















A azitromicina administrada para bronquiolite aguda pode ter um efeito de proteção na sibilância recorrente

Fernanda Luisi¹ , Clarissa Aires Roza² , Victória d'Azevedo Silveira¹ ,
Camila Correia Machado¹ , Katiana Murieli da Rosa¹ ,
Paulo Márcio Pitrez¹ , Marcus Herbert Jones¹ , Renato Tetelbom Stein¹ ,
Lidiane Alves de Azeredo Leitão¹ , Talitha Comaru¹ , Magáli Mocellin¹ ,
Leonardo Araújo Pinto¹ 

1. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul (RS) Brasil.

Recebido: 06 dezembro 2018.

Aprovado: 13 abril 2019.

Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Uma proporção significativa de lactentes desenvolve sibilância recorrente após um evento de bronquiolite aguda (BA). Estudos recentes demonstraram proteção para sibilância recorrente e menor morbidade respiratória em lactentes tratados com azitromicina durante uma crise de sibilância. O objetivo do presente estudo foi testar a hipótese de que a administração de azitromicina durante um evento BA reduz sibilos e reinternações hospitalares subsequentes. **Métodos:** Trata-se de uma análise secundária de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, incluindo dados não publicados de sibilância e hospitalizações durante os seis meses iniciais após a internação por bronquiolite aguda. O estudo foi realizado em um hospital universitário terciário. Os bebês (<12 meses de idade) hospitalizados com BA foram randomizados para receber azitromicina ou placebo, administrados por via oral, por sete dias. As famílias foram contatadas por telefone aos três e seis meses após o evento agudo inicial, e responderam a um questionário padronizado para identificar sibilos recorrentes e reinternações hospitalares. **Resultados:** Cento e quatro pacientes foram incluídos (grupo Azitromicina, n=50; grupo Placebo, n=54). Considerando o total de pacientes contatados com sucesso três meses após a hospitalização (n=70), a taxa de recorrência de sibilância no grupo da azitromicina foi significativamente menor do que no grupo placebo (RR=0,48; CI=0,24-0,98; p=0,038). **Conclusões:** A azitromicina reduziu significativamente o risco de sibilância subsequente entre zero e três meses após a admissão hospitalar por bronquiolite aguda.

Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos: RBR-257ZBC

Descritores: Bronquiolite; Macrólídeos; Sibilância recorrente; Hospitalização.

INTRODUÇÃO

A bronquiolite viral aguda (BA) é a doença mais comum do trato respiratório inferior (ITRI) entre os bebês. Um estudo anterior mostrou que a BA está significativamente associada ao desenvolvimento subsequente de sibilância e asma recorrentes na infância.⁽¹⁾ Os macrólídeos têm um efeito antibacteriano bem estabelecido,⁽²⁾ cobrindo vários agentes, incluindo *Mycoplasma pneumoniae* e *Bordetella pertussis*. Na última década, também foram descritas propriedades imunomoduladoras e antivirais de macrólídeos.⁽³⁻⁵⁾

Estudos mostraram que alguns macrólídeos tiveram um efeito benéfico no tratamento de doenças pulmonares associadas a sintomas recorrentes ou crônicos, como fibrose cística (FC) e bronquiectasias não-FC.⁽⁴⁻⁶⁾ Os macrólídeos parecem inibir a produção de interleucina (IL) -8, reduzindo a inflamação neutrofílica geral.⁽⁷⁾ A sibilância recorrente em bebês jovens é caracterizada por uma resposta neutrofílica das vias aéreas.^(8,9) Apenas

alguns estudos usaram a lógica imunomodulatória para testar a eficácia dos macrólídeos na sibilância recorrente. Os estudos mais bem projetados mostraram resultados negativos para bronquiolite aguda.^(10,11) Em vez disso, estudos anteriores recentes demonstraram uma proteção prolongada para sibilos recorrentes subsequentes e menor morbidade respiratória em bebês tratados com azitromicina durante uma bronquiolite aguda por Vírus Sincicial Respiratório (VSR), através da inibição da via inflamatória da IL-8.^(12,13) No presente estudo, testamos a hipótese de que a administração de azitromicina durante a hospitalização por BA reduz o risco de episódios sibilantes subsequentes e readmissão hospitalar, independentemente da etiologia viral.

