Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 08/04/2021
Data de Aprovação: 02/08/2021

ARTIGO ORIGINAL

Sazonalidade da bronquiolite em recém-nascidos e lactentes jovens em tempos de pandemia pelo SARS-CoV-2

Seasonality of bronchiolitis in newborns and young infants in pandemic times by SARS-CoV-2

Vitoria Marino Dobarrio de Paiva[1], Mário Cícero Falcão[1], Felipe Matsushita[1], Cristina Erico Yoshimoto[1]

Palavras-chave:
Bronquiolite,
Bronquiolite Viral,
Estações do Ano,
Infecções por Coronavírus,
Criança.

Resumo

Objetivos: Comparar a frequência de recém-nascidos e lactentes jovens internados com bronquiolite em uma unidade de terapia intensiva neonatal externa antes e durante o primeiro ano de pandemia pelo SARS-CoV-2. **Métodos:** Estudo retrospectivo, incluindo crianças de até 45 dias de vida, com bronquiolite, internados nos anos de 2018, 2019 e 2020. Foram selecionados dos prontuários: sexo; idade e peso à admissão; agente etiológico; tipo de suporte ventilatório; tempo de internação e desfecho. Análise estatística: comparação entre grupos por frequência (qui-quadrado), por média (ANOVA), por mediana (Mann-Whitney). **Resultados:** Em 2018, a frequência de internações por bronquiolites foi de 6,4%, em 2019, 4,2% e em 2020, 1,3%. Média de idade na internação (dias) (2018 - 33,7, 2019 - 33,7, 2020 - 31,6); peso médio à admissão (gramas) (2018 - 2978, 2019 - 3855 e 2020 - 3873); Agente viral isolado (2018 - 28,5%, 2019 - 55,5% e 2020 - 66,6%); ventilação mecânica invasiva (2018 - 14,3%, 2019 - 44,4% e 2020 - 100%); tempo médio de internação (dias) (2018 - 8 (7-12), 2019 - 5 (4-10), 2020 - 12 (8-16)); alta hospitalar em 100% dos casos. **Conclusão:** Em 2020, houve uma redução drástica no número de internações por bronquiolite, justificada pelo isolamento social que resultou em menor circulação de vírus respiratórios.

Keywords:
Bronchiolitis,
Bronchiolitis, Viral,
Seasons,
Coronavirus Infections,
Infant.

Abstract

Objectives: To compare frequency of newborns and young infants hospitalized with bronchiolitis in an external neonatal intensive care unit before and during the first year of the SARS-CoV-2 pandemic. **Methods:** Retrospective study, including children up to 45 days of life, with bronchiolitis, hospitalized during the years of 2018, 2019, and 2020. From medical records were selected: gender; age and weight at admission; etiological agent; type of ventilatory support; hospitalization time and outcome. Statistical analysis: comparison between groups by frequency (chi-square), by mean (ANOVA), by median (Mann-Whitney). **Results:** In 2018, bronchiolitis was 6.4% of the hospitalizations, 2019 (4.2%), and 2020 (1.3%). Mean age at hospitalization (days) (2018 - 33.7, 2019 - 33.7, 2020 - 31,6); average weight at admission (grams) (2018 - 2,978, 2019 - 3,855, and 2020 - 3,873); Isolated viral agent (2018 - 28.5%, 2019 - 55.5%, and 2020 - 66.6%); invasive mechanical ventilation (2018 - 14.3%, 2019 - 44.4%, and 2020 - 100%); median hospitalization time (days) (2018 - 8 (7-12), 2019 - 5 (4-10), 2020 - 12 (8-16)); hospital discharge - 100% of the cases. **Conclusion:** In 2020, there was a drastic decrease in the number of hospitalizations due to bronchiolitis, justified by the social isolation that resulted in a lower circulation of respiratory viruses.

[1] Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Centro de Terapia Intensiva Neonatal 2 - São Paulo - São Paulo - Brasil.

