

Bronquiolite aguda e sibilância transitória em lactentes: entidades clínicas diferentes?

Acute bronchiolitis and recurrent wheezing in infants: different clinical entities?

Jacqueline Ramos da Silva¹, Sandra Eugênia Coutinho¹, Lidiane Alves de Azeredo Leitão¹,
Ana Paula Duarte de Souza², Leonardo Araújo Pinto²

RESUMO

Objetivo: A bronquiolite aguda (BA) tem sido definida como o primeiro episódio de sibilância em lactentes. Entretanto, ainda não é possível determinar se lactentes com dois ou mais episódios de sibilância realmente apresentam uma condição com fisiopatologia diferente em comparação àqueles com BA. Este trabalho apresenta uma revisão da literatura e comparação entre os fatores de risco (FR) associados à bronquiolite aguda (BA) e à sibilância recorrente transitória (SR) em lactentes. **Fontes dos dados:** Foram revisados artigos originais indexados nos bancos de dados Pubmed/MEDLINE. Este estudo comparou os fatores de risco para os dois desfechos (BA e SR). Para evitar a avaliação de FR inconsistentes, foram comparados apenas determinantes descritos por dois ou mais estudos ou em estudos epidemiológicos com grande tamanho amostral. **Síntese dos dados:** Os principais fatores determinantes para BA foram a prematuridade, anomalias congênitas, tabagismo materno e história familiar de asma. Quando o desfecho medido foi a SR nos primeiros 3 anos, a maioria dos FR se sobrepõem. Porém, fatores adicionais como frequência à pré-escola e número de irmãos podem influenciar a recorrência da sibilância. **Conclusões:** A maior parte dos determinantes para BA e SR é concordante. Entretanto, alguns preditores adicionais indicam a possibilidade de que existam alguns fatores etiológicos diferentes associados a recorrência da sibilância. O aprofundamento de pesquisas epidemiológicas que identifiquem características associadas a cada uma destas síndromes clínicas pode facilitar a implantação de medidas preventivas ou terapêuticas mais específicas.

Palavras-chave: Fator de risco, bronquiolite, sibilância, lactente.

ABSTRACT

Objective: Acute bronchiolitis has been defined as the first episode of wheezing in young infants. However, it is not possible to determine if infants with two or more episodes actually present a different condition. The present study showed a review of the literature on risk factors (RF) determining acute bronchiolitis (AB) and transient recurrent wheezing (RW) in infants. **Data source:** Original articles indexed in the PubMed/MEDLINE have been reviewed. The present study has compared RFs for both outcomes (AB and RW). To avoid evaluating inconsistent RFs, we compared only determinants described by more than one study or by large epidemiological studies. **Results:** The main factors for acute bronchiolitis were prematurity, congenital anomalies, maternal smoking and family history of asthma. When the outcome measured was recurrent wheezing in the first 3 years, some of the same determinants were observed. However, additional factors as frequency in the kindergarten and number of siblings may influence recurrence of wheezing. **Conclusions:** Some risk factors for acute bronchiolitis and recurrent wheezing are similar. However, there are additional determinants that influence exclusively recurrent wheezing. Epidemiological research to describe further characteristics of these clinical syndromes may help the implementation of specific preventive and therapeutic measures.

Keywords: Risk factor, bronchiolitis, wheezing, infant.

1. Enfermeira, mestranda pelo Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brasil.

2. Professor da Faculdade de Medