



ARTIGO DE REVISÃO

Viral bronchiolitis in young infants: new perspectives for management and treatment[☆]



Mauricio T. Caballero^{a,*}, Fernando P. Polack^a e Renato T. Stein^b

^a *Fundación Infant, Buenos Aires, Argentina*

^b *Pontificia Universidade Católica de Rio Grande do Sul, Centro Infant, Porto Alegre, RS, Brasil*

Recebido em 11 de julho de 2017; aceito em 13 de julho de 2017

KEYWORDS

Viral bronchiolitis;
Infants;
Respiratory syncytial
virus

Abstract

Objective: The aim of this review was to address advances in management and treatment of acute viral bronchiolitis in infants.

Sources: A systematic review search was made including all articles published in English between 2010 and 2017, and available in the electronic databases PubMed and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and specialized register of the Acute Respiratory Infections Group (Cochrane review group). The following MESH terms in English were included, using different Boolean operators for the search strategy: "bronchiolitis, viral," "diagnosis," "epidemiology," "etiology," "therapy," "virology," "prevention and control," "respiratory syncytial virus, human." Additional filters were used.

Summary of findings: Few effective interventions are recommended for the management of RSV bronchiolitis in young infants. The main goal is to ensure an adequate oxygen supplementation and fluid balance whenever deemed necessary. Hypertonic saline nebulization is helpful only for hospitalized infants. Numerous antiviral drugs and specific vaccines for RSV are under evaluation and foretell advances in disease management in the near future.

Conclusion: A number of promising new technologies are advancing in the field. Until new interventions became feasible, early detection and modification of preventable risk factors is essential to improve outcomes.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.07.003>

[☆] Como citar este artigo: Caballero MT, Polack FP, Stein RT. Viral bronchiolitis in young infants: new perspectives for management and treatment. J Pediatr (Rio J). 2017;93:75–83.

* Autor para correspondência.

E-mail: mcaballero@infant.org.ar (M.T. Caballero).

PALAVRAS-CHAVE

Bronquiolite viral;
Neonatos;
Vírus sincicial
respiratório

Bronquiolite viral em neonatos jovens: novas perspectivas para manejo e tratamento**Resumo**

Objetivo: Abordar avanços no manejo e no tratamento de bronquiolite viral aguda em neonatos. **Fontes:** Uma pesquisa de análise sistemática foi feita e incluiu todos os artigos publicados em inglês entre 2010 e 2017 e disponíveis nas bases de dados eletrônicas PubMed, no Registro Central de Ensaio Controlados (Central) da Cochrane e no registro especializado do Grupo de Infecções Respiratórias Agudas (grupo de revisão Cochrane). Os seguintes termos MESH em inglês foram incluídos na abordagem com diferentes operadores booleanos para a estratégia de pesquisa: “bronquiolite, viral”, “diagnóstico”, “epidemiologia”, “etiologia”, “terapia”, “virologia”, “prevenção e controle”, “vírus sincicial respiratório, humano”. Foram usados filtros adicionais.

Resumo dos achados: Poucas intervenções efetivas são recomendadas para o manejo da bronquiolite por VSR em neonatos jovens. O principal objetivo é garantir uma suplementação de oxigênio adequada e equilíbrio de fluidos sempre que considerado necessário. A nebulização de solução salina hipertônica ajuda apenas em casos de neonatos hospitalizados. Vários medicamentos antivirais e vacinas específicas contra VSR estão em fase de avaliação e predizem avanços no manejo da doença no futuro próximo.

Conclusão: Várias novas tecnologias promissoras avançam no campo. Até que as novas intervenções se tornem viáveis, a detecção precoce e a modificação de fatores de risco de prevenção são fundamentais para melhorar os resultados.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A bronquiolite por vírus sincicial respiratório (VSR) é a causa mais frequente de infecção do trato respiratório inferior (ITRI) e internação em neonatos jovens em todo o mundo.^{1,2} A doença foi associada a até 199.000 óbitos por ano em crianças com menos de cinco anos (U5) e aproximadamente um milhão de internações anualmente;¹⁻⁴ 99% desses óbitos ocorrem em países em desenvolvimento.¹ Em países industrializados, os óbitos por VSR não são frequentes e estão associados a doenças pulmonares crônicas, doenças neuromusculares, doença cardíaca, síndrome de Down e nascimento prematuro.⁵ Até os dois anos, mais de 95% das crianças foram infectadas pelo vírus.⁶

