiolitis: why pediatricians continue to overprescribe drugs? *Ital J Pediatr*. 2010 Oct 1;36:67.
89. Mansbach JM, Espinola JA, Macias CG, Ruhlen ME, Sullivan AF, Camargo CA Jr. Variability in the diagnostic labeling of nonbacterial lower respiratory tract infections: a multicenter study of children who presented to the emergency department. *Pediatrics*. 2009 Apr;123(4):e573-81.
90. Bernztein R, Drake I, Elordi S. Variability in the management of bronchiolitis in the public first level of attention in Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2008 Jun;106(3):205-11.
91. González de Dios J, Ochoa Sangrador C; Grupo Investigador del Proyecto BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación. Study of variability in the management of acute bronchiolitis in Spain in relation to age of patients. National multicenter study (aBREVIADo project). *An Pediatr (Barc)*. 2010 Jan;72(1):4-18.
92. Rodrigues F, Alves MC, Lemos L. Bronquiolites em Unidade de Internamento de Curta Duração: a orientação terapêutica na prática clínica. *Acta Pediatr Port* 2007;38(5):183-6
93. National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline Synthesis. Prevention, diagnosis and treatment of pediatric bronchiolitis. Disponível em: <http://www.guideline.gov/Compare/comparison.aspx?file=BRONCHIOLITIS1.inc>. 2007.
94. González de Dios J, Ochoa Sangrador C; Grupo de revisión y panel de expertos de la Conferencia de Consenso del Proyecto aBREVIADo (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación). Consensus conference on acute bronchiolitis (I): methodology and recommendations. *An Pediatr (Barc)*. 2010 Mar;72(3):221.e1-221.e33.
95. Touzet S, Réfabert L, Letrillart L, Ortolan B, Colin C. Impact of consensus development conference guidelines on primary care of bronchiolitis: are national guidelines being followed? *J Eval Clin Pract*. 2007 Aug;13(4):651