

---

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
MEDICINA/PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA**

**CLARISSA AIRES ROZA**

**DEFINIÇÕES DE BRONQUIOLITE AGUDA E EFICÁCIA DE AZITROMICINA  
PARA PREVENÇÃO DE SIBILÂNCIA RECORRENTE**

**PORTO ALEGRE**

**2016**

---

---

---

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL – PUCRS

FACULDADE DE MEDICINA

PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

**DEFINIÇÕES DE BRONQUIOLITE AGUDA E EFICÁCIA DE AZITROMICINA  
PARA PREVENÇÃO DE SIBILÂNCIA RECORRENTE**

**CLARISSA AIRES ROZA**

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina /Pediatría e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Medicina/Pediatría.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto

Porto Alegre

2016

---

---

---

## DADOS DE CATALOGAÇÃO

### Ficha Catalográfica

R893d Roza, Clarissa Aires

Definições de bronquiolite aguda e eficácia de Azitromicina para prevenção de sibilância recorrente / Clarissa Aires Roza . – 2016.

61 f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Araujo Pinto.

1. bronquiolite. 2. definição. 3. macrolídeos. 4. azitromicina. 5. sibilância recorrente. I. Pinto, Leonardo Araujo. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

---

---

## ***DEDICATÓRIA***

Dedico essa tese a minha família e aos meus amigos, que souberam compreender minhas ausências cada vez mais frequentes e também aos meus alunos e pacientes pois são o fundamento de tudo.

---

---

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, de maneira direta ou indireta, contribuíram para que esse objetivo fosse alcançado. Agradeço em especial ao meu orientador, Dr. Leonardo Araújo Pinto, pela paciência, disponibilidade, entusiasmo e receptividade sempre. Agradeço também a todos os professores do PPG em Pediatria e Saúde da Criança da PUC-RS por seus ensinamentos e pela paixão que transmitem ao nos incentivarem à busca constante do conhecimento, também a todos colegas, em especial a Suelen Goecks por estar sempre disposta ajudar. À secretária do PPG, Carla Rothmann, por sua eficiência, sorriso contagiante e disponibilidade em auxiliar-nos em todos aspectos. Às minhas amigas e colegas, Fátima Souza e Cristina Dornelles, pela companhia e parceria nesses anos de viagens semanais Santa Cruz do Sul-Porto-Alegre. À Universidade de Santa Cruz do Sul pelo incentivo e oportunidade. Por fim, e ainda mais importante, agradeço aos meus pais pelo amor e educação que me proporcionaram tudo que sou e tudo que alcancei até hoje, pelo apoio incondicional, orgulho incondicional e pela presença constante nessa e em todas as fases da minha vida. Ao meu esposo, amigo e companheiro, Gelson Luiz Rohloff, pelo amor e dedicação que me comovem a cada dia, pela paciência, parceria, bom humor e também pelo auxílio específico e fundamental em muitos quesitos da presente tese. Agradeço aos meus amigos pois são o combustível do amor que me move. E agradeço também a mim, pelo meu esforço e disposição em querer e conseguir cursar um doutorado ao mesmo tempo em que assumia novos desafios no âmbito do trabalho e ao mesmo tempo em que minha vida pessoal passava por profundas e importantes transformações.

---

---

## RESUMO

**Introdução:** A bronquiolite aguda (BA) é a doença mais comum das vias aéreas inferiores. Há divergências importantes na literatura sobre a definição de BA, principalmente em relação à idade e à recorrência dos sintomas. Como algumas crianças podem desenvolver sibilância recorrente após episódio agudo de BA, tratamentos têm sido avaliados com o objetivo de prevenir tal recorrência.

**Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura na base de dados MEDLINE com filtro “clinical trial” e o termo de busca foi “acute bronchiolitis”. Estabeleceram-se dois grupos distintos de definição: 1- primeiro episódio de sibilância e 2- quadro clínico de BA abaixo de 24 meses de idade, independente da recorrência. Além disso, foi realizado ensaio clínico randomizado (ECR) duplo-cego controlado por placebo com pacientes internados por BA para testar a hipótese de que uso de azitromicina no episódio agudo de BA reduza o risco de sibilância recorrente.