Endereço para correspondência:
Mário Cícero Falcão.
Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP. Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, nº 647, Cerqueira César.
São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05403-000. E-mail: mario.falcao@hc.fm.usp.br

DOI: 10.25060/residpediatr-2021.v11n2-610

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

INTRODUÇÃO

A bronquiolite é uma doença inflamatória das vias aéreas com obstrução do trato respiratório inferior, causada quase exclusivamente por infecções virais em crianças menores de dois anos, apresentando pico de incidência entre dois e seis meses de idade. A sintomatologia começa com rinite ou congestão nasal e tosse e pode evoluir para insuficiência respiratória. Sua gravidade pode variar desde sintomas leves, que podem ser controlados em casa, até insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação invasiva[1,2]. Além disso, essa condição pulmonar é responsável pela maioria das internações no primeiro ano de vida[3].

Lactentes com fatores de risco como doenças pulmonares crônicas (displasia broncopulmonar, fibrose cística, anomalias congênitas), cardiopatias congênitas, síndrome de Down, doenças neuromusculares, imunodeficiências, alterações anatômicas das vias aéreas e prematuridade têm maior probabilidade de desenvolver bronquiolite grave[3]. Dentre esses fatores, a prematuridade é um dos mais importantes, pois recém-nascidos prematuros apresentam desenvolvimento pulmonar incompleto e podem ser submetidos à ventilação mecânica com altas frações de oxigênio, acarretando maior risco de alterações respiratórias[4].

A exposição à fumaça do cigarro e a frequência a creches também são apontados como fatores de risco e aumento da gravidade da bronquiolite e alguns estudos sugerem predisposição genética[5,6].

O uso de técnicas de detecção molecular permitiu identificar uma grande variedade de agentes virais causadores de bronquiolite. O vírus sincicial respiratório (VSR) é, sem dúvida, o mais identificado, sendo detectado em até 80% das crianças com essa patologia, seguido pelo rinovírus humano[7]. Adenovírus, metapneumovírus, influenza, parainfluenza, enterovírus e bocavírus também podem causar bronquiolite[8].

As características clínicas da bronquiolite causada pelos vários vírus são geralmente semelhantes, embora cada vírus demonstre uma pequena variação na sazonalidade e distribuição geográfica. Alguns estudos sugerem que o VSR pode causar uma doença mais grave e outros mostram uma gravidade ainda maior quando a infecção ocorre por dois ou mais vírus[9].

A epidemiologia do VSR difere globalmente com base na sazonalidade. No Hemisfério Norte as taxas de infecção aumentam entre o final de outubro e abril e o pico ocorre entre janeiro e fevereiro. No Hemisfério Sul a bronquiolite prevalece entre abril e setembro, com pico nos meses de junho e julho. Como essa infecção ocorre em meses frios, vale ressaltar que sua transmissão e gravidade podem ser potencializadas por aglomerações em ambientes fechados, pelo comprometimento da função ciliar do epitélio respiratório causado pelo ar frio e pela variabilidade da imunidade inata antiviral respostas (redução da atividade de IgA) em temperaturas mais baixas; em climas tropicais ou semitropicais os surtos de VSR tendem a ser mais comuns durante a estação chuvosa[1,10].

No Brasil, a prevalência do VSR varia de 23,1% a 42,2%, dependendo da metodologia utilizada, população e região estudada. Em estudo na cidade de São Paulo, 41,8% das crianças internadas com infecção do trato respiratório inferior foram positivas para VSR; no período neonatal, essa positividade aumentou para mais de 90%[11].

Uma das principais formas de prevenir a bronquiolite é evitar que as crianças fiquem em ambientes fechados e mal ventilados ou em locais com aglomerações de pessoas com problemas respiratórios. O contágio pelos vírus causadores desta doença ocorre através do contato com gotículas expelidas da boca ou nariz da pessoa infectada ou por objetos contaminados pelas mesmas gotículas. Outra medida indicada para prevenção é a higienização constante das mãos, com uso de sabonete ou desinfetante para as mãos[10].

