



ARTIGO DE REVISÃO

Bronquiolite viral aguda - um tema ainda controverso*Acute viral bronchiolitis - still subject for controversy***Sérgio Luís Amantéa¹, Fernando de Abreu e Silva²****Resumo**

Objetivos: Os autores apresentam uma revisão sobre bronquiolite viral aguda, salientando os aspectos, ainda controversos, relacionados à terapêutica da doença. Além dessas questões teóricas, referidas pela literatura, procuram estabelecer um juízo crítico acerca do assunto, referindo suas posições pessoais frente ao manejo dessa doença.

Métodos: Foram selecionados, a partir de uma pesquisa no banco de dados da Medline, os artigos que julgamos mais significativos acerca do tema, publicados na literatura médica nos últimos 20 anos.

Resultados: Bronquiolite viral aguda é a doença infecciosa do trato respiratório inferior mais frequente no primeiro ano de idade. Apesar da sua significativa prevalência e de todo o risco que tal situação pode conferir aos pacientes nessa faixa etária, muito pouco evoluímos acerca da terapêutica empregada nessa situação clínica. Cada vez mais encontramos fundamentada a importância de uma hidratação adequada, dos cuidados necessários para prevenir infecção cruzada e da importância da oxigenoterapia. Muitas dúvidas persistem com relação ao papel das drogas broncodilatadoras e antivirais (ribavirina). Algumas perspectivas se abrem com o emprego de imunoglobulinas específicas, principalmente na prevenção da doença pelo vírus sincicial respiratório em populações de risco. Cada vez menos, encontramos justificada, a utilização de corticosteróides na fase aguda da doença.

Conclusões: Bronquiolite viral aguda é uma doença que ainda carece de um tratamento ideal. As rotinas por nós empregadas pouco mudaram nos últimos 30 anos, o que faz com que haja muita controvérsia, acerca da terapêutica a ser utilizada entre os mais diversos centros de assistência.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74 (Supl.1): S37-S47: bronquiolite, vírus sincicial respiratório, ribavirina, broncodilatador.

Introdução

Bronquiolite viral aguda é uma infecção respiratória aguda, de etiologia viral, que compromete as vias aéreas

Abstract

Objectives: The authors review the current literature on acute viral bronchiolitis discussing the points still subject to controversy in regard to its treatment. At the same time, a personal point of view on the management of this disorder based on the authors' experience is also expressed.

Methods: The main published papers from the last twenty years were selected from a Medline database search.

Results: Acute viral bronchiolitis is an acute viral illness of the lower respiratory tract occurring most frequently during the first year of life. In spite of its important prevalence and the relative risk that this disorder may pose to pediatric patients there is still a lot of controversy in regard to its treatment. However, it seems of paramount importance to maintain an adequate hydration, to prevent cross infection and to offer supplementary oxygen. There are many doubts as to the role of bronchodilators and antivirals such as ribavirin. There are new hopes with the introduction of specific immunoglobulin, mostly as a prophylactic role in respiratory syncytial virus infection in at risk populations. Steroids seem to have no place in the treatment at least in the acute stages of the disease.

Conclusions: Acute viral bronchiolitis is still a disorder which lacks a specific treatment. The routine treatment has little changed for the last 30 years and there is controversy in regard to its management in the different clinical centers.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74 (Supl.1): S37-S47: bronchiolitis, respiratory syncytial virus, ribavirin, bronchodilator.

de pequeno calibre (bronquíolos), através de um processo inflamatório agudo, levando a um quadro respiratório do tipo obstrutivo com graus variáveis de intensidade.

A doença ocorre mais frequentemente em crianças de até um ano de idade¹⁻⁵, sendo as apresentações mais graves nos primeiros seis meses de vida e especialmente em prematuros⁶⁻⁸. Constitui-se na infecção do trato respiratório inferior mais frequente nessa faixa etária. Em função dessa sua alta prevalência e da sua potencial morbidade,

1. Professor do Depto. de Pediatria e Puericultura da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Doutor em Pneumologia pela Univ. Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Médico Assistente do Cto. de Tratamento Intensivo Pediátrico do Hosp. Moinhos de Vento.
2. Professor Adjunto do Depto. de Pediatria da UFRGS. Doctor of Philosophy (PhD) pela Universidade de Edinburgh, Escócia. Chefe da Unid. de Pneumologia Pediátrica do Hosp. de Clínicas de Porto Alegre.

existem muitas preocupações quanto à terapêutica ideal a ser instituída nesses pacientes.

Reynolds, abordando o manejo da bronquiolite, escreveu que o "oxigênio é de importância vital no tratamento da bronquiolite; e que há poucas evidências de que qualquer outra medida seja útil"⁹. Mais de 30 anos se passaram, e, apesar de todos os conhecimentos incorporados na compreensão dos aspectos envolvidos na fisiopatologia da doença, dos avanços e dos progressos tecnológicos disponíveis (tanto em técnicas de investigação diagnóstica, quanto em medidas de suporte intensivo), essa sua observação mantém-se, ainda, muito atual.

Em cima dessa realidade, é que procuramos estabelecer uma abordagem crítica com referência aos principais fatores implicados na terapêutica da bronquiolite viral aguda. Várias etapas do manejo serão discutidas, visando facilitar a organização de um juízo pessoal acerca desse tema ainda tão debatido.

Tratamento

Os quadros leves e moderados são freqüentemente tratados em casa, sendo importante a garantia de uma boa hidratação, do controle da febre e da observação pela equipe médica. Em virtude das freqüências respiratórias elevadas, costuma-se recomendar uma dieta mais fracionada e com volumes reduzidos.

Cerca de 1 a 2% das crianças com menos de um ano de idade podem necessitar hospitalização¹⁰. O tratamento hospitalar está indicado para crianças com sofrimento respiratório significativo, apresentando dificuldade para alimentar-se, hipoxemia progressiva e possibilidade de fadiga respiratória. Segundo Nicolai¹¹, aproximadamente 15% das crianças internadas necessitam de transferência para unidades de tratamento intensivo, e a maioria desses casos apresenta fatores predisponentes.

As medidas utilizadas no tratamento da infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR), entre os mais variados centros, podem apresentar uma grande variabilidade. Entretanto, o emprego judicioso de oxigênio, uma hidratação adequada, um mínimo manuseio da criança e uma precoce identificação e tratamento das complicações são fundamentais^{1,6,10}. Não há dúvida, quanto a real importância desses aspectos, que se caracterizam como um ponto comum em todos os protocolos de tratamento direcionados à assistência de pacientes portadores de bronquiolite viral aguda.

Considerações gerais

Independente do nível em que a assistência é realizada o atendimento deve ser organizado, procurando manter o lactente calmo com o mínimo manuseio necessário. Muitas vezes a presença da mãe é muito importante para chegar-se a esse objetivo. O lactente deve ficar o mais confortavelmente possível, com vestimentas adequadas,

em função do ambiente, e atenção especial deve ser direcionada para o controle de eventual hipertermia.