A bronquiolite aguda por VSR é uma doença sazonal, que normalmente começa entre o outono e a primavera, com seu pico no inverno. Os trópicos são a exceção e não há sazonalidade específica nessas regiões, apesar da associação hipotética de algumas epidemias à estação das chuvas.² A infecção por VSR normalmente é leve e começa com sintomas do trato respiratório superior, assemelha-se a um resfriado comum.^{7,8} Depois de alguns dias, a doença passará a afetar os brônquios distais em alguns pacientes, com sinais clínicos de taquipneia, pieira, crepitações, roncocal e retração torácica.^{7,9} Aproximadamente 1 a 3% das crianças infectadas desenvolvem dificuldades de alimentação, apneia ou não conseguem manter a saturação de oxigênio adequada (SpO₂), o que exige internação hospitalar para terapia de apoio.^{2,4,10} Poucos neonatos, principalmente aqueles com comorbidades, avançarão para insuficiência respiratória ou óbito.^{1,2,5} Diversos estudos sugerem uma associação entre

bronquiolite grave por VSR e pieira recorrente, que desaparece ao término da primeira década de vida.¹¹⁻¹³ Com maior frequência do que a VSR, os rinovírus, quando associados à sensibilização atópica no início da vida, são associados à asma.¹⁴ O custo total das internações devido a bronquiolite nos Estados Unidos em 2009 foi próximo de dois bilhões de dólares. Apesar de as tendências nas taxas de internação nos Estados Unidos terem caído entre 2000 e 2009, os custos aumentaram devido ao aumento do uso de terapia intensiva em pacientes de alto risco.¹⁵ Porém, apesar de sua alta morbidez, despesas econômicas com relação às taxas de mortalidade em países em desenvolvimento e associação da VSR com sequelas pulmonares transitórias (por exemplo: pieira recorrente), o tratamento de ITRI por VSR ainda é sintomático e tem lacunas significativas. Ademais, mais de 50 anos após sua descoberta, nenhuma vacina licenciada contra VSR está disponível. O palivizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado (mAb) efetivo contra a proteína de fusão (F) do VSR, está disponível para neonatos prematuros, com displasia broncopulmonar (DBP) e com cardiopatia congênita cianótica.¹⁶ Apesar de o palivizumabe reduzir significativamente a ITRI por VSR grave, o medicamento é caro e exige diversas doses, limita seu uso em países industrializados e em desenvolvimento. Assim, vacinas e tratamentos seguros e baratos são extremamente necessários para diminuir o impacto do VSR em crianças.

Fontes

Uma pesquisa de análise sistemática foi feita e incluiu todos os artigos publicados em inglês entre 2010 e 2017,

disponíveis nas bases de dados eletrônicas PubMed, no Registro Central de Ensaios Controlados (Central) da Cochrane e no registro especializado do Grupo de Infecções Respiratórias Agudas (grupo de revisão Cochrane). Relatórios de diretrizes recentes também foram pesquisados. Os seguintes termos MESH em inglês foram incluídos na abordagem com diferentes operadores booleanos para a estratégia de pesquisa da Pubmed: "bronquiolite, viral", "diagnóstico", "epidemiologia", "etiologia", "terapia", "virologia", "prevenção e controle", "vírus sincicial respiratório, humano". Foram usados filtros adicionais: idades entre um e 23 meses e metodologia de estudo (ensaio clínico, estudo comparativo, ensaio clínico controlado, diretriz, metanálise, diretriz de prática, ensaio clínico controlado e randomizado e análises sistemáticas). Além disso, buscamos estudos na biblioteca Cochrane, após registro especializado no "Grupo de Infecções Respiratórias Agudas", tópico "saúde da criança", "pulmão e vias aéreas, infecções respiratórias: bronquiolite e vírus sincicial respiratório". Os termos MESH da pesquisa no Central foram "vírus sincicial respiratório, humano" e "bronquiolite, viral".

Uma busca foi feita em ClinicalTrials.gov para encontrar novas vacinas, anticorpos e tecnologias antivirais contra infecção por VSR. Para esse fim, foram incluídos termos em inglês como "infecções por vírus sincicial respiratório", filtrados pelo status do estudo (ativo, em recrutamento, ainda não recrutados, período de inscrição), critérios de elegibilidade (crianças e grávidas adultas), tipo de estudo intervencionista e fase do estudo (1 a 3).