O ano de 2020 marcou o início da pandemia pelo Sars-CoV-2. Diante da necessidade de afastamento social, que coincidiu com a sazonalidade dos vírus respiratórios na cidade de São Paulo, a circulação desses vírus diminuiu bastante.

Assim, este estudo teve como objetivo comparar a frequência e gravidade de recém-nascidos e lactentes jovens internados com bronquiolite em uma unidade de terapia intensiva neonatal externa antes e durante o primeiro ano da pandemia por Sars-CoV-2.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo e descritivo, incluindo crianças com até 45 dias de vida, com diagnóstico de bronquiolite e necessidade de internação em unidade de terapia intensiva neonatal externa, durante os anos de 2018, 2019 e 2020.

O estudo foi realizado no Centro de Terapia Intensiva Neonatal 2 do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O Centro de Terapia Intensiva Neonatal 2 é uma unidade de terapia intensiva neonatal de nível terciário que atende a uma alta faixa de recém-nascidos, integrada ao ensino e à pesquisa; possui 16 leitos operatórios (dois leitos de isolamento), com box individualizado e monitoramento multiparamétrico. O critério de internação neste centro consiste em recém-nascidos e lactentes jovens com idade inferior a 45 dias de vida que necessitem de cuidados intensivos clínicos e/ou cirúrgicos. Por ser uma unidade de terapia intensiva neonatal externa, o Centro de Terapia Intensiva Neonatal 2 recebe crianças nascidas na maternidade do Hospital das Clínicas, nascidas em outros serviços e no domicílio.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Departamento de Pediatria e pelo Comitê de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (protocolo 4.636.766-CAAE: 44742021.8.0000.0068), e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dispensado por se tratar de uma coleta de dados do prontuário desses recém-nascidos.

A partir dos prontuários dos recém-nascidos e lactentes jovens, foram selecionados: sexo; peso ao nascer (em gramas); idade gestacional (em semanas), para posterior classificação em relação à prematuridade (idade gestacional menor que 37 semanas) e adequação nutricional (adequada, pequena ou grande para a idade gestacional); idade na admissão (em dias) e peso (em gramas). Na admissão no Centro de Terapia Intensiva Neonatal 2 foram selecionados: achados clínicos; agente etiológico, quando identificado; fonte de contágio (irmãos, pais, primos, vizinhos, etc.); tipo de suporte ventilatório (oxigênio inalado, ventilação não invasiva, ventilação invasiva); uso de antivirais e antibióticos; tempo de internação (em dias) e desfecho (alta hospitalar ou óbito).

O tamanho da amostra não foi calculado por se tratar de uma amostra de conveniência. Os resultados são expressos em porcentagens, médias com desvio padrão e medianas com valores de intervalo interquartílico . Todas as variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar as frequências entre os grupos, ANOVA para comparação de médias e Mann-Whitney para comparação de medianas. O nível de significância adotado foi de 0,05.

RESULTADOS

Em 2018 foram internadas 7 bronquiolites (6,4% das internações), em 2019, 9 casos, 4,2% do total de internações e em 2020 apenas 3 crianças com esta condição pulmonar, perfazendo 1,3% do total de internações. As internações em 2018 ocorreram entre abril e setembro e 2019, entre março e outubro, ou seja, dentro da sazonalidade das infecções respiratórias virais. No entanto, as três internações em 2020 ocorreram em fevereiro, março (ambos antes do início da pandemia pelo Sars-CoV-2) e dezembro, fora da sazonalidade dos vírus respiratórios.

A Tabela 1 mostra as variáveis sexo, peso ao nascer, taxa de prematuridade, adequação nutricional, idade e peso na admissão, tempo de internação e desfecho.

