



Tratamento da bronquiolite viral aguda

Treatment of acute viral bronchiolitis

Carla Cristiane Dall'Olio¹, Maria de Fatima Pombo Sant'Anna², Clemax Couto Sant'Anna³

Palavras-chave:

Bronquiolite,
Bronquiolite Viral,
Lactente,
Tratamento
Farmacológico.

Resumo

Introdução: A bronquiolite viral aguda (BVA) é uma das principais infecções respiratórias em lactentes. São relatadas informações disponíveis sobre o tratamento da BVA em crianças menores de 2 anos, com base nas evidências científicas mais recentes publicadas na literatura. **Métodos:** Realizada revisão simples não sistemática nos sites PubMed e Cochrane usando os termos "bronquiolite", "bronquiolite viral", "lactente" e "tratamento" na língua portuguesa. Na língua inglesa os termos foram: "bronchiolitis", "viral bronchiolitis", "infant" e "drug therapy". O período da busca foi de 15 anos, de 2004 a 2019. Os materiais obtidos tiveram o título e o resumo lidos; quando os documentos relatavam evidências mais recentes sobre o assunto, eram lidos na íntegra. **Resultados:** Nas bases de dados citadas foram encontradas 1.091 revisões não sistemáticas, 113 protocolos clínicos, 3 editoriais, 243 artigos. Os tratamentos mais aceitos atualmente para BVA são a suplementação de oxigênio na presença de hipoxemia e o suporte ventilatório não invasivo ou invasivo, de acordo com a gravidade do quadro de insuficiência respiratória. **Discussão:** O maior conhecimento sobre a fisiopatologia da BVA permitiu a revisão dos tratamentos utilizados no passado e agora. O tratamento da BVA merece uma reflexão e novas propostas de intervenção, visto que os níveis de evidências científicas atuais não apoiam o uso de corticoides e beta 2 adrenérgicos, práticas rotineiras dos pediatras. Preconiza-se a estabilização clínica do paciente, oxigenoterapia e suporte ventilatório.

Keywords:

Bronchiolitis,
Bronchiolitis,
Viral,
Infant,
Drug Therapy.

Abstract

Introduction: Acute viral bronchiolitis (AVB) is one of the main respiratory infections in infants. Available information on the treatment of AVB in children under 2 years is reported, based on the most recent scientific evidence published in the literature. **Methods:** Simple non-systematic review was performed on PubMed and Cochrane sites using the terms "bronchiolitis", "viral bronchiolitis", "infant" and "treatment" in Portuguese. In the English language, the terms were "bronchiolitis", "viral bronchiolitis", "infant", and "drug therapy". The search period was 15 years, from 2004 to 2019. The materials obtained had the title and abstract read; when the documents reported more recent evidence on the subject, they were read in full. **Results:** In the databases cited there were 1,091 non-systematic reviews, 113 clinical protocols, 3 editorials, 243 articles. The currently most accepted treatments for AVB are oxygen supplementation in the presence of hypoxemia and noninvasive or invasive ventilatory support, according to the severity of respiratory failure. **Discussion:** Increased knowledge about the pathophysiology of AVB has allowed us to review the treatments used in the past and now. The treatment of AVB deserves reflection and new intervention proposals, since current scientific evidence levels do not support the use of corticosteroids and beta 2 adrenergic, routine practices of pediatricians. Clinical stabilization of the patient, oxygen therapy and ventilatory support are recommended.

¹ Instituto de Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Mestranda em Saúde Materno Infantil - Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - Brasil.

² Instituto de Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Professora associada da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Professora Titular Universidade Federal Fluminense (UFF) - Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - Brasil.

³ Professor Titular da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Instituto de Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Departamento de Pediatria - Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - Brasil.

Endereço para correspondência:

Carla Cristiane Dall'Olio.

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - IPPMG.