Resumo dos achados

Diagnóstico e monitoramento

Não há escore amplamente validado para a gravidade da ITRI por VSR. Um exame físico abrangente é essencial para a avaliação inicial dos pacientes. Evidências de alimentação ou ingestão de fluidos inadequada, histórico de apneia, letargia ou insuficiência respiratória moderada a grave (dilatação nasal, taquipneia, roncos, retrações ou cianose) e/ou uma saturação de oxigênio (SaO_2) $\leq 92\%$ no ar ambiente (os pontos de corte para saturação de oxigênio aceitável variam por país), garantia de internação, de preferência em um hospital com nível de atendimento secundário.^{8,17}

A patogênese da insuficiência respiratória aguda na bronquiolite por VSR é caracterizada por obstrução das pequenas vias aéreas, maior resistência das vias aéreas, atelectasia alveolar, fadiga muscular e hipoxemia devido à incompatibilidade entre ventilação e perfusão.¹⁸ Portanto, a internação na unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) deve ser considerada em pacientes que apresentam sinais clínicos de exaustão, marcadores de insuficiência respiratória aguda (definidos como $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg) ou sinais de apneia.^{2,8,17,18}

Saturação de oxigênio

Uma das principais preocupações durante a ITRI por VSR grave é o fornecimento de oxigênio inadequado para os tecidos (hipoxemia).⁸ O conteúdo do oxigênio arterial distribuído por meio dos tecidos pode ser medido com saturação

de oxigênio arterial (SaO_2), que representa uma razão entre a concentração de oxi-hemoglobina e a concentração total de hemoglobina.⁸ A ferramenta mais amplamente usada para avaliar a SaO_2 é a oximetria de pulso (SpO_2), pois é uma técnica não invasiva.⁸ Apesar de seu uso frequente, a SpO_2 é reconhecida por apresentar uma variabilidade de $\pm 2\%$.^{8,17,19} O monitoramento da saturação de oxigênio não é recomendado em pacientes ambulatoriais, cujos estados clínico e de alimentação são adequados, porque essa intervenção possivelmente induziria internações hospitalares desnecessárias. Como os critérios de corte da SpO_2 tendem a diferir entre estudos e entre diretrizes de prática clínica, uma boa avaliação clínica é importante no processo de decisão.^{8,19} A Academia Americana de Pediatria (AAP) recomenda uma SpO_2 de 90% como limite para a administração de oxigênio suplementar.¹⁹ Na ausência de evidências claras sobre os níveis de SpO_2 para prever a progressão da bronquiolite, o Comitê do Instituto Nacional para a Saúde e Excelência Clínica (NICE) determinou uma SpO_2 de 92% como ponto de corte da suplementação.⁸ Outros fatores, inclusive uma avaliação clínica abrangente e uma avaliação de condições de vida e fatores de risco social, também devem contribuir para o processo de tomada de decisões.

O teste de gás no sangue normalmente não é indicado para pacientes hospitalizados e não ajuda no manejo habitual da bronquiolite viral. A exceção é para pacientes com sinais de exaustão respiratória, apneia e incapacidade de manter uma SpO_2 adequada apesar do oxigênio suplementar.⁸

Teste etiológico

O diagnóstico etiológico é comum durante a prática clínica em hospitais e é a norma em estudos epidemiológicos.²⁰ Embora terapias específicas de vírus ainda não estejam disponíveis, a identificação do vírus poderá ajudar a diminuir o uso de antibióticos.¹⁷ A reação em cadeia de proteína (PCRq) em tempo real é o padrão de base para o diagnóstico, embora seu custo, principalmente em países em desenvolvimento, diminua seu uso rotineiro.^{17,19,21} A imunofluorescência é mais barata, com sensibilidade muito boa ao VSR em especial, porém dependente do operador.¹⁷ Apesar de não haver motivo justificado para obtenção de hemoculturas ou contagens de leucócitos em pacientes com bronquiolite aguda, a infecção bacteriana deve ser investigada naqueles com sinais de sepse ou pneumonia.^{2,19} A sepse bacteriana em neonatos jovens com bronquiolite viral, principalmente episódios desencadeados por cocos gram-positivos, tem sido associada a um maior risco de óbito em países em desenvolvimento.² O raios X do tórax poderia ser considerado em pacientes com insuficiência respiratória prejudicial.^{8,19,22}

Manejo sugerido

Apoio respiratório

Seis diretrizes e dez análises sistemáticas de bases de dados da Cochrane foram analisadas para resumir o manejo recomendado na bronquiolite viral aguda (tabela 1).^{8,19,21-34} No geral, poucas intervenções de tratamento são sugeridas para