A Tabela 2 descreve as variáveis fontes de contágio, agentes isolados, uso de antivirais e antibióticos e tipo de suporte ventilatório utilizado.

Quanto à sintomatologia, observou-se: coriza (36,4% dos casos), tosse produzida ou não (71,9%), febre acima de 38 °C (18,2%), insuficiência respiratória (68,2%).

Os agentes virais isolados foram: VSR, Rhinovirus, Bocavirus, H1N1 e Coronavirus. O agente viral mais prevalente foi o VSR com positividade de 36,8%; três crianças (15,7%) foram infectadas por dois vírus. Os antibióticos utilizados foram amicacina, ampicilina, azitromicina, cefepima, ceftriaxona, claritromicina, meropenem, oxacilina, penicilina cristalina e vancomicina.

DISCUSSÃO

A unidade de terapia intensiva neonatal na qual este trabalho foi realizado está em um hospital terciário e sua capacidade é de 16 leitos. As patologias admitidas no serviço são predominantemente cirúrgicas, mais de 50% (gastrosquise, onfalocele, hérnia diafragmática congênita, entre outras), atendendo recém-nascidos de alta complexidade e por isso o número de pacientes com patologias não cirúrgicas até 45 dias de vida é limitado.

As internações em 2018 ocorreram entre abril e setembro e em 2019 entre março e outros, ou seja, dentro da sazonalidade das infecções respiratórias virais. No entanto, as três internações em 2020 ocorreram em fevereiro e março, sendo antes do início da pandemia pelo Sars-CoV-2 e a última em dezembro, que estaria fora da sazonalidade[1,10].

O sexo masculino foi o gênero mais frequente em nosso estudo, sendo 72,6% em anos pré-pandemia e 66,6% em 2020. Segundo Ben Shmuel et al. (2018)[12] estudo que avaliou a associação entre o sexo do recém-nascido e o risco de morbidade respiratória, o maior acometimento do sexo masculino nos distúrbios respiratórios é de causa multifatorial, porém acredita-se que o crescimento das vias aéreas no sexo masculino esteja atrasado em relação ao o desenvolvimento

Tabela 1. Descrição das variáveis sexo, peso ao nascer, taxa de prematuridade, adequação nutricional, idade e peso na admissão, tempo de internação e desfecho em 2018, 2019 e 2020.

Variável	2018 (n=7)	2019 (n=9)	2020 (n=3)	valor *p*
Macho (%)	5 (71,4)	8 (88,8)	2 (66,7)	0,593 [a]
Peso ao nascer (gramas), médio (DP)	2294 (704)	3288 (449)	3151 (815)	0,015[b]
Taxa de prematuridade (%)	4 (57,1)	7 (77,7)	0 (0)	0,139[a]
Adequado para a idade gestacional (%)	7 (100)	7 (77,7)	1 (33,3)	0,153[a]
Idade na admissão (dias), média (DP)	33,7 (15,8)	33,7 (14,3)	31,6 (19)	0,978[b]
Peso na admissão (gramas), média (DP)	2778 (603)	3855 (889)	3873 (970)	0,057[b]
Permanência hospitalar (dias), mediana (IQR)	8 (7 - 12)	5 (4 - 10)	12 (8 - 16)	0,441[c]
Resultado (alta hospitalar) (%)	7 (100)	9 (100)	3 (100)	1.000

[a]teste de Qui-quadrado; [b]ANOVA; [c]Teste de Mann-Whitney; IQR - intervalo interquartil.

Tabela 2. Descrição das variáveis fontes de contágio (sim ou não), quadro clínico, agentes virais isolados, uso de antivirais e antibióticos e tipo de suporte ventilatório utilizado (ventilação invasiva).