R. Bruno Lobo, 50 - Cidade Universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, 21941-912. E-mail: carladall22@gmail.com

INTRODUÇÃO

A bronquiolite viral aguda (BVA) é uma das principais infecções respiratórias que acometem os menores de 2 anos e a principal causa de internação de hígidos menores de três meses no mundo. A BVA causa impactos social e financeiro aos sistemas de saúde e influencia a morbimortalidade nos grupos mais vulneráveis a BVA grave: prematuros, baixo peso ao nascer, portadores de doenças pulmonares, cardíacas e neuromusculares e imunodeprimidos, e que tem maiores chances de internação¹. Até os 2 anos, 95% dos lactentes já serão infectados pelo vírus sincicial respiratório (VSR)².

Os sintomas iniciam na via aérea superior: congestão nasal e coriza por 2 a 4 dias, além da febre, que pode estar ausente em até 50% dos casos. A infecção do trato respiratório inferior evolui em 6 a 8 dias com taquipneia e desconforto respiratório. A ausculta pulmonar pode ou não ter estertoração bolhosa e/ou sibilos expiratórios³.

A definição de BVA é controversa entre acadêmias europeia e americana. Os *guidelines* europeus definem como presença de esforço respiratório em menores de 1 ano e americanos, como primeiro evento de sibilância no menor de 2 anos precedido de sintomas de coriza e espirros, sendo essa a classificação a mais utilizada⁴.

A apneia pode ser a manifestação inicial da BVA em prematuros e menores de dois meses de idade, sendo estes fatores de risco para BVA grave³.

A BVA é causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em até 80% dos casos no primeiro ano de vida, seguido do rinovírus humano (RV) em 5 a 15%^{3,4}. Outros agentes virais somados não chegam a 5% de expressão: parainfluenza, metapneumovírus, bocavírus, coronavírus, adenovírus e influenza. As bactérias atípicas podem contemplar 1% a 3% dos casos. Em maiores de 1 ano, o rinovírus (RV) vai se tornando mais prevalente^{1,3}.

O VSR inicia replicação na mucosa do epitélio nasal e a lesão inflamatória se disseminará até o bronquíolo terminal, determinando a BVA. A lesão inflamatória é interalveolar e tudo indica que cada vírus tenha um perfil diverso de lesão⁴. A inflamação é secundária à ação das quimiocinas (IL-1, IL-6, IL-8, RANTES, PTN-1 ligante de macrófago) e lesa a mucosa, submucosa e adventícia do epitélio respiratório inferior, causando edema local e debris. As citocinas recrutam e ativam linfócitos, neutrófilos, macrófagos, eosinófilos e células NK (*natural killers*) que levam ao aumento da produção local de muco e causam a hiperreatividade na via aérea inferior⁵.

O RV poderia ser um gatilho para asma futura, mas sua prevalência na BVA é menor⁴. Na BVA por rinovírus com história de atopia familiar, poderia haver baixo risco de evolução para asma, mas ainda faltam estudos validando essa afirmação^{4,8}.

Atualmente é possível a identificação rápida do patógeno viral que poderá um dia direcionar o manejo, existem diferenças clínicas determinadas pela inflamação do VSR e do rinovírus. VSR causa menos sibilância e mais secreção, enquanto inflamação e sibilância são mais presentes na infecção do rinovírus⁴.

A BVA tem três complicações agudas graves: apneia (nos lactentes jovens), insuficiência respiratória aguda e desidratação.

Não há um tratamento específico para BVA e neste artigo foram revisadas as condutas mais utilizadas nos últimos 15 anos de acordo com a literatura.

MÉTODOS

Realizamos revisão simples e não sistemática da literatura com busca abrangente por artigos, consensos, revisões e metanálises. As bases empregadas foram: PubMed e Cochrane, com os termos “bronquiolite”, “bronquiolite viral”, “lactente” e “tratamento” na língua portuguesa; e, na língua inglesa, termos: “*bronchiolitis*”, “*viral bronchiolitis*”, “*infant*” e “*drug therapy*”. O período da busca foi de 15 anos - 2004 a 2019. Os materiais obtidos tiveram o título e o resumo lidos; quando os documentos relatavam evidências mais recentes sobre o assunto, eram lidos na íntegra. Além disso, consultou-se *guidelines* e diretrizes da Academia Americana de Pediatria (AAP), Consenso Europeu de Pediatria e Consenso Australiano de Pediatria no tema BVA dos últimos 5 anos.

