



## BRONQUIOLITE

*Dr. Clemax Couto Sant'Anna e Dr. Claudio D'Elia*

### I. INTRODUÇÃO

Em 1940 usou-se o termo bronquiolite pela primeira vez para descrever uma entidade específica em crianças, cuja causa foi postulada como viral. Recentemente, em 1960, vinculou-se o vírus que foi recuperado de chimpanzés (1) e em crianças (2) com doença respiratória baixa, e que se denominou “agente da coriza dos chimpanzés”, com a bronquiolite em lactentes menores de 1 ano de idade. Mais tarde, se designou ao vírus como Vírus Sincicial Respiratório (VSR).

Considerando a lesão anatômica básica, a bronquiolite se define como uma inflamação dos bronquíolos (3). Com base nos achados clínicos, esta entidade se atribui às crianças menores de 24 meses com um primeiro episódio de obstrução das vias aéreas respiratórias baixas. Os critérios diagnósticos variam amplamente.

Desde o ponto de vista clínico, a bronquiolite aguda ou bronquiolite viral é uma síndrome infecciosa que se apresenta inicialmente no trato respiratório superior (como coriza, rinorréia e obstrução nasal) e que progride com manifestações do trato respiratório inferior com tosse, dificuldade espiratória, retração costal, estertores grossos difusos ou roncosp e sibilos. A literatura americana enfatiza muito mais a presença de sibilos que os autores europeus. É muito freqüente a confusão diagnóstica com o primeiro ataque de asma apresentado pela criança. As controvérsias atuais sobre os critérios diagnósticos devem-se a fatores tais como a idade, as indicações de pneumonia, a dificuldade respiratória e a atopia (4).

## II. ETIOLOGIA

A etiologia da bronquiolite é viral na maioria dos casos, especialmente em países em desenvolvimento, onde os agentes causais das sibilâncias secundárias a infecções são os vírus respiratórios. O VSR é o agente etiológico mais comum, ainda que outros vírus e agentes como a *Bordetella pertussis*, a *Clamídia trachomatis*, o *Mycoplasma pneumoniae* e a *Morexella catarrhalis* possam ser identificados (5-9). Na análise de 128 casos de crianças hospitalizadas no Rio Grande do Sul (Brasil) (10), encontrou-se VSR em 52% dos casos, parainfluenza em 5,1%, adenovírus em 1,4% e rinovírus em 0,9%. O sorotipo A do VSR relaciona-se com as manifestações clínicas mais graves de bronquiolite (11).

Ainda que não se possa dizer com absoluta convicção que a infecção bacteriana secundária depois do dano causado pelo VSR seja comum, em países em desenvolvimento existem algumas evidências de que isto pode ocorrer. As infecções virais no trato respiratório influem sobre vários dos fatores de defesa do hospede e preparam o caminho para uma subsequente infecção bacteriana secundária (12). Da mesma maneira, a pneumonia produzida pelo VSR é às vezes difícil de diferenciar da bronquiolite e pode propiciar o desenvolvimento de infecções bacterianas secundárias (13).

Um dos estudos prospectivos realizados ultimamente (7) concluiu que tanto as infecções virais quanto as bacterianas podem apresentar sibilância nos lactentes. A bronquiolite ocorre caracteristicamente em crianças menores de 2 anos de idade, principalmente nos lactentes de países em desenvolvimento (13, 14). Nas áreas urbanas dos Estados Unidos, 50% das crianças menores de 1 ano e quase todas as crianças de 2 anos já foram infectadas por VSR (11).

## III. EPIDEMIOLOGIA

O VSR, o maior agente causal de bronquiolite aguda, pode associar-se a outras síndromes virais respiratórias, tais como traqueobronquite e pneumonia. Muitos autores chamam a atenção para o aspecto sazonal do VSR, com o máximo de incidência durante os períodos de temperaturas baixas. Uma epidemia na Nova Zelândia foi descrita com admissões aos hospitais principais durante o inverno e a primavera (15). No estado brasileiro do Rio Grande do Sul, Brasil, uma revisão de 5 anos em um hospital pediátrico mostrou que 80% dos casos vistos em clínica ocorreu durante os meses mais frios do ano, de junho a agosto (5). No Rio de Janeiro, Brasil, os ataques do VSR ocorrem usualmente no outono. Observou-se que estes foram responsáveis pelo aumento da demanda nos serviços de saúde com respeito às infecções respiratórias agudas (IRA), às vezes suficientemente graves para requerer serviços de emergência (16, 17).

Em Benin, Nigéria, os casos foram mais freqüentes durante os meses chuvosos. Achados similares ocorreram no sul da Índia, onde houve uma maior ocorrência de bronquiolite ou outras doenças causadas pelo VSR na estação chuvosa, tendo em conta que na Ásia tropical a população habitualmente permanece confinada em sua casa durante este período (18). Isto ocorre também durante o inverno em países de clima temperado, fazendo com que o vírus se dissemine mais

facilmente. A umidade alta no ar e as variações abruptas da temperatura diária, como se observou na epidemia de Shanxi, poderiam também contribuir para a sobrevivência do VSR no ambiente. No estudo relacionado com essa epidemia, o tamanho da residência influenciou o número de casos registrados, pois quanto menor era a casa, maior foi a incidência de bronquiolite (19).

A bronquiolite parece ser mais comum em indivíduos do sexo masculino (5, 19, 20); e ainda que se tenha estabelecido uma distribuição igual para ambos os sexos, os casos graves ocorrem mais freqüentemente em meninos (3). As crianças que freqüentam creches podem estar em maior risco de infectar-se, já que estão em contato próximo com outras em um ambiente confinado (20, 21). Alguns estudos de outros fatores históricos e demográficos têm encontrado resultados contraditórios (22). Outros informam também o confinamento ou a presença de irmãos maiores, o hábito de fumar por parte de alguém na casa, uma história familiar de alergias ou asma (23) e a falta de amamentação (24) como fatores que aumentam as probabilidades de adquirir bronquiolite.

As condições ambientais, que freqüentemente são mencionadas, são difíceis de comprovar como causa de infecções respiratórias. Um estudo em crianças da tribo Navajo encontrou um grande número de pacientes com bronquiolite aguda entre os residentes de casas que usavam estufas de lenha. Por outro lado, um estudo com crianças que tinham tido bronquiolite previamente, dirigido a detectar sibilâncias secundárias não mostrou influência alguma de elementos como o hábito de fumar dos pais ou o estado socioeconômico como fatores de risco para esses episódios (26). Estes dados parecem contradizer outro estudo que trata de caracterizar fatores de risco para as sibilâncias mediante a análise multivariada. Estes autores concluem que os episódios prévios de bronquiolite nos primeiros anos de vida e o fato de terem sido fumantes passivos, foram fatores importantes no desenvolvimento de sibilância em crianças entre 8 e 13 anos de idade (27). A literatura descreve com freqüência outros fatores de risco de bronquiolite: nascimento prematuro, displasia broncopulmonar e enfermidades cardiovasculares (5, 11, 21, 28-31).