Tabela 1 Recomendações de manejo da bronquiolite com base em diretrizes

Tipo de intervenção	NICE ⁸	AAP ¹⁹	Espanhol ¹⁷	Finlandês ²³	Sociedade Pediátrica Canadense ²¹	Intersociedade italiana ²²
Oxigênio suplementar	Caso SpO ₂ < 92%	Caso a saturação de oxihemoglobina seja < 90%	Caso o neonato tenha dificuldade respiratória grave, cianose ou SpO ₂ < 92%	Não avaliado	Caso SpO ₂ < 90%	Caso SpO ₂ < 90% em condições de ar ambiente
Administração de fluidos	Administração de fluidos enterais (nasogástrico ou orogástrico) em caso de ingestão oral inadequada. Administração de fluido isotônico intravenoso em caso de fator de risco (FR)	Administração de fluido nasogástrico ou intravenoso em neonatos com hidratação oral inadequada	Alimentação pelo tubo nasogástrico em caso de risco de desidratação ou dificuldades respiratórias progressivas. Hidratação intravenosa em caso de FR	Não avaliado	Caso a frequência respiratória seja > 60 ir/min, deve ser feita alimentação nasogástrica. A administração de fluido isotônico intravenoso é igualmente efetiva na duração da internação (LOS)	Administração de fluidos nasogástrico ou intravenoso em neonatos com bronquiolite moderada a grave
Sucção das vias aéreas superiores	Considerada em pacientes com insuficiência respiratória ou dificuldades de alimentação. Recomendada em pacientes com apneia	Provas insuficientes	Aspiração de secreções antes das refeições e quando sinais de obstrução são detectados	Não avaliado	Provas insuficientes. Se for o caso, deve ser feita superficial e regularmente	Aspiração superficial
Fisioterapia torácica	Considerada em pacientes com comorbidades e FR iminentes	Não Recomendada	Não Recomendada	Não avaliado	Não Recomendada	Não Recomendada
Pressão positiva nas vias aéreas (CPAP)	Considerada para evitar FR	Não avaliado	Em caso de FR, hipercapnia ou apneia recorrente	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
Agonista β inalado	Não Recomendada	Não Recomendada	Não Recomendada Teste terapêutico, em caso de resposta, continuar o tratamento	Não Recomendada	Não Recomendada	Considerar um único teste terapêutico em neonatos com histórico familiar de alergia, asma ou atopia
Adrenalina inalada	Não Recomendada	Não Recomendada	Não Recomendada	Não Recomendada	Provas insuficientes	Não Recomendada
Corticosteroides sistêmicos	Não Recomendada	Não Recomendada	Não Recomendada	Não Recomendada	Não Recomendada	Não Recomendada
Corticosteroides inalados	Não Recomendada	Não avaliado	Não avaliado	Não Recomendada	Não avaliado	Não Recomendada

Tabela 1 (Continuação)

Tipo de intervenção	NICE ⁸	AAP ¹⁹	Espanhol ¹⁷	Finlandês ²³	Sociedade Pediátrica Canadense ²¹	Intersociedade italiana ²²
Solução salina hipertônica nebulizada	Não Recomendada	Considerada apenas em neonatos hospitalizados	Recomendada em neonatos hospitalizados	Poderia reduzir a LOS	A solução salina nebulizada a 3% poderia ser útil no paciente hospitalizado com LOS mais longa. Não recomendada em pacientes hospitalizados	Recomendada Melhora o escore clínico e a LOS
Antibióticos	Não Recomendada	Em caso de infecção bacteriana confirmada ou considerada em caso de forte suspeita	Em caso de bronquiolite grave que exija ventilação mecânica, hemograma alterado, proteína C reativa (PCR) ou procalcitonina (PCT)	Não avaliado	Não Recomendada	Caso seja documentada infecção bacteriana por cultura ou teste molecular ou internação na UTI
Inalação de heliox	Não Recomendada	Não avaliado	Provas insuficientes	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
Inalação de cânula nasal de alto fluxo	Provas insuficientes	Não avaliado	Provas insuficientes	Provas insuficientes	Não avaliado	Provas insuficientes
Antileucotrieno	Não Recomendada	Não avaliado	Não Recomendada	Não avaliado	Não avaliado	Não Recomendada
Desoxirribonuclease nebulizada	Não avaliado	Não avaliado	Não Recomendada	Não avaliado	Não avaliado	Não Recomendada
Terapia de surfactante	Não avaliado	Não avaliado	Provas insuficientes	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
Ribavirina	Não avaliado	Não avaliado	Não Recomendada Considerada em caso de imunocomprometimento	Não avaliado	Não Recomendada	Não Recomendada
Brometo de ipratrópio	Não Recomendada	Não avaliado	Não Recomendada	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado

AAP, Academia Americana de Pediatria; CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas; FR, fator de risco; NICE, Comitê do Instituto Nacional para a Saúde e Excelência Clínica; PCR, proteína C reativa; PCT, procalcitonina; SpO₂, saturação de oxigênio; UTI, unidade de terapia intensiva.

a bronquiolite e o principal objetivo durante a infecção aguda é atingir um equilíbrio de fluidos adequado e níveis de saturação de oxigênio normais (tabela 1). Neonatos com bronquiolite viral apresentam maior produção de muco, detritos epiteliais que invadem o lúmen bronquiolar, edema peribronquiolar e infiltração de leucócitos. Além disso, pequenas vias aéreas e sacos alveolares em desenvolvimento são mais propensos a colapsar, geram um desequilíbrio na ventilação/perfusão que normalmente leva a hipoxemia e, em estágios avançados, hipercapnia.¹⁸ Portanto, quando

a SpO₂ está abaixo de 90-92%, o oxigênio suplementar poderia ser administrado para aumentar os níveis de oxihemoglobina.^{8,17} Diversos dispositivos para suplementação de oxigênio estão disponíveis, inclusive cânula nasal, máscara facial e, em casos graves, tubo endotraqueal. A cânula nasal de alto fluxo (CNAF) permite o fornecimento de maiores fluxos de oxigênio umidificado e também pode proporcionar alguma pressão positiva nas vias aéreas, melhora a taxa de ventilação/perfusão. Apesar desses possíveis benefícios, a CNAF não foi superior à suplementação

de oxigênio padrão quando o principal resultado foi o tempo de suplementação de oxigênio *on/off*, o tempo para descarregar e a duração da internação.³¹ A pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) é uma modalidade de ventilação mecânica não invasiva que melhora a resistência das vias aéreas, diminui o impacto da atelectasia ao distender o diâmetro do lúmen bronquial/bronquiolar. Os pacientes com piora na bronquiolite aguda ou bronquiolite aguda grave, apesar da suplementação de oxigênio, poderão ser beneficiados pela CPAP.¹⁷

Administração de fluidos

A manutenção de uma boa hidratação oral e a amamentação são medidas centrais no manejo da bronquiolite. Contudo, caso um neonato hospitalizado não possa receber alimentação via oral devido à alta frequência respiratória (> 60 respirações/minuto), um tubo nasogástrico pode ser colocado para restabelecer a alimentação adequada e a hidratação.^{8,17,19,21,22} Apesar de a administração de fluidos isotônicos intravenosos não parecer melhor do que a hidratação nasogástrica, ela é usada em pacientes internados na UTIP, naqueles com sinais clínicos de exaustão e nos intolerantes à alimentação via tubo nasogástrico.^{8,17,19,21,22}

Broncodilatadores e esteroides inalados

Nenhuma evidência comprova a administração de corticosteroides sistêmicos e/ou agonista β inalado e/ou epinefrina no tratamento de pacientes hospitalizados com bronquiolite viral.^{8,17,19,21-24} Contudo, as diretrizes espanholas e italianas consideram que o agonista β inalado poderia ser testado uma vez no início do tratamento, principalmente caso um paciente tenha um histórico pessoal ou familiar de atopia, asma ou eczema.^{17,22} Poucos estudos sugeriram um possível benefício quando a epinefrina foi usada em crianças em um ambiente de pronto socorro, o que reduz o risco de internação hospitalar.²⁴ Ainda assim, o impacto clínico observado é muito pequeno e o tempo de internação e os dias com suplementação de oxigênio dos pacientes não são afetados de forma significativa.

Solução salina hipertônica

A solução salina hipertônica nebulizada tem propriedades osmóticas e mostrou-se efetiva em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e fibrose cística.³⁵ Essa intervenção aumenta o espaço livre das vias aéreas, por meio da redução do edema das vias aéreas, da produção de muco e da reidratação do líquido da superfície das vias aéreas.³⁶ Estudos recentes e análises sistemáticas sugerem que a solução salina hipertônica nebulizada poderá ser benéfica apenas para neonatos já internados, porém seu impacto em internações de prevenção é fraco.^{17,19,21-23}