RESULTADOS

A conduta terapêutica da BVA mudou ao longo dos anos e são descritas, a seguir, as mais frequentes opções de tratamento de acordo com seus níveis de evidência científica. Os níveis de qualidade de evidência científica estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Nível de qualidade das evidências científicas e aplicação na prática clínica.

Nível da qualidade	O que significa para a prática clínica?
A	Evidências confiáveis para guiar a prática clínica.
B	Evidências são confiáveis para parte das situações clínicas.
C	Evidências menos confiáveis que podem ser recomendadas, mas requerem mais critério na aplicação.
D	Evidências fracas, devem ser aplicadas com cautela.

Fonte: Adaptação dos autores, baseado em Ralston et al. (2015)⁸.

Higienização das narinas

A lavagem nasal pode melhorar a obstrução nasal nos quadros leves. A manutenção da via aérea livre é importante nos lactentes jovens para o melhor desempenho na mamada e ventilação eficientes. Pode-se instilar soro fisiológico nas narinas antes da dieta oral e quando houver obstrução nasal. A posição ideal para a manobra é com o lactente sentado no colo do cuidador, com a cabeça retificada e nunca deitado⁶.

A aspiração nasal vigorosa e profunda pode irritar mais a mucosa e piorar o edema local, sendo contraindicada na BVA. A aspiração superficial pode ser usada para tentar melhorar a capacidade de sucção quando prejudicada⁸⁻¹⁰; nível D de evidência.

Corticoides

Há concordância entre *guidelines* e consensos que não há indicação do uso de corticoide oral, venoso ou inalatório na BVA causada pelo VSR. Não há benefícios clínicos ou evidências científicas que suportem seu uso. Como a BVA não é asma, embora possam existir sibilos em ambas as doenças, suas etiologias e fisiopatologias são diferentes.

Na BVA por RV não há evidência para a prescrição de corticoides, mesmo que o paciente tenha resposta broncodilatadora positiva^{4,10}; nível D de evidência.

Embora a corticoterapia sistêmica e oral tenham ação anti-inflamatória, auxiliem na redução do edema da mucosa respiratória e melhorem a broncoconstrição, estas não mudam o curso da BVA e ainda prolongam a viremia, sendo dispensável o seu uso^{1-4,8,10-13}. O não uso de corticoide na BVA tem nível B de evidência.

Broncodilatadores

Nebulização com B2 adrenérgicos como fenoterol ou salbutamol é muito comum na BVA¹⁰. Embora os sibilos possam estar presentes, a causa do broncoespasmo na BVA parecer ser relacionada a presença de debris no bronquíolo. Segundo os consensos, não há benefícios sobre os tempos de internação, melhora clínica e prova de função pulmonar, quando comparado à nebulização com placebo como o B2 adrenérgicos, sendo dispensável seu uso; nível A de evidência^{7,8,10}.

O uso de B2 pode causar efeitos adversos como taquicardia e tremores, além de gerar custos⁸. Contudo, pacientes com história de atopia familiar ou pessoal podem talvez responderem ao broncodilatador quando o rinovírus (RV) for o agente etiológico da BVA; nível D de evidência.

O que não deve generalizar a conduta, visto que em cerca 80% dos eventos há infecção pelo VSR, além de outros 5 % incluírem a soma de prevalência de outros vírus menos prevalentes^{1,4}. Quando não há possibilidade de identificação etiológica viral, pode ser feita a prova broncodilatadora, se houver melhora da frequência respiratória (FR) e da ausculta após nebulizar ou usar spray com B2, pode-se optar por manter a prescrição; nível D de evidência.