Informou-se que 95.000 crianças são hospitalizadas por ano nos Estados Unidos devido à infecção por VSR, com mais de 4.500 casos fatais (21). Alguns informes descrevem grande variação entre os valores da taxa de letalidade por bronquiolite, que vão de 1,25% a 25% (32).

#### IV. PATOGÊNESE

O tipo de lesão e as manifestações clínicas induzidas pelas doenças virais nas vias respiratórias são provavelmente uma combinação da afinidade do vírus por células específicas em segmentos específicos das vias respiratórias (tropismo), o efeito destruidor a nível celular (virulência), o calibre das vias aéreas do hospede e a resposta imunitária que se pode gerar. Ainda que o VSR seja *in vitro* um dos menos destrutivos entre os vírus respiratórios, sua grande afinidade pelo epitélio bronquiolar explica sua tendência a produzir um distúrbio respiratório importante.

A inoculação do VSR ocorre presumivelmente através da superfície da mucosa nasal. Depois de um período de incubação assintomático de 4 a 5 dias, a criança infectada desenvolve sintomas característicos da infecção respiratória superior. A infecção resolve-se habitualmente a partir deste

ponto. A disseminação para as vias respiratórias baixas é causada por mecanismos ainda escassamente compreendidos, supostamente mediante a aspiração de secreções infectadas que produzem pneumonia ou bronquiolite (33).

Desde o ponto de vista anatômico, o mecanismo responsável pela lesão das vias áreas é o efeito citopático viral direto depois da interação celular entre o vírus e o hospede e o efeito indireto mediado por mecanismo imunológicos.

A resposta imunológica primária consiste de infiltração tecidual produzida pela migração de leucócitos polimorfonucleares e macrófagos depois da liberação de mediadores clínicos procedentes das células epiteliais lesadas. Estas células liberam mais mediadores, que alteram a permeabilidade endotelial, os enlaces epiteliais e o transporte de íons, estendendo desde aí a inflamação com migração celular adicional e promovendo edema (34). O conteúdo luminal aumentado contém secreções e detritos que são parcialmente responsáveis por parte da obstrução das vias aéreas, produzindo limitações no fluxo de ar, assim como atelectasias e desequilíbrio ventilação-perfusão conseqüente.

A contração do músculo liso é outro mecanismo potencial de obstrução das vias aéreas. Além disso, as anormalidades dos sistemas adrenérgicos e colinérgicos durante as viroses respiratórias descritas anteriormente, e o sistema não adrenérgico/não colinérgico (NANC), também pode induzir broncoconstrição posterior ao dano epitelial (35). Os mediadores químicos deste sistema são os neuropeptídeos. Alguns deles, como a substância P, taquininas e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP<sup>1</sup>) podem induzir a obstrução, porém seu papel na bronquiolite necessita mais investigação (36).

Os achados do trato respiratório inferior em autópsias mostram a coexistência de imunoglobulina G e de alguns antígenos do VSR nos casos de bronquiolite, em contraste com a ausência de imunoglobulinas e a abundância de antígenos virais nas crianças que morrem por causa da pneumonia produzida pelo VSR (35). Estes autores sugerem que a doença pode ser induzida pela reação alérgica de Gell e Coombs do tipo III.

Em crianças com sibilância posterior à infecção por VSR, os anticorpos específicos IgE e os elevados níveis de histamina foram maiores nas secreções nasofaríngeas do que nas crianças com outras síndromes clínicas (37); também foram encontrados anticorpos específicos do tipo IgE e IgG a nível sérico (38).

A diminuição dos linfócitos T-supressores com a relação T-estimulante/T-supressor aumentada, poderia desempenhar um papel importante na patogênese da bronquiolite aguda, permitindo uma hiperprodução de IgE e a ativação de mastócitos ao nível alveolar (39).

A literatura descreveu amplamente a resposta celular específica ao VSR (40-43) e parece ser mais intensa nas crianças antes dos 6 meses de idade (41), bem como nos casos mais graves (40). A possível relevância da hipersensibilidade tardia é altamente sugestiva, devido ao extenso infiltrado celular de tipo mononuclear. Além disso, especulou-se que a sensibilização intra-uterina

1 Por sua sigla em inglês: *calcitonin gene related peptide*.

devido à transmissão de um fator transplacentário, é a responsável por esta resposta exagerada nas crianças pequenas (44).

Alguns autores afirmam que os complexos antígeno-anticorpo participariam na patogênese da bronquiolite. Os anticorpos neutralizantes maternos contra o VSR, adquiridos passivamente pelo feto, poderiam ser responsáveis pela alta incidência da doença nos primeiros meses de vida. Os imuno-complexos poderiam estar também envolvidos na doença mais grave entre as crianças que recebem vacina de vírus inativados (45). Outros achados contradizem esta hipótese, pois não informam a correlação entre os anticorpos passivos ou ativos e a gravidade da doença (46-49). Tem sido sugerida uma diferença qualitativa entre a transferência passiva de anticorpos e os induzidos por vacina (47). Mais ainda, em um estudo prospectivo e aleatório sobre fatores de risco na bronquiolite admite-se que os anticorpos passivos poderiam ter um efeito protetor (50).

Outro estudo não encontrou níveis baixos de complemento no soro de pacientes com bronquiolite aguda (51). No entanto, este não descartaria a reação de Gell e Coombs na patogênese da doença.

Os mecanismos patogênicos na bronquiolite permanecem ainda indefinidos. A capacidade de recuperação depois da infecção com VSR relaciona-se com os níveis secretórios das imunoglobulinas IgA, IgG e IgM e de anticorpos dependentes da citotoxicidade mediada por células (ADCC<sup>2</sup>) (52-54). Estes mecanismos poderiam ser os responsáveis pelos sintomas leves observados nas reinfecções. A variação dos achados clínicos em crianças pequenas poderia ocorrer como consequência da falta de desenvolvimento das defesas individuais do hospede (55).

## V. DIAGNÓSTICO

### a) Clínico e radiológico

As manifestações clínicas são características e levam ao diagnóstico na maioria dos casos. Os sintomas de catarro comum como rinorréia, tosse e febrícula nos estágios iniciais da doença, seguidos da dificuldade respiratória com sinais de obstrução bronquial e sibilos, têm sido extensamente analisados na literatura, que considera alguns deles como critérios diagnósticos (5, 14, 56-58).

Os achados clínicos podem incluir febre, às vezes alta, que aparece 2 ou 3 dias depois do início dos sintomas similares ao da *flu*. A tosse pode simular a da coqueluche e nos pacientes gravemente doentes, sobrevêm dispnéia progressiva e cianose, evoluindo para a falência respiratória (32).

A presença de cianose indica hipoxia grave, que pode provocar períodos de apnéia. Não foi encontrada relação entre os achados clínicos e o grau de hipoxemia. A hipoxemia em crianças hospitalizadas com sintomas severos quase sempre tem um curso prolongado; conseqüentemente, a tensão de oxigênio pode retornar a limites normais, entre 3 e 7 semanas depois do início das manifestações clínicas (59).