MÉTODOS

Este foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Os bebês com diagnóstico clínico de BA foram recrutados no departamento de emergência pediátrica

Endereço para correspondência:

Leonardo Araújo Pinto. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 6690, Núcleo de Pediatria, 5º andar, CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 3320-3000 (Ramal 2737). E-mail: leonardo.pinto@puccrs.br

Apoio financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul.

Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos: RBR-257ZBC.

ou enfermarias de dois grandes hospitais terciários, durante dois anos. Os dados clínicos foram registrados e as amostras nasofaríngeas para identificação viral foram coletadas no momento da inscrição. Dos 184 pacientes do estudo inicial nos dois centros,⁽¹⁰⁾ 104 eram exclusivamente de um centro, seguidos por telefone para uma análise secundária. Após a internação, tentamos entrar em contato com todas as 104 famílias por telefone durante o período entre a alta e até seis meses após a alta. Um diagnóstico de BA foi confirmado se as crianças fossem: (1) <12 meses e admitidas com sintomas virais prodrômicos em um primeiro episódio de sibilância ou crepitação com taquipnéia, e (2) recrutadas dentro de 48 horas após a hospitalização, com um máximo de 72 horas de história de sinais clínicos do trato respiratório inferior (chiado e/ou dificuldade respiratória).

Os principais critérios de exclusão foram: (1) quaisquer restrições ao uso de macrólidos orais; (2) prescrição de terapia com macrólidos pelo médico assistente devido a características clínicas e radiológicas compatíveis com o diagnóstico de *Chlamydia sp.* ou infecção respiratória por *Bordetella pertussis*; (3) um diagnóstico prévio de qualquer distúrbio cardiopulmonar crônico, imunodeficiência congênita/adquirida ou doença neuromuscular, e (4) histórico de prematuridade ou outras complicações neonatais.

Os bebês foram randomizados (randomização simples/irrestrita) para receber uma dose oral diária de azitromicina (10 mg/kg/dia) ou um volume equivalente de placebo por sete dias. O mecanismo utilizado para implementar a sequência de alocação aleatória foi uma lista gerada usando os números 1 e 2 selecionados aleatoriamente a partir de um envelope opaco selado, previamente à inscrição dos pacientes pelo primeiro autor. O grupo azitromicina foi representado como 1 e o grupo controle como 2. A fórmula do placebo foi produzida com sabor e cheiro semelhantes à azitromicina. Frasco de medicamento idêntico (identificado apenas como 1 ou 2) foi utilizado. Os pacientes foram inscritos pelo primeiro autor ou colaboradores e designados para intervenções de acordo com a lista de randomização. Os participantes, prestadores de cuidados e autores que avaliaram os resultados foram cegados para os grupos de intervenção. A medicação foi administrada dentro de 72 horas após os sintomas clínicos iniciais e um membro da equipe de estudo cego supervisionou as intervenções.

Todos os bebês foram tratados de acordo com os protocolos rotineiramente utilizados pela equipe de pediatria do hospital. Os bebês inscritos no estudo poderiam receber terapias adicionais (exceto macrólidos) prescritas pelos pediatras assistentes. A avaliação dos dados clínicos incluiu tempo de permanência no hospital, duração do oxigênio suplementar necessário e identificação de vírus respiratórios, descritos em publicação anterior.⁽¹⁰⁾ Além disso, dados secundários do estudo inicial – mas apenas um centro – foram registrados em um protocolo de acompanhamento durante seis meses após o episódio de BA, a fim

de identificar sibilos recorrentes e reinternações hospitalares. Para definição de sibilância recorrente subsequente, as famílias foram contatadas com sucesso por telefone aos três e seis meses após o evento agudo inicial e responderam a um questionário padronizado. A pergunta utilizada foi: "Seu filho chiou novamente após a alta hospitalar?"