Oxigenoterapia

Nos últimos 5 anos, alterou-se o ponto de corte de saturação de oxigênio ($O_2\text{sat}$) para iniciar a suplementação de O_2 . A recomendação da AAP é indicar se $O_2\text{sat}$ estiver abaixo de 90%, sendo que antes era abaixo de 96%; no consenso australiano a oferta de oxigênio é iniciada abaixo de 92% de $O_2\text{sat}$ ^{8,10}.

Tolerar a saturação em até 90% só é aplicável no paciente com BVA não grave, em bom estado geral, que aceita dietas e tem desconforto respiratório não grave^{9,10}. A hipoxemia leve requer FiO_2 baixas de até 30% e pode ser utilizado o cateter nasal com 1 a 2 litros de O_2 /min. A macro nebulização contínua não tem estudo de validação científica para suporte na BVA. Quadros moderados podem necessitar de ventilação não invasiva (VNI), com CPAP (*continuous positive airway pressure*) nasal ou cateter nasal de alto fluxo, se disponíveis.

Na BVA grave não responsiva à VNI, a intubação orotraqueal se torna necessária⁷. Estudos observacionais sugerem que a oximetria de pulso contínua poderia levar a um maior tempo de internação hospitalar em bebês estáveis e gerar intervenções clínicas desnecessárias, devido a leituras de oximetrias pouco fiéis ou falso-positivas. Faltam evidências de alta qualidade para definir a melhor estratégia deste monitoramento: se intermitente ou contínuo¹. A oximetria de pulso não precisaria ser contínua em quadros leves, estáveis e que saturem acima de 92%; nível C de evidência.

Os dispositivos para oxigenoterapia mais usados nos distúrbios ventilatórios agudos e na BVA estão contidos no Quadro 1.

Quadro 1. Dispositivos de oferta de oxigênio: fluxo, FiO_2 , indicações.

Dispositivos de oferta de oxigênio	Fluxo; FiO_2	Indicações e comentários
Macronebulização	Mínimo 10L/min; até 30%	Desconfortos leves em paciente que não tolera cateter ou máscara. Não indicado na BVA.
Cateter nasal	1 a 4 L/min; 25 a 40%	Ideal ter pouca coriza; indicado na BVA leve.
Máscara simples	5 L/min em diante; 30 a 50%	A FR e o formato da máscara afetam a concentração de O_2 ofertada.
Máscara com reservatório	10 a 12 L/min; 50 a 60%	Eficiente em transporte de curtas distâncias. Difícil adaptação no paciente não colaborativo.
Máscara não reinalante	10 a 15 L/min; 60 até 95%	Pode ser usada no desconforto moderado a grave. Tem 2 válvulas que reduzem a retenção de CO_2 .
Cânula nasal de alto fluxo	4 a 20 L/min; 21 a 100%	Pode ser usada em desconfortos moderados com ou sem hipoxemia. O fluxo depende da idade, maiores que 15L são de difícil adaptação nos lactentes. Indicado na BVA moderada ou grave.
Ventilação comambu	06 a 25 Litros; 21 a 100% FiO_2	Reverte a hipoxemia aguda, mas não é o método de suporte contínuo. O fluxo depende da idade e tamanho do paciente e do uso ou não do reservatório.

FiO_2 : Fração Inspirada de oxigênio; L/min: Litros por minuto. FR: Frequência respiratória.

Nebulização com salina hipertônica 3% (SSH)

A SSH parece promover a quebra nas pontes iônicas do muco, tornando-o mais fluido e facilitando sua remoção através da tosse. A SSH sem broncodilatador pode ser utilizada como veículo em nebulizações na admissão na emergência, podendo reduzir em até 20% o tempo de internação hospitalar,

na BVA não grave. A nebulização com SSH promove redução do edema da via aérea, diminuição do *plugging* de secreção, melhora o *clearance* mucociliar e a hidratação da via aérea, do epitélio nasal até o bronquíolo terminal^{12,13}.