No caso de haver concomitante obstrução nasal importante, alguns pacientes podem apresentar maior sofrimento respiratório; pois durante o primeiro trimestre de vida, os lactentes apresentam uma respiração eminentemente nasal.

Prevenção da infecção cruzada

As duas principais formas transmissão da infecção pelo vírus sincicial respiratório incluem contato direto com grandes partículas de secreção e auto-inoculação pelas mãos (após contato com material contaminado). Portanto, as mãos devem ser cuidadosamente lavadas, antes e após o contato com o doente. Atenção especial deve ser dada à disposição de secreções e materiais contaminados. Medidas de isolamento de contato são necessárias. Caso não haja disponibilidade de um quarto privativo, ou de um isolamento comum aos portadores da doença, uma distância mínima de dois metros entre cada leito da unidade deve ser obedecida.

A secreção nasal contaminada por VSR pode permanecer infectante por mais de 6 horas. VSR contaminantes podem se manter viáveis em luvas de borracha por períodos de 1 hora e meia, em aventais por períodos de até 30 minutos e nas mãos por 25 minutos. Pacientes hospitalizados, portadores de infecção por VSR, podem liberar vírus por longos períodos (média: 6,7 dias, com variações de 1 a 21 dias, conforme podemos encontrar em alguns estudos)¹². As Comissões de Controle de Infecção Hospitalar, junto com a equipe médica assistente, devem estar orientadas e reforçar as medidas de controle, principalmente nas estações de maior incidências da doença, já que esta pode ser responsável por significativa morbidade nosocomial.

Reposição hídrica

Mesmo dentro desta etapa da terapêutica, temos alguma dificuldade no estabelecimento de uma rotina que preencha as necessidades de todos os pacientes portadores de bronquiolite viral.

Deve-se assegurar o aporte hidroeletrólítico; quando o paciente estiver hospitalizado, na maioria das vezes, pela via endovenosa com taxas de infusão de manutenção. Algumas vezes a quota hídrica diária pode requerer taxas superiores às de manutenção, já que alguns lactentes podem apresentar algum grau de desidratação (em função de uma redução na ingesta alimentar/hídrica e de um aumento das perdas insensíveis - febre, taquipnéia)⁶.

O aumento da secreção de ADH pode levar a hiponatremia, que pode acompanhar-se de convulsões e apnéias recorrentes, em um grupo muito restrito de crianças com bronquiolite¹³⁻¹⁵. Nesses, uma restrição do volume hídrico a ser infundido é imperativa.

Um outro grupo de pacientes, geralmente portadores de quadros obstrutivos mais graves, também necessitarão que a infusão de fluidos seja restrita a aproximadamente dois terços da ração hídrica diária de manutenção, com uma monitorização laboratorial constante dos seus eletrólitos^{6,15}, visto que existe a presença de fatores mecânicos predispondo a formação de edema pulmonar.

Oxigenoterapia

Considerando que a principal consequência da má distribuição dos gases, desencadeada pelo processo obstrutivo na via aérea, é a hipoxemia; o oxigênio passa a ser uma medida de fundamental importância na terapêutica da bronquiolite. A administração de oxigênio, além de tratar a hipoxemia, reduz o sofrimento respiratório. Essa diminuição do esforço respiratório assume vital importância naqueles lactentes menores, em que um gasto energético aumentado pode ser um fator significativo de descompensação clínica, piora da insuficiência respiratória e aparecimento de apnéia. Este, quando administrado, deve ser aquecido e umidificado, podendo ser utilizado por cateter nasal, máscara, campânula ou oxitenda. São necessárias aferições contínuas ou freqüentes da saturação de oxigênio, por oximetria de pulso, visando mantê-la acima de 93-95%. Os ajustes na concentração de oxigênio a ser administrado deve estar de acordo com essas medidas^{4,6}.

Broncodilatadores

A utilização de drogas broncodilatadoras na bronquiolite viral aguda nos obriga primariamente a discutir alguns dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no processo da falência respiratória. Essas considerações podem vir a nos facilitar na obtenção de um juízo mais crítico quanto à indicação ou avaliação dos benefícios de tal terapêutica.

Até bem pouco tempo, algumas controvérsias existiam com relação à teoria de que os lactentes não teriam musculatura lisa suficientemente desenvolvida para responder a terapêutica broncodilatadora¹⁶. Atualmente isso não tem mais encontrado uma fundamentação científica aceitável, por parte da literatura¹⁷. As controvérsias ainda persistem, no sentido de se procurar estabelecer quanto um comprometimento da musculatura lisa possa estar associado às manifestações da doença, ou quais outros mecanismos de ação dessas medicações broncodilatadoras possam ser de benefício na terapêutica da doença.

Sem dúvida nenhuma, os mecanismos de resposta do organismo à infecção pelo vírus são complexos e abrangem inúmeros sistemas. Como resultado da agressão viral, ocorre um intenso processo inflamatório, com infiltração linfocítica, produção excessiva de muco, edema e/ou necrose do epitélio respiratório. A obstrução bronquiolar ocorrerá em consequência ao edema e aos densos tampões de restos celulares e secreções^{10,18}. Em determinadas áreas pulmonares ocorrerá obstrução total da via aérea,

com absorção do ar intra-alveolar e formação de atelectasias. Em outras áreas, ocorrerá a obstrução parcial das vias aéreas dificultando o esvaziamento alveolar na expiração, o que acarretará aumento da capacidade residual funcional ou hiperinsuflação pulmonar. Esse aumento na capacidade residual funcional pode chegar até a duas vezes o volume normal.

O aumento da resistência das vias aéreas, principalmente na expiração, e a diminuição da complacência pulmonar são responsáveis por um maior trabalho respiratório. Esse aumento do gasto energético é particularmente importante em recém-nascidos, prematuros e desnutridos, podendo evoluir para fadiga respiratória e apnéia^{4,6,18,18}.

Com a obstrução das vias aéreas, esses pacientes apresentam uma diminuição do volume de ar corrente com possível evolução para hipoventilação. Dessa forma, as trocas gasosas tornam-se dificultadas, havendo alteração da relação ventilação-perfusão. Pode ocorrer ainda persistência de perfusão sangüínea em áreas pulmonares mal ventiladas, contribuindo para um agravamento da hipoxemia¹⁹.

Todas essas observações assumem maior importância ao lembrarmos que muitas dessas drogas broncodilatadoras não têm ação exclusiva sob a musculatura lisa dos brônquios, mas também ação sobre outros sítios (coração e vasculatura pulmonar). Essas ações cardiovasculares podem ser responsabilizadas por um agravamento da hipoxemia, principalmente através de seu efeito em nível das relações ventilação-perfusão.