Análise estatística e ética

Os resultados foram comparados entre os grupos pelo teste do qui-quadrado, Mann-Whitney (este último, quando as variáveis falharam na normalidade usando Kolmogorov Smirnov). Além disso, foi calculado o risco relativo (RR) com IC95% (intervalo de confiança). Para detectar uma redução no chiado subsequente em aproximadamente 50% (0,50 vs 0,22), com base em dados de um estudo anterior,⁽¹²⁾ permitindo um nível de significância de 5% nos dois lados e um poder de 80%, uma amostra de 45 pacientes por grupo seria necessária.⁽¹⁴⁾ O protocolo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa em seres humanos. Os pais ou responsáveis de todos os bebês incluídos no estudo assinaram um termo de consentimento informado. O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (Nº RBR-257ZBC), que é um projeto conjunto do Ministério da Saúde do Brasil e da Organização Pan-Americana da Saúde,⁽¹⁵⁾ e reconhecido pelo conjunto de dados de registro de teste da Organização Mundial da Saúde.

RESULTADOS

Cento e quatro crianças preencheram todos os critérios de elegibilidade (um centro: N=104) e foram incluídas no estudo que avaliou a eficácia da azitromicina na bronquiolite aguda, conforme publicado anteriormente.⁽¹⁰⁾ Do total de pacientes contatados com sucesso no seguimento três meses após a hospitalização (n=70/104), 52,85% (37 de 70) estavam no grupo da azitromicina. Aos seis meses de seguimento, conseguimos entrar em contato com 63 sujeitos (Figura 1). As características basais dos pacientes são mostradas na Tabela 1.

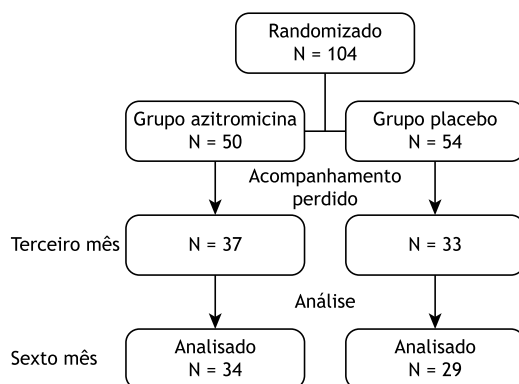


Figura 1. Fluxograma com os dados de randomização e seguimento do estudo. N: tamanho amostral.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes analisados para acompanhamento (n=70).

	Grupo Azitromicina n=37	Grupo Placebo n=33	P
Idade na matrícula, meses, média (DP)	3.26 (2.49)	3.14 (2.29)	0.843
Peso na matrícula, kg, média (DP)	5.72 (1.76)	5.85 (1.50)	0.749
Sexo, meninos, n (%)	22 (59.5)	21 (63.6)	0.720
Uso de agonista β_2 , n (%)	9 (24.3)	11 (33.3)	0.405
Hipoxemia na admissão, n (%)	37 (100)	33 (100)	1.000
Positivo para qualquer vírus	20 (54.1)	22 (66.7)	0.288
Positivo para VSR, n (%)	17 (45.9)	21 (63.6)	0.182
Duração da internação, dias, média (DP)	5.32 (2.63)	5.85 (3.30)	0.464

DP: Desvio Padrão; VSR: vírus sincicial respiratório; n: tamanho amostral; p: resultado do teste de significância estatística.

Tabela 2. Risco de sibilância recorrente e readmissão hospitalar após bronquiolite aguda.

	Grupo Azitromicina - Grupo Placebo (%)	RR (IC)	Valor P
3º mês (chiado)	19.1-39.5	0.48 (0.24-0.98)	0.038
3º mês (readmissão)	8.5-10.5	0.80 (0.21-3.02)	0.752
6º mês (chiado no peito)	25.6-27.3	0.93 (0.44-1.99)	0.868
6º mês (readmissão)	9.3-3.0	3.07 (0.36-26.2)	1.274

RR: Risco Relativo; IC: Intervalo de Confiança; p: resultado do teste de significância estatística.

Amostras positivas para o VSR foram encontradas em 65 dos 104 (62%) dos pacientes randomizados. Outros vírus identificados foram Parainfluenza (N=10), Influenza (N=15) e Adenovírus (N=3). Nos pacientes incluídos na análise de acompanhamento secundário, o VSR foi identificado em 38/70 (54,3%) dos pacientes. Todas as amostras estudadas foram avaliadas por imunofluorescência direta, o que não permite a detecção de rinovírus ou metapneumovírus.