Pacientes internados com BVA moderada em uso da SSH, podem ter redução do tempo de hospitalização em 11 horas, quando comparado com os que não usaram a SSH. Efeitos adversos são infrequentes: piora da tosse e acentuação do broncoespasmo¹⁴.

O uso da SSH antes da fisioterapia, nos casos leves, parece reduzir a taxa de evolução para internação em até 16%¹⁴⁻¹⁹.

No ambiente hospitalar, a SSH é obtida com misturas de soro fisiológico ou água destilada com o cloreto de sódio a 20%, até o momento a solução não é comercializada, assim seu uso fica um pouco restrito. Seu uso é controverso e os trabalhos têm vieses de construção; nível D de evidência¹⁰.

Acesso venoso e hidratação endovenosa

A alimentação por sonda nasogástrica ou entérica é preferida quando o quadro moderado já não permite a liberação da dieta oral e o suporte hídrico endovenoso está indicado somente para casos em que a via oral é desaconselhada pela taquidispneia^{8,10}; nível B de evidência.

A solução isotônica é preferível, pois há risco de retenção hídrica pela liberação do hormônio antidiurético na BVA grave. Não há validação desta prática na BVA, mas é rotina de prática pediátrica do cuidado.

Antibióticos

O uso de antibiótico não tem evidências qualificadas pela etiologia essencialmente viral da BVA^{3,8,10,14}; nível B de evidência^{8,10}. Idem quanto à prescrição de macrolídios para a tosse, que pode persistir por até 3 semanas após BVA¹⁵. Embora estudos indiquem que a azitromicina poderia prevenir a sibilância recorrente pós-BVA por rinovírus, não se apoia rotineiramente seu uso^{4,14}.

O uso indiscriminado de antibiótico pode afetar o microbioma das vias aéreas e atuar como mais um fator apontado para o agravamento da BVA⁴.

A pesquisa viral através de *swab*, pode apoiar a não prescrição dos antibióticos. A detecção do VSR no *swab* nasofaríngeo é feita através da identificação do ácido nucléico viral. O exame é de fácil execução e rápido (20 minutos em média), sensível e específico. Há kits de identificação isolada ou em grupo de cepas virais. O *swab* nasal diferencia a BVA da infecção pelo vírus influenza A e B, podendo direcionar a prescrição de oseltamivir para os grupos de risco da síndrome gripal¹⁶. É importante seguir as normas técnicas de coleta do fabricante dos kits para maior sensibilidade e especificidade do resultado, que chega a 95%. Contudo, não há uma recomendação formal para esta prática até o momento; nível C de evidência.

Descongestionantes e antitussígenos

A prescrição de soluções orais descongestionantes, anti-histamínicos e mucolíticos, como acetilcisteína, não tem eficácia confirmada nos casos de BVA. Há risco de efeitos

adversos especialmente em menores de 6 meses e não são apoiadas pelas evidências científicas; nível A de evidência⁸.

Ventilação não invasiva

Deve-se considerar o material disponível, a idade e a gravidade clínica para escolha do método ventilatório. Pode ser instalada em hipoxemias (<92% saturação) ou taquidispneia moderada em diante. O uso de CPAP intranasal com pressões de 4 a 8cmH₂O é uma opção para recrutamento alveolar e redução da resistência na via aérea, pode melhorar a hematose alveolar e reduzir o esforço, especialmente nos menores de 2 meses, mas o tamanho da pronga nasal pode ser limitante de uso em lactentes maiores, assim como a presença de secreção nasal abundante⁷.