Atenção especial deve ser dada ao aumento no gasto energético, que pode estar associado à instituição da terapêutica inalatória em alguns pacientes (pouco cooperativos ou que não toleram o procedimento). Isso pode ser considerado como um fator potencial para descompensação e conseqüente piora clínica.

Portanto, a terapêutica broncodilatadora, apesar de ser considerada por alguns como uma medida de baixa morbidade, quando indicada para pacientes portadores de bronquiolite viral aguda contempla alguns potenciais prejuízos, que sempre devem ser considerados e avaliados.

β 2 - agonistas

Os broncodilatadores têm sido empregados no tratamento da bronquiolite viral aguda há mais de 40 anos, sendo considerados como uma opção terapêutica na maioria dos textos que abordam o tratamento da doença. Entre estes, as drogas beta agonistas têm sido, sem dúvida nenhuma, as mais freqüentemente utilizadas. Apesar do seu uso corrente, podendo em alguns centros atingir a quase totalidade dos pacientes portadores da doença, sua real eficácia clínica permanece ainda controversa^{20,21}.

Vários estudos têm sido realizados para determinar se há algum benefício no seu emprego. Inúmeras variáveis costumam ser selecionadas para analisar essa potencial

resposta: dados clínicos isolados, escores clínicos, análise de gases arteriais, monitorização dos níveis de saturação de oxigênio e testes de função pulmonar. Além disso, inúmeros esquemas terapêuticos também têm sido utilizados na avaliação de tais objetivos: diferentes drogas com diferentes vias de administração, doses e intervalos. É importante lembrar que, até entre os grupos afetados, não existe uma uniformidade de apresentação da doença: faixa etária e agentes etiológicos diferenciados, bem como até a possibilidade de interações medicamentosas pode ocorrer e não é habitualmente considerada. Portanto, é de se esperar que possamos encontrar respostas clínicas variáveis, o que vem a confundir, ainda mais, um juízo crítico acerca dos reais benefícios atribuídos à medicação.

Alguns estudos demonstraram que os broncodilatadores melhoram a função pulmonar (condutância e fluxo expiratório)⁶. Schuh e cols.²² concluíram que, após a primeira dose de salbutamol, há diminuição do uso da musculatura acessória e aumento da saturação de oxigênio. Após uma segunda dose, o esforço respiratório e a taquipnéia são ainda mais reduzidos sem, no entanto, modificar a saturação de oxigênio. Katz e cols.²³ demonstraram que o salbutamol é uma droga segura, sem estar associada a aumento significativo da cardiotoxicidade. Allario e cols.²⁴ concluíram que o sulfato de metaproterenol foi efetivo na reversão da angústia respiratória, apresentando uma resposta variável de acordo com idade da criança, sendo mais pronunciada em crianças mais jovens -12 meses ou menos - com infecção pelo VSR. Recentemente, Derisch e cols.²⁵ demonstraram uma melhora na reatividade da via aérea, detectada por testes de função pulmonar, em uma população de 25 pacientes portadores de bronquiolite grave por VSR, necessitando de suporte ventilatório.

Por outro lado, Ho e cols.²⁶, demonstraram uma queda da SaO₂ maior e mais prolongada nos pacientes em uso de

salbutamol, que nos pacientes que utilizaram solução salina por via inalatória. Em crianças recuperando-se de bronquiolite, também não foi possível detectar alterações nas provas de função pulmonar²⁷ ao testar o efeito do salbutamol administrado por via inalatória.

Na Tabela 1, encontramos os resultados de alguns estudos elaborados para avaliação da resposta broncodilatadora em pacientes com bronquiolite²⁸.

Flores e Horwitz, na tentativa de estabelecer critérios com relação à eficácia das drogas (2 adrenérgicas na terapêutica da bronquiolite viral aguda), recentemente publicaram uma meta-análise de estudos clínicos controlados, randomizados, para avaliar os benefícios da droga administrada por via inalatória, em hospitais e ambulatorios (período de 1987 a 1994). Na análise dos estudos realizados em hospitais (81 pacientes), não foi possível estabelecer nenhuma conclusão, em função de uma não uniformidade na seleção dos pacientes e na terapêutica empregada. Na análise dos pacientes ambulatoriais foram analisados 251 pacientes selecionados de 5 estudos. Três desses estudos exibiam alguns resultados estatisticamente favoráveis com relação à utilização da medicação (melhora da frequência respiratória, escore clínico ou saturação de oxigênio). Os outros dois não eram capazes de detectar anormalidades na evolução (apenas modificações na frequência cardíaca). Na análise conjunta, não foi possível estabelecer nenhum impacto com relação à evolução da hospitalização e à frequência respiratória. Mesmo as diferenças detectadas na saturação de oxigênio e na frequência cardíaca, embora estatisticamente significativas, não traduziram nenhuma diferença clínica. Quanto à interpretação dos escores clínicos, não foi possível estabelecer um juízo, em função de diferenças na composição de suas variáveis. Portanto, os resultados deste estudo não foram capazes de demonstrar nenhum impacto, a curto prazo, que justificassem o emprego de tais drogas²⁹.

Tabela 1 - Terapêutica broncodilatadora na bronquiolite

AUTOR	DROGA	n	ESTUDO	AVALIAÇÃO	RESULTADO
Stokes (1983)	Salbutamol	25	DC,PC	Função Pulmonar	Negativo
Soto (1985)	Salbutamol	50	Aberto	Função Pulmonar	Sem diferença
Hughes (1987)	Salbutamol	17	Aberto	Função Pulmonar	Negativo
Schuh (1990)	Salbutamol	40	DC,PC	Escore Clínico Positivo Saturação de O ₂	Positivo
Ho (1991)	Salbutamol	21	DC,PC	Saturação de O ₂	Negativo
Klassen (1991)	Salbutamol	83	DC,PC	Escore Clínico Saturação de O ₂	Positivo Sem diferença
Gadomski (1994)	Salbutamol	128	DC,PC	Escore Clínico Saturação de O ₂	Sem diferença Sem diferença

DC: Duplo Cego; PC: Placebo Controlado

Todas essas observações vêm a atestar que ainda não dispomos de dados suficientes que nos permitam estabelecer o papel da terapêutica com drogas β 2-agonistas na bronquiolite viral aguda.

Por ocasião da admissão de um paciente em nível hospitalar, temos adotado o uso inicial de tal terapêutica, com alguns cuidados. Temos procurado avaliar com muito critério o status clínico do paciente, antes e após a instituição da terapêutica (padrão respiratório, sinais vitais, atividade, tolerabilidade ao procedimento e níveis de saturação de oxigênio). A terapêutica só é continuada quando o paciente responder de maneira inequívoca à sua utilização, assim como é suspensa, quando o paciente não melhorar ou apresentar sinais clínicos de deterioração.

a - adrenérgicos

Hiperemia e edema de mucosa são responsáveis por alguns dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese do processo obstrutivo da bronquiolite. Portanto, uma terapia que apresente em seu mecanismo de ação efeitos sobre receptores α e β agonistas (assim como a adrenalina), ao invés de drogas seletivas β 2-agonistas, pode ser benéfica.