Variável	2018 (n=7)	2019 (n=9)	2020 (n=3)	valor *p*
Fonte de contágio (%)	2 (28,5)	5 (55,5)	1 (33,3)	0,525[a]
Agente viral isolado (%)	2 (28,5)	5 (55,5)	2 (66,6)	0,431[a]
Uso de antivirais (%)	1 (14,2)	0 (0)	0 (0)	0,411[a]
Uso de antibióticos (%)	6 (85,7)	5 (55,5)	3 (100)	0,230[a]
Ventilação mecânica invasiva (%)	1 (14,3)	4 (44,4)	3 (100)	0,041[a]

Fontes de contágio relatadas: pais, irmãos, primos. [a] teste de Qui-quadrado

do parênquima pulmonar leva a uma discrepância entre as vias aéreas e o tamanho do pulmão. Além disso, associam desfechos como prematuridade, pré-eclâmpsia, sofrimento fetal e até mortalidade perinatal ao sexo masculino[12].

A análise do peso ao nascer dos pacientes internados com diagnóstico de bronquiolite mostra em 2018 crianças com menor peso ao nascer com diferença estatisticamente significativa (p=0,015,) em relação aos demais anos do estudo. Shi et ai. (2015)[13] relatam uma associação significativa em uma metanálise entre baixo peso ao nascer e bronquiolite por VSR, porém, o peso de admissão dos pacientes não foi estatisticamente significativo.

A análise da adequação do peso para a idade gestacional mostra que os recém-nascidos adequados para a idade gestacional não apresentam diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p=0,153). A literatura não descreve nenhum estudo que correlacione esse achado. No entanto, Shi e col. (2015) analisando fatores de risco em bronquiolite em crianças menores de cinco anos relatam que a associação entre prematuridade (idade gestacional menor que 37 semanas) e VSR foi de 1,96 (IC 95% 1,44-2,67)[13].

Conforme descrito nos resultados, os achados clínicos coriza (36,4%), tosse produtiva ou não (71,9%), febre acima de 38 °C (18,2%), insuficiência respiratória (68,2%) concordaram com a patologia estudada no presente estudo[14].

Em nossa unidade neonatal de nível terciário, os painéis virais nem sempre estão disponíveis, de modo que não foi possível identificar ou coletar essa triagem de todos os pacientes da unidade. Entretanto, naqueles que foi possível identificar, o VSR foi predominante, representando 36,8%, enquanto em 15,7% dos casos foram encontrados dois agentes virais. No entanto, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na identificação do agente viral nos grupos antes e durante a pandemia de coronavírus (p=0,431). De acordo com Kenmoe et al. (2020) RVS foi o vírus mais detectado em 59,2% (IC 95% 54,4; 63,3), seguido por Rhinovirus 19,3% (IC 95% 16,7; 22), e as mais codetecções foram RVS e RV (7,1%, 95% 4,6;9,9)[15] .

O uso de antibióticos de amplo espectro justifica-se por se tratar de crianças com insuficiência respiratória que necessitam de suporte ventilatório sem agente etiológico definido . Nos casos em que os vírus foram identificados, essa medida terapêutica foi suspensa dependendo do quadro clínico e gravidade do caso, quando foi excluída infecção bacteriana associada[14].

Todos os pacientes necessitaram de suporte ventilatório não invasivo ou invasivo. As análises do uso de ventilação mecânica foram menores em 2018, progressivamente maiores em 2019 e por fim em 2020, 100% dos casos necessitaram desse suporte ventilatório, havendo diferença estatisticamente significante entre os grupos (p=0,041). Apesar do menor número de casos durante a pandemia do Coronavírus, observamos maior gravidade em todos os casos.

Na amostra estudada não houve casos de óbito (100% alta hospitalar) e nenhuma dessas crianças apresentou patologias que aumentassem a mortalidade na bronquiolite. A mortalidade entre os casos que requerem hospitalização é relativamente baixa, mas em crianças com doenças prévias, como displasia pulmonar e imunodeficiências, a letalidade pode atingir bastante alta[16]. Cerca de 10% das crianças desenvolvem bronquiolite no primeiro ano de vida e cerca de 10% delas necessitaram de internação em unidades de terapia semi-intensiva ou intensiva. A mortalidade em pacientes hospitalizados é de 4% a 7% e atinge 35% em crianças com cardiopatias congênitas[17].