A terapia com cânula nasal de alto fluxo (HFNC: terapia nasal de alto fluxo) é um modo de ventilação não invasiva que oferta fluxo intranasal com velocidade e pressão elevadas somente na faringe. A pressão vai atuar na porção terminal do bronquíolo, manter sua luz pérvia, com fluxo de ar contínuo e veloz; a meta é a redução do esforço respiratório. Além de umidificar a via aérea superior com ar aquecido, o fluxo ofertado irá variar de acordo com a frequência respiratória do paciente e a complacência pulmonar. O manejo da HFNC é um capítulo à parte, está indicada na BVA com saturação menor que 92% ou na taquidispneia mesmo sem hipóxia. É uma terapêutica efetiva, segura e pode reduzir a intubação orotraqueal, quando instalada precocemente na emergência. Há evidências de maior chance de sucesso de tratamento com oxigenoterapia de alto fluxo já na admissão hospitalar, podendo reduzir o desfecho de internação em UTI^{7,20}; nível C de evidência^{7,18-21}.

Ribavarina

A ribavarina é uma droga inalatória antiviral que atua inibindo a síntese do RNA do VSR. Apesar de liberada para uso em adultos com infecção grave pelo VSR pelo FDA, a AAP não indica seu uso na pediatria com BVA grave. Os custos são elevados, a técnica de manejo difícil e os resultados não foram efetivos nos casos graves de BVA em UTI, quando comparados ao placebo; nível C de evidência^{2,4,22,23}.

Fisioterapia respiratória

Até o momento, a fisioterapia torácica convencional (drenagem postural mais percussão e técnicas de vibração torácica) não mostrou eficácia no tratamento da BVA e tem sido associada a efeitos adversos de piora da tosse e do broncoespasmo; nível B de evidência^{17,20}.

Palivizumabe

O palivizumabe é a imunização passiva contra o VSR, um anticorpo monoclonal do tipo IgG1, liberado em 1998, pelo FDA. A aplicação é intramuscular, mensal por 5 meses e deve ser iniciada 1 mês antes do período da sazonalidade do VSR na dose de 15 mg/kg.

Indica-se para prematuros menores de 28 semanas, abaixo de 32 semanas se portador de patologias crônicas e para

bebês a termo com pneumopatias, neuropatias, cardiopatias e imunodeprimidos. Reduz as internações por BVA grave¹⁹; nível B de evidência.

Heliox

O uso do gás heliox, que é inerte e proveniente da mistura de oxigênio e hélio, foi avaliado em estudo multicêntrico em pacientes com BVA grave em UTI. A sua inalação reduziu o escore clínico de gravidade, ainda na primeira hora de uso nos pacientes, antes de usar a ventilação mecânica. Mas não reduziu as necessidades de ventilação mecânica, de intubação ou o tempo de internação na UTI. O heliox poderá ser usado em adição aos cuidados que já são usados em UTI para BVA grave²⁴⁻²⁶; nível D de evidência.

CONCLUSÃO

O tratamento da BVA não deve ser como o da asma, pois apesar da sibilância, as fisiopatologias são distintas. Quanto menos fármacos prescritos sem validação científica, menos efeitos iatrogênicos acometerão os pacientes. A pluralidade etiológica da BVA dificulta a generalização do seu tratamento⁴.

Há poucos recursos efetivos de cura e resolução imediata da doença, e são comuns as recidivas. Atualmente são preconizados suportes clínico e ventilatório de acordo com a gravidade da BVA. Para oxigenoterapia há opções eficazes que envolvem pressão positiva na via aérea: CPAP ou terapia nasal de alto fluxo (HFNC). O tratamento com alto fluxo é promissor e já disponível no Brasil. Seu uso nos pacientes internados com BVA deve ser precoce e iniciado já no setor de emergência⁷. Há consenso quanto a não prescrição de B2 adrenérgicos e corticoides^{6,8,10}.

As imunoglobulinas, análogos nucleosídicos e inibidores híbridos da replicação viral, adesão e transcrição genéticas, voltados para a prevenção e tratamento do RSV, encontram-se em estudos clínicos e prometem ser efetivos no bloqueio futuro da doença²⁷.