A estimulação dos receptores α -adrenérgicos pela adrenalina reduz o extravazamento microvascular capilar e pós-capilar, reduzindo o edema sobre a mucosa brônquica. Esse mecanismo de ação tem justificado o uso de tal terapêutica em situações clínicas associadas a comprometimento de outras zonas de mucosa por edema, principalmente nas vias aéreas superiores. Também é importante considerar que a adrenalina é uma droga potente na reversão de quadros de broncoespasmo, o que poderia também favorecer sua utilização nessa população de pacientes.

Tais mecanismos têm motivado alguns autores a utilizar a adrenalina como droga broncodilatadora preferencial na terapêutica inalatória dos pacientes portadores de bronquiolite^{30,31}.

No nosso ponto de vista, tal observação deve ainda ser encarada com reservas. A maioria dos estudos que demonstram benefícios clínicos ao se utilizar essa medida terapêutica não são isentos de críticas sob o ponto de vista metodológico. Uma observação importante a ser considerada é que essa superioridade clínica demonstrada, quando comparada a drogas seletivas β 2-agonistas, pode ser difícil de ser atribuída a mecanismo de ação exclusivo sobre o receptor α adrenérgico, já que estímulo sobre os β receptores também estão presentes. Tais pacientes poderiam melhorar por um maior estímulo sobre esses β receptores ao se utilizar a adrenalina. Se esses pacientes viessem a fazer uso de doses maiores de drogas β 2 seletivas a resposta clínica não poderia ser semelhante? Por outro lado, alguns outros estudos não demonstraram um benefício clínico inequívoco do uso adrenalina, quando comparado a droga β 2 seletiva³².

Portanto, não se encontram achados suficientes na literatura para atribuir à adrenalina uma posição de droga broncodilatadora de eleição para ser utilizada nos pacientes portadores de bronquiolite viral aguda. Mesmo que venham a surgir novas pesquisas que consolidem tal situação, é muito importante que sejam respondidas algumas questões: dose ideal, intervalo de administração e sua segurança quando administrada por períodos mais prolongados.

Anticolinérgicos

O brometo de ipratrópio é uma droga anticolinérgica, com ação principal nas vias aéreas de maior calibre. Tem sua ação mediada por bloqueio de receptores colinérgicos na musculatura lisa brônquica, portanto com ação do tônus muscular broncomotor. Alguns estudos acenaram com a possibilidade de benefícios clínicos ao se utilizar o brometo em lactentes na faixa etária entre 5 e 30 meses³³.

Mais recentemente, a utilização do brometo de ipratrópio de maneira isolada, ou em associação com salbutamol, não pareceu influenciar a evolução clínica dos pacientes portadores de bronquiolite³⁴.

Não temos indicado em nossa rotina sua veiculação nos sistemas de nebulização dos pacientes portadores de bronquiolite viral aguda.

Xantinas

Embora existam identificados alguns efeitos farmacológicos advindos do uso das xantinas, com potencial efeito em muitas doenças respiratórias, sua indicação permanece controversa. Mesmo em pacientes asmáticos, nos últimos anos, a droga tem sido frequentemente reavaliada, e seus benefícios questionados.

Uma farmacocinética errátil, influenciada por muitos fatores externos (principalmente em pacientes pediátricos) e associada a uma janela terapêutica estreita (muito próxima da toxicidade) é um fator que limita o uso das xantinas em pacientes dessa faixa etária. Além disso, inúmeras tentativas de demonstrar um benefício real da medicação nos pacientes portadores de bronquiolite foram frustradas. Mesmo assim, Nahata e colaboradores, ao avaliar o perfil terapêutico utilizado em 100 pacientes portadores de bronquiolite (64% com infecção por VSR), encontraram seu uso em 12% das prescrições. Além disso, observaram que doses, frequência e tempo de uso variaram entre os pacientes, o que reforça a falta de critérios estabelecidos na terapêutica da doença²¹. Sob a ótica atual, consideramos as xantinas como drogas de uso não indicado na terapêutica da bronquiolite viral aguda.

Corticosteróides

Assim como em outras estratégias empregadas na terapêutica da bronquiolite viral aguda, o uso de corticosteróides permanece controverso. As bases lógicas para sua utilização estão relacionadas a possível importância da

inflamação na gênese do processo. O papel da inflamação é sustentado por evidências de aumento na liberação de mediadores do processo inflamatório e em achados anátomo-patológicos.

Existem evidências que a bronquiolite, particularmente a ocasionada pelo VSR, seja uma doença imunomediada. É possível que as células do nosso sistema imune venham a contribuir para a inflamação da via aérea, ativando uma complexa rede de reações imunológicas com a participação de células T, macrófagos e células epiteliais infectadas²⁸. Defeitos na regulação imunológica têm sido identificados durante a fase aguda da doença, e alguns estão associados a aumento na produção de IgE específica para o VSR na nasofaringe³⁵.

Apesar do seu uso freqüente (36% dos casos, em alguns centros²¹) e dos seus potenciais benefícios teóricos, os corticosteróides sistêmicos não têm demonstrado eficácia no tratamento da bronquiolite aguda.

Springer e cols.³⁶ demonstraram que a combinação de corticosteróide sistêmico (intravenoso) e broncodilatador inalatório não afetou a evolução clínica nem a função respiratória dos pacientes na fase aguda, seja agudamente ou no período de convalescência, quando comparada ao uso isolado de broncodilatador. Da mesma maneira, Roosevelt e cols.³⁷, em um estudo com uma série grande de pacientes abaixo de 1 ano de idade, não foram capazes de demonstrar algum benefício do uso de dexametasona por via IM, quando comparada a placebo. De Boeck e cols.³⁸ também encontraram resultados similares. Foram incapazes de determinar benefícios com a utilização de dexametasona em um grupo de 29 lactentes portadores de bronquiolite por VSR. Na fase aguda da doença não houve diferença na avaliação de escore clínico, evolução hospitalar e testes de função pulmonar.