O risco recorrente de chiado no peito foi significativamente reduzido em três meses após o episódio BA (RR=0,48, IC=0,24 - 0,98, p=0,038). A readmissão hospitalar não foi significativamente diferente entre os grupos.

De acordo com nossos resultados no terceiro mês de acompanhamento, a taxa de recorrência de sibilos no grupo da azitromicina foi de 19,1%, enquanto no grupo do placebo foi de 39,5%, mostrando uma diferença significativa (p=0,038). Analisando os dados no sexto mês de seguimento, não houve diferença significativa entre os dois grupos (p=0,868). No grupo que usou azitromicina, 25,6% apresentaram recorrência de episódios de sibilância, enquanto que, no grupo placebo, o índice foi de 27,3% (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Uma proporção relevante (30-40%) dos lactentes hospitalizados por bronquiolite aguda no primeiro ano de vida apresenta episódios sibilantes recorrentes após a primeira internação hospitalar.⁽¹⁶⁾ No presente estudo, o tratamento com azitromicina no momento da internação por bronquiolite aguda mostrou proteção relevante para a recorrência de sibilância três meses após a hospitalização por BA [RR=0,48 (IC=0,24-0,98)]. O mesmo efeito não foi observado seis meses após a alta hospitalar.

Dados de estudos anteriores^(12,13,17,18) corroboram a hipótese de que sibilos recorrentes, ou mesmo asma infantil, poderiam ser evitados por intervenções para prevenir bronquiolite viral aguda. Esse conceito é apoiado por estudos que demonstram reduções na sibilância recorrente em bebês prematuros que receberam Palivizumabe.^(19,20) Embora o palivizumabe possa ser uma intervenção eficaz para a prevenção da bronquiolite grave por VSR e a sibilância subsequente, seu uso tem algumas limitações. O palivizumabe é recomendado para um grupo de alto risco de prematuros, especialmente porque é bastante caro e requer injeções intramusculares mensais durante a temporada do vírus.⁽¹⁹⁾ Portanto, é necessário identificar outras intervenções que poderiam ser usadas em crianças com bronquiolite para evitar o evento comum e caro da sibilância pós-bronquiolite. Os medicamentos convencionais para controle da asma têm demonstrado eficácia limitada na prevenção de sibilância recorrente pós-VSR.⁽²⁰⁻²³⁾ Dado que os neutrófilos são células inflamatórias predominantes nas vias aéreas de BA,^(8,9) um medicamento com propriedades antineutrófilicas teria, teoricamente, o mecanismo justificativa para servir como uma potencial intervenção para a prevenção de sibilância recorrente pós-VSR.

Até onde sabemos, existem poucos estudos prévios usando macrólidos como tratamento para prevenção de sibilos pós-bronquiolite.^(10,13,24) O tratamento com claritromicina em crianças hospitalizadas por bronquiolite por VSR foi inicialmente relatado como associado a menor duração da permanência e menos readmissões por sibilos durante o período de acompanhamento. As comunicações subsequentes refutaram a eficácia dos macrólidos no momento da bronquiolite aguda, mas não investigaram seu impacto na sibilância recorrente.⁽¹⁰⁾ Um recente ensaio clínico testando

crianças em idade pré-escolar mostrou que o uso precoce de azitromicina por cinco dias, quando as crianças apresentavam sinais e sintomas de menor doença do trato respiratório, reduziu o risco de um ITRI progredir para doença grave.⁽¹³⁾

Uma meta-análise recente sugerida de que a terapia com macrólidos pode ser segura e eficaz para alcançar os melhores resultados em doenças reativas das vias aéreas na infância. O tratamento com azitromicina pode diminuir a necessidade de β 2-agonistas de ação curta em crianças pré-escolares com sibilância recorrente.⁽²⁵⁾

As propriedades farmacocinéticas únicas da azitromicina podem explicar o efeito diferencial observado no risco de sibilância pós-bronquiolite. Em geral, a azitromicina se acumula no tecido pulmonar, resultando em macrófagos alveolares e concentrações de líquido de lavagem broncoalveolar maiores que nas concentrações séricas.^(3,26,27) Além disso, a propriedade de acumulação intracelular da azitromicina resulta em uma meia-vida longa nas vias aéreas, porque persiste em quantidades mensuráveis em macrófagos das vias aéreas humanas por três semanas após a última dose de um curso de oito dias.⁽²⁶⁾ No entanto, as doses e a duração corretas dos macrólidos necessários para fornecer efeitos anti-inflamatórios em longo prazo ainda não são claras.

