



## EDITORIAL

### Bronchiolitis and asthma: the next step<sup>☆,☆☆</sup>



### Bronquiolite e asma: o próximo passo

Louis Bont

University Medical Center Utrecht (UMCU), Wilhelmina Children's Hospital (WKZ), Department of Pediatrics, Utrecht, Países Baixos

A asma é uma das condições crônicas mais comuns na infância. A origem da asma não é totalmente entendida, porém está claro que se trata de uma doença complexa com mecanismos genéticos, bem como fatores ambientais envolvidos. Nesta publicação do *Jornal de Pediatria*, Brandão et al. analisaram a relação entre a bronquiolite viral aguda no primeiro ano de vida e a asma em idade escolar em uma coorte de 672 crianças no Nordeste do Brasil.<sup>1</sup> A bronquiolite viral aguda foi definida de acordo com as diretrizes da Academia Americana de Pediatria (AAP), que basicamente exige uma combinação de sintomas respiratórios superiores e inferiores no primeiro ano de vida. Mesmo após o ajuste para possíveis variáveis de confusão, incluindo atopia familiar ou exposição a fumaça de cigarro, a bronquiolite no primeiro ano de vida foi associada de maneira independente a asma em idade escolar. Por que esse estudo é importante? Sugere a possibilidade de que possamos conseguir evitar a asma e prevenir infecções virais na primeira infância. Essa possibilidade depende da relação causal entre a bronquiolite e a asma subsequente. Para bronquiolite por rinovírus, a associação é forte, porém estudos epidemiológicos sugerem que a bronquiolite por rinovírus "revela" asma em vez de ser causativa.<sup>2,3</sup> Para vírus sincicial respiratório (VSR), a associação é menos forte, porém a associação pode muito bem ser causal. A infecção por VSR causa forte inflamação

neutrófila das vias aéreas, o que pode causar mudanças persistentes nas vias aéreas,<sup>4,5</sup> o que resulta em doença crônica das vias aéreas sem causar sensibilização alérgica. Em linha com essa hipótese, um estudo de coorte de nascimento anterior, por Renato Stein, demonstrou que o VSR não aumentou o risco de sensibilização alérgica.<sup>6</sup> A causalidade foi sugerida por um estudo longitudinal complexo por Wu et al. Mostraram que o intervalo de tempo entre o momento do nascimento e o pico da temporada de VSR determina o risco de asma em idade escolar.<sup>7</sup> A comprovação mais convincente supostamente vem de testes de prevenção contra VSR. Para infecção por VSR, a maioria dos testes indicou que a prevenção de doenças causadas por VSR reduz o risco de sibilância subsequente,<sup>8–10</sup> apesar de isso não ter sido confirmado por um estudo recente.<sup>11</sup> Os resultados desses testes devem ser usados com cautela, pois todos foram feitos em populações especiais, deixaram a possibilidade de que a direção ou o tamanho do efeito de longo prazo do VSR sobre a asma é diferente na população normal. A vacinação contra gripe, por vacinação materna ou infantil, é uma das possíveis intervenções a ser considerada. Provavelmente, o mais importante são as vacinas contra VSR desenvolvidas recentemente.<sup>12</sup> Várias empresas atualmente entraram no desenvolvimento clínico de suas vacinas contra VSR. As vacinas à base de nanopartículas para vacinação materna já entraram na fase III. Essa vacina é desenvolvida com o apoio da Fundação Bill e Melinda Gates e destina-se a ser acessível, e, assim, com disponibilidade futura em países de alta, média e baixa rendas. Os programas clínicos de vacinação contra VSR de outras grandes empresas seguem rapidamente, então parece ser uma questão de tempo até que tenhamos uma vacina contra VSR. Esses próximos testes de prevenção contra VSR na população normal abordarão a relação causal entre o VSR e

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.11.001>

☆ Como citar este artigo: Bont L. Bronchiolitis and asthma: the next step. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93:209–10.

☆☆ Ver artigo de Brandão et al. nas páginas 223–9.

E-mail: [l.bont@umcutrecht.nl](mailto:l.bont@umcutrecht.nl)

a asma e mostrarão o potencial de prevenção primária da asma. O desenvolvimento clínico de todas as vacinas contra VSR conta com o apoio de estudos, como os de Brandão, que mostram que a prevenção da bronquiolite viral aguda não apenas reduz o risco de uma doença aguda com risco de vida, mas também pode afetar a saúde pulmonar das crianças ao longo da infância e posteriormente.

### Conflitos de interesse

O UMCU recebeu financiamento de estudos de investigadores de Louis Bont, AbbVie, MedImmune, Janssen e MeMed Diagnostics. O UMCU recebeu honorários por consultoria ou palestras convidadas de AbbVie, Ablynx, MabXience, Novavax e Janssen.

### Referências

1. Brandão HV, Vieira GO, Vieira TO, Cruz AA, Guimarães AC, Teles C, et al. Acute viral bronchiolitis and risk of asthma in school-children: analysis of a Brazilian newborn cohort. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93:223–9.
2. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, Lee WM, et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:281–5.
3. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:667–72.
4. Geerdink RJ, Pillay J, Meyaard L, Bont L. Neutrophils in respiratory syncytial virus infection: a target for asthma prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:838–47.
5. Funchal GA, Jaeger N, Czepielewski RS, Machado MS, Muraro SP, Stein RT, et al. Respiratory syncytial virus fusion protein promotes TLR-4-dependent neutrophil extracellular trap formation by human neutrophils. *PLoS One*. 2015;10:e0124082.
6. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, Wright AL, Morgan WJ, Taussig L, et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol*. 1999;149:1030–7.
7. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1123–9.
8. Simões EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick L, Groothuis JR, et al. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:256–62.
9. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simões EA, et al. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics*. 2013;132:811–8.
10. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368:1791–9.
11. O'Brien KL, Chandran A, Weatherholtz R, Jafri HS, Griffin MP, Bellamy T, et al. Efficacy of motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in healthy Native American infants: a phase 3 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1398–408.
12. Mazur NI, Martínón-Torres F, Baraldi E, Fauroux B, Greenough A, Heikkinen T, et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. *Lancet Respir Med*. 2015;3:888–900.