Por outro lado, os corticóides inalatórios poderiam ser utilizados para se obter uma redução da gravidade e persistência de sibilância que sucederia a bronquiolite viral aguda¹⁰. Sua administração na fase aguda da doença, tem sido preconizada por alguns autores, como um fator que talvez pudesse ser responsável por uma diminuição da sintomatologia no período subsequente à fase aguda da doença³⁹. Richter e cols.⁴⁰, em um estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado, reavaliaram essa possibilidade. Não foram capazes de encontrar benefícios num grupo de 21 lactentes portadores de bronquiolite viral aguda, que fizeram uso de budesonide por via inalatória. Dias de hospitalização, duração da oxigenoterapia e modificação no escore clínico se mantiveram iguais entre os dois grupos de pacientes na fase aguda da doença. Na reavaliação dos sintomas 6 semanas e 6 meses após a admissão, uma única diferença foi observada quanto ao número de readmissões hospitalares (foi maior no grupo de pacientes que recebeu o budesonide). Não foram encontradas diferenças quanto a uso de medicação, prevalência de sibilância ou outra sintomatologia respiratória.

Mediante essas observações, não temos indicado corticoterapia na fase aguda da bronquiolite viral, em nenhuma hipótese, seja com o objetivo de aliviar tanto a sintomatologia aguda, quanto prevenir o aparecimento da tardia.

Terapia antiviral

A ribavirina (1B D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3 carboxamida), administrada sob a forma de aerosol microparticulado, está liberada pelo FDA (Food and Drugs Administration) desde 1985. Ensaios clínicos iniciais⁴¹⁻⁴³ demonstraram efeito benéfico do seu uso em pacientes com infecção pelo VSR, com possível redução da replicação viral e conseqüente diminuição da gravidade da doença e melhora da oxigenação. A partir desses dados, no início dos anos 90, a Academia Americana de Pediatria passou a indicar como uma recomendação que “deveria ser utilizada” em pacientes de risco com infecção pelo vírus sincicial respiratório (Tabela 2). A partir disso, a literatura apresenta críticas que deveriam ter sido observadas nos estudos iniciais, e que poderiam comprometer a valorização dos resultados obtidos. Um fator importante que deveria ter sido considerado, é que ao comparar o uso da Ribavirina, por via inalatória, a um grupo controle, foi utilizada água destilada como placebo nos controles. Essa seleção da substância placebo, poderia influenciar uma piora do status respiratório nesse grupo de pacientes, vindo a favorecer a impressão de melhora no grupo de pacientes que vieram a utilizar a droga.

Numa tentativa de reproduzir esse estudo, considerando a possibilidade de vício metodológico, Meert fazendo uso de solução salina, tanto no grupo que utilizou a droga quanto no grupo controle, não foi capaz de detectar efeitos clínicos significativos⁴⁴.

Nesta mesma época, também encontramos outras publicações, que influenciaram uma mudança na postura médica em relação à utilização da ribavirina. Entre essas,

Tabela 2 - Pacientes de risco para infecção por vírus sincicial respiratório

1. Crianças com cardiopatias congênitas (incluindo hipertensão pulmonar), displasia broncopulmonar, fibrose cística ou outras doenças pulmonares crônicas.
2. Prematuros (com menos de 37 semanas de idade gestacional) previamente saudáveis e lactentes com menos de 6 meses de idade.
3. Crianças com doença ou terapia imunossupressora.
4. Naquelas com doença severa ou em ventilação mecânica.
5. Em pacientes hospitalizados que possuem risco aumentado de progredir para complicações severas devido à pequena idade (menor do que 6 semanas) ou às condições associadas (múltiplas anomalias congênitas, doenças neurológicas - como paralisia cerebral ou miastenia gravis - ou doenças metabólicas).

podemos citar uma coorte histórica, com um grande número de pacientes, em que não se evidenciaram benefícios clínicos que justificassem a sua utilização.

Todos esses dados, associados a outras questões que sempre estiveram presentes ao se considerar a possibilidade de uso da Ribavirina como uma opção terapêutica a ser indicada (questões técnicas de operacionalidade, viabilidade econômica e risco de teratogenicidade), fizeram com que a Academia Americana de Pediatria tomasse nova atitude em relação a sua recomendação inicial. A partir de 1996, a droga passou de opção que “deveria ser utilizada” a uma posição que “poderia ser considerada” para pacientes de risco portadores de bronquiolite por vírus sincicial respiratório⁴⁵. Nem essas observações clínicas, nem a modificação na recomendação da Academia Americana de Pediatria, foram suficientes para que se estabelecesse um fim à polêmica.

Críticas ao estudo de Meert surgiram em relação ao comportamento da Ribavirina ao ser veiculada em solução salina. Sob o ponto de vista farmacológico, e nas próprias recomendações de preparo, por parte do laboratório fabricante, é salientada a sua necessidade de diluição em água destilada. As mesmas críticas que foram anteriormente referidas, quanto à possibilidade de comparação entre os dois grupos (ribavirina x placebo), vieram novamente à tona. Desta vez questionando a valorização da ausência de resposta clínica no grupo de pacientes que fez uso da droga⁴⁶.

Fica portanto muito clara a impossibilidade de se estabelecer com segurança um juízo seguro com relação a eficácia da ribavirina. Até o momento, a literatura médica não foi capaz de responder com exatidão o real papel dessa droga antiviral no manejo dos pacientes portadores de bronquiolite viral aguda.

Além de alguns fatores limitantes para a sua utilização, já anteriormente citados, merece referência a falta de critérios com que a ribavirina tem sido utilizada em vários centros. Além das implicações econômicas que tais medidas podem acarretar, ficam claras as dificuldades que decorrem dessa ausência de padronização (entre os centros responsáveis por assistência respiratória aos pacientes), com influência na valorização dos reais benefícios de aplicabilidade clínica⁴⁷⁻⁵⁰.

Outras questões também importantes, passíveis de serem consideradas, têm sido levantadas há mais de uma década. Algumas dessas relacionadas à capacidade da Ribavirina em alterar a resposta imune ao vírus sincicial respiratório mediada por IgE, relação potencialmente implicada na patogênese dos sintomas respiratórios a longo prazo. Recentemente temos encontrado na literatura a abordagem de alguns desses efeitos imunológicos relacionados com o uso da droga. O *follow-up* de 5-6 anos em 100 crianças com diagnóstico anterior de bronquiolite viral aguda aponta para uma incidência menor de bronquite nos pacientes que fizeram uso da droga. Mesmo sendo uma população mais severamente comprometida, por

ocasião do insulto respiratório inicial, não foram observadas diferenças quanto a hiperreatividade brônquica, testes de função pulmonar e prevalência de infecções respiratórias⁵¹. Partindo de princípios semelhantes, Edell e colaboradores elaboraram um estudo com alguma similaridade⁵². Visaram comparar a hiperreatividade brônquica em um grupo de lactentes com menos de 6 meses de idade, acometidos por bronquiolite viral aguda (VSR) há 1 ano. Os resultados foram comparados dentro de dois grupos, em função de terem utilizado, ou não, ribavirina como opção terapêutica. Seus resultados demonstraram uma significativa redução na hiperreatividade brônquica no grupo de pacientes que fez uso de Ribavirina.