REFERÊNCIAS

1. Mahant S, Wahi G, Giglia L, Pound C, Kanani R, Bayliss A, et al. Intermittent versus continuous oxygen saturation monitoring for infants hospitalised with bronchiolitis: study protocol for a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018 Apr;8(4):e022707.
2. Xing Y, Proesmans M. New therapies for acute RSV infections: where are new? *Eur J Pediatr*. 2019 Feb;178(2):131-8.
3. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet*. 2017 Jan;389(10065):211-24.
4. Jartti T, Smits HH, Bønnelykke K, Bircan O, Elenius V, Konradsen JR, et al. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy*. 2019 Jan;74(1):40-52.
5. Ravaglia C, Poletti V. Recent advances in the management of acute bronchiolitis. *F1000Prime Rep*. 2014 Nov;6:103.
6. Mazur NI, Martínón-Torres F, Baraldi E, Fauroux B, Greenough A, Heikkinen T, et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. *Lancet Respir Med*. 2015 Nov;3(11):888-900.
7. Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, Oakley E, Craig S, Neutze J, et al. A randomized trial of high-flow oxygen therapy in infants with bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2018;378:1121-31.
8. 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*. 2015 Oct;134(5):e1474-502.
9. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med*. 2016 Jan;374(1):62-72.
10. O'Brien S, Borland ML, Cotterell E, Armstrong D, Babl F, Bauert P, et al. Australasian bronchiolitis guideline. *J Paediatr Child Health*. 2019 Jan;55(1):42-53.
11. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun;2014(6):CD001266.
12. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized hypertonic solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct;(4):CD006458.
13. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline for acute bronchiolitis: a systematic review. *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):687-701.
14. Silva Filho LV, Pinto LA, Stein RT. Use of macrolides in lung diseases: recent literature controversies. *J Pediatr (Rio J)*. 2015 Nov/Dec;91(6 Suppl 1):52-60.
15. McCallum GB, Plumb EJ, Morris PS, Chang AB. Antibiotics for persistent cough or wheeze following acute bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD009834.
16. Nagler J, Parsons PE, Torrey SB, Wiley JF. Continuous oxygen delivery systems for infants, children and adults. *UpToDate*. 2017 Jul;1-17.
17. Figuls MR, Giné-Garriga M, Rugeles CG, Perrotta C, Vilaró J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb;2(2):CD004873.
18. Castro-Rodriguez JA, Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, et al. Principal findings of systematic reviews for the management of acute bronchiolitis in children. *Paediatr Respir Rev*. 2015 Sep;16(4):267-75.
19. Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, Oakley E, Craig S, Neutze J, et al. A randomized trial of high-flow oxygen therapy in infants with bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1121-31.
20. Cutrera R, Baraldi E, Indinnimeo L, Del Giudice MM, Piacentini G, Scaglione F, et al. Management of acute respiratory diseases in the pediatric population: the role of oral corticosteroids. *Ital J Pediatr*. 2017 Mar;43(1):31.
21. Hoover J, Eades S, Lam WM. Pediatric antiviral stewardship: defining the potential role of ribavirin in respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illness. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2018 Sep/Oct;23(5):372-8.
22. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):895-906.
23. O'Donnell K, Mansbach JM, Vecchio FL, Cheng J, Piedra PA, Clark S, et al. Use of cough and cold medications in severe bronchiolitis before and after a health advisory warning against their use. *Pediatr*. 2015 Jul;167(1):196-8.e2.
24. Liet JM, Ducruet T, Gupta V, Cambonie G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep;2015(9):CD006915.
25. Zhang L, Gunther CB, Franco OS, Klassen TP. Impact of hypertonic saline on hospitalization rate in infants with acute bronchiolitis: a meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2018 Aug;53(8):1089-95.
26. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) [Internet]. São Paulo: SBP; 2011; [acesso em 2019 Jun 29]. Disponível em: http://sbp.com.br/pdfs/diretrizes_manejo_infec_vsr_versao_final1.pdf
27. Slain KN, Shein SL, Rotta AT. The use of high-flow nasal cannula in the pediatric emergency department. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(Suppl 1):36-45.