Antibióticos

O uso inadequado de antibióticos em pacientes com bronquiolite viral normalmente é observado na prática clínica. Apesar de às vezes ser difícil separar, segundo

critérios clínicos e radiológicos, infecções virais de infecções bacterianas, neonatos com ITRI por VSR são apenas excepcionalmente coinfectados e precisam de antibióticos.^{8,17,19} Crianças que avançam para infecção grave com insuficiência respiratória são internadas em uma UTIP e provavelmente receberão antibióticos empíricos para coinfeções bacterianas.^{2,17,19,22,37,38}

Novas perspectivas de tratamento

Não existem tratamentos efetivos e acessíveis para a bronquiolite por VSR até o momento. Ensaio clínico experimental recente em adultos apresentaram resultados encorajadores com novos candidatos antivirais. Em dois estudos separados sofisticados, a administração de formulações inibidoras de fusão e análogas de nucleosídeo melhorou os sintomas respiratórios em comparação com o placebo.^{39,40} Contudo, nesses estudos iniciais controlados, os medicamentos foram administrados simultaneamente à inoculação experimental. Assim, eles agiram contra o VSR antes de quaisquer sinais e sintomas observáveis. Ainda não está claro se um benefício semelhante será observado nos neonatos quando o tratamento for iniciado dias depois, quando da apresentação no hospital.

A administração de palivizumabe em grupos de risco específicos é limitada por seu alto custo em muitos países de renda baixa e média.¹⁶ Consequentemente, a prevenção da ITRI por VSR é uma prioridade de saúde pública e as iniciativas globais envidaram vários esforços para expandir o campo (tabela 2).

Vacinas

O desenvolvimento de vacinas contra VSR é desafiador. O histórico de infecção respiratória agravada pelo vírus sincicial respiratório (ERD), a necessidade de imunização no início da vida e a possível interferência de anticorpos maternos naturais complicam as estratégias de imunização.⁴¹ Uma vacina adequada deve, de preferência, produzir anticorpos protetores em neonatos com menos de dois meses, que representam o grupo em maior risco de internação.¹⁻³ Seis formulações diferentes de possíveis vacinas contra VSR estão sendo testadas em estudos preventivos e estudos clínicos: viva atenuada ou quimérica, totalmente desativada, com base em partículas, subunidade, ácido nucleico e vetores com base em genes (tabela 2).⁴² Além disso, a proteção passiva por meio da administração de anticorpos monoclonais de meia vida prolongada no início da vida apresenta uma opção atrativa em fase de avaliação.⁴³

Apesar de o palivizumabe reduzir em 55% as infecções por VSR graves, sua administração é incômoda e o medicamento é caro.^{16,43} Assim, seu uso está restrito a populações que apresentam alto risco de infecção grave.¹⁶ Um novo anticorpo monoclonal contra a conformação pré-fusão da proteína F do VSR (MEDI8897) tem meia-vida estendida e potência mais elevada (permite uma única dose intramuscular) e constitui uma opção de potencial atrativo para o futuro.^{43,44} Outras formulações semelhantes também estão em fase de avaliação.⁴⁵

Tabela 2 Novas vacinas e anticorpos atuais

Tipo de intervenção	Produto Candidato	Abordagem	Companhia/ Instituição	Status do Ensaio Clínico	Sujeito-Alvo	Identificação do Ensaio Clínico
<i>Vacinas</i>						
Viva atenuada	RSV ΔNS2 Δ1313	Vacina contra VSR Viva Atenuada Recombinante	NIAD, Sanofi, LID, NIH	I	Pediátrico	NCT01893554
	RSV LID ΔM2-2	Vacina contra VSR Viva Atenuada Recombinante	NIAD, Sanofi, LID, NIH	I	Pediátrico	NCT02794870
	RSV D46 cpΔM2-2	Vacina contra VSR Viva Atenuada Recombinante	NIAD, Sanofi, LID, NIH	I	Pediátrico	NCT03102034
Com base em partículas	Vacina contra a proteína F do VSR	Nanopartícula de fusão (F) Recombinante do VSR	Novavax	I	Pediátrico	NCT02296463
	Vacina contra a proteína F do VSR com adjuvante	Nanopartícula contra a proteína F do VSR com adjuvante	Novavax	II	Materno	NCT02624947
Subunidade	GSK3003891A	Proteína F de perfusão do VSR	GlaxoSmithKlineII		Materno	NCT03191383
Vetores com base em genes	GSK3389245A	Proteínas Virais Codificadas por (ChAd155-VSR)	GlaxoSmithKlineII		Pediátrico	NCT02927873
<i>Anticorpos</i>						
Anticorpo monoclonal (mAb)	MEDI8897	mAb humanizado contra a proteína F do VSR	Medimmune	II	Pediátrico	NCT02927873
	REG222	mAb humanizado contra a proteína F do VSR	Regeneron	III	Pediátrico	NCT02325791

VSR, Vírus Sincicial Respiratório.