No Brasil, o isolamento social começou em meados de março, perdurando até o presente momento, para diminuir a pandemia de Sars-CoV-2. Na cidade de São Paulo, onde foi realizado o presente estudo, a taxa de isolamento durante o ano de 2020 variou de 25% a 58%, segundo dados oficiais[18]. Entre as medidas de isolamento, as aulas em escolas e universidades foram suspensas, bem como o atendimento à creche. A população foi orientada sobre o uso de máscaras e outras necessidades de higiene que contribuíram para diminuir a circulação do Sars-CoV-2 e outros vírus respiratórios envolvidos na bronquiolite.

Na meta-análise realizada por Kenmoe et al (2020)[15], as medidas de distanciamento social adotadas na pandemia mostraram uma redução significativa nas internações infantis por bronquiolite aguda entre as eras pré-pandêmica e pandêmica, como demonstrado no presente estudo.

Nascimento et al. (2020)[19] realizaram um estudo na cidade de São Paulo para analisar crianças e adolescentes de 0 a 17 anos hospitalizados por doenças respiratórias, nas quais a bronquiolite foi incluída. Constataram que entre as crianças menores de 5 anos, a internação pré-pandemia representou 81,3% e durante o período de pandemia diminuiu para 45% do total de internações, com significância estatística (p=0,005). Em 2018, o CTIN-2 teve 6,4% das internações por bronquiolite,

4,2% em 2019 e em 2020, 1,3% do total de internações. Em relação ao tempo de internação, os mesmos autores observaram redução no tempo de internação (p=0,005), mas no presente estudo não houve diferença estatística neste dado (p=0,441).

Friedrich et ai. (2020)[20] realizaram um estudo brasileiro que avaliou a incidência de bronquiolite no Brasil antes e durante a pandemia por Sars-Cov-2. Nas crianças menores de um ano, a bronquiolite representou 28,2% das internações por doenças respiratórias entre janeiro de 2016 e junho de 2020. No entanto, em 2020 houve uma queda importante nas internações que coincide com a implementação das medidas de distanciamento social, sendo representada por um 70 % de redução, sugerindo que as medidas de controle do Sars-CoV-2 tiveram importante impacto na disseminação da bronquiolite[20].

Um estudo realizado nos Estados Unidos por Pelletier et al. (2021)[21] avaliaram mudanças nos padrões de internação pediátrica comparando o ano de 2020 com a década anterior. Entre os motivos de internação estava a bronquiolite. No presente estudo, houve uma diminuição do número de internações no início de março de 2020 com o nadir em abril do mesmo ano, representando uma queda de 45,4%. Verificou-se um aumento das admissões em Maio e Junho apesar de se manterem abaixo da média dos anos anteriores. Todas as considerações feitas sugerem que as taxas de distúrbios respiratórios em crianças podem ser modificáveis com mudanças nas medidas de isolamento. Além disso, o estudo também associa a redução do volume de pacientes à instabilidade financeira causada pela crise econômica provocada pela pandemia[21].

Em conclusão, embora a amostra do presente estudo seja pequena, os resultados concordam com outros estudos publicados, onde foi demonstrado que o isolamento social devido à pandemia pelo Sars-Cov-2 diminui drasticamente a circulação de outros vírus respiratórios causadores de bronquiolite, como RSV e rinovírus. Além disso, outras medidas contribuíram para esses resultados, como a higienização das mãos, seja com água e sabão ou desinfetante para as mãos, utensílios corporais e de higiene e uso de máscaras faciais.