A codetecção de vírus e bactérias das vias aéreas superiores em crianças foi associada a um risco aumentado de exacerbações da asma.⁽²⁸⁾ Portanto, os efeitos benéficos da azitromicina detectados em nosso estudo poderiam, em vez de ser puramente antineutrofílicos, também ser mediados por propriedades antimicrobianas. Curiosamente, os resultados de estudos experimentais utilizando células respiratórias humanas mostraram que o tratamento com azitromicina inibiu a replicação de rinovírus^(12,29) e que a claritromicina reduziu os títulos de VSR e influenza.⁽²⁴⁾

No presente estudo, incluímos bebês saudáveis admitidos pela BA, que é a primeira causa de hospitalização em bebês. No entanto, os resultados após

seis meses de seguimento limitam nossas conclusões a uma eficácia em longo prazo. Ensaios futuros com tratamento e acompanhamento mais longos devem ser projetados para determinar os efeitos em longo prazo dos macrólidos na sibilância e na asma. Nossa pergunta de pesquisa foi investigada entre um grupo de pacientes com a doença mais grave, pois todos os bebês precisavam de hospitalização e essas crianças geralmente apresentam a maior morbidade em termos de sibilos e asma subsequentes. Níveis altos de resposta dos participantes durante o acompanhamento reforçam ainda mais nossas descobertas. Finalmente, avaliamos os efeitos potenciais da azitromicina para um desfecho clínico importante e altamente prevalente (chiado recorrente).

O tamanho da amostra relativamente pequeno durante o acompanhamento pode ser considerado uma limitação aos nossos achados. Embora a tendência geral para melhores resultados clínicos seja encorajadora, não podemos concluir firmemente que a intervenção com azitromicina durante a BA reduz definitivamente a ocorrência de sibilância recorrente. Outra publicação recente mostra resultados semelhantes ao nosso estudo. Nesse ensaio clínico, 40 bebês com o primeiro episódio de sibilância por VSR receberam azitromicina ou placebo por 14 dias, com a azitromicina reduzindo os níveis de IL-8 na lavagem nasal e reduzindo significativamente o tempo para o terceiro episódio de sibilância.⁽¹²⁾

Em resumo, os resultados de nosso estudo mostraram que o tratamento com azitromicina durante a hospitalização por BA resultou em redução de episódios recorrentes de sibilância, mas esse efeito não é sustentado seis meses após a hospitalização por BA. Considerando o importante impacto clínico de nossos achados e o risco de aumento do uso extensivo de macrolídeos nesse grupo de pacientes, mais estudos devem tentar definir melhor quais bebês podem responder melhor aos macrolídeos e se a gravidade também é um fator associado à eficácia do tratamento.

REFERÊNCIAS

- Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics* 2010;125(2):342-9. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-2092>. PMID:20100768.
- Lakoš AK, Pangercic A, Gasparic M, Kukuruzovic MM, Kovacic D, Barsic B. Safety and effectiveness of azithromycin in the treatment of respiratory infections in children. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(1):155-62. <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.639355>. PMID:22070514.
- Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):590-615. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00078-09>. PMID:20610825.
- Friedlander AL, Albert RK. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest*. 2010;138(5):1202-12. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0196>. PMID:21051396.
- Pinto LA, Camozzato C, Avozani M, Machado DC, Jones MH, Stein RT, et al. Effect of clarithromycin on the cell profile of bronchoalveolar lavage fluid in mice with neutrophil-predominant lung disease. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004;59(3):99-103. <http://dx.doi.org/10.1590/S0041-87812004000300002>. PMID:15286828.
- Johnston SL. Macrolide antibiotics and asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1233-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.03.035>. PMID:16750980.
- Desaki M, Takizawa H, Ohtoshi T, Kasama T, Kobayashi K, Sunazuka T, et al. Erythromycin suppresses nuclear factor-kappaB and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;267(1):124-8. <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1999.1917>. PMID:10623585.
- Everard ML, Swarbrick A, Wraitham M, McIntyre J, Dunkley C, James PD, et al. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*. 1994;71(5):428-32. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.71.5.428>. PMID:7826113.
- Pitrez PM, Pinto LA, Machado DC, Tsukazan MT, Jones MH, Stein RT. Upper airway cellular pattern in infants with acute bronchiolitis: neutrophils or eosinophils? *J Pediatr*. 2003;79(5):443-8. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1078>. PMID:14557845.
- Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F, de Mello PP, Gerhardt M, Ferlini R, et al. Azithromycin therapy in hospitalized infants with acute bronchiolitis is not associated with better clinical outcomes: a randomized, double-