**Resultados:** A revisão sistemática incluiu 79 ensaios clínicos e mostrou que a maioria (59,49%) define BA como o primeiro episódio de sibilância na infância e que 56,96% incluem crianças abaixo de 12 meses de idade. O ensaio clínico incluiu 91 pacientes (51 no grupo azitromicina e 40 no grupo placebo). O risco de readmissão hospitalar não foi diferente entre os grupos estudados 1,3 e 6 meses após a BA. O risco de sibilância recorrente foi significativamente reduzido em um seguimento de 6 meses após admissão por BA ( $p = 0.022$ ).

**Conclusão:** A definição de BA mais utilizada pelos ensaios clínicos foi o primeiro episódio de sibilância na infância, sendo que a maioria dos estudos incluiu pacientes de no máximo 12 meses de idade. Portanto, recomenda-se a utilização dessa definição em *guidelines* ou documentos de recomendações. Ainda, o ECR demonstrou que o uso de azitromicina no episódio agudo de BA reduz o risco de sibilância recorrente em lactentes nos primeiros 6 meses após o episódio agudo.

**Palavras-chave:** bronquiolite, definição, macrolídeos, azitromicina, sibilância recorrente.

---

---

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute bronchiolitis (AB) is the most common disease of the lower airways in infants. There is disagreement in the literature on the AB definition, especially in relation to age and recurrence of symptoms. As some children may develop post-bronchiolitis recurrent wheezing, it has been widely studied interventions to prevent recurrence wheezing.

**Methods:** A systematic literature review was conducted in MEDLINE with filter for "clinical trial" and the search term was "acute bronchiolitis". It was established two distinct groups of setting: 1-first episode of wheezing and 2-clinical presentation of AB below 24 months of age, regardless of recurrence. Furthermore, we conducted a double-blind randomized placebo-controlled trial with patients admitted for AB to test the hypothesis that use of azithromycin in the acute episode of AB may reduce the risk of recurrent wheezing.

**Results:** The systematic review included 79 trials and showed that the majority (59.49%) defines AB as the first episode of wheezing in infants and 56.96% includes children under 12 months. The trial included 91 patients (51 in the azithromycin group and 40 in the placebo group). The risk of hospital readmission was not different between the groups studied 1, 3 and 6 months after AB. The risk of recurrent wheezing was significantly reduced up to 6 months after admission for AB ( $p = 0.022$ ).

**Conclusion:** AB definition used by most clinical trials was the first episodes of wheezing in children, and most of the studies included patients up to 12 months. Therefore, this should be the definition used in guidelines and documents of recommendations. The use of azithromycin in the first episode of AB reduces the risk of recurrent wheezing in infants.

**Keywords:** bronchiolitis, definition, macrolides, azithromycin, recurrent wheezing.

---

---

---

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

### CAPÍTULO II

<b>Tabela 1.</b> Ensaios clínicos estratificados pelas intervenções e definições de BA .....	40
<b>Tabela 2.</b> Resultados dos ensaios clínicos de acordo com as intervenções mais frequentes .....	41
<b>Tabela 3.</b> Resultados das metanálises de acordo com as intervenções estudadas e definições de BA .....	43

### CAPÍTULO III

<b>Table 1:</b> Demographic and clinical characteristics of analyzed patients to follow up (N=91). .....	54
<b>Table 2:</b> Risk of post-bronchiolitis recurrent wheezing in infants that received azithromycin versus placebo during hospitalization for AB. ....	55

### CAPÍTULO II

<b>Figura 1.</b> Fluxograma do estudo .....	39
---	----

### CAPÍTULO III

<b>Figure 1.</b> Flow diagram of patient enrollment and exclusion in the follow up. ....	53
<b>Figure 2.</b> Effect of azithromycin on the prevention of recurrent wheezing (Kaplan-Meier curve) .....	56

---

---

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<b>AAP</b>	Academia Americana de Pediatria
<b>ALB</b>	albuterol
<b>ATB</b>	antibióticos
<b>BA</b>	bronquiolite aguda
<b>BD</b>	broncodilatadores
<b>BI</b>	brometo de ipatrópio
<b>CI</b>	corticóides inalatórios
<b>CNPq</b>	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
<b>CPAP</b>	<i>Continous Positive Airway Pressure</i> (pressão positiva contínua na via aérea)
<b>CS</b>	corticóides sistêmicos
<b>DEF</b>	definição de BA utilizada pelo ensaio clínico
<b>ECR</b>	Ensaio clínico randomizado
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>Heliox</b>	mistura hélio-oxigênio
<b>Hidro</b>	hidrocortisona
<b>IL8</b>	interleucina 8
<b>IM</b>	intramuscular
<b>INT</b>	intervenção
<b>IV</b>	intrevenoso
<b>LBA</b>	lavado broncoalveolar
<b>Mont</b>	montelucaste
<b>NBLZ</b>	nebulização
<b>PCR</b>	reação em cadeia da polimerase