2 ADCC, do inglês *antibody dependent cell mediated cytotoxicity*.

Para identificar indicadores relacionados com a história clínica, o exame físico e os achados de laboratório que poderiam ajudar a prever a severidade da doença, seguiu-se prospectivamente a 213 lactentes com bronquiolite. Foram identificados 6 achados clínicos de laboratório como os mais fortemente associados à subsequente severidade da doença:

- aparência da criança como “muito doente” ou “tóxica”;
- oximetria menor que 95% estando em repouso;
- idade gestacional menor que 34 semanas;
- frequência respiratória maior que 70 por minuto;
- radiografia de tórax com atelectasias; e
- idade menor que 3 meses (60).

Os achados cardiovasculares foram determinados principalmente como resultado do grau de hipoxemia apresentado, ainda que a relação descrita entre a infecção por VSR e a taquicardia supraventricular em lactentes sugira ação direta do vírus (61). Pode ocorrer desequilíbrio hidroeletrólítico, às vezes grave. A retenção de líquidos pode ser explicada pela secreção aumentada do hormônio antidiurético (ADH), seguida de hiper-reninemia com subsequente hiperaldosteronismo secundário. Esta elevação da secreção de ADH provavelmente não é inapropriada, e ocorre como resultado de receptores no tórax que respondem à hipovolemia (62).

A idade do paciente (lactente ou até dois anos de idade) e o fato de que se trata de seu primeiro episódio de sibilância, devem ser considerados. A bronquiolite recorrente apresenta-se raramente, porém representa um dilema diagnóstico.

A radiografia de tórax, ainda que não seja específica, pode constituir-se em um diagnóstico complementar. As manifestações radiológicas avaliadas são hiperinsuflação torácica difusa com volume pulmonar aumentado, hipertransparência, retificação dos diafragmas e broncograma aéreo com um infiltrado de padrão intersticial. Frequentemente, podem ser observadas áreas atelectásicas provenientes de tampões mucosos, assim como infiltrados de baixa densidade e um espessamento pleural que pode ser evidente (3, 32, 59).

Os raios-X de tórax podem ser de grande valor nos pacientes hospitalizados, revelando complicações como infecções bacterianas, atelectasias e, raramente, pneumotórax. Não há sinais clínicos que discriminem claramente entre um paciente que tenha pneumonia e outro que não (6). As crianças podem ser classificadas como afetadas por uma forma grave da doença, mesmo com uma radiografia de tórax normal, principalmente se apresentam dificuldade respiratória severa, cianose ou manifestações gastrointestinais, tais como recusar líquidos com vômitos ou distensão abdominal (63). Não tem sido demonstrada correlação alguma entre os achados radiográficos e as manifestações clínicas (64). Tem sido sugerido que os raios-X de tórax devem ser realizados quando é necessário tratamento médico intensivo, quando ocorre uma piora súbita da condição respiratória ou quando existam doenças cardíacas ou pulmonares prévias.

Frequentemente, é difícil discriminar entre os achados radiográficos de uma bronquiolite e uma pneumonia viral. A partir deste ponto, o diagnóstico clínico radiológico permite esta diferenciação,

baseando-se em um crescente esforço respiratório da bronquiolite. Alguns autores franceses descreveram estes dois processos como broncopneumopatias produtoras de dispnéia e não produtoras de dispnéia (32).

É claro que, em algumas situações, o exame radiográfico pode mostrar sinais de bronquiolite vinculada a consolidações mais densas que sugerem pneumonia bacteriana, o que conduz a ambos os diagnósticos (59). Por outro lado, tem-se enfatizado também a dificuldade radiográfica bem conhecida para fazer diferenciar entre as infecções bacterianas e as virais (65). Em alguns dados, as consolidações alveolares (“pneumonia lobar”) foram encontradas em ambos os tipos de infecções.

### **b) Diagnóstico de laboratório**

Os estudos de vigilância epidemiológica empregam métodos clássicos para isolar o VSR em culturas de tecidos, tratando de prover a etiologia viral específica das epidemias, tanto ao nível da comunidade quanto nas de tipo nosocomial (66). Esta identificação é conseguida mediante a coleta de espécimens provenientes do aspirado nasofaríngeo que pode ser feita em lugares que contam com esta tecnologia. Este procedimento é menos acessível em países em desenvolvimento, e tem a desvantagem de requerer um tempo relativamente longo para obter os resultados (67). Em casos individuais, o aspirado nasofaríngeo pode ser obtido por meio da técnica de imunofluorescência, método altamente sensível para a detecção do VSR (63, 64, 67, 68).

A prova sorológica de fixação de complemento permite a detecção de anticorpos específicos (59, 69). É preciso lembrar, como se explicou anteriormente, que os lactentes não possuem respostas sorológicas normais, o que restringe sua utilidade (67, 70). Mais ainda, são necessárias duas amostras, sendo que a segunda é colhida duas semanas depois do início dos sintomas, quando deveria ser observado um aumento de até quatro vezes do título de anticorpos (5).

## **VI. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Levando em conta que os sibilos são de importância fundamental na bronquiolite, e que outras condições em lactentes também apresentam este sinal, o diagnóstico diferencial deveria incluir muitas outras doenças agudas dentro do grupo das rotuladas como pertencentes à “síndrome sibilante”.

Os critérios clínicos de bronquiolite compreendem todas as fases da infecção; depois das manifestações do trato respiratório superior, os sintomas sugestivos são dispnéia, hiperinsuflação pulmonar, roncocal, e sibilância, ainda que possam ser encontrados achados menos intensos.

O principal diagnóstico diferencial é a asma. Esta afecção crônica em crianças pequenas pode ser confundida com bronquiolite, considerando que os vírus são os maiores fatores precipitantes dos ataques de asma nesta idade. Assim sendo, as crianças com predisposição genética para a asma e com uma história familiar atópica positiva, podem ser infectadas por VSR e desenvolver bronquiolite. Deve-se lembrar que a asma é, caracteristicamente, recorrente, e responde

frequentemente aos broncodilatadores, mas o mesmo não ocorre com a bronquiolite. A predisposição de uma criança a ter sibilos recorrentes durante os episódios virais, pode ter uma base genética, seja ou não hereditária (71).

Deve-se enfatizar a relevância do papel da hiper-reatividade. Este termo é usado quando existe uma resposta anormal com estreitamento das vias aéreas induzida por estímulos não específicos. Alguns autores discutem se a resposta bronquial determina os episódios de sibilos, ou se é uma seqüela (72).