Portanto, os benefícios potencialmente relacionados à utilização da Ribavirina devem ser considerados sobre dois aspectos. Aqueles relacionados à fase aguda da doença (melhora clínica, diminuição da morbi-mortalidade) e aqueles relacionados a uma melhor evolução da sintomatologia respiratória a longo prazo. Em ambas as situações, não encontramos por parte da literatura, subsídios suficientes para que possamos indicar ou contraindicar o uso desta forma de tratamento. A recente recomendação da Academia Americana de Pediatria nos parece muito prudente e adequada⁴⁵. Em pacientes de risco, portadores de doença respiratória por vírus sincicial respiratório, havendo disponibilidade técnica e econômica para sua utilização, essa terapêutica pode ser considerada.

Imunoglobulinas

Apesar de todas as críticas e incertezas relacionadas a sua eficácia, Ribavirina era, até bem pouco tempo, a única droga disponível aprovada para tratamento de quadros de infecção respiratória por vírus sincicial respiratório. Nos últimos anos, alguns estudos experimentais, realizados em animais, abriram a perspectiva de que o uso de imunoglobulina endovenosa com altos títulos de anticorpos para vírus sincicial respiratório pudesse ser útil no tratamento da infecção respiratória por esse agente. Rodriguez e colaboradores, membros do Grupo de Estudos da Globulina Imune para Vírus Sincicial Respiratório (Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group)⁵³, elaboraram um estudo para avaliar a eficácia da infusão de imunoglobulina específica no tratamento de infecção respiratória por VSR em pacientes hospitalizados de alto risco. Num estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, constituído por uma amostra de mais de 100 lactentes de risco (portadores de displasia broncopulmonar, doença cardíaca congênita ou prematuridade) não foram capazes de estabelecer uma eficácia no uso da droga⁵⁴.

Por outro lado, outros estudos bem delineados sob o ponto de vista metodológico, demonstraram que a administração da droga, nessas populações de risco, é eficaz e segura na prevenção de infecções por VSR em pacientes de risco. Embasados nesses dados, a droga foi licenciada para uso pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1996.

A Academia Americana de Pediatria passou a recomendar a sua utilização para populações de risco em algumas situações específicas (Tabela 2) a partir de abril de 1997⁵⁵.

Embora surja como uma terapêutica efetiva, para prevenção da infecção em populações de risco, a sua utilização em nosso meio é limitada por questões econômicas e técnicas. Estima-se um custo total do tratamento preventivo (América do Norte) por volta de 4 a 5 mil dólares por paciente (dependendo do peso). A droga é administrada mensalmente, por via intravenosa e com bomba de infusão (o que deve ser acrescido ao custo estimado de tratamento), durante o período de pico de infecção por VSR. Estima-se que o custo dispendido com tal rotina possa exceder o custo de uma hospitalização em algumas populações^{12,56}.

Não está bem estabelecido, se as crianças que recebem uma única dose, ou menos que a recomendação total das infusões mensais, possam ser beneficiadas.

Tabela 3 - Recomendações: imunoglobulina específica para VSR

- Lactentes e crianças menores do que 24 meses de idade com diagnóstico de displasia broncopulmonar e que estejam recebendo, ou tenham recebido, oxigênio dentro de 6 meses antes da estação de risco para infecção por VSR.
- Lactentes que tenham uma idade gestacional de 28 semanas ou menos até que eles atinjam 12 meses de idade.
- Lactentes que tenham uma idade gestacional entre 29 e 32 semanas até que eles atinjam 6 meses de idade.
- FDA não aprova a sua utilização em pacientes portadores de cardiopatias congênitas (principalmente cianóticos). Entretanto, nos casos elegíveis pelas recomendações anteriores e que tenham cardiopatia congênita acianótica assintomática (ductus arterioso ou defeito de septo ventricular) a profilaxia pode ser benéfica.
- Algumas vacinas (sarampo, caxumba, rubéola) não devem ser administradas por 9 meses após a última dose.
- A eficácia da imunoprofilaxia ainda não está estabelecida para pacientes portadores de imunodeficiências ou surtos hospitalares de infecção pelo VSR.

Adaptado da Academia Americana de Pediatria⁵⁵

Antibioticoterapia

Apesar da doença ser caracteristicamente viral, alguns estudos demonstraram que cerca de 70 a 80% dos pacientes internados receberam antibióticos^{57,58}. Rakshi⁶ considera o uso de antibióticos em crianças com deterioração clínica súbita, leucocitose, proteína C reativa aumentada e infiltrado pulmonar progressivo no raio-X.

Na realidade os antibióticos devem ficar reservados a crianças com infecção bacteriana secundária comprovada ou suspeita. As técnicas laboratoriais de identificação de vírus, podem influenciar o médico clínico na decisão de administrar ou suspender a antibioticoterapia⁵⁹, mas não devem ser analisadas em dissociação aos demais achados clínicos e radiológicos.

Fisioterapia

Pacientes portadores de patologias respiratórias que cursam com hipoxemia podem ter seu equilíbrio clínico abalado em função do manuseio e realização de procedimentos.

Webb e colaboradores não demonstraram benefício clínico em pacientes portadores de bronquiolite que foram submetidos a um programa de fisioterapia respiratória na fase aguda da doença, quando comparados a um grupo de controles⁶⁰.

Como regra geral, a fisioterapia respiratória deve apenas ser instituída quando houver presença de atelectasia e tão somente após a fase aguda da doença. Nessa ocasião o paciente tolera melhor o procedimento.

Sedação

Agitação deve ser um dado clínico importante a ser considerado no paciente portador de doença respiratória, pois pode estar associada a hipoxemia e necessidade de oxigenoterapia. Alguns medicamentos (hidrato de cloral) além interferir na avaliação da evolução clínica do quadro respiratório, estão relacionados à piora nos níveis de saturação de oxigênio⁶¹.

Exceto em pacientes que estão sob suporte ventilatório, não está indicado o uso de sedativos em pacientes portadores de bronquiolite viral aguda.

Suporte ventilatório

Dependendo da amostra estudada, a necessidade de ventilação mecânica pode oscilar entre 5 e 15% dos pacientes internados. Os maiores candidatos são lactentes menores de três meses, pacientes com displasia broncopulmonar, portadores de desnutrição protéico-calórica, Síndrome de Down, cardiopatias congênitas e pacientes que adquiriram bronquiolite intra-hospitalar. O tempo de ventilação mecânica oscila entre 5 e 15 dias, período no qual o processo obstrutivo tem seu processo de resolução acelerado^{19,62}.