- blinded, and placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr.* 2012;161(6):1104-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.053>. PMID:22748516.
11. McCallum GB, Morris PS, Grimwood K, Maclennan C, White AV, Chatfield MD, et al. Three-weekly doses of azithromycin for indigenous infants hospitalized with bronchiolitis: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Front Pediatr.* 2015;3:32. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2015.00032>. PMID:25954737.
 12. Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G, Baty J, Rodriguez OM, Leege 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(5):1171-8.e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.001>. PMID:25458910.
 13. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(19):2034-44. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.13896>. PMID:26575060.
 14. UBC: University of British Columbia [homepage on the Internet]. Vancouver: University of British Columbia; 2019 [cited 2019 Jan 1]. Available from: <https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/>
 15. ReBEC: Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos [homepage on the Internet]. 2019 [cited 2019 Jan 1]. Available from: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>
 16. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360(6):588-98. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0804877>. PMID:19196675.
 17. Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Pedersen TM, Vinding RK, et al. Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1-3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(1):19-26. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00500-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00500-7). PMID:26704020.
 18. Mandhane PJ, Paredes Zambrano de Silbernagel P, Aung YN, Williamson J, Lee BE, Spier S, et al. Treatment of preschool children presenting to the emergency department with wheeze with azithromycin: a placebo-controlled randomized trial. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182411. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0182411>. PMID:28771627.
 19. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simões EA. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics* 2013;132(5):811-8. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-0982>. PMID:24127479.
 20. Simões EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr.* 2007;151(1):34-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.02.032>. PMID:17586188.
 21. Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, Milner AD. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Arch Dis Child.* 1999;80(4):343-7. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.80.4.343>. PMID:10086941.
 22. Clavenna A, Sequi M, Cartabia M, Fortinguerra F, Borghi M, Bonati M. Effectiveness of nebulized beclomethasone in preventing viral wheezing: an RCT. *Pediatrics* 2014;133(3):e505-12. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-2404>. PMID:24534400.
 23. Brodlić M, Gupta A, Rodriguez-Martinez CE, Castro-Rodriguez JA, Ducharme FM, McKean MC. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD008202. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008202.pub2>. PMID:26482324.
 24. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J.* 2007;29(1):91-7. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00029206>. PMID:17050564.
 25. Lei W-T, Lin HH, Tsai M-C, Hung H-H, Cheng Y-J, Liu S-J, et al. The effects of macrolides in children with reactive airway disease: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:3825-45. <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S183527>. PMID:30510399.
 26. Matzneller P, Krasniqi S, Kinzig M, Sörgel F, Hüttner S, Lackner E, et al. Blood, Tissue, and Intracellular Concentrations of Azithromycin during and after End of Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(4):1736-42. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02011-12>. PMID:23357769.
 27. Beigelman A, Mikols CL, Gunsten SP, Cannon CL, Brody SL, Walter MJ. Azithromycin attenuates airway inflammation in a mouse model of viral bronchiolitis. *Respir Res.* 2010;11(1):90. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-11-90>. PMID:20591166.
 28. Kloefer KM, Lee WM, Pappas TE, Kang TG, Vrtis RF, Evans MD, et al. Detection of Pathogenic Bacteria During Rhinovirus Infection is Associated with Increased Respiratory Symptoms and asthma Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1301-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.030>. PMID:24698319.
 29. Gielen V, Johnston LS, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J.* 2010;36(3):646-54. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00095809>. PMID:20150207.