Devem ser levadas em conta outras condições acompanhadas por sibilância, tais como síndromes de aspiração, que incluem o refluxo gastroesofágico, as malformações pulmonares (cistos, fístulas traqueoesofágicas), o anel vascular, a fibrose cística, a aspiração de corpo estranho, a insuficiência cardíaca congestiva e outras condições menos comuns. A taquipnéia, a tosse e as retrações intercostais da pneumonite por *Pneumocystis carinii*, a qual se dá quase exclusivamente em distúrbios que cursam com imunodeficiência, podem eventualmente simular uma bronquiolite. Caso se suspeite destas condições, habitualmente a história clínica e eventualmente a radiografia de tórax com material de contraste no esôfago são suficientes para estabelecer a causa.

## VII. TRATAMENTO

A maioria dos casos pode ser tratada sem internação com medidas de sustentação, tais como repouso, hidratação oral, aleitamento materno, vestimentas adequadas, banhos mornos e antipiréticos em caso de febre.

O uso de ventilação mecânica é necessário somente em uma pequena porcentagem de crianças. Uma revisão em pacientes brasileiros hospitalizados mostrou que a ventilação mecânica foi indicada em 7,5% dos casos (10). Considerando que as crianças moderada ou gravemente doentes que chegam aos estabelecimentos de saúde apresentando sibilos, frequentemente são tratadas com broncodilatadores nebulizados como o fenoterol, albuterol ou a epinefrina, no caso da ventilação mecânica não estar disponível, tal como é recomendado na versão de 1992 do Manual Padronizado de Infecções Respiratórias Agudas no Brasil (73).

Os pacientes que têm o risco de desenvolver formas graves da doença são os desnutridos, desidratados, prematuros, anêmicos e aqueles com transtornos cardíacos ou episódios prévios de sibilância (5). Nos casos sérios que requerem hospitalização, deve ser dada prioridade ao tratamento com oxigênio umidificado, por meio de qualquer aparato disponível, como as cânulas nasais, máscaras ou tendas de oxigênio (Oxy-Hood®). A reversão da hipoxemia corrige frequentemente o desequilíbrio da relação ventilação/perfusão que ocorre na doença. Muitas vezes, não se necessita mais de 35 a 45% de concentração de oxigênio para que o paciente melhore (3).

Em países em desenvolvimento, frequentemente, não é factível a realização da gasometria arterial, mas quando está disponível, não deve ser realizada em excesso, para reduzir o sofrimento que produz nos pacientes. A evolução ótima da administração de oxigênio deve ser efetuada

também por meio da evolução clínica seriada, registrando sinais vitais, observando o estado de consciência, os parâmetros respiratórios, a perfusão e a presença de cianose (5).

A administração nasal de oxigênio pode ser feita com níveis baixos de um a três litros por minuto. A chamada Oxy-Hood®, ainda que seja mais adequada, requer maior fluxo de oxigênio, de até 8 litros por minuto, além de um compressor que misture o ar. A umidificação contínua do ar por meio de vaporizadores não provou sua eficácia, e portanto não é indispensável no tratamento destes pacientes. A ingestão de líquidos deve ser vigiada cuidadosamente, por causa do risco de edema pulmonar e hiper-hidratação. Habitualmente, prescreve-se entre 70 e 80% dos requerimentos basais diários recomendados (3).

O uso de medicamentos como a teofilina, os simpatomiméticos, anticolinérgicos ou corticosteróides é ainda controverso e muitos autores não o recomendam, já que a maioria dos estudos não tem demonstrado que cause alteração alguma na história natural da doença.

Depois da fase aguda em crianças com sibilos persistentes, a beclometazona inalada por via oral pode ser valiosa, reduzindo a frequência dos sintomas (74), mas não é uma prática padrão aceita. Ainda que a fisioterapia respiratória seja em geral efetiva para o aclaramento das secreções bronquiais, não há estudos que provem sua efetividade na bronquiolite (75).

Atualmente, está sendo testado o uso terapêutico da imunoglobulina G humana (IgG) em lactentes com bronquiolite ou pneumonia causadas por VSR, em uma tentativa de acelerar a recuperação, diminuir os sintomas e reduzir a excreção do vírus (76).

#### **a) Broncodilatadores**

A administração de terapia broncodilatadora na bronquiolite é ainda controversa. A presença de sibilância conduz freqüentemente à interpretação errônea de diagnosticar como bronquiolite o ataque inicial de uma asma brônquica. Nestas circunstâncias, o uso de broncodilatadores pode ser benéfico.

Dois estudos clínicos recentes, aleatórios e a duplo-cego, mostraram resultados opostos como o uso de albuterol nebulizado. Em um deles, um estudo realizado em 40 crianças, entre 6 semanas e 24 meses de idade, descreveu-se melhoria clínica analisando o uso de músculos acessórios da respiração e as saturações de oxigênio. Empregou-se doses de 0,15 mg/kg por três vezes, administradas em intervalos de uma hora (77).

Em outro estudo, com 21 crianças, demonstrou-se uma diminuição da saturação de oxigênio, tanto no grupo tratado com albuterol, quanto no que se usou placebo, com uma maior duração e gravidade da dessaturação nos pacientes que receberam albuterol (68). Com esses achados, os investigadores concluíram que as drogas simpatomiméticas nebulizadas não devem ser indicadas no tratamento da bronquiolite, mesmo que não tenham ocorrido reações secundárias adversas significativas ao uso das mesmas.

O brometo de ipratrópio, um derivado quaternário da N-isopropil-atropina, encontra-se disponível para uso desde princípios de 1980. Parece ser mais bronco-seletivo e menos produtor de efeitos colaterais sistêmicos anticolinérgicos que a atropina. O brometo de ipratrópio tem

gerado uma onda de interesse em seu uso para a bronquiolite. Os primeiros estudos no Reino Unido, porém, foram de certa forma decepcionantes. Em um deles, a comparação entre albuterol, brometo de ipratrópio e um placebo em crianças com bronquiolite, mostrou uma menor função da respiração com o albuterol (78). No entanto, um ensaio clínico a duplo-cego com albuterol, não causou efeitos clínicos, e os autores não aconselham seu uso em bronquiolite (79). As investigações mais recentes ainda contém opiniões controversas sobre as ações relevantes dos broncodilatadores na bronquiolite.

Em outro estudo a duplo-cego, comparou-se o albuterol e o brometo de ipratrópio em pacientes hospitalizados, de entre 2 meses e 2 anos de idade, que não responderam bem ao albuterol em sala de emergência (80). Embora tenha havido melhora na saturação de oxigênio nas crianças que receberam ambas as drogas, comparando cada uma delas por si mesma, observou-se que não houve significância estatística nem tampouco diferença em relação aos parâmetros clínicos com o grupo controle. Também se observou que os maiores resultados positivos do estudo prévio podem ser devidos a uma menor gravidade dos sintomas apresentados por tal grupo.

A administração precoce de broncodilatadores foi também a recomendação de outro estudo que mostrou melhoria clínica e das medições com o oxímetro de pulso (81). Especula-se que haja fatores individuais que determinam a resposta aos broncodilatadores nos lactentes infectados por VSR (82).