---

---

<b>PPG</b>	Programa de pós-graduação
<b>Pred</b>	prednisolona
<b>PUCRS</b>	Pontifícia Universidade Católica do RS
<b>Rev</b>	revista em que o ensaio clínico foi publicado
<b>RNA</b>	ácido ribonucleico
<b>Salb</b>	salbutamol
<b>SH</b>	solução salina hipertônica
<b>SS</b>	solução salina
<b>Tto</b>	tratamento
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva
<b>UTIs</b>	Unidades de Terapia Intensiva
<b>VM</b>	ventilação mecânica
<b>VSR</b>	vírus sincicial respiratório

---

---

---

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO I .....</b>	<b>10</b>
1.1 APRESENTAÇÃO .....	11
1.2 JUSTIFICATIVA .....	15
1.3 OBJETIVOS .....	16
1.3.1 Objetivo geral .....	16
1.3.2 Objetivos específicos.....	16
1.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	17
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>19</b>
2.1 ARTIGO ORIGINAL: REVISÃO SISTEMÁTICA .....	20
<b>CAPÍTULO III .....</b>	<b>44</b>
3.1 ARTIGO ORIGINAL .....	45
<b>CAPÍTULO IV.....</b>	<b>59</b>
4.1 CONCLUSÕES .....	60

---

---

# CAPÍTULO I

---

## 1.1 APRESENTAÇÃO

A bronquiolite aguda (BA) é uma doença de etiologia predominantemente viral que acomete lactentes, com pico de incidência em crianças abaixo de 1 ano de idade. É a principal causa de hospitalização no primeiro ano de vida. [1] Uma revisão sistemática de 2014 mostrou que nos Estados Unidos (EUA) entre 11,6% e 17,5% das crianças abaixo de 2 anos com BA necessitam ser admitidas em unidades de tratamento intensivo (UTIs). O mesmo estudo mostra que entre 6% e 18,3% das crianças hospitalizadas necessitam de ventilação mecânica (VM) por um período médio de 6 dias, o que evidencia o grande impacto dessa doença não só na saúde das crianças como também no âmbito econômico e de saúde pública. [2]

Sabe-se que a BA predomina nos meses de inverno e é caracterizada clinicamente por sintomas como tosse, febre e sibilância. [3] A fisiopatologia compreende o recrutamento de células inflamatórias que acabam por fazer oclusão de pequenas vias aéreas e alvéolos, causando edema e aumento da produção de muco. [1,4] O processo inflamatório no epitélio pulmonar acarreta em perda de funções específicas como motilidade ciliar e, por vezes, destruição das células. Dessa forma, a obstrução bronquiolar pode culminar com áreas de atelectasias e áreas de enfisema compensatório. [5]

O vírus mais associado a bronquiolite aguda é o vírus sincicial respiratório (VSR). [6] A maioria das crianças tem infecção pelo VSR nos primeiros meses de vida sendo que, até os 2 anos, cerca de 95% delas já foram infectadas. [7] Uma metanálise recente, que incluiu estudos de países da América Latina, mostrou que lactentes menores de 1 ano de idade são os mais vulneráveis à infecção pelo VSR e os que tem índice de hospitalização maior. Este dado é semelhante a dados já existentes em outras populações como a norte-americana, por exemplo. [6] O VSR é um vírus RNA da família Paramyxoviridae, gênero Pneumovirus. A infecção pelo VSR costuma ser sazonal, iniciando no fim do outono ou princípio do inverno na maioria dos países e possui variações regionais. [8] Além do VSR, outros vírus podem ser responsáveis pela BA como o rinovírus, metapneumovírus, parainfluenza, influenza, adenovírus, tanto de forma isolada ou ainda como coinfeção. [1,9] Acredita-se que a infecção progride das vias aéreas superiores e alcance as vias aéreas inferiores através de aspiração mecânica de material infeccioso o que faz com que os sintomas piorem e surjam taquipnéia, estertores e sibilância. [10]