As características anatômicas nessa faixa etária, já referidas anteriormente, predis põem à evolução para insuficiência respiratória. Os canais de ventilação colateral pouco desenvolvidos associados ao componente obstrutivo da pequena via aérea fazem com que haja uma tendência a formação de áreas com atelectasias e outras com aumentos nos volumes pulmonares (zonas de hiperinsu-

flação). Essa desestruturação na mecânica ventilatória normal vem resultar em diminuição na complacência pulmonar e em distúrbios importantes de ventilação/perfusão, com conseqüente hipoxemia. Além disso, a hipoventilação alveolar, resultante do quadro obstrutivo, também aumenta os níveis de CO₂, o que agrava o problema.

Ao manejarmos um paciente em ventilação mecânica, independente do respirador que tenhamos disponível, é fundamental o conhecimento dessas bases fisiopatológicas. Caso não seja adequadamente considerado no manuseio da ventilação, essa limitação de fluxo expiratório levará a um aumento nos volumes e pressões expiratórias finais (auto-PEEP), que aumentarão o risco de barotrauma e não permitirão que as trocas gasosas ocorram de maneira adequada. Portanto, é fundamental na estratégia de ventilação que se estabeleçam tempos expiratórios suficientes para que o volume corrente possa ser exalado. O resultado final implicará no uso de frequências respiratórias mais baixas (geralmente 20 mrpm), com tempos inspiratórios proporcionalmente mais curtos e tempos expiratórios mais longos. Não devemos empregar volumes correntes elevados, o que também aumenta o risco de barotrauma (geralmente \sim 10 ml/kg) pelo aumento no pico de pressão inspiratória.

Caso o ventilador disponível seja ciclado a tempo, com limite de pressão e sem controle dos volumes administrados e exalados (o que ainda é muito freqüente em nosso meio), ajustamos a pressão inspiratória necessária por monitorização clínica (ausculta pulmonar e expansibilidade torácica); procurando mantê-la, se possível, abaixo de 30 cmH₂O. A fração inspirada de oxigênio deve ser ajustada para procurar manter uma Saturação de Oxigênio superior a 90%. O uso de pressão expiratória positiva final (PEEP) é outro assunto controverso dentro das estratégias ventilatórias em pacientes com patologia obstrutiva. Embora alguns pacientes possam se beneficiar com a sua utilização, geralmente ficamos limitados aos valores fisiológicos, pelos potenciais riscos de complicações que podem advir do seu emprego em lactentes portadores de doença obstrutiva^{19,62}.

O paciente deve ser, também, adequadamente sedado para evitar a "competição" com o respirador e o desconforto, além de diminuir o gasto energético nesta fase aguda, o que pode vir a ser importante para alguns pacientes com baixa reserva^{19,62}.

Outras

Algumas outras intervenções terapêuticas têm merecido referência na literatura médica para o tratamento desta doença. Geralmente têm sido reservadas para os casos mais graves da doença, quando a terapêutica convencional tem falhado em mostrar bons resultados.

Dentre estas, apesar das implicações e limitações econômicas, a oxigenação por membrana extracorpórea

(ECMO) merece ser lembrada. A série britânica de Khan e colaboradores demonstra uma boa sobrevida (96%) com baixa incidência de complicações tardias, em um grupo de 24 lactentes portadores de bronquiolite grave por VSR⁶³. Infelizmente, no nosso meio, muito poucos centros de assistência intensiva têm disponibilidade para a realização desse procedimento. Mesmo assim, é importante ressaltar que, mesmo nesses centros que detêm a tecnologia, a seleção de pacientes que podem vir a se beneficiar do procedimento não é bem estabelecida.

A utilização de mistura gasosa com hélio e oxigênio no tratamento de doenças respiratórias associadas a uma maior resistência do fluxo gasoso na via aérea é muito antiga. Alguns centros têm acenado com essa possibilidade no manejo de pacientes portadores de bronquiolite viral aguda com resultados favoráveis⁶⁴. Temos utilizado, experimentalmente, essa terapêutica em alguns pacientes selecionados, portadores de doença obstrutiva da via aérea inferior com resultados iniciais que nos parecem favoráveis. As principais vantagens, caso sejam realmente documentados os benefícios de tal terapêutica, estão centradas em uma menor limitação técnica e econômica para utilização.

Referências bibliográficas

1. Panitch HB, Callahan CWJr, Schidlow DV. Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 1993; 14:715-31.
2. Hall CB, Hall WJ. Bronchiolitis. In Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone, 1990; 535-539.
3. Foo AL, Chay OM, Hiew J, Tan CK, Lim KW, Cheng HK. Severe bronchiolitis in children. *J Singapore Paediatr Soc* 1991; 33:165-8.
4. Wohl MEB. Bronchiolitis. In Chernick V, Kendig EL Jr. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Philadelphia: WB Saunders; 1990.
5. Cherian T, Simoes EA, Steinhoff MC et al. Bronchiolitis in tropical south India. *Am J Dis Child* 1990; 144:1026-30.
6. Rakshi K, Couriel JM. Management of acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1994; 71:463-9.
7. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991; 145:151-5.
8. Young S, O'Keefe PT, Amott J, Landou LI. Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995; 72:16-24.
9. Reynolds EOR, Cook CD. The treatment of bronchiolitis. *J Pediatr* 1963; 6: 1025-27.
10. Lugo RA, Nahata MC. Pathogenesis and treatment of bronchiolitis. *Clin Pharm* 1993; 12:95-116.
11. Nicolai T, Pohl A. Acute viral bronchiolitis in infancy: epidemiology and management. *Lung* 1990; 168 Supl.: 396-405.