A análise das provas de função pulmonar em lactentes menores de 3 meses na fase de convalescença da bronquiolite não encontrou maior influência sobre o volume máximo de oxigenação depois da administração de albuterol. A disparidade dos achados entre os estudos clínicos e os fisiopatológicos, pode ser devida ao fato de que nos últimos, o uso de hidrato de cloral para sedação, antes de realizar as provas de função pulmonar pode ter influenciado nos resultados finais. Essa droga interfere com a ação farmacológica do albuterol; mais ainda, a melhoria clínica poderia ser observada no transcurso de certo período, mas não depois de uma só dose (83).

Admite-se que um pequeno número de lactentes e crianças pequenas tem se beneficiado do uso de broncodilatadores nas “infecções respiratórias do trato inferior associadas a sibilos”, sem apresentar reações adversas significativas; embora não tenha sido factível detectá-las por critérios clínicos. Também tem-se enfatizado que as crianças criticamente doentes deveriam receber somente broncodilatadores com administração de oxigênio (13).

Em outros estudos, a adrenalina racêmica nebulizada foi superior em seus efeitos ao placebo (84) e o salbutamol (85) para o tratamento de crianças com bronquiolite.

## **b) Ribavirina**

Os primeiros testes com este medicamento antiviral aconteceram em 1981 e o mesmo está disponível para uso nos Estados Unidos desde 1986. Até agora, foram publicados muito poucos estudos controlados em inglês. O uso de ribavirina é também controverso, principalmente considerando seu alto custo, que se avalia em função da relação custo-benefício (11, 21, 86), assim como no que se refere à sua rota de administração em aerossol e sua potencial toxicidade para as pessoas expostas.

A ribavirina é um nucleotídeo cuja principal ação se dá a nível do RNA, inibindo a síntese protéica viral (66). Houve melhoria na oxigenação do sangue arterial e nos achados clínicos com o uso de ribavirina em crianças previamente saudáveis e com doença respiratória grave subjacente (87).

Para fins práticos, o medicamento deve ser administrado em câmara ou tenda de oxigênio com um nebulizador apropriado que gere micropartículas de 2 $\mu$  no transcurso de um período de 18 a 24 horas por dia, durante 5 dias (86). Tem havido certa tendência a evitar seu uso em crianças com bronquiolite grave que necessitem ventilação mecânica, devido à deposição do medicamento no circuito do ventilador, o que requer a adoção de medidas técnicas especiais.

Apesar disso, tem-se obtido bons resultados usando ribavirina em pacientes ventilados mecanicamente, nos quais se acelerou a alta hospitalar ao iniciar o uso do medicamento no transcurso das primeiras 28 horas de hospitalização, em pacientes cujos achados clínicos se iniciaram 4 ou 5 dias antes (88). Em outro estudo, pelo contrário, o período de hospitalização não se reduziu em pacientes que receberam ribavirina precocemente, comparados com o grupo controle (86).

Dado o bom prognóstico em lactentes com doença leve a moderada, a maioria dos autores aconselha usar a ribavirina em situações especiais, como por exemplo em pacientes que não estão gravemente doentes e se encontram no início de suas manifestações, mas que tenham fatores de risco potenciais ou transtornos subjacentes como: prematuridade; são menores de 6 semanas de idade; têm anormalidades cardíacas ou pulmonares (p. ex. Displasia broncopulmonar, doença cardíaca com hipertensão pulmonar); apresentam imunodeficiências; são receptores recentes de transplantes; estão sob quimioterapia para malignidades; em todo paciente mecanicamente ventilado e também naquelas crianças gravemente doentes, com pO<sub>2</sub> menor que 65mm de Hg ou com retenção de CO<sub>2</sub> (11, 21, 66, 87, 89).

### VIII. SEQÜELAS

O seguimento dos pacientes com bronquiolite tem mostrado freqüentemente a persistência de sintomas durante as semanas imediatas à doença. Em um estudo em crianças brasileiras, 77% apresentou pelo menos um episódio de sibilância depois da doença, e em 22% foi necessária outra admissão ao hospital no transcurso de 60 dias depois da alta original. Vários autores têm destacado o vínculo entre bronquiolite e asma. Outros têm refutado esta associação, inclusive em crianças atópicas ou com história familiar positiva para asma (90, 91). Existem indícios de que as anormalidades pulmonares podem persistir anos depois da aparente recuperação clínica, inclusive em crianças que tenham permanecido assintomáticas (3).

Os resultados conflitantes proporcionados pelos estudos de seguimento podem ser devidos à variabilidade dos critérios selecionados para os casos que servem de indicadores, à ausência de grupos de controle para comparação, à inclusão de crianças com múltiplas variáveis envolvidas, tais como fatores ambientais, predisposição à atopia, e infecções respiratórias prévias, e a outros aspectos que podem converter o tema em uma questão de controvérsia (72, 92).

Tem sido descrita uma explicação interessante para a ocorrência de sintomas respiratórios depois da bronquiolite (93). Mediu-se, em um estudo prospectivo, a condutibilidade das vias aéreas antes e depois dos episódios infecciosos. Concluiu-se que os infantes com valores menores de condutibilidade teriam um risco maior de desenvolver sibilos subseqüentes, sugerindo que esta anormalidade na função não é uma seqüela da bronquiolite, mas sim um fator predisponente que piora os sintomas.

Esta entidade, conhecida como bronquiolite obliterante, consiste em uma seqüela anatomopatológica de repetidas lesões das vias aéreas de pequeno calibre, tais como a inalação de gases e lipídeos (pneumonia lipoideana) ou inclusive doenças autoimunes. Raramente ocorre na infância e não deveria ser considerada como uma complicação da infecção por VSR (3). Pode seguir a infecções por adenovírus, influenza ou sarampo. A lesão histológica consiste em um aglomerado celular que inclui fibroblastos, leucócitos, e fibrina, os quais obstruem parcial ou completamente a luz das vias aéreas, levando à produção de atelectasias e outras complicações como bronquiectasias, e síndrome do pulmão hipertransparente unilateral, descrito por McLeod e Swyer James (94).

## **IX. PREVENÇÃO**

O VSR está presente em grandes quantidades nas secreções do trato respiratório de pessoas sintomáticas infectadas com o vírus e pode transmitir-se diretamente por meio de gotas grandes das secreções dessas pessoas, durante o contato próximo com elas, ou também indiretamente, pelas mãos contaminadas com o VSR ou por fomitos contaminados com o vírus. Tem-se informado de bronquiolite ou pneumonia que ameaça a vida das crianças com comprometimento cardíaco, pulmonar ou de seu sistema imune. Deve-se tomar medidas para controlar a transmissão nosocomial, sobretudo para esses indivíduos de alto risco. As precauções vinculadas com um decréscimo da incidência das infecções nosocomiais pelo VSR são a lavagem estrita das mãos e o uso de luvas e aventais (3, 96).