---

---

O diagnóstico de BA passa por critérios clínicos e epidemiológicos. Uma vez que a clínica é semelhante para diferentes vírus, o diagnóstico etiológico requer a identificação do vírus nas secreções respiratórias. Todavia não há evidências que suportem a necessidade de testes e exames diagnósticos para os casos rotineiros de BA. Testes para identificação do vírus mostram-se relevantes a nível hospitalar, principalmente como parte das intervenções para reduzir os índices de infecções nosocomiais e também em nível de pesquisa.[11] Os testes mais utilizados pelos laboratórios são os de detecção de antígeno viral, como técnicas de imunofluorescência direta e indireta, já que são rápidos e tem razoável sensibilidade e especificidade. Os testes de amplificação de ácidos nucleicos com a reação em cadeia da polimerase (PCR) tem maior sensibilidade e são capazes de detectar vírus não detectáveis com outras técnicas. Essa última técnica tem sido cada vez mais utilizada e é considerada padrão-ouro, todavia, tem alto custo e é mais complexa. [12]

Clinicamente, os pacientes podem apresentar quadros clínicos que variam de um caso leve até casos graves com necessidade de internação em UTI ou óbito. A apresentação clínica, de acordo com os consensos mais atuais, consiste em: pródromos com rinorréia e sintomas de infecção respiratória do trato superior, desconforto respiratório associado com crepitanes e/ou sibilância à ausculta, uso de musculatura acessória, retrações subcostais, baixos níveis de saturação de oxigênio, frequência respiratória elevada, febre, além de história de contato com pessoas acometidas por infecção de vias aéreas superiores ou quadro clínico em períodos em que sabidamente ocorre o pico de casos de bronquiolite.[9] A progressão da doença acontece rapidamente sendo que o período que vai do início dos sintomas até a necessidade de ventilação mecânica pode ser de apenas 4 dias na infecção pelo VSR.[10]

O tratamento da BA mantém-se essencialmente de suporte com administração de oxigênio, hidratação e ventilação.[13] Entre as intervenções terapêuticas mais estudadas e que tem dados conflitantes sobre seu benefício no manejo da BA estão os broncodilatadores, epinefrina, nebulização com solução salina hipertônica e corticóide sistêmico.

De acordo com as últimas recomendações da Academia Americana de Pediatria (AAP), os broncodilatadores melhoram escores clínicos da doença, porém não mostraram benefício no tempo de internação e, portanto, não devem ser empregados no tratamento rotineiro da BA. Todavia, é feita ressalva de que a maioria dos estudos não incluiu crianças severamente doentes e que essas recomendações não podem ser, portanto, estendidas a todos

---

---

os pacientes, sugerindo-se que estudos que delimitem melhor a população e o desfecho sejam realizados. Em relação ao uso de epinefrina, a AAP mostra que os estudos são conflitantes e conclui que ainda não há dados suficientes que justifiquem o uso dessa medicação no manejo de rotina da BA. A mesma publicação recomenda o uso da nebulização salina hipertônica apenas em pacientes hospitalizados, nas primeiras 24h, por ter tido papel relevante na diminuição do tempo de internação e conclui ainda, que o uso de corticóide sistêmico isolado não tem indicação rotineira no tratamento da BA, devendo seu uso combinado com outras medicações ser alvo de mais estudos. [1]

Uma revisão de diversas revisões sistemáticas publicada recentemente reconhece que poucas intervenções tem relevância no curso clínico da bronquiolite. As intervenções potencialmente benéficas, como por exemplo, nebulização com epinefrina e/ou solução salina hipertônica, o fazem em número limitado de casos e sem benefício em longo prazo.[13]

Outro aspecto importante no manejo de pacientes com BA refere-se ao potencial que essa doença pode ter no desenvolvimento de crises recorrentes de broncoespasmo. Muitos estudos tem demonstrado que BA por VSR no primeiro ano de vida aumenta o risco de sibilância recorrente e asma na infância. [14,15]Nesse contexto, tem se pesquisado cada vez mais estratégias terapêuticas no tratamento da BA que consigam reduzir esse risco. Estudos envolvendo uso de corticóides inalatórios e antileucotrienos, conhecidas alternativas de tratamento para asma, não conseguiram ou mostraram resultados limitados, quando aplicados no manejo da BA com intuito de diminuir risco de sibilância recorrente e asma. [16,17,18]

