

ARTIGO DE REVISÃO

Epidemiological and genetic characteristics associated with the severity of acute viral bronchiolitis by respiratory syncytial virus[☆]

Alfonso E. Alvarez^a, Fernando A.L. Marson^{a,*}, Carmen S. Bertuzzo^b, Clarice W. Arns^c e José D. Ribeiro^a

^a Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

^b Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

^c Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Recebido em 22 de janeiro de 2013; aceito em 6 de fevereiro de 2013

KEYWORDS

Bronchiolitis;
Risk factors;
Respiratory syncytial
virus;
Genetics

Abstract

Objective: to assess the epidemiological and genetic factors associated with severity of acute viral bronchiolitis (AVB) by respiratory syncytial virus (RSV).

Data source: the key words “bronchiolitis”, “risk factor”, “genetics” and “respiratory syn-cytial virus”, and all combinations among them were used to perform a search in the PubMed, SciELO, and Lilacs databases, of articles published after the year 2000 that included individuals younger than 2 years of age.

Data synthesis: a total of 1,259 articles were found, and their respective summaries were read. Of these, 81 were selected, which assessed risk factors for the severity of AVB, and were read in full; the 60 most relevant studies were included. The epidemiologic factors associated with AVB severity by RSV were prematurity, passive smoking, young age, lack of breastfeeding, chronic lung disease, congenital heart disease, male gender, ethnicity, viral coinfection, low weight at admission, maternal smoking during pregnancy, atopic dermatitis, mechanical ventilation in the neonatal period, maternal history of atopy and/or asthma during pregnancy, season of birth, low socioeconomic status, Down syndrome, environmental pollution, living at an altitude > 2,500 meters above sea level, and cesarean section birth. Conversely, some children with severe AVB did not present any of these risk factors. In this regard, recent studies have verified the influence of genetic factors on the severity of AVB by RSV. Polymorphisms of the *TLRs*, *RANTES*, *JUN*, *IFNA5*, *NOS2*, *CX3CR1*, *ILs*, and *VDR* genes have been shown to be associated with more severe evolution of AVB by RSV.

Conclusion: the severity of AVB by RSV is a phenomenon that depends on the varying degrees of interaction among epidemiological, environmental, and genetic variables.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.02.022>

[☆]Como citar este artigo: Alvarez AE, Marson FA, Bertuzzo CS, Arns CW, Ribeiro JD. Epidemiological and genetic characteristics associated with the severity of acute viral bronchiolitis by respiratory syncytial virus. J Pediatr (Rio J). 2013;89:531-43.

* Autor para correspondência.

E-mail: fernandolimamarson@hotmail.com (F.A.L. Marson).

PALAVRAS-CHAVE

Bronquiolite;
Fatores de risco;
Vírus sincicial
respiratório;
Genética

Características epidemiológicas e genéticas associadas à gravidade da bronquiolite viral aguda pelo vírus sincicial respiratório

Resumo

Objetivo: avaliar os fatores epidemiológicos e genéticos associados à gravidade da Bronquiolite Viral Aguda (BVA) pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR).

Fonte dos dados: foram utilizados descritores “bronchiolitis”, “risk factor”, “genetics” e “respiratory syncytial virus” e todas as combinações entre eles, nas bases de dados PubMed, SciELO e Lilacs publicados após o ano de 2000 e que incluíram indivíduos menores de dois anos de idade.

Síntese dos dados: foram encontrados 1.259 artigos e lidos seus respectivos resumos. Destes foram selecionados 81 que avaliaram fatores de risco para a gravidade da BVA para leitura na íntegra, e foram incluídos os 60 estudos mais relevantes. Os fatores epidemiológicos associados com a gravidade da BVA pelo VSR foram: prematuridade, tabagismo passivo, baixa idade, ausência de aleitamento materno, doença pulmonar crônica, cardiopatia congênita, sexo masculino, etnia, coinfeção viral, baixo peso na admissão hospitalar, tabagismo materno na gestação, dermatite atópica, ventilação mecânica no período neonatal, antecedente materno de atopia e/ou asma na gestação, estação do nascimento, baixo nível socioeconômico, síndrome de Down, poluição ambiental, morar em altitude acima de 2.500 metros do nível do mar e parto cesariana. Em contrapartida, algumas crianças com BVA grave não apresentam nenhum desses fatores de risco. Neste sentido, estudos recentes têm verificado a influência de fatores genéticos relacionados à gravidade da BVA pelo VSR. Polimorfismos dos genes *TLRs*, *RANTES*, *JUN*, *IFNA5*, *NOS2*, *CX3CR1*, *ILs* e *VDR* têm-se mostrado associados com a evolução mais grave da BVA pelo VSR.

Conclusão: a gravidade da BVA pelo VSR é um fenômeno dependente da interação entre variáveis epidemiológicas, ambientais e genéticas em seus diferentes graus de interação.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

Introdução

A bronquiolite viral aguda (BVA) causada por vírus sincicial respiratório (VSR) é a principal infecção das vias aéreas inferiores em crianças menores de dois anos de idade em todo o mundo, e é a principal causa de internação nessa faixa etária em países desenvolvidos.¹ Apesar de todas as crianças serem infectadas pelo VSR até os três anos de idade, a maioria dos casos é leve e não produz sequelas. Os mecanismos envolvidos com a gravidade da BVA pelo VSR ainda não foram completamente esclarecidos. Por que a infecção pelo VSR pode se manifestar com evolução tão variável em diferentes pacientes? Por que uma criança com VSR se apresenta assintomática e outra evolui a óbito? Na avaliação da gravidade da BVA pelo VSR, que fatores podem estar mais associados: genéticos e/ou epidemiológicos/ambientais? Estas são questões que intrigam pesquisadores e permanecem sem resposta definitiva.

Nos Estados Unidos ocorrem de 3.000 a 4.000 mortes anuais devido a BVA pelo VSR.² A prevalência de hospitalização por VSR nos Estados Unidos é de 48,9 para 1.000 em menores de três meses; 26 para 1.000 em menores de um ano; e 1,8 para 1.000 em crianças de um a cinco anos, ocorrendo entre 132.000 e 172.000 hospitalizações/ano por VSR em menores de cinco anos.³ Nos Estados Unidos, ocorrem, em média, 22,8 visitas a emergência por VSR para cada 1.000 lactentes, sendo que 29% são hospitalizados, o que representa gasto anual com visitas à emergência de 50,5 milhões de dólares e com internações de 650 milhões de

dólares.⁴ Em outras regiões, a taxa de hospitalização para cada 1.000 lactentes com VSR varia de 8,7 na Austrália⁵ a 60 no Japão.⁶ Na Austrália, a incidência de VSR é de 110,0 a 226,5 para cada 1.000 lactentes, e o custo anual estimado é de 50 milhões de dólares, sendo mais significativo que os custos com influenza e rotavírus.⁵ Na Europa, o VSR é responsável por 45% das hospitalizações por infecção das vias aéreas inferiores em menores de dois anos.⁶ No Brasil, estudo com 5.304 crianças menores de um ano demonstrou que 113 (2,1%) foram internadas por BVA.⁷

Entre as crianças internadas por VSR, 2,7% foram admitidas na unidade de terapia intensiva (UTI), 1,5% necessitaram ventilação assistida e 0,2% foram a óbito.⁸

A infecção pelo VSR tem gravidade variável, com manifestações clínicas de sintomas leves em vias aéreas superiores até bronquiolite e pneumonia, podendo evoluir de forma grave, com necessidade de internação em UTI, ventilação mecânica e chegando a óbito. Até o presente momento, o tratamento da BVA pelo VSR é de suporte. Nos Estados Unidos, foi apontado que de 1,1 milhão de crianças menores de dois anos internadas por VSR em um período de oito anos, a maior porcentagem das internações ocorreu entre três e seis meses de idade, atingindo assim uma faixa populacional de risco ao óbito.⁹ As primeiras infecções são, geralmente, sintomáticas, e frequentemente atingem as vias aéreas inferiores, sendo as infecções subsequentes geralmente mais leves.