REFERÊNCIAS

1. Silver AH, Nazif JM. Bronchiolitis. Pediatr Rev. 2019 Nov;40(11):568-76.
2. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. Lancet. 2017 Jan;389(10065):211-24.
3. Tumba K, Comaru T, Machado C, Ribeiro M, Pinto LA. Temporal trend of hospitalizations for acute bronchiolitis in infants under one year of age in Brazil between 2008 and 2015. Rev Paul Pediatr. 2019;38:e2018120.
4. Sinha IP, McBride AKS, Smith R, Fernandes RM. CPAP and high-flow nasal cannula oxygen in bronchiolitis. Chest. 2015 Sep;148(3):810-23.
5. Barrezueta LB, Rodríguez MM, Cardador MP, Ballester IT, Casillas PL, Carrasco JM, et al. Effect of prenatal and postnatal exposure to tobacco in the development of acute bronchiolitis in the first two years of life. An Pediatr (Barc). 2021 Jun;94(6):385-95.
6. Midulla F, Petrarca L, Frassanito A, Di Mattia G, Zicari AM, Nenna R. Bronchiolitis clinics and medical treatment. Minerva Pediatr. 2018 Dec;70(6):600-11.
7. Garibaldi BT, Illei P, Danoff SK. Bronchiolitis. Immunol Allergy Clin North Am. 2012 Nov;32(4):601-19.
8. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Martin F, Perez-Brena P, Acosta B, Casas I. Human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. Arch Dis Child. 2006 Apr;91(4):290-5.
9. Ghazaly M, Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. Eur J Pediatr. 2018 Jun;177(6):913-20.
10. 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 Nov;134(5):e1474-502.
11. Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DA, Durigon EL, Török TJ, Anderson LJ, et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2001 May/Jun;43(3):125-31.
12. Ben-Shmuel A, Sheiner E, Wainstock T, Landau D, Vaknin F, Walfisch A. The association between gender and pediatric respiratory morbidity. Pediatr Pulmonol. 2018 Sep;53(9):1225-30.
13. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Rasmussen Z, Zar HJ, Rath BA, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 2015 Dec;5(2):020416.
14. Joseph MM, Edwards A. Acute bronchiolitis: assessment and management in the emergency department. Pediatr Emerg Med Pract. 2019 Oct;16(10):1-24.
15. Kenmoe S, Kengne NC, Ebogo-Belobo JT, Mbaga DS, Modiyinji AF, Njouom R. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of common respiratory viruses in children < 2 years with bronchiolitis in the pre-COVID-19 pandemic era. PLoS One. 2020 Nov;15(11):e0242302.
16. Karampatsas K, Kong J, Cohen J. Bronchiolitis: an update on management and prophylaxis. Br J Hosp Med (Lond). 2019 May;80(5):278-84.
17. Carvalho WB, Johnston C, Fonseca MC. Acute bronchiolitis, an updated review. Rev Assoc Med Bras (1992). 2007;53(2):182-8.
18. Governo de São Paulo (BR). SP contra o novo Coronavírus: adesão ao isolamento social em SP [Internet]. São Paulo (SP): Governo de São Paulo; 2020; [access in 2021 Feb 14]. Available from: https://www.saopaulo.sp.gov.br/coronavirus/isolamento/
19. Nascimento MS, Baggio DM, Fascina LP, Prado C. Impact of social isolation due to COVID-19 on the seasonality of pediatric respiratory diseases. PLoS One. 2020;15(12):e0243694.
20. Friedrich F, Ongaratto R, Scotta MC, Veras TN, Stein R, Lumertz MS, et al. Early Impact of social distancing in response to COVID-19 on hospitalizations for acute bronchiolitis in infants in Brazil. Clin Infect Dis. 2020 Jun;72(12):2071-5.
21. Pelletier JH, Rakkar J, Au AK, Fuhrman D, Clark RSB, Horvat CM. Trends in US pediatric hospital admissions in 2020 compared with the decade before the COVID-19 pandemic. JAMA Netw Open. 2021 Feb;4(2):e2037227.