Há alguns anos vem sendo mostrados resultados positivos no uso de macrolídeos em longo prazo para tratamento de doenças inflamatórias crônicas das vias aéreas, como asma e fibrose cística. Tal classe de antibióticos apresenta papel imunomodulador, suprime algumas citocinas pró-inflamatórias, diminui mediadores químicos, reduz hipersecreção de muco, entre outras ações que, em conjunto, reduzem resposta inflamatória. [19] Baseado nessas propriedades, recentes pesquisas tem estudado o uso de macrolídeos no tratamento de doenças agudas das vias aéreas, como a BA. Em modelo animal de BA, a azitromicina melhorou curso clínico da doença aguda e atenuou acúmulo de células inflamatórias e mediadores químicos no lavado broncoalveolar (LBA) de ratos. [20] Estudo piloto publicado em 2015, que comparou uso de azitromicina por 2 semanas em crianças hospitalizadas por

---

---

BA pelo VSR com placebo, evidenciou diminuição dos níveis de interleucina 8 (IL8), marcador de inflamação neutrofílica, no lavado nasal dos pacientes do grupo intervenção, além de aumento no intervalo de tempo desde o episódio agudo de BA até um terceiro episódio de sibilância.[21] Estes estudos ainda são incipientes. A necessidade de mais trabalhos que avaliem o potencial dos macrolídeos no tratamento da BA e no possível impacto positivo em reduzir a recorrência da sibilância pós-bronquiolite, é alvo do segundo artigo original da presente tese.

Observa-se, então, que o manejo da BA permanece um desafio para os profissionais e que é necessário manter esforços contínuos em identificar possíveis intervenções com benefício real e esclarecer as dúvidas e inconsistências dos dados atuais. Percebe-se que, apesar de a literatura ser homogênea no que permeia os principais sinais, sintomas e diagnóstico etiológico de BA, há divergências na definição de BA, que delimita a população estudada em muitas pesquisas, principalmente em relação à idade e à possibilidade de recorrência do quadro.

Um consenso italiano recente considera como critério diagnóstico lactentes abaixo de 1 ano com o primeiro episódio de desconforto respiratório associado ao quadro clínico já descrito. [9] Tal critério é encontrado em inúmeros ensaios clínicos sobre o tema. Em contrapartida, por exemplo, a Academia Americana de Pediatria, em recente publicação, define BA em lactentes abaixo de 2 anos de idade e não especifica que seja apenas o primeiro episódio de desconforto respiratório considerado. [1] Essa é a definição utilizada por muitos outros ensaios clínicos. Considerando alguns dados da coorte de Tucson [22] em que 80% dos lactentes que sibilam no primeiro ano de vida são transitórios, e que a faixa etária dos pacientes pode determinar fenótipos diferentes, pode-se levantar a hipótese de que intervenções que não demonstraram eficácia em determinado grupo de pacientes com BA, podem ser eficazes quando aplicadas a outro grupo. Avaliar quais são as definições de BA mais utilizadas nos ensaios clínicos que testam alternativas terapêuticas para essa doença é um dos objetivos do primeiro artigo original da presente tese.

---

## 1.2 JUSTIFICATIVA

A BA apresenta-se como um desafio aos profissionais que trabalham com saúde da criança. Uma série de tratamentos já foi proposta, todavia, atualmente ainda há escassez de estratégias terapêuticas com impacto relevante no curso clínico da doença.

São numerosos os estudos realizados anualmente sobre BA. Os ensaios clínicos buscando alternativas terapêuticas mais eficazes e artigos avaliando o impacto da doença em diferentes populações, consensos ou diretrizes tem sido publicados de forma crescente. Entretanto, percebe-se que há divergências na definição de tal patologia, principalmente no que se refere à idade dos pacientes e ao fato de incluir episódios recorrentes ou não. Como diferentes definições podem determinar diferentes grupos de pacientes, as pesquisas sobre estratégias terapêuticas também tem chance de sofrerem impacto nos seus resultados e conclusões. Nenhum estudo de revisão prévio avaliou a eficácia das intervenções considerando as diferentes definições.

Assim, o presente estudo, através de revisão sistemática da literatura, tem por objetivo identificar as principais definições de bronquiolite aguda nos ensaios clínicos e, futuramente, avaliar as diferentes intervenções estratificando as diferentes definições utilizadas.