12. Darville T, Yamauchi T. Respiratory syncytial virus. *Pediatrics in Review* 1998; 19: 55-61.
13. Gozal D, Colin AA, Jaffe M, Hochberg Z. Water, electrolytes, and endocrine homeostasis in infants with bronchiolitis. *Pediatr Res* 1990; 27:204-9.
14. Rivers RPA, Forsoling MI, Olver RP. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in infants with respiratory infection. *Arch Dis Child* 1981; 56:358-53.
15. Steensel-Moll HA, Hazelzet JA, Van Der Voort E, Neijens HJ, Hakeng WHL. Excessive secretion of antidiuretic hormone in infants with respiratory syncytial virus. *Arch Dis Child* 1990, 65:1237-9.
16. Lenney W, Milner AD. At what age do bronchodilator drugs work? *Arch Dis Child* 1978; 53: 532-535.
17. Tepper RS. Airway reactivity in infants: A positive response to methacoline and metaproterenol. *J App Physiol* 1987; 1155-59.
18. Price JF. Acute and long-term effects of viral bronchiolitis in infancy. *Lung* 1990; 168:414-21.
19. Piva JP, Amantéa SL, Carvalho PA, Garcia PC. Bronquiolite. In: Piva JP, Carvalho P, Garcia PC. *Terapia intensiva em pediatria*. MEDSI; 1997. p.153-75.
20. Kornecki A, Shemie SD. Bronchodilators and RSV-induced respiratory failure: agonizing about β_2 agonists. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 4-5.
21. Nahata MC, Schad PA. Pattern of drug usage in bronchiolitis. *J Clin Pharm Ther* 1994; 19: 117-18.
22. Schuh S, Canny G, Reisman JJ et al. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1990; 117:633-7.
23. Katz RW, Kelly HW, Crowley MR, Grad R, McWilliams BC, Murphy SJ. Safety of continuous nebulized albuterol for bronchospasm in infants and children. *Pediatrics* 1993; 92:666-9.
24. Alario AJ, Lewander WJ, Dennehy P, Seifer R, Mansell AL. The efficacy of nebulized metaproterenol in wheezing infants and young children. *Am J Dis Child* 1992; 146:412-8.
25. Derish M, Hodge G, Dunn C, Ariagno R. Aerosolized albuterol improves airway reactivity in infants with acute respiratory failure from respiratory syncytial virus. *Pediatric Pulmonology* 1998; 26: 12-20.
26. Ho L, Collins G, Landau LI, Le-Souef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1991; 66:1061-4.
27. Sly PD, Lanteri CJ, Raven JM. Do wheezy infants recovering from bronchiolitis respond to inhaled salbutamol? *Pediatr Pulmonol* 1991; 10:36-9.
28. Kimpen JL. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: hope and despair. *Intensive care in childhood* 1996; 25: 354-61.
29. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of β_2 -agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 1997; 100: 23-39.
30. Sanchez 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; 122:145-51.
31. Klassen TP. Avanços recentes no tratamento da bronquiolite e da laringite. *Clínicas Pediátricas da América do Norte* 1997; 44: 251-63.
32. Reijonen T, Korppi M, Pitkakangas S, Tenhola S, Remes K. The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 686-92.
33. Hodges IGC, Groggins RC, Milner AD, Stokes GM. Bronchodilator effect of inhaled ipratropium bromide in wheezy toddlers. *Arch Dis Child* 1981; 56: 729-32.
34. Schuh S, Johnson D, Canny G et al. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics* 1992; 90:920-3.
35. Sigurs N, Bjamason R, Sirbergsson F, Kjellman B, Bjorksten B. Asthma and immunoglobuline antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95:500-5.
36. Springer C, Bar-Yishay E, Uwayyed K, Avital A, Vilozni D, Godfrey S. Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1990; 9:181-5.
37. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet* 1996; 348: 292 - 295.
38. Boeck KD, Aa NV, Lierde SV, Corbeel L, Eeckels R. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethasone efficacy study. *J Pediatrics* 1997; 131: 919-21.
39. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 512-517.
40. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatrics* 1998; 132: 849-853.
41. Smith DW, Frankel LR, Mathers et al. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants requiring mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus. *N Eng J Med* 1991; 325:24-29.
42. Sanches JL, Kacica MA, Walsh RF, Lepow ML. Treatment of NICU survivors requiring mechanical ventilation due to respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Res* 1992; 31:35-39.
43. Groothuis JR, Woodin KA, Katz R et al. Early ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in high-risk children. *J Pediatr* 1990; 117:792.
44. Meert KL, Sarnaik AP, Gelmini MJ, Lieh-Lai MW. Aerosolized ribavirin in mechanically ventilated children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease: a prospective, double-blind, randomized trial. *Crit Care Med* 1994; 22: 566-572.
45. Committee on infection disease. Reassessment of the indications for Ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 1996; 97:137-140.
46. Jacobs BK. Ribavirin in severe respiratory syncytial virus infection. *Crit Care Med* 1994; 22: 541-43.
47. Feldstein TJ, Swegarden JL, Atwood GF, Peterson CD. Ribavirin therapy: implementation of guidelines and effect on usage and cost of therapy. *Pediatrics* 1995; 96: 14-17.
48. Granger CD. The ribavirin debate. *Pediatrics* 1996; 98: 1002-3.
49. Kimpen JL, Schaad UB. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: 1995 poll of members of the European Society for Pediatric Infectious Diseases 1997; 16: 479-81.

50. Englund JA, Piedra PA, Ahn YM, Gilbert BE, Hiatt P. High-dose, short-duration ribavirin aerosol therapy compared with standard ribavirin therapy in children with suspected respiratory syncytial virus infection. *J Pediatric* 1994; 125: 635 - 41.
51. Krilov LR, Mandel FS, Barone SR, Fagin JC. Follow-up of children with respiratory syncytial virus bronchiolitis in 1986 and 1987: potential effect of ribavirin on long term pulmonary function. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 273-276.
52. Edell D, Bruce E, Hale K, Edell D, Khoshoo V. Reduced long-term respiratory morbidity after treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis with ribavirin in previously healthy infants: a preliminary report. *Pediatric Pulmonology* 1998; 25: 154-158.
53. Rodriguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, Groothuis JR, Simoes EA, Meissner HC, Hemming VG, Hall CB, Lepow ML, Rosas AJ, Roberten C. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infection. *Pediatrics* 1997; 99: 454-61.
54. Rodriguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, Groothuis JR, Simoes EA, Rosas AJ, Lepow ML, Kramer A, Hemming VG. Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics* 1997; 100: 937-46.
55. Committee on Infectious Diseases, Committee on Fetus and Newborn - American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous: indications for use. *Pediatrics* 1997; 99: 645-50.
56. O'Shea TM, Sevick MA, Givner LB. Costs and benefits of respiratory syncytial virus immunoglobulin to prevent hospitalization for lower respiratory tract illness in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 587-93.
57. Makela MJ, Ruuskanen O, Ogra PL. Treatment of syncytial virus infection in children. *Ann Med* 1994; 26:341-3.
58. Everard RM. Bronchiolitis. Origins and optimal management. *Drugs* 1995; 49:885-96.
59. Adcock PM, Stout GG, Hauck MA, Marshall GS. Effect of rapid viral diagnosis on the management of children hospitalized with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 842-46.
60. Webb MSC. Chest physiotherapy in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1078 - 79.
61. Rakshi K, Couriel JM. Management of acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1994; 71: 463-469.
62. Fields A, Piva JP, Garcia PC, Amantéa SL. Ventilação mecânica em pediatria. In: Piva PJ, Carvalho P, Garcia PC. *Terapia intensiva em pediatria. MEDSI*; 1997. p.197-230.
63. Khan JY, Kerr SJ, Tometzki A, Tyszczyk L, West J, Sosnowski A, McCrae D, Skeoch C, Davis C, Firmin RK, Field D. Role of ECMO in the treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: a collaborative report. *Arch Dis Child* 1995; 73: 91-94.
64. Paret G. Heliox in respiratory failure secondary to bronchiolitis: a new therapy. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22:322-3.