Outras perspectivas

Embora várias das estratégias destacadas acima estejam em fase de avaliação, é importante modificar fatores de risco para proteger neonatos jovens. Por exemplo, a amamentação pode reduzir significativamente as internações devido a infecções respiratórias. Comprovado pela grande maioria das crianças, seu efeito benéfico contra a ITRI é mais notável em meninas prematuras.^{46,47} Assim, incentivar a amamentação é uma atividade de saúde pública fundamental. O leite materno é uma intervenção genuína, barata, de excelente eficácia para todos os neonatos e também deve complementar o palivizumabe em neonatos de alto risco.⁴⁷

Outras intervenções na dieta e nos hábitos associadas à ITRI grave incluem alta ingestão de carboidratos ou álcool durante o último trimestre de gravidez.^{4,48} Reduzir o consumo de álcool e a exposição à fumaça de cigarro durante e após a gravidez será benéfico não apenas para o bebê, mas também para a saúde materna.

Outros estudos sugerem que a heterozigosidade do gene TLR4 (Asp299Gly, rs4986790) e hábitos urbanos poderão

explicar uma resposta fraca ao palivizumabe em neonatos prematuros e causar ITRI por VSR grave em um subgrupo de nascidos a termo na comunidade.^{49,50} Ainda deve ser investigado se esses neonatos responderão adequadamente aos anticorpos monoclonais (mAbs) da nova geração e à imunidade transplacentária.

Conclusão

A bronquiolite por VSR é a principal causa de internação infantil em todo o mundo e uma importante causa de morte em países em desenvolvimento.¹ Várias novas tecnologias promissoras avançam no campo. Até que as novas intervenções se tornem viáveis, a detecção precoce e a modificação de fatores de risco de prevenção são fundamentais para melhorar os resultados. Pediatras, famílias e autoridades de saúde pública devem contribuir com esses esforços por meio de ações individuais (por exemplo: para de fumar) e abordagem de fatores de risco de infecção grave modificáveis, ao mesmo tempo em que fornecem o melhor tratamento médico possível.

Conflitos de interesse

MTC declara não haver conflitos de interesse, FPP atuou em conselhos consultivos na Pfizer, Janssen, Novavax, Bavarian Nordic e Sanofi e RTS foi palestrante para a Abbvie.

Referências

- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1545–55.
- Geoghegan S, Erviti A, Caballero MT, Vallone F, Zanone SM, Losada JV, et al. Mortality due to respiratory syncytial virus. Burden and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:96–103.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095–128.
- Ferolla FM, Hijano DR, Acosta PL, Rodriguez A, Duenas K, Sancilio A, et al. Macronutrients during pregnancy and life-threatening respiratory syncytial virus infections in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:983–90.
- Byington CL, Wilkes J, Korgenski K, Sheng X. Respiratory syncytial virus-associated mortality in hospitalized infants and young children. *Pediatrics*. 2015;135:e24–31.
- Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986;140:543–6.
- Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, Buckley DI, Heneghan C, Hay AD, et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*. 2013;347:f7027.
- National Institute for Health Care and Excellence. Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children. Clinical, June 2015, guideline n°9.
- Halasa N, Williams J, Faouri S, Shehabi A, Vermund SH, Wang L, et al. Natural history and epidemiology of respiratory syncytial virus infection in the Middle East: hospital surveillance for children under age two in Jordan. *Vaccine*. 2015;33:6479–87.
- Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013;132:e341–8.
- Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpfen JL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368:1791–9.
- Mochizuki H, Kusuda S, Okada K, Yoshihara S, Furuya H, Simoes EA. Palivizumab prophylaxis in preterm infants and subsequent recurrent wheezing: six-year follow up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:29–38.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Tausig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354:541–5.
- 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.
- Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000–2009. *Pediatrics*. 2013;132:28–36.
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious D, American Academy of Pediatrics. Bronchiolitis Guidelines C. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134:e620–38.
- Working Group of the Clinical Practice Guideline on Acute Bronchiolitis. Quality plan for the Spanish national healthcare system of the Spanish Ministry for Health and Social Policy; Catalan Agency for Health Technology Assessment; 2010. Clinical Practice Guidelines in the Spanish National Healthcare System: CAHTA no. 2007/05.
- Lopez-Fernandez Y, Azagra AM, de la Oliva P, Modesto V, Sanchez JI, Parrilla J, et al. Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History study: incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med*. 2012;40:3238–45.
- Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134:e1474–502.
- Zanone SM, Krause LK, Madhi SA, Bassat Q, Jha P, Simoes EA, et al. Challenges in estimating RSV-associated mortality rates. *Lancet Respir Med*. 2016;4:345–7.
- Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM, Canadian Paediatric Society ACCDT, Hazardous Substances C. Bronchiolitis: recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health*. 2014;19:485–98.
- Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr*. 2014;40:65.
- Tapiainen T, Aittoniemi J, Immonen J, Jylkka H, Meinander T, Nuolivirta K, et al. Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children. *Acta Paediatr*. 2016;105:44–9.
- Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD003123.
- Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:CD004878.
- Liu F, Ouyang J, Sharma AN, Liu S, Yang B, Xiong W, et al. Leukotriene inhibitors for bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD010636.
- Enriquez A, Chu IW, Mellis C, Lin WY. Nebulised deoxyribonuclease for viral bronchiolitis in children younger than 24 months. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD008395.
- Umoren R, Odey F, Meremikwu MM. Steam inhalation or humidified oxygen for acute bronchiolitis in children up to three years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD006435.
- Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:CD006458.
- Ventre K, Haroon M, Davison C. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD005150.
- Beggs S, Wong ZH, Kaul S, Ogden KJ, Walters JA. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD009609.
- Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD005189.
- Roque i Figuls M, Gine-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C, Vilaro J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD004873.