Além disso, os resultados positivos, porém incipientes das recentes pesquisas avaliando o impacto do uso de macrolídeos na recorrência de sibilância após BA, justificam o segundo artigo original da presente tese, que avalia tal intervenção através de ensaio clínico randomizado.

---

### 1.3 OBJETIVOS

#### 1.3.1 Objetivo geral

- Revisar sistematicamente os ensaios clínicos relacionados à bronquiolite aguda para avaliar quais são as principais definições utilizadas.

#### 1.3.2 Objetivos específicos

- Avaliar as definições de BA mais utilizadas considerando as diversas intervenções estudadas (salbutamol, salina hipertônica, epinefrina e corticóide oral) nos ensaios clínicos.
  - Avaliar o efeito da utilização de azitromicina oral por 7 dias na prevenção de sibilância recorrente pós bronquiolite aguda.
-

## 1.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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(5):e1474-e502.
  2. Díez-Domingo J, Péres-Yarza EG, Melero JÁ, Sánchez-Luna M, Aguilar MD, et al. Social, economic, and health impact of the respiratory syncytial virus: a systematic search. *BMC Infectious Diseases* 2014; 14:544.
  3. Remondini R, Santos AZd, Castro Gd, Prado Cd, Silva Filho LVRF. Comparative analysis of the effects of two chest physical therapy interventions in patients with bronchiolitis during hospitalization period. *Einstein (São Paulo)*. 2014;12(4):452-8.
  4. Culley FJ, Pennycook AM, Tregoning JS, Hussell T, Openshaw PJ. Differential chemokine expression following respiratory virus infection reflects Th1-or Th2-biased immunopathology. *Journal of virology*. 2006;80(9):4521-7.
  5. Openshaw PJ, Tregoning JS. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clinical microbiology reviews*. 2005;18(3):541-55.
  6. Sala KA, Moore A, Desai S, Welch K, Bhandari S, Carroll CL. Factors associated with disease severity in children with bronchiolitis. *Journal of Asthma*. 2015;5(3):268-72.
  7. Bardach A, Rey-Ares L, Cafferata ML, Cormick G, Romano M, Ruvinsky S, et al. Systematic review and meta-analysis of respiratory syncytial virus infection epidemiology in Latin America. *Reviews in medical virology*. 2014;24(2):76-89.
  8. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus-a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2013;45(3):331-79.
  9. 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. *Italian journal of pediatrics*. 2014;40(1):1-13.
  10. Pickles RJ, DeVicenzo JP. Respiratory syncytial virus (RSV) and its propensity for causing bronchiolitis. *J Pathol* 2015; 235:266-76
  11. Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: Recent Evidence on Diagnosis and Management. *Pediatrics* 2010;125(2):342-9.
  12. Sangrador CO, Dios JG. Conferencia de Consenso sobre Bronchiolitis Aguda (III): diagnóstico en la bronchiolitis aguda. Revisión de La evidencia científica. *An Pediatr (Barc)* 2010; 72(4): 284.e1-284.e23.
-

13. Castro-Rodriguez JÁ, Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP. Principal findings of systematic reviews for the management of acute bronchiolitis in children. *Paediatricrespiratoryreviews*.2015;16(4):267-75.
  14. Escobar GJ, Masaquel AS, Li SX, Walsh EM, Kipnis P. Persistent recurring wheezing in the fifth year of life after laboratory-confirmed, medically attended respiratory syncytial virus infection in infancy. *BMC Pediatr* 2013;13:97.
  15. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, Yin-Declue H, Christie C, Zheng J, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:91-100.e3.
  16. Blom D, Ermers M, Bont L, van Aalderen WM, van Woensel JB. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD004881
  17. Ermers MJ, Rovers MM, van Woensel JB, Kimpen JL, Bont LJ. The effect of high dose inhaled corticosteroids on wheeze in infants after respiratory syncytial virus infection: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2009;338:b897.
  18. Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice MP, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:854-60.
  19. Shinkai M, Rubin BK: Macrolides and airway inflammation in children. *Paediatr Respir Rev*2005, 6(3):227-35.
  20. 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;11:90.
  21. Beigelman A, Isaacson-SchmidM, Sajol G, 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 vírus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(5):1171-8.e1.
  22. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111(4):661-75.
-