A gamaglobulina hiperimune IV, ainda não aprovada pelo Comitê Norte-Americano Assessor de Produtos Derivados do Sangue da FDA<sup>3</sup>, foi analisada pelo Grupo de Estudo da Imunoglobulina do VSR (97). Os resultados do estudo multicêntrico do tipo de ensaio clínico parecem demonstrar a eficácia da imunoglobulina administrada intravenosamente, para prevenir a infecção do trato respiratório inferior (ITRI) em crianças de alto risco, ao produzir altos títulos de anticorpos contra o VSR. O grupo a que se administrou a dose mais alta teve menos casos de ITRI, foi hospitalizado por menos dias, permaneceu menos tempo na unidade de cuidado intensivo e se administrou menor quantidade de ribavirina.

A vacina em formalina inativada empregada em 1960 não demonstrou eficácia no desenvolvimento das doenças mais graves, depois da exposição ao vírus selvagem; na realidade, seu uso foi desaprovado (98).

---

3 FDA = Food and Drug Administration.

Atualmente, têm surgido novas expectativas na prevenção da bronquiolite com estudos experimentais que avaliam a imunidade ao VSR mediante a participação de glicoproteínas F e G da capa viral. Estas glicoproteínas são capazes de induzir anticorpos neutralizantes, principalmente a F, que parece ser o antígeno viral mais importante em termos de indução da imunidade celular e humoral (98). Pode ser que se alcance a eficácia desejada na imunização contra o VSR com o desenvolvimento de vacinas em subunidades que contenham as mencionadas glicoproteínas F e G. A administração da vacina de proteína purificada F em adultos e crianças maiores de 2 anos tem resultado em imunogenicidade (76). Outros têm explorado a possibilidade da imunização com vacinas recombinantes víricas que tenham DNA complementar para as regiões codificadas das glicoproteínas F e G do VSR, inseridas na região da timidino-quinase (98).

### Reconhecimentos

O autor agradece a assistência do Dr. Cláudio D'Elia, que traduziu este artigo para o inglês e proporcionou uma valiosa ajuda na elaboração do manuscrito original. Também à Michelle Kelly, Psy.D. e à Dra. Sílvia Reis, que revisaram a tradução.

### X. REFERÊNCIAS

1. Morris JA, Blount RE Jr., Savage RE. *Recovery of a cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza*. Pro. Soc. Exp. Biol. Med. 1956; 92:514.
2. Chanock R, Roizman B, Myers R. *Recovery of infant with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization*. Am. J. Hyg. 1957; 66:281.
3. Wohl, MEB. *Bronchiolitis*. Em: Kendig's Disorders of the respiratory tract in children. Chernick, V. Ed. 5a., Philadelphia, Saunders, 1990.
4. McConnochie KM. *Bronchiolitis. What's in the name?* Am. J. Dis. Child. 1983; 137:11.
5. Fischer GB, Mendonça PCJ. *Bronquiolite viral aguda*. Em: Ferreira, O. Pneumologia, Cadernos de Terapêutica, 2a. ed. Rio de Janeiro, Cultura Médica, 1991.
6. Chorian T, Simões EAF, Steinhoff MC, Chitra K, John M, Raghupathy P, John J. *Bronchiolitis in tropical South India*. AJDC 1990; 144:1026-1030.
7. Korppi M, Koskela M, Janolen E, Leinonen M. *Serologically indicated pneumococcal respiratory infection in children*. Scand. J. Infect. Dis. 1992; 24:437-443.
8. Singh M, Shinghi S. *Bronchiolitis-like presentation of Branhamella catarrhalis bronchopulmonary infection*. Indian Pediatr. 1989; 26:1044-1046.
9. McIntosh K. *Pathogenesis of severe acute respiratory infections in developing world: respiratory syncytial virus and parainfluenza viruses*. Rev. Inf. Dis. 1991; 13 (supl. 6):492-500.

10. Fischer GB. *Bronchiolite*. Tese de doutorado em Pediatria. Porto Alegre, Brasil (dados não publicados).
11. Shaw KN, Bell LM. *RSV brochiolitis: the disease, distress and decisions*. Um relatório em doenças infecciosas pediátricas No. 2, 1992.
12. Degré M. *Interaction between viral and bacterial infections in the respiratory tract*. Scand. J. Infect. Dis. No. 2, 1992.
13. Welliver RC. *The therapeutic significance of the presence of wheezing in acute lower respiratory infection. Acute lower respiratory infection & child survival in developing countries*. Workshop. Gadomski, A (Ed.). Washington, 1989.
14. Chattopadhy D, Chatterjee R, Anand VK, Kumari S, Patwari AK. *Lower respiratory tract infection in hospitalized children due to respiratory syncytial (RS) virus during a suspected epidemic period of RS virus in Delhi*. J. Trop. Pediatr. 1992; 38:68-73.
15. Dawson KP, Mogridge N. *Acute bronchiolitis: a three-year study*. N.Z. Med. J. 1989; 11:102:528-529.
16. Sant'Anna CC, Cunha AJL, Dalcolmo M. *Infecções respiratórias agudas na criança*. Rio de Janeiro, Cultura Médica, 1989.
17. Nascimento JP, Siqueira MM, Sutmoller F, Krawczuk MM, Farias V, Ferreira V, Rodrigues JJ. *Longitudinal study of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro: occurrence of respiratory viruses during four consecutive years*. Rev. Inst. Med. Trp. São Paulo 1991; 33:287-296.
18. Nwankwo MU, Dym AM, Schuult KE, Offor E, Omene JA. *Seasonal variation in respiratory syncytial virus infections in children in Benin City, Nigeria*. Trop. Geogr. Med. 1988; 40:309-313.
19. Wang GD. *An outbreak of epidemic bronchiolitis*. Chua Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih 1990; 11:198-201.
20. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD. *Risk factor for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illness in the first year of life*. Am. J. Epidemiol. 1991; 133:1135-1151.
21. Hall B, McBride JT. *Respiratory syncytial virus: from chimps with colds to conundrums and cures*. N. Engl. J. Med. 1991; 325:57-58.
22. Carlsen K, Larsen S, Bjereve O, Leegard J. *Predisposing factors and characterization of infants at risk*. Pediatr. Pulmonol. 1987; 3:153-160.
23. McConnochie KM, Roghmann KJ. *Parental smoking, presence of older siblings and family history of asthma increase risk of bronchiolitis*. AJDC, 1986; 140:806-818.
24. Pullan CR, Toms GL, Martin AJ, Garden PS, Webb JKG, Appleton DK. *Breast-feeding and respiratory syncytial virus infections*. Br. Med. J. 1980; 2281:1034-1036.
25. Morris K, Morgenlander M, Coulehan JL, Gahagen S, Arena VC, Morganlander M. *Wood-burning stoves and lower respiratory tract infections in American Indian children*. Am. J. Dis. Child. 1990; 144:105-108.
26. Benigno V, Varia F, Cusimano RA, Ziino Colanino G, Basile A, Grytta S. *Recurrent wheezing in subjects with preceding bronchiolitis. Role of environment and genetic factors*. Pediatr. Med. Chir. 1991; 13:255-258.

27. McConnochie KM, Roghmann KJ. *Wheezing at 8 and 13 years: changing importance of bronchiolitis and passive smoking*. *Pediatr. Pulmonol.* 1989; 6:138-146.
28. Van Steensel-Moll HA, Van de Voort E, Bos AP, Rotoherbth PH, Neijens HJ. *Respiratory syncytial virus infections in children admitted to the intensive care unit*. *Pediatric* 1989; 44:583-588.
29. Carballal G, Siminovich M, Murtagh P, Cerqueiro MC, Avila M, Salomon H, Catalano M, Weissembacher M. *Etiological, clinical and pathological analysis of 31 fatal cases of acute respiratory tract infections in Argentinian children less than five years of age*. *Rev. Infect. Dis.* 1990; 12(supl 8):1974-1080.
30. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexon C, Harris PJ, Manning JA. *Respiratory syncytial virus infection in infants with congenital heart disease*. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307:397-400.
31. Tammela OKT. *First year infections after initial hospitalization in low birth weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia*. *Scand. J. Infect. Dis.* 1992; 24:515-524.
32. Couvreur J. *Bronchopneumopathies virales*. Em: Gerbeaux J, Couvreur J, Tournier G. *Pathologie respiratoire de l'enfant*. 2a. Edição. Paris, Flammarion, 1979.
33. McIntosh K. *Pathogenesis of severe acute respiratory infections in developing world: respiratory syncytial virus and para influenzae viroses*. *Rev. Infect. Dis.* 1991; 13 (supl 6):492-500.
34. Smith JJ, Lemen RJ, Tausig LM. *Mechanisms of viral induced lower airway obstruction*. *Pediatr. Infect. Dis.* 1987; 6:837-842.
35. Gardner PS, McQuillin J, Court SDM. *Speculating on pathogenesis in death from respiratory syncytial virus infection*. *Br. Med. J.* 1970; 1:327-30.
36. Casale TB. *Neuropeptides and the lung*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 88:1-14.
37. Welliver RC, Wong DT, Sun M. *The development of respiratory syncytial virus specific IgE: and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection*. *New Engl. J. Med.* 1981; 305:841-896.
38. Bui RHD, Molinaro GA, Kettering JD, Heiner DC, Imagawa DT, Geme JWS. *Virus specific IgE and IgG4 antibodies in serum of children infected with respiratory syncytial virus*. *J. Pediatr.* 1987; 101:889-896.
39. Santangelo G, Giannotti G, Amato C. *Studio quantitativo delle sottopopolazioni T nei soggetti affetti da bronchiolite*. *Bol. Ist. Sieroter Milan* 1988; 2:156-158.
40. Welliver RC, Kaul A, Ogra PL. *Cell mediated immune response to respiratory syncytial virus infection. Relationship to the development of reactive airway disease*. *J. Pediatr.* 1979; 3:370-375.
41. Scott R, Kaul A, Scott M, Chiba Y, Ogra PL. *Development of in vitro correlates of cell-mediated immunity to respiratory syncytial virus infections in humans*. *J. Infect. Dis.* 1978; 6:810-817.
42. Mito K, Chiba Y, Suga K, Nakao T. *Cellular immune response to infections with respiratory syncytial virus and influence of breast-feeding on response*. *J. Med. Virol.* 1984; 14:323-332.
43. Bertotto A, Stagni G, Sonaglia F, Caprino D, Vaccaro R. *Serum migration-inhibitory activity in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis*. *Bol. Inst. Sierotr. Milan* 1981; 2:150-154.

44. Kim HW, Leikim SL, Arrobio J, Bandt CD, Chanock RM, Parrot RH. *Cell-mediated immunity to respiratory syncytial virus induced by inactivated vaccine or by infection*. *Pediatr. Res.* 1976; 10:75-78.
45. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. *An epidemiological study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine*. *Am. J. Epidemiol.* 1969; 89:405-421.
46. Neligan GA, Steiner H, Gardner PS, McKuillin J. *Respiratory syncytial virus infections of the newborn*. *Br. Med. J.* 1970; 3:146-147.
47. Lamprecht CL, Krause HE, Mufson MA. *Role of maternal antibody in pneumonia and bronchiolitis due to respiratory syncytial virus*. *J. Inf. Is.* 1976; 3:211-17.
48. Bruhn FW, Yeager AS. *Respiratory syncytial virus in early infancy. Circulating antibody and severity of infection*. *Am. J. Dis. Child.* 1977; 131:145-148.
49. Parrot RH, Kim KW, Arrobio JO, Hodes DS, Murphy BR, Brandt CD, Camargo E, Chanock RM. *Epidemiology of respiratory syncytial virus in Washington, DC. II. Infection and disease with respect to age, immunological status, race and sex*. *Am. J. Epidemiol.* 1973; 98:289-300.
50. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. *Risk of respiratory syncytial virus infection from low income families in relationship to age, sex, ethnic group and maternal antibody level*. *J. Pediatr.* 1981; 5:708-715.
51. Santa Anna PPS, Arrobio JO, Kim HW, Brandt CD, Chanock RM, Parrot RH. *Serum complement in acute bronchiolitis*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1970; 134:499-503.
52. Henderson FW, Colier AM, Clyde Jr. WA, Denny FW. *Respiratory syncytial virus infections, reinfections and immunity: a prospective longitudinal study in young children*. *N. Engl. J. Med.* 1979; 300:530-534.
53. Kaul TN, Welliver RC, Ogra PL, Wong DT, Udwardia RA, Riddlesberger K. *The secretory antibody response to respiratory syncytial virus infection*. *Am. J. Dis. Child.* 1981; 135:1013-1016.
54. Kaul TN, Welliver RC, Ogra PL. *Development of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in the respiratory tract after natural infection with respiratory syncytial virus*. *Infect. Immun.* 1982; 37:492-498.
55. McIntosh K, Masters HB, Orr I, Chao RK, Barkin RM. *The immunologic response to infection with respiratory syncytial virus in infants*. *J. Infect. Dis.* 1978; 1:24-32.
56. Laing I, Friedel F, Yap PLL, Simpson H. *Atopy predisposing to acute bronchiolitis during a epidemic of respiratory syncytial virus*. *Br. Med. J.* 1982; 284:1070-1072.
57. McConnochie KM, Roghmann KJ. *Bronchiolitis as a possible cause of wheezing in childhood: new evidence*. *Pediatrics.* 1984; 74:1-10.
58. Carlsen KH, Larsen S, Orstavik I. *Acute bronchiolitis in infancy: the relationship to later recurrent obstructive airways disease*. *Eur. J. Resp. Dis.* 1987; 70:86-92.
59. Hall CB, Hall WJ, Speers DM. *Clinical and physiological manifestations of bronchiolitis and pneumonia*. *Am. J. Dis. Child.* 1979; 133:798-802.

60. Sahw KN, Bell LM, Sherman NH. *Outpatient assessment of infants with bronchiolitis*. AJDC, 1991; 145:151-154.
61. Menahem S. *Respiratory syncytial virus and supraventricular tachycardia in an infant*. Int. J. Cardiol. 1991; 32:249-251.
62. Gozal D, Colin AA, Jaffe M, Hochberg Z. *Water, electrolyte and endocrine homeostasis in infants with bronchiolitis*. Ped. Res. 1990; 27:204-209.
63. Perrin C, Charbonneau P, Petiot JF, Freymuth F, Buthiau E, Lehouzec. *Indice prédictif de gravité des bronchiolites à virus respiratoire syncytial du nourrisson*. Ann. Pédiatr. (Paris). 1986; 33: 401-406.
64. Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N. *The chest radiograph in acute bronchiolitis*. J. Paediatr. Child Health. 1990; 26:209-211.
65. Friss B, Eiken M, Hornsleth A, Jensen A. *Chest X-ray appearances in pneumonia and bronchiolitis. Correlation to virological diagnosis and secretory bacterial findings*. Acta Paediatr. Scand. 1990; 79:219-225.
66. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Ribavirin therapy of respiratory syncytial virus*. Pediatrics. 1987; 79:457-478.
67. Organização Pan-Americana da Saúde. *Infecciones respiratorias agudas en los niños*. Publ. Cient. No. 493. Washington D.C. 1985.
68. Ho L, Collins G, Landau LI, Le Soeuf PN. *Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis*. Arch. Dis. Child. 1991; 66:1061-1064.
69. Oggero R, Ricca V, Parisi E, Guardamagna O, Celestino D, Cambursano P, Negro F. *Il punteggio clinico per la diagnosi di bronchiolite nell'età del lattante*. Min. Ped. 1983; 35:89-92.
70. Jacobs JW, Peacock DB. *Differentiation of actively and passively acquired complement-fixing antibodies in infants with respiratory syncytial virus infection*. J. Med. Microbiol. 1970; 3:313-324.
71. Sibbald B, Hord MEC, Gregg I. *A family study of the genetic basis of asthma and wheezy bronchitis*. Arch. Dis. Child. 1980; 55:354-357.
72. Simpson H, Mok JYK. *Outcome of respiratory disease in childhood*. Em: Milner A.D., Martin R.J. Medicina Respiratória Pediátrica e Neonatal. Londres. Butterworths, 1985.
73. Brasil, Ministério da Saúde. *Manual de normas para assistência e controle das infecções respiratórias agudas na infância*. 3a. ed., Brasília, DF ( no prelo).
74. Carlsen KH, Leegaard J, Larsen S, Orstavik I. *Nebulized beclomethasone dipropionate in recurrent obstructive episodes after acute bronchiolitis*. Arch. Dis. Child. 1988; 63:1428-1433.
75. Milner AD, Murray M. *Acute bronchiolitis in infancy: treatment and prognosis*. Thorax 1989; 44:1-5.
76. Chanock RM, Parrot RH, Connors M, Collins PL, Murphy BR. *Serious respiratory tract disease caused by respiratory syncytial virus: prospects for improved therapy and effective immunization*. Pediatrics. 1992; 90:137-143.

77. Schuh S, Cann G, Reisman JJ, Kerem E, Benfur L, Petric M, Levison H. *Nebulized albuterol in acute bronchiolitis*. J. Pediatr. 1990; 117:633-637.
78. Stokes GM, Milner AD, Hodges IGC, Henry RL, Elphick MC. *Nebulized therapy in acute severe bronchiolitis*. Arch. Dis. Child. 1983; 58:279-283.
79. Henry RL, Milner AD, Stokes GM. *Ineffectiveness of ipratropium bromide in acute bronchiolitis*. Arch. Dis. Child. 1983; 925-926.
80. Wang EE, Milner AD, Allen U, Maj H. *Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomized trial*. Arch. Dis. Child. 1992; 67:289-293.
81. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. *Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis*. J. Pediatr. 1991; 119:807-811.
82. Soto ME, Sly PD, Urne E, Taussig LM, Landau LI. *Bronchodilator response during acute viral bronchiolitis in infancy*. Pediatr. Pulmonol. 1985; 2:85-90.
83. Sly PD, Lanteri CJ, Raven JM. *Do wheezy infants recovering from bronchiolitis respond to inhaled salbutamol?* Pediatr. Pulmonol. 1991; 10:36-39.
84. Kristjansson S, Carlsen L, Wennergen G, Stannegrad IC, Carlsen KH. *Nebulized racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers*. Arch. Dis. Child. 1993; 69:650-654.
85. Sánchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. *Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis*. J. Pediatr. 1993; 122:145-151.
86. Groothuis JR, Woodin KA, Katz R, Robertson AD, McBride JT, Hal CB, Mc Williams BC, Lauer BA. *Early ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in high-risk children*. J. Pediatr. 1990; 117:792-798.
87. Turnes RB. *Ribavirin for respiratory syncytial virus infections*. Res. Pediatr. Infect. Dis. 1994; 4:36.
88. Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang ATS, Ariagno RL, Prober CG. *A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection*. New Engl. J. Med. 1991; 325:24-29.
89. Taber LH, Knight V, Gilbert BE, McClung HW, Wilson SZ, Norton J, Turson JM, Gordon WH, Atmar RL, Schlaudt WR. *Ribavirin Aerosol treatment of bronchiolitis associated with respiratory syncytial virus infection in infants*. Pediatrics. 1983; 72:613-618.
90. Mok JYK, Simpson H. *Symptoms atopy and bronchial reactivity after lower respiratory infection in infancy*. Arch. Dis. Child. 1984; 59:299-305.
91. Pullan CR, Hey EN. *Wheezing, asthma and pulmonary dysfunction 19 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy*. Br. Med. J. 1982; 284:1665-1669.
92. Caswell SJ, Thompson AH, Ashmore SP, Beardsmore CS, Simpson H. *Latent sensitization to respiratory syncytial virus during acute bronchiolitis and lung function after recovery*. Arch. Dis. Child. 1990; 65:946-952.

- 
93. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. *Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants.* New Engl. J. Med. 1988; 319:1112-1117.
  94. Hardy KA, Schildlow DV, Zaeri N. *Obliterative bronchiolitis in children.* Chest 1988; 93:460-466.
  95. Labbe A, Dechelotte P, Creveaux I, Poitrineau p, Gaulme J. *Bronchiolite foliculaire; une observation pédiatrique.* Rev. Mal. Resp. 1992; 9:324-326.
  96. Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, Breiman RF, Butler JC, Neil MN. *Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia.* Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1994; 15:588-627.
  97. Groothuis JR, Simoes EAE, Levin MJ et al. *Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high risk infants and young children.* New Engl. J. Med. 1993; 329:1524-1530.
  98. Steinhoff MC. *Viral vaccines for the prevention of childhood pneumonia in developing nations: priorities and prospects.* Rev. Infect. Dis. 1991; 13(supl):562-570.