O VSR é o agente responsável pela BVA de 41,7¹⁰ a 83,6% dos casos.¹¹ No Brasil, o VSR foi responsável por 31,9¹² a 64% dos

pacientes internados com BVA.¹³ Apesar de outros vírus serem detectados em pacientes com BVA, tais como adenovírus, bocavírus, influenza A, influenza B, parainfluenza 1, parainfluenza 2, parainfluenza 3, rinovírus e metapneumovírus,^{10,11} o estabelecimento de codeteção ou coinfeção tem sido um aspecto crítico a ser considerado.¹⁴ O segundo vírus mais frequente na BVA é o rinovírus, correspondendo a aproximadamente 18% dos casos.¹⁵ No Brasil, foi verificado que em 40% das BVA ocorre coinfeção viral, e que o vírus mais frequente após o VSR é o rinovírus, ocorrendo em 40% dos casos.¹⁶

Fatores epidemiológicos associados com a gravidade da BVA pelo VSR são conhecidos e relatados na literatura. Em contrapartida, algumas crianças com BVA grave não apresentam quaisquer desses fatores de risco (tabela 1). Neste sentido, estudos recentes têm verificado a influência de fatores genéticos relacionados à gravidade (tabela 2).

Devido à possibilidade de a BVA evoluir de forma grave, torna-se importante identificar fatores de risco genéticos e ambientais que contribuam para sua maior gravidade.

Recentemente, vários estudos permitiram a elaboração de *guidelines* em todo o mundo, mostrando que crianças de alto risco para adquirir infecção grave pelo VSR devem receber imunização passiva com anticorpo monoclonal contra o VSR (*Palivizumab*), a qual promove proteção contra quadros graves. Após a introdução do *Palivizumab*, houve redução de 48% nas internações de lactentes com doença pulmonar crônica da prematuridade.¹⁷ Ainda não foi possível o desenvolvimento de uma vacina que seja eficaz na prevenção da BVA por VSR, apesar de esforços nesse sentido ocorrerem desde a década de 1960.¹

Assim, o objetivo desta revisão foi avaliar que fatores epidemiológicos e genéticos contribuem para a gravidade da BVA pelo VSR, possibilitando melhor manejo do paciente e predição sobre grupos de risco associados à doença, amenizando custos ao sistema de saúde e possibilitando redução do número de internações e de óbitos.

Métodos

Foram utilizados os descritores *Bronchiolitis*, *Risk Factor*, *Genetics* e *Syncytial Respiratory Virus* e todas as combinações entre eles, nas bases de dados PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), SciELO (<http://www.scielo.org/php/index.php>) e Lilacs (<http://lilacs.bvsalud.org/en/>) publicados após o ano de 2000, e que incluíam indivíduos menores de dois anos de idade. A última busca foi realizada em outubro de 2012.

Foram encontrados 1.259 artigos, dos quais foram lidos todos os resumos. Destes, foram selecionados 81 que avaliaram fatores de risco para a gravidade da BVA para leitura na íntegra e incluíram-se os 60 estudos mais relevantes (fig. 1).

Resultado e discussão

Fatores de risco

Na literatura, é relatada a associação de fatores genéticos e epidemiológicos/ambientais como percussores para a BVA grave pelo VSR. Alguns fatores de risco são mais conheci-

dos e apresentam associação com a gravidade da doença, dentre eles: prematuridade,¹⁸ tabagismo passivo,¹⁹ baixa idade,¹⁶ ausência de aleitamento materno,²⁰ doença pulmonar crônica e cardiopatia congênita.²¹ Entretanto, outros fatores, como os aspectos genéticos e outros dados epidemiológicos, não apresentam associações confirmatórias evidentes e necessitam de mais estudos, como marcadores de gravidade na BVA causada pelo VSR (fig. 2).

Prematuridade

A prematuridade, sem presença de displasia broncopulmonar, é fator de risco sete vezes maior de BVA por VSR.¹⁸ Um estudo brasileiro demonstrou, em 77 pacientes com BVA, que a prematuridade estava associada a maior probabilidade de internação em UTI, com OR de 24,51 (IC 95% 3,21-186,92).¹⁶ Em 230 lactentes menores de 24 meses, a prematuridade (idade gestacional < 37 semanas) foi fator de risco para internação.²² Entre 284 pacientes internados em UTI por BVA, 30% apresentavam prematuridade.²³ Outro estudo brasileiro com coorte de 5.301 crianças acompanhadas por um ano mostrou que 113 foram hospitalizadas por BVA, e o risco de hospitalização foi 80% maior nas crianças cujas mães tiveram gestações com duração inferior a 37 semanas.⁷ A prematuridade em pacientes com BVA por VSR também foi relacionada com maior risco de hipoxemia e de falência respiratória com necessidade de ventilação mecânica.²⁴ Na análise retrospectiva de 4.800 lactentes internados por BVA, concluiu-se que a prematuridade e a positividade para VSR representavam fatores de risco para a gravidade da doença.²⁵

Tabagismo passivo

Na avaliação de 378 pacientes internados com BVA, o tabagismo passivo foi fator de risco para necessidade de oxigênio suplementar e de ventilação mecânica¹⁹; em outra amostra, com 240 crianças internadas com BVA, verificou-se que o tabagismo passivo estava associado com maior gravidade clínica e maior tempo de hospitalização.²⁶ Por estudo de meta-análise com 60 estudos incluídos, o tabagismo passivo foi importante fator de risco para a BVA.²⁷ Na análise prospectiva com 206 pacientes internados por BVA por VSR, verificou-se que as crianças expostas ao tabagismo materno pós-natal tinham menores níveis de saturação da hemoglobina pelo oxigênio que os não expostos (89,8% vs 92,2%, $p = 0,01$).²⁸ No Brasil, o risco de hospitalização por BVA foi 57% maior nas crianças expostas ao tabagismo materno do que naquelas não expostas.⁷

Baixa idade

Na literatura, está bem estabelecido que quanto menor a idade da criança, maior é a gravidade clínica da BVA pelo VSR. Em um estudo brasileiro, verificou-se que a idade apresentava OR de 0,838 (IC 95% 0,718-0,979) em relação à internação hospitalar, indicando que idade maior está associada a menor incidência de internação.¹⁶ Os pacientes menores de dois meses apresentavam maior tempo de internação (6 vs 5 dias, $p < 0,00001$) e maior risco de internação em UTI (OR 3,4; IC 95% 2,5-4,6).²⁹ Na avaliação de 229 pacientes internados em UTI por BVA, foi constatado que a idade era inversamente proporcional ao tempo necessário de UTI e ao tempo necessário de suporte ven-

Tabela 1 Estudos com variáveis epidemiológicas associadas com a bronquiolite viral aguda, relacionada ao vírus sincicial respiratório, incluídos na revisão bibliográfica