34. Liet JM, Ducruet T, Gupta V, Cambonie G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD006915.
35. Wark PA, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD001506.
36. Daviskas E, Anderson SD, Gonda I, Eberl S, Meikle S, Seale JP, et al. Inhalation of hypertonic saline aerosol enhances mucociliary clearance in asthmatic and healthy subjects. *Eur Respir J.* 1996;9:725–32.
37. Silva Filho LV, Pinto LA, Stein RT. Use of macrolides in lung diseases: recent literature controversies. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91:S52–60.
38. Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G, Baty J, Rodriguez OM, Legee E, et al. Randomized trial to evaluate azithromycin's effects on serum and upper airway IL-8 levels and recurrent wheezing in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135, 1171–8 e1.
39. DeVincenzo JP, McClure MW, Symons JA, Fathi H, Westland C, Chanda S, et al. Activity of oral ALS-008176 in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med.* 2015;373:2048–58.
40. DeVincenzo JP, Whitley RJ, Mackman RL, Scaglioni-Weinlich C, Harrison L, Farrell E, et al. Oral GS-5806 activity in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med.* 2014;371:711–22.
41. Polack FP. The changing landscape of respiratory syncytial virus. *Vaccine.* 2015;33:6473–8.
42. PATH. RSV vaccine and mAb snapshot. Available from: <http://www.path.org/vaccineresources/details.php?i=1562> [cited 03/03/17].
43. Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, Ulbrandt ND, Palaszynski S, Zhang J, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Sci Transl Med.* 2017;9, pii:eaaj1928.
44. Mazur NI, Martinon-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.
45. Reichert JM. Antibodies to watch in 2016. *MAbs.* 2016;8:197–204.
46. Libster R, Bugna Hortoneda J, Laham FR, Casellas JM, Israele V, Polack NR, et al. Breastfeeding prevents severe disease in full term female infants with acute respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:131–4.
47. Klein MI, Bergel E, Gibbons L, Coviello S, Bauer G, Benitez A, et al. Differential gender response to respiratory infections and to the protective effect of breast milk in preterm infants. *Pediatrics.* 2008;121:e1510–6.
48. Libster R, Ferolla FM, Hijano DR, Acosta PL, Erviti A, Polack FP, et al. Alcohol during pregnancy worsens acute respiratory infections in children. *Acta Paediatr.* 2015;104:e494–9.
49. Caballero MT, Serra ME, Acosta PL, Marzec J, Gibbons L, Salim M, et al. TLR4 genotype and environmental LPS mediate RSV bronchiolitis through Th2 polarization. *J Clin Invest.* 2015;125:571–82.
50. Awomoyi AA, Rallabhandi P, Pollin TI, Lorenz E, Sztejn MB, Boukhvalova MS, et al. Association of TLR4 polymorphisms with symptomatic respiratory syncytial virus infection in high-risk infants and young children. *J Immunol.* 2007;179:3171–7.