Variável	Autor	Ano	N	Principais achados
Prematuridade	Gouyon et al. ¹⁸	2012	498 lactentes menores de 6 meses internados com BVA	Fator de risco sete vezes maior de BVA por VSR
	Nascimento et al. ¹⁶	2010	77 pacientes com BVA	Maior probabilidade de internação em UTI-OR de 24,51 (IC 95% 3,21-186,92)
	Grimwood et al. ²²	2008	230 lactentes	Maior probabilidade de internação
	López Guinea et al. ²³	2007	284 pacientes internados em UTI por BVA	30% apresentavam prematuridade
	Albernaz et al. ⁷	2003	5.301 crianças acompanhadas por um ano - 113 hospitalizadas por BVA	Risco de hospitalização 80% maior nas crianças de gestações com duração inferior a 37 semanas
	Chan et al. ²⁴	2002	216 lactentes internados com BVA por VSR	Maior risco de hipoxemia e de falência respiratória com necessidade de ventilação mecânica
Tabagismo passivo	Garcia et al. ²⁵	2010	4.800 lactentes internados por BVA	Prematuridade e a positividade para VSR - fatores de risco para a gravidade da doença
	Semple et al. ¹⁹	2011	378 pacientes internados com BVA	Fator de risco para necessidade de oxigênio suplementar e de ventilação mecânica
	Chatzimichael et al. ²⁶	2007	240 crianças internadas com BVA	Maior gravidade clínica e maior tempo de hospitalização
	Jones et al. ²⁷	2011	Metanálise com 60 estudos incluídos	Fator de risco para a BVA
Baixa idade	Bradley et al. ²⁸	2005	206 pacientes internados por BVA por VSR	Crianças expostas ao tabagismo materno pós-natal tinham menores níveis de saturação da hemoglobina pelo oxigênio que os não expostos (89,8% versus 92,2%, p = 0,01)
	Albernaz et al. ⁷	2003	5.301 crianças acompanhadas por um ano - 113 hospitalizadas por BVA	Risco de hospitalização por BVA - 57% maior nas crianças expostas ao tabagismo materno do que nas não expostas
	Nascimento et al. ¹⁶	2010	77 lactentes atendidos na emergência por BVA	OR de 0,838 (IC 95% 0,718-0,979) em relação à internação hospitalar - idade maior associada a menor incidência de internação
	Hervás et al. ²⁹	2012	2384 lactentes internados por BVA	Pacientes menores de dois meses apresentam maior tempo de internação (6 versus 5 dias, p < 0,00001) e maior risco de internação em UTI (OR 3,4; IC 95% 2,5-4,6)
	Oñoro et al. ³⁰	2011	229 pacientes internados em UTI por BVA	Idade é inversamente proporcional ao tempo necessário de UTI e de suporte ventilatório
	Damore et al. ³¹	2008	1.456 pacientes com BVA	Idade menor que dois meses - fator de risco para internação em UTI (26% versus 53%; OR = 4,1; IC 95% 2,1-8,3)
	Papoff et al. ³²	2011	310 pacientes menores de 12 meses com BVA	Idade menor = principal fator associado com a gravidade clínica
	López Guinea et al. ²³	2007	284 pacientes internados em UTI por BVA	Idade menor que seis semanas = principal fator de risco, correspondendo a 45% dos pacientes
	Bradley et al. ²⁸	2005	206 pacientes internados por BVA por VSR	Níveis de saturação da hemoglobina pelo oxigênio são menores quanto menor a idade da criança. A cada mês a menos que a criança apresenta, uma redução de 0,41% na saturação de oxigênio foi observada
	Vidaurreta et al. ³³	2011	347 pacientes com infecção respiratória aguda, 234 hospitalizados e 112 não hospitalizados	Idade dos pacientes hospitalizados era menor (8 versus 19 meses, p < 0,001)

Continua na página seguinte

Tabela 1 (Continuação) Estudos com variáveis epidemiológicas associadas com a bronquiolite viral aguda, relacionada ao vírus sincicial respiratório, incluídos na revisão bibliográfica

Variável	Autor	Ano	N	Principais achados
Aleitamento materno	Koehoorn et al. ²⁰	2008	12.474 crianças com bronquiolite - 1.588 internadas	O não início do aleitamento materno na maternidade era fator de maior risco a internação por BVA
	Dornelles et al. ³⁴	2007	175 crianças internadas com BVA	Duração do aleitamento materno exclusivo é inversamente proporcional ao tempo de utilização de oxigênio e duração da internação - para cada mês de aleitamento materno exclusivo houve redução de 11 horas no tempo de utilização de oxigênio
	Albernaz et al. ⁷	2003	5.301 crianças acompanhadas por um ano - 113 hospitalizadas por BVA	Crianças desmamadas antes de completar um mês de vida - risco 7,7 vezes maior de serem hospitalizadas por BVA
	Chatzimichael et al. ²⁶	2007	240 crianças internadas por BVA	Aleitamento materno inferior a quatro meses - fator de risco para evolução grave e maior tempo de internação
Doença pulmonar crônica	Ochoa Sangrador et al. ²¹	2010	Estudo de revisão com 127 artigos	Doença pulmonar crônica, principalmente displasia broncopulmonar - maior gravidade de BVA
	Al-Shehri et al. ³⁵	2005	166 crianças menores de 5 anos diagnosticadas com BVA, 51 hospitalizadas e 115 não	Doença pulmonar crônica, principalmente displasia broncopulmonar - maior gravidade de BVA
	Che et al. ³⁶	2012	27.500 lactentes menores de 1 ano internados por BVA	Lactentes com displasia broncopulmonar apresentam risco 6,7 maior de vir a óbito por BVA
Cardiopatía congênita	Ochoa Sangrador et al. ²¹	2010	Estudo de revisão com 127 artigos	Maior gravidade de BVA
	Hervás et al. ²⁹	2012	2.384 lactentes internados por BVA	Tempo de internação maior (6 versus 5 dias, $p < 0,0001$)
	Fjaerli et al. ³⁷	2004	764 pacientes internados com BVA	Presença de cardiopatía congênita associada com tempo de internação 50% maior do que em crianças sem cardiopatías
Gênero	Semple et al. ¹⁹	2011	378 lactentes internados por BVA	Sexo masculino com BVA - risco maior de suplementação de oxigênio e ventilação mecânica
	Koehoorn et al. ²⁰	2008	12.474 crianças com bronquiolite - 1.588 internadas	Sexo masculino - maior risco de internação
Etnia	Bradley et al. ²⁸	2005	206 pacientes internados por BVA por VSR	Pacientes de etnia negróide tem evolução melhor quando comparada aos caucasóides
	Leader et al. ⁴	2003	330.284 lactentes atendidos na emergência por BVA	Pacientes de etnia negróide tem maior risco de óbito quando comparados aos caucasóides
	Grimwood et al. ²²	2008	141 pacientes internados por BVA por VSR	Nova Zelândia - pacientes de origem Maori apresentam evolução pior
	Meissner et al. ³⁸	2003	Estudo de revisão com 31 artigos	Americanos nativos e os que têm origem no Alasca apresentam maior gravidade que da etnia caucasóide ³⁸
Etiologia e presença de coinfeção viral	Garcia et al. ¹¹	2010	4.800 lactentes internados por BVA	Alguns estudos sugerem que o VSR é fator de gravidade para a BVA quando comparado a outros vírus ^{11,32}
	Papoff et al. ³²	2011	310 pacientes menores de 12 meses com BVA	Alguns estudos sugerem que o VSR é fator de gravidade para a BVA quando comparado outros vírus ^{11,32}

Continua na página seguinte

Tabela 1 (Continuação) Estudos com variáveis epidemiológicas associadas com a bronquiolite viral aguda, relacionada ao vírus sincicial respiratório, incluídos na revisão bibliográfica

Variável	Autor	Ano	N	Principais achados
	Hervás et al. ²⁹	2012	2.384 lactentes internados por BVA	BVA grave por VSR leva a internação prolongada (6 versus 5 dias, $p < 0,0001$), maior risco de internação em UTI (OR 2,7; IC 95% 1,87-3,9) e maior necessidade de oxigenoterapia (OR 2,2; IC 95% 1,8-2,6)
	Ricchetto et al. ³⁹	2006	152 lactentes internados por infecção aguda das vias aéreas inferiores	Oximetria de pulso menor que 90% na admissão hospitalar por infecção de vias aéreas inferiores estava associada à infecção por VSR
	D'Elia et al. ⁴⁰	2005	89 pacientes internados	Não houve diferença na gravidade entre os pacientes que apresentaram VSR e os que não apresentaram
	Ochoa Sangrador et al. ²¹	2010	Estudo de revisão com 127 artigos	Coinfecção viral é responsável por maior gravidade da BVA
	Brand et al. ⁴²	2011	142 lactentes com BVA	Coinfecção viral não aumenta a gravidade da BVA
	De Paulis et al. ⁴³	2011	176 pacientes	Gravidade clínica da BVA por VSR não aumenta em função da existência de coinfecção viral
Baixo peso na admissão	Semple et al. ¹⁹	2011	378 pacientes internados com BVA	Baixo peso na admissão está associado com maior risco de necessitar ventilação mecânica
Tabagismo materno na gestação	Koehoorn et al. ²⁰	2008	12.474 crianças com bronquiolite - 1.588 internadas	O tabagismo materno na gestação aumenta o risco de internação por BVA
	Carroll et al. ⁴⁵	2007	101.245 lactentes, dos quais 20.249 apresentaram BVA	O tabagismo materno na gestação aumenta o risco de BVA
Dermatite atópica	Al-Shehri et al. ³⁵	2005	166 crianças menores de 5 anos diagnosticadas com BVA, 51 hospitalizadas e 115 não	Antecedente de Dermatite Atópica aumenta o risco de internação por BVA
Ventilação mecânica no período neonatal	Ochoa Sangrador et al. ²¹	2010	Estudo de revisão com 127 artigos	Antecedente de ventilação mecânica neonatal aumenta o tempo de internação e a possibilidade de internação em UTI nos pacientes com BVA
Antecedente materno de atopia	Miller et al. ¹⁵		630 lactentes com BVA	Antecedente materno de atopia aumenta a gravidade da BVA
Antecedente materno de asma na gestação	Carroll et al. ⁴⁵	2007	101.245 lactentes, dos quais 20.249 apresentaram BVA	Antecedente de Asma materno na gestação aumenta o risco de BVA
Estação do nascimento	Grimwood et al. ²²	2008	230 lactentes internados por BVA	Nascimento entre os meses de Fevereiro e Julho aumenta o risco de internação por BVA na Nova Zelândia
Baixo nível socioeconômico	Koehoorn et al. ²⁰	2008	12.474 crianças com bronquiolite - 1.588 internadas	O baixo nível sócio econômico aumenta o risco de internação por BVA
Síndrome de Down	Fjaerli et al. ³⁷	2004	764 pacientes internados por BVA	Síndrome de Down aumenta a gravidade da BVA
	Bloemers et al. ⁴⁶	2007	395 pacientes com Síndrome de Down	Síndrome de Down aumenta o risco de internação por BVA
Poluição ambiental	Karr et al. ⁴⁷	2007	18.595 lactentes menores de 1 ano internados por BVA e 169.472 controles	Poluição ambiental aumenta o risco de internação por BVA
Morar em altitude maior que 2.500 metros	Choudhuri et al. ⁴⁸	2006	4.847 lactentes internados por BVA por VSR	Morar em altitude maior que 2.500 metros aumenta o risco de internação por BVA
Parto cesariana	Moore et al. ⁴⁹	2012	212.068 lactentes dos quais 7.062 foram internados por BVA	Parto cesariana aumenta o risco de internação por BVA

BVA, bronquiolite viral aguda; IC, intervalo de confiança; OR, *odds ratio*; UTI, unidade de terapia intensiva; VSR, vírus sincicial respiratório.

Tabela 2 Genes associados com a gravidade da bronquiolite viral aguda, relacionada ao vírus sincicial respiratório, incluídos na revisão bibliográfica

Autor	Ano	N	Gene	Polimorfismo	Principais achados
Tal et al. ⁵¹	2004	99 lactentes internados por BVA por VSA e 172 controles	<i>TLR4</i>	Asp299Gly (rs4986790) e Thr399Ile (rs4986791)	A presença destes polimorfismos está associada a maior gravidade da BVA
Douville et al. ⁵²	2010	Avaliação da resposta imunológica em 200 pacientes de 7 a 9 anos	<i>TLR4</i>	Asp299Gly (rs4986790) e Thr399Ile (rs4986791)	A presença destes polimorfismos não influencia a resposta imunológica
Löfgren et al. ⁵³	2010	312 pacientes com BVA por VSR e 356 controles	<i>TLR4</i>	Asp299Gly (rs4986790)	Não existe relação entre a presença deste polimorfismo e a gravidade da BVA
Mandelberg et al. ⁵⁴	2006	52 pacientes com BVA por VSR	<i>TLR4</i>	Asp299Gly (rs4986790) e Thr399Ile (rs4986791)	A presença destes polimorfismos está associada a maior gravidade da BVA
Puthothu et al. ⁵⁵	2006	131 lactentes com BVA por VSR e 270 controles	<i>TLR4</i>	D259G e T359I	A presença de um haplótipo gênico com os 2 polimorfismos está associada a maior gravidade da BVA
Mailaparambil et al. ⁵⁶	2008		<i>TLR 1, 2, 3, 5, 6, 9 e 10</i>	Avaliados 19 polimorfismos	Polimorfismos nos TLR 9 e 10 estão associados com a gravidade da BVA
Amanatidou et al. ⁵⁷	2008	106 crianças internadas por BVA por VSR e 120 controles	<i>RANTES</i>	-28C/G, -403G/A e ln1.1T/C	A presença de um haplótipo gênico com os 3 polimorfismos está associada a maior gravidade da BVA
Kresfelder et al. ⁵⁸	2011	296 pacientes com BVA por VSR e 113 controles	Receptor da vitamina D	Thr1Meth (rs10735810)	O alelo T "minor" tem maior propensão a BVA
Janssen et al. ⁵⁹	2007	470 crianças internadas por BVA por VSR e 1008 controles	Avaliados 220 genes	Avaliados 384 polimorfismos	Os polimorfismos nos genes da resposta imune inata no receptor da Vitamina D (rs10735810), <i>JUN</i> (rs11688), <i>IFNA5</i> (rs10757212) e <i>NOS2</i> (rs1060826) apresentam forte associação com BVA
Amanatidou et al. ⁶⁰	2006	82 crianças internadas por BVA por VSR e 120 controles	Receptor CX3CR1	V249I e T280M	O polimorfismo T280 está associado a maior gravidade da BVA
Ampuero et al. ⁶¹	2011	118 lactentes menores de 6 meses com infecção por VSR e 104 controles	Proteínas do surfactante SP-A1, SP-A2 e SP-D	Avaliados 11 polimorfismos	A presença de haplótipos gênicos está associada a gravidade da infecção pelo VSR
Mulet et al. ⁶²	2010	Artigo de revisão avaliando 16 artigos	<i>IL-4, IL-8, IL-10, IL-13 e IL-18</i>	Avaliados diversos polimorfismos	Associação entre diferentes polimorfismos e haplótipos nesses genes com maior gravidade da infecção pelo VSR

BVA, bronquiolite viral aguda; VSR, vírus sincicial respiratório.

tilatório,³⁰ e o mesmo foi verificado em um estudo prospectivo com 1.456 pacientes com BVA, que, comparando internação na enfermaria com internação na UTI, teve a idade menor que dois meses como fator de risco para internação em UTI (26% vs 53%; OR = 4,1; IC 95% 2,1-8,3).³¹ Na avaliação de 310 pacientes menores de 12 meses com BVA, foi apontado que a idade menor era o principal fator associado com a gravidade do quadro clínico,³² o que pode

ser ressaltado na avaliação de 284 pacientes internados em UTI por BVA, onde a idade menor que seis semanas foi o principal fator de risco, correspondendo a 45% dos pacientes.²³ Os níveis de saturação da hemoglobina pelo oxigênio em 206 pacientes internados por BVA por VSR são menos significativos quanto menor a idade da criança, sendo que foi apontado que, a cada mês a menos que a criança possuía, uma redução de 0,41% na saturação de

oxigênio era observada.²⁸ A idade em relação à presença de hospitalização por infecção respiratória pode ser observada na avaliação de 347 pacientes com infecção respiratória aguda, 234 hospitalizados e 112 não hospitalizados, onde se verificou que a idade dos pacientes hospitalizados era menor (8 vs 19 meses, $p < 0,001$).³³

Aleitamento materno

O aleitamento materno é fator protetor contra BVA grave. Uma avaliação de 12.474 crianças com bronquiolite, das quais 1.588 necessitaram de internação, demonstrou que o não início do aleitamento materno na maternidade era fator de maior risco para internação por BVA.²⁰ Um estudo brasileiro realizado com 175 crianças internadas com BVA mostrou que a duração do aleitamento materno exclusivo foi inversamente relacionada ao tempo de utilização de oxigênio e duração da internação, evidenciando que para cada mês de aleitamento materno exclusivo havia redução de 11 horas no tempo de utilização de oxigênio.³⁴ Crianças desmamadas antes de completar um mês de vida apresentaram risco 7,7 vezes maior de serem hospitalizadas por BVA.⁷ A importância do aleitamento materno pode ser ainda evidenciada no estudo com 240 crianças internadas por BVA, que concluiu que aleitamento materno inferior a quatro meses foi fator de risco para evolução grave e maior tempo de internação.²⁶

Doença pulmonar crônica

A presença de doença pulmonar crônica, principalmente a displasia broncopulmonar, está relacionada com a maior gravidade de BVA.^{21,35} Lactentes com displasia broncopulmonar apresentam risco 6,7 maior de vir a óbito por BVA quando comparado a lactentes sem essa condição.³⁶

Cardiopatia congênita

A presença de cardiopatia congênita está relacionada com a maior gravidade de BVA.²¹ Estudo recente verificou que o tempo de internação foi maior nas crianças que apresentavam cardiopatia congênita (6 vs 5 dias, $p < 0,0001$),²⁹ e em estudo retrospectivo com 764 pacientes internados com BVA foi evidenciado que a presença de cardiopatia congênita estava associada com tempo de internação 50% maior do que em crianças sem cardiopatias.³⁷

Gênero

Pacientes do sexo masculino com BVA apresentam risco maior de necessitar suplementação de oxigênio e ventilação mecânica quando comparados aos pacientes do sexo feminino.¹⁹ Estudo com 12.474 lactentes com BVA, dos quais 1.588 foram internados, demonstrou que o risco de internação era maior nos pacientes do sexo masculino.²⁰

Etnia

Não está claro o papel da etnia como fator de risco, com controvérsias na literatura. Um estudo relata que os pacientes de etnia negroide têm evolução melhor quando comparada aos caucasoides,²⁸ enquanto outro estudo refere o oposto.⁴ Em populações mais isoladas, algumas observações são encontradas: na Nova Zelândia pacientes de origem

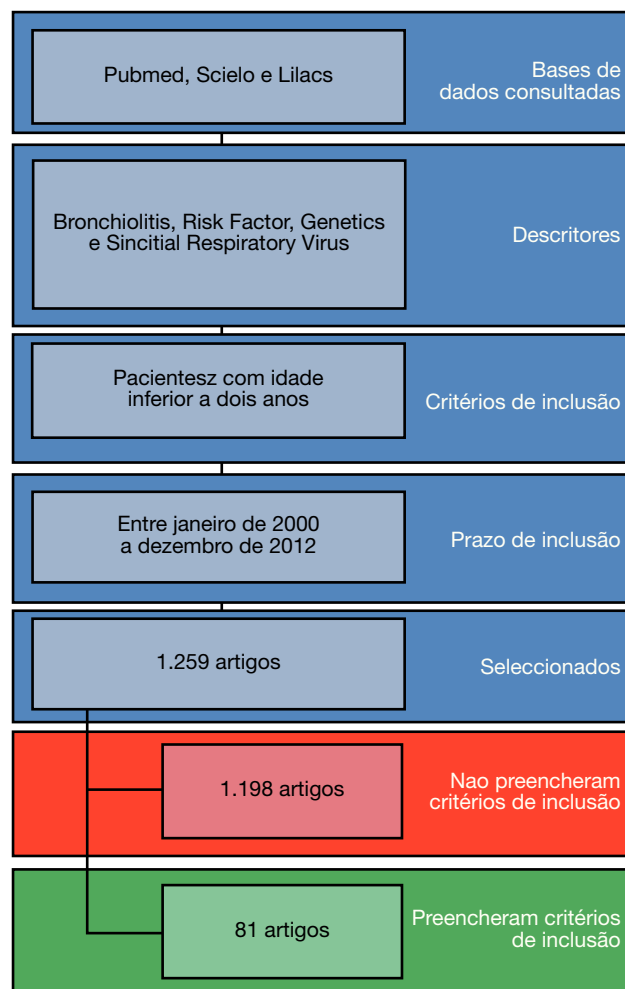


Figura 1 Caracterização do processo de análise, para a inclusão dos artigos no estudo sobre fatores epidemiológicos e genéticos associados à bronquiolite viral aguda causada pelo vírus sincicial respiratório.

Maori apresentam evolução pior²² e americanos nativos e os que têm origem no Alasca apresentam maior gravidade quando comparados aos da etnia caucasóide.³⁸

Etiologia e presença de coinfeção viral

Há controvérsia na literatura sobre a influência do tipo de vírus causador da doença com a evolução mais grave da mesma.¹⁴ Alguns estudos sugerem que o VSR é fator de gravidade para a BVA quando comparado a outros vírus.^{11,32} Em estudo recente, foi demonstrado que a BVA grave por VSR leva à internação prolongada (6 vs 5 dias, $p < 0,0001$), maior risco de internação em UTI (OR 2,7; IC 95% 1,87-3,9) e maior necessidade de oxigenoterapia (OR 2,2; IC 95% 1,8-2,6).²⁹ Em estudo brasileiro, foi demonstrado que oximetria de pulso menor que 90% na admissão hospitalar por infecção de vias aéreas inferiores estava associada à infecção por VSR.³⁹ Contudo, outros estudos demonstraram que o VSR não leva a maior gravidade clínica quando comparado a outros vírus, como em um estudo brasileiro com 89 pacientes internados em que não houve diferença

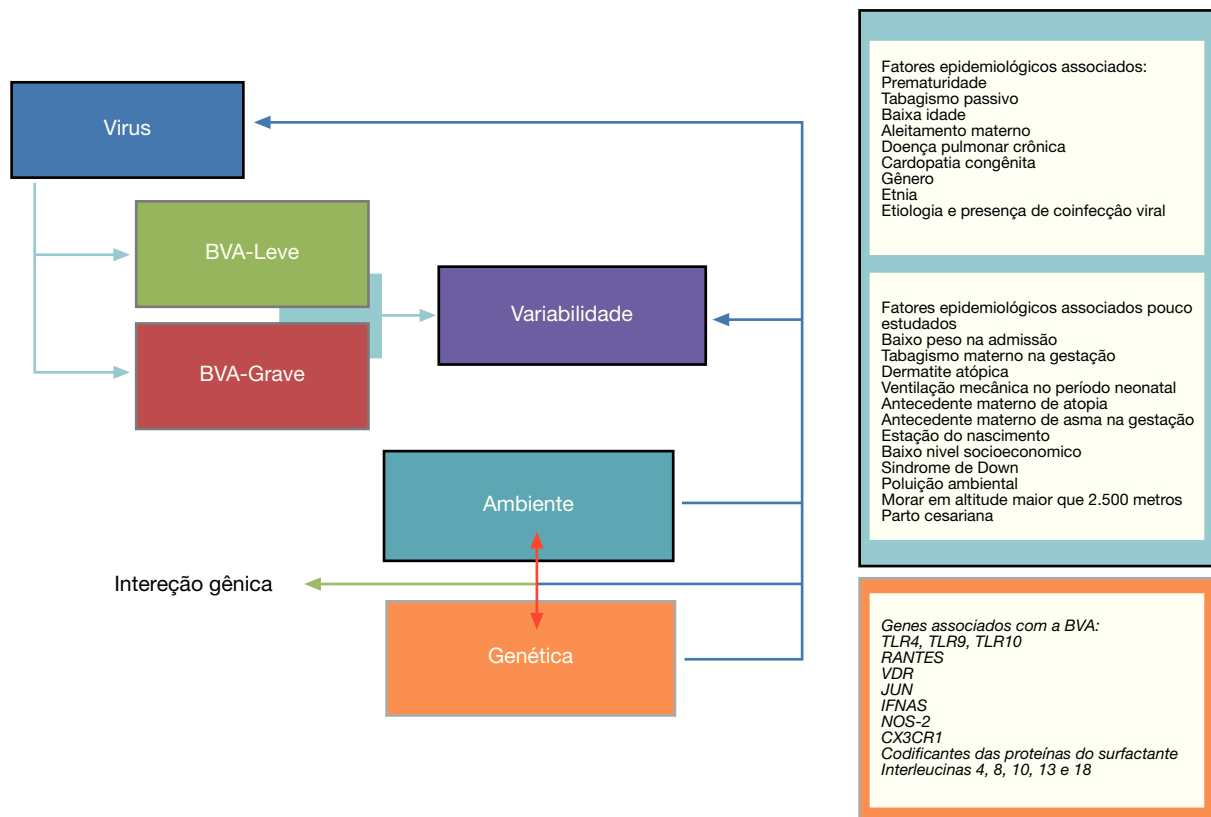


Figura 2 Fatores epidemiológicos e genéticos associados à bronquiolite viral aguda causada pelo vírus sincicial respiratório.

na gravidade entre os pacientes que apresentaram VSR e os que não apresentaram esse vírus,⁴⁰ e outro que demonstrou que o fato de ser VSR positivo não teve influência no tempo de hospitalização.⁴¹ Em relação à presença de coinfeção viral, um estudo demonstrou que esta é responsável por maior gravidade da BVA.²¹ Outros sugerem que a coinfeção viral não aumenta a gravidade da BVA,⁴² incluindo um estudo em nosso meio, que avaliou 176 pacientes e concluiu que a gravidade clínica da BVA por VSR não aumenta em função da existência de coinfeção viral.⁴³

Atualmente, através do desenvolvimento de métodos quantitativos de PCR, tem sido estudada a importância da carga viral na gravidade da BVA, bem como a diferenciação entre coinfeção e codeteção viral, aspectos que até agora eram pouco conhecidos e considerados na literatura.⁴⁴

Outros fatores de risco associados à gravidade da bronquiolite viral aguda

(i) baixo peso na admissão¹⁹; (ii) tabagismo materno na gestação^{20,45}; (iii) dermatite atópica³⁵; (iv) ventilação mecânica no período neonatal²¹; (v) antecedente materno de atopia¹⁵; (vi) antecedente materno de asma na gestação⁴⁵; (vii) estação do nascimento²²; (viii) baixo nível socioeconômico^{7,20}; (ix) síndrome de Down^{37,46}; (x) poluição ambiental⁴⁷; (xi) morar em altitude maior que 2.500 metros⁴⁸; e (xii) parto cesariana.⁴⁹

Fatores genéticos

Apesar do conhecimento dos fatores de risco citados, a maior parte dos lactentes internados por BVA não apresenta quaisquer dessas condições. Isto levou os pesquisadores a acreditar que os fatores epidemiológicos não seriam os únicos responsáveis pela determinação da gravidade clínica da BVA pelo VSR. Assim, as características genéticas têm sido estudadas como fator de risco atuante na gravidade da BVA. Estima-se que existam mais de 10 milhões de variações no genoma humano (polimorfismos), e essas podem ser associadas com a variabilidade clínica em doenças como a BVA, sendo, recentemente, motivo de estudos populacionais. Nesse contexto, alguns estudos abordando variações em genes associados à resposta imune foram realizados na BVA grave por VSR.

Estudo recente avaliou 12.346 gêmeos nascidos na Dinamarca em um período de 10 anos, e verificou a concordância entre os mesmos em relação à hospitalização por VSR. A concordância foi de 0,66 nos gêmeos homocigóticos, e 0,53 nos dizigóticos, estimando uma contribuição genética de 16 a 20% para a gravidade da doença,⁵⁰ o que contribuiu com a hipótese da atuação gênica na gravidade da BVA.

Na BVA, a infecção restringe-se às células superficiais do epitélio respiratório, principalmente as ciliadas dos bronquíolos e dos pneumócitos tipo 1 nos alvéolos, e é combatida pela resposta imune inata e adaptativa. O VSR é reconhecido pelas células epiteliais por receptores espe-

cializados de reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos, conhecidos como *Pattern recognition receptors* (PRRs), possuindo forma de moléculas transmembrana, e denominados receptores tipo *Toll* (*Toll like receptor* ou *TLR*), presentes em macrófagos e células dendríticas, e ocorrem na produção de citocinas pró-inflamatórias (Interleucinas 6, 8, 10 e 13, fator de necrose tumoral, RANTES, CX3CK1) e proteínas do surfactante. Alguns dos fatores apresentam propriedades antivirais diretas, enquanto outros estimulam a ativação de células *natural killer*, granulócitos, monócitos e macrófagos, dando início à resposta imune adaptativa.

O principal TLR responsável pelo reconhecimento do VSR é o *Toll like 4* (*TLR4*). Polimorfismos do *TLR4* foram associados com o risco de BVA grave por VSR, mas os resultados têm sido controversos. O melhor entendimento dessa questão é importante para tentar identificar de maneira mais eficiente os lactentes que apresentam risco para evolução mais grave da BVA. Foi verificada a presença de polimorfismos no gene *TLR4* Asp299Gly (rs4986790) e Thr399Ile (rs4986791) em 99 lactentes internados por BVA grave por VSR, 82 pacientes tratados ambulatorialmente para esta doença e 90 adultos saudáveis. Os polimorfismos no *TLR4* foram mais frequentes no grupo com BVA grave quando comparado aos dois outros grupos, levando os autores a concluir que a presença de polimorfismos no *TLR4* está associada com maior gravidade da doença.⁵¹ Outro estudo avaliou a influência dos polimorfismos no gene *TLR4* Asp299Gly e Thr399Ile sobre a produção de citocinas, demonstrando não existir qualquer influência nesse sentido e concluindo, assim, que a determinação dos polimorfismos do gene *TLR4* não apresenta benefício na prática clínica.⁵² Outro estudo, realizado com 312 pacientes e 356 controles, avaliou a influência do polimorfismo Asp299Gly do gene *TLR4* na suscetibilidade para BVA grave por VSR, e demonstrou que esse polimorfismo não influencia na gravidade da doença. Os autores concluem que a gravidade da BVA por VSR parece estar associada a fatores constitucionais e ambientais.⁵³ Um estudo analisou 52 crianças com BVA por VSR (26 com tratamento ambulatorial, 21 internadas em enfermaria e cinco internadas em unidade de terapia intensiva), e verificou que a presença dos polimorfismos Asp299Gly e Thr399Ile no gene *TLR4* e uma disfunção de células mononucleares periféricas estimuladas por fito-hemaglutininas, manifestada por hiper-responsividade em resposta a lipopolissacarídeos, estavam associadas a maior gravidade da BVA por VSR.⁵⁴ Já na avaliação dos polimorfismos D259G e T359I do *TLR4* em 131 lactentes com BVA grave por VSR, quando comparados com 270 controles, os polimorfismos, isoladamente, não apresentaram associação com a gravidade da doença, mas a presença de um haplótipo gênico com os dois polimorfismos demonstrou associação significativa com a gravidade ($p < 0,001$).⁵⁵

Um estudo verificou se polimorfismo em outros receptores *Toll like*, além do *TLR4*, poderiam estar relacionados à suscetibilidade a BVA por VSR, desta forma foram avaliados 19 polimorfismos nos receptores *Toll like* 1, 2, 3, 5, 6, 9 e 10 e foi encontrado associação entre polimorfismos nos receptores 9 e 10.⁵⁶

Na avaliação de 106 crianças hospitalizadas com BVA por VSR e 120 controles (adultos saudáveis sem histórico de

infecção respiratória grave), para verificar a associação de três polimorfismos -28C/G, -403G/A e In1.1T/C no gene *RANTES* com a gravidade da doença, não houve associação entre a gravidade da doença e os polimorfismos isoladamente, mas os três polimorfismos combinados, formando haplótipo gênico, eram mais comuns nos casos que nos controles. Assim sendo, os autores concluíram que existe associação entre polimorfismos no gene *RANTES* e a gravidade da BVA por VSR.⁵⁷

Um estudo verificou que o polimorfismo Thr1Meth (rs10735810) no receptor da vitamina D estava associado com a BVA, sendo que o alelo T “*minor*” tinha maior propensão à BVA.⁵⁸

Um estudo analisou 384 polimorfismos de nucleotídeos únicos em 470 crianças hospitalizadas com BVA por VSR e 1.008 controles, e verificou que os polimorfismos nos genes no receptor da vitamina D (rs10735810), *JUN* (rs11688), *IFNA5* (rs10757212) e *NOS-2* (rs1060826) demonstraram associação com BVA. Os autores concluíram que polimorfismos nos genes da resposta imune inata são importantes para determinar a susceptibilidade para a BVA.⁵⁹

Pesquisadores avaliaram se a presença de polimorfismos no receptor CX3CR1 presente nos leucócitos, e que se liga à proteína G do VSR, poderia apresentar relação com a gravidade da BVA. Foram avaliadas 82 crianças hospitalizadas com BVA por VSR, e comparadas com 120 adultos sem histórico de infecção respiratória grave, e concluiu-se que o polimorfismo T280M foi mais frequente nos casos que nos controles (37,8% vs 20,8% OR 2,03; IC 95% 1,1-3,9), demonstrando associação do polimorfismo com a gravidade da infecção.⁶⁰

As proteínas do surfactante SP-A, B, C e D, além de manterem a tensão superficial alveolar, participam de mecanismos imunológicos regulando a liberação de citocinas pró-inflamatórias, e participam da quimiotaxia e reparação tecidual. Estudo recente investigou se polimorfismos nos genes das proteínas SP-A1, SP-A2 e SP-D estavam associados com a gravidade da infecção por VSR. Foi realizado estudo prospectivo com 118 crianças menores de seis meses com infecção por VSR, e com 104 controles sem histórico de infecção respiratória grave. Foram encontradas diferenças significativas em relação a alguns polimorfismos, e quando analisada a presença de haplótipo gênico, houve associação significativa entre a sua ocorrência e a gravidade da evolução da infecção pelo VSR ($p < 0,001$).⁶¹

As Interleucinas (IL) têm papel importante na resposta imunológica, e tem sido encontrada associação entre diferentes polimorfismos e haplótipo gênico dos genes da *IL-4*, *IL-8*, *IL-10*, *IL-13* e *IL-18* e a maior gravidade da infecção pelo VSR. Os estudos são controversos, pois a associação geralmente apresenta OR baixo e alguns deles não demonstraram qualquer associação. Às vezes, a associação só é significativa nos pacientes maiores de seis meses para *IL-4*, ou menores de seis meses para *IL-10*, sugerindo efeito dependente da idade no equilíbrio Th1/Th2.⁶²

Como polimorfismos em genes relacionados à presença e maior gravidade da BVA estão associados à resposta imunológica, sua identificação possibilitará um melhor entendimento de quais são as vias imunológicas implicadas na resposta aos vírus e, dessa forma, colaborar com um parecer mais completo da doença. O conhecimento dos polimor-

fismos implicados na evolução mais grave abrirá a possibilidade da introdução de novas terapias condicionadas por farmacogenética.

Conclusão

A BVA grave é a complicação mais frequente da infecção pelo VSR, sendo responsável por grande número de internações, apresentando custo elevado podendo levar, inclusive, a óbito.

Nos últimos anos, têm ocorrido avanços em relação ao entendimento da variabilidade da gravidade da BVA pelo VSR. Os principais fatores epidemiológicos incluem prematuridade, tabagismo passivo, baixa idade, ausência de aleitamento materno, doença pulmonar crônica e cardiopatia congênita. Outros fatores permanecem controversos, como gênero e etnia, vírus causador da doença e presença de coinfeção viral. Existem relatos de outros fatores que também podem atuar na gravidade, mas que necessitam de mais estudos, tais como: baixo peso na admissão, tabagismo materno na gestação, dermatite atópica, ventilação mecânica no período neonatal, antecedente materno de atopia, antecedente materno de asma na gestação, estação de nascimento, baixo nível socioeconômico, síndrome de Down, poluição ambiental, morar em altitude maior que 2.500 metros e parto cesáreo. Em relação aos fatores genéticos, alguns polimorfismos parecem estar associados à evolução mais grave, sendo os mais estudados os polimorfismos dos genes do *TLR4*, *TLR9*, *TLR10*, *RANTES*, *VDR*, *JUN*, *IFNA5*, *NOS-2*, *CX3CR1*, codificantes das proteínas do surfactante e interleucinas 4, 8, 10, 13 e 18.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Ao grupo de pesquisa em doenças pulmonares obstrutivas crônicas da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Ao laboratório de função pulmonar do Centro de Investigação em Pediatria. Ao laboratório multiusuário do departamento de Genética Médica - <http://laboratoriomultiusuario.com.br>.

Referências

- Chávez-Bueno S, Mejías A, Welliver RC. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: current and future strategies for treatment and prophylaxis. *Treat Respir Med*. 2006;5:483-94.
- Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5:S119-26.
- Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory Syncytial Virus-associated Hospitalizations Among Infants and Young Children in the United States, 1997-2006. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:5-9.
- Leader S, Kohlhasse K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr*. 2003;143:S127-32.
- Ranmuthugala G, Brown L, Lidbury BA. Respiratory syncytial virus - the unrecognised cause of health and economic burden among young children in Australia. *Commun Dis Intell*. 2011;35:177-84.
- Simões EA, Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:S13-8; discussion S18-20.
- Albernaz EP, Menezes AM, César JA, Victora CG, Barros FC, Halpern R. Risk factors associated with hospitalization for bronchiolitis in the post-neonatal period. *Rev Saude Publica*. 2003;37:485-93.
- Deshpande SA, Northern V. The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. *Arch Dis Child*. 2003;88:1065-9.
- Fryzek JP, Martone WJ, Groothuis JR. Trends in chronologic age and infant respiratory syncytial virus hospitalization: an 8-year cohort study. *Adv Ther*. 2011;28:195-201.
- Sung CC, Chi H, Chiu NC, Huang DT, Weng LC, Wang NY, et al. Viral etiology of acute lower respiratory tract infections in hospitalized young children in Northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44:184-90.
- García ML, Ordoñas Gabin M, Calvo Reya C, González Alvarez M, Aguilar Ruiz J, Arregui Sierra A, et al. Viral infection of the lower respiratory tract in hospitalized infants: etiology, clinical features and risk factors. *An Esp Pediatr*. 2001;55:101-7.
- Ricchetto AG, Ribeiro JD, Silva MT, Almeida RS, Arns CW, Baracat EC. Respiratory syncytial virus (RSV) in infants hospitalized for acute lower respiratory tract disease: incidence and associated risks. *Braz J Infect Dis*. 2006;10:357-61.
- Salomão Junior JB, Gardinassi LG, Simas PV, Bittar CO, Souza FP, Rahal P, et al. Human respiratory syncytial virus in children hospitalized for acute lower respiratory infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:219-24.
- Sly PD, Jones CM. Viral co-detection in infants hospitalized with respiratory disease: is it important to detect? *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:277-80.
- Miller EK, Williams JV, Gebretsadik T, Carroll KN, Dupont WD, Mohamed YA, et al. Host and viral factors associated with severity of human rhinovirus-associated infant respiratory tract illness. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:883-91.
- Nascimento MS, Souza AV, Ferreira AV, Rodrigues JC, Abramovici S, Silva Filho LV. High rate of viral identification and coinfections in infants with acute bronchiolitis. *Clinics (São Paulo)*. 2010;65:1133-7.
- Groothuis JR, Fryzek JP, Makari D, Steffey D, Martone WJ. Respiratory syncytial virus hospitalization trends in infants with chronic lung disease of infancy, 1998-2008. *Clin Epidemiol*. 2011;3:245-50.
- Gouyon JB, Rozé JC, Guillermet-Fromentin C, Glorieux I, Adamon L, Di Maio M, et al. Hospitalizations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in preterm infants at <33 weeks gestation without bronchopulmonary dysplasia: the CASTOR study. *Epidemiol Infect*. 2012 15:1-11.
- Semple MG, Taylor-Robinson DC, Lane S, Smyth RL. Household tobacco smoke and admission weight predict severe bronchiolitis in infants independent of deprivation: prospective cohort study. *PLoS One*. 2011;6:e22425.
- Koehoorn M, Karr CJ, Demers PA, Lencar C, Tamburic L, Brauer M. Descriptive epidemiological features of bronchiolitis in a population-based cohort. *Pediatrics*. 2008;122:1196-203.
- Ochoa Sangrador C, González de Dios J; Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADO (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad,

- Idoneidad y Adecuación). [Consensus conference on acute bronchiolitis (VI): prognosis of acute bronchiolitis. Review of scientific evidence]. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:354.e1-34.
22. Grimwood K, Cohet C, Rich FJ, Cheng S, Wood C, Redshaw N, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus bronchiolitis hospital admission in New Zealand. *Epidemiol Infect*. 2008;136:1333-41.
 23. López Guinea A, Casado Flores J, Martín Sobrino MA, Espínola Docio B, de la Calle Cabrera T, Serrano A, García Teresa MA. Severe bronchiolitis. Epidemiology and clinical course of 284 patients. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:116-22.
 24. Chan PW, Lok FY, Khatijah SB. Risk factors for hypoxemia and respiratory failure in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2002;33:806-10.
 25. García CG, Bhole R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, Mejias A. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010;126:e1453-60.
 26. Chatzimichael A, Tsalkidis A, Cassimos D, Gardikis S, Tripsianis G, Deftereos S, et al. The role of breastfeeding and passive smoking on the development of severe bronchiolitis in infants. *Minerva Pediatr*. 2007;59:199-206.
 27. Jones LL, Hashim A, McKeever T, Cook DG, Britton J, Leonardi-Bee J. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2011;12:5.
 28. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics*. 2005;115:e7-14.
 29. Hervás D, Reina J, Yañez A, Del Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:1975-81.
 30. Oñoro G, Pérez Suárez E, Iglesias Bouzas MI, Serrano A, Martínez De Azagra A, et al. Severe bronchiolitis. Changes in epidemiology and respiratory support. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:371-6.
 31. Damore D, Mansbach JM, Clark S, Ramundo M, Camargo CA Jr. Prospective multicenter bronchiolitis study: predicting intensive care unit admissions. *Acad Emerg Med*. 2008;15:887-94.
 32. Papoff P, Moretti C, Cangiano G, Bonci E, Roggini M, Pierangeli A, et al. Incidence and predisposing factors for severe disease in previously healthy term infants experiencing their first episode of bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2011;100:e17-23.
 33. Vidaurreta SM, Marcone DN, Ellis A, Ekstrom J, Cukier D, Videla C. Acute viral respiratory infection in children under 5 years: Epidemiological study in two centers in Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109:296-304.
 34. Dornelles CT, Piva JP, Marostica PJ. Nutritional status, breastfeeding, and evolution of Infants with acute viral bronchiolitis. *J Health Popul Nutr*. 2007;25:336-43.
 35. Al-Shehri MA, Sadeq A, Quli K. Bronchiolitis in Abha, Southwest Saudi Arabia: viral etiology and predictors for hospital admission. *West Afr J Med*. 2005;24:299-304.
 36. Che D, Nicolau J, Bergounioux J, Perez T, Bitar D. Bronchiolitis among infants under 1 year of age in France: Epidemiology and factors associated with mortality. *Arch Pediatr*. 2012;19:700-6.
 37. Fjaerli HO, Farstad T, Bratlid D. Hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in Akershus, Norway, 1993-2000: a population-based retrospective study. *BMC Pediatr*. 2004;4:25.
 38. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:S40-5.
 39. Riccetto AG, Silva LH, Spilki FR, Morcillo AM, Arns CW, Baracat EC. Genotypes and clinical data of respiratory syncytial virus and metapneumovirus in Brazilian infants: a new perspective. *Braz J Infect Dis*. 2009;13:35-9.
 40. D'Elia C, Siqueira MM, Portes SA, Sant'Anna CC. Respiratory syncytial virus - associated lower respiratory tract infections in hospitalized infants. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38:7-10.
 41. Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ. Variables explaining the duration of hospitalization in children under two years of age admitted with acute airway infections: does respiratory syncytial virus have a direct impact? *Klin Padiatr*. 2004;216:7-15.
 42. Brand HK, de Groot R, Galama JM, Brouwer ML, Teuwen K, Hermans PW, et al. Infection with multiple viruses is not associated with increased disease severity in children with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:393-400.
 43. De Paulis M, Gilio AE, Ferraro AA, Ferronato AE, do Sacramento PR, Botosso VF, et al. Severity of viral coinfection in hospitalized infants with respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:307-13.
 44. Jartti T, Söderlund-Venermo M, Hedman K, Ruuskanen O, Mäkelä MJ. New molecular virus detection methods and their clinical value in lower respiratory tract infections in children. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14:38-45.
 45. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, Wu P, et al. Maternal asthma and maternal smoking are associated with increased risk of bronchiolitis during infancy. *Pediatrics*. 2007;119:1104-12.
 46. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, van den Ende K, et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis - a prospective birth-cohort study. *Pediatrics*. 2007;120:e1076-81.
 47. Karr C, Lumley T, Schreuder A, Davis R, Larson T, Ritz B, et al. Effects of subchronic and chronic exposure to ambient air pollutants on infant bronchiolitis. *Am J Epidemiol*. 2007;165:553-60.
 48. Choudhuri JA, Ogden LG, Ruttenber AJ, Thomas DS, Todd JK, Simoes EA. Effect of altitude on hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2006;117:349-56.
 49. Moore HC, de Klerk N, Holt P, Richmond PC, Lehmann D. Hospitalisation for bronchiolitis in infants is more common after elective caesarean delivery. *Arch Dis Child*. 2012;97:410-4.
 50. Thomsen SF, Stensballe LG, Skytthe A, Kyvic KO, Backer V, Bisgaard H. Increased concordance of severe respiratory syncytial virus infection in identical twins. *Pediatrics*. 2008;121:493-6.
 51. Tal G, Mandelberg A, Dalal I, Cesar K, Somekh E, Tal A, et al. Association between common Toll-like receptor 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease. *J Infect Dis*. 2004;189:2057-63.
 52. Douville RN, Lissitsyn Y, Hirschfeld AF, Becker AB, Kozyrskiy AL, Liem J, et al. TLR4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms: no impact on human immune responsiveness to LPS or respiratory syncytial virus. *PLoS One*. 2010;5:e12087.
 53. Löfgren J, Marttila R, Renko M, Rämetsä M, Hallman M. Toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphism in respiratory syncytial virus epidemics. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:687-92.
 54. Mandelberg A, Tal G, Naugolny L, Cesar K, Oron A, Houry S, et al. Lipopolysaccharide hypo-responsiveness as a risk factor for intensive care unit hospitalization in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Immunol*. 2006;144:48-52.
 55. Puthothu B, Forster J, Heinzmann A, Krueger M. TLR-4 and CD14 polymorphisms in respiratory syncytial virus associated disease. *Dis Markers*. 2006;22:303-8.
 56. Mailaparambil B, Krueger M, Heinze J, Forster J, Heinzmann A. Polymorphisms of toll like receptors in the genetics of severe RSV associated diseases. *Dis Markers*. 2008;25:59-65.

57. Amanatidou V, Sourvinos G, Apostolakis S, Neonaki P, Tsilimigaki A, Krambovitis E, et al. RANTES promoter gene polymorphisms and susceptibility to severe respiratory syncytial virus-induced bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:38-42.
58. Kresfelder TL, Janssen R, Bont L, Venter M. Confirmation of an association between single nucleotide polymorphisms in the VDR gene with respiratory syncytial virus related disease in South African children. *J Med Virol*. 2011;83:1834-40.
59. Janssen R, Bont L, Siezen CL, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G, et al. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis*. 2007;196:826-34.
60. Amanatidou V, Sourvinos G, Apostolakis S, Tsilimigaki A, Spandidos DA. T280M variation of the CX3C receptor gene is associated with increased risk for severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:410-4.
61. Ampuero S, Luchsinger V, Tapia L, Palomino MA, Larrañaga CE. SP-A1, SP-A2 and SP-D gene polymorphisms in severe acute respiratory syncytial infection in Chilean infants. *Infect Genet Evol*. 2011;11:1368-77.
62. Mulet JF, Rodríguez de Torres BO. Viral induced bronchiolitis and genetics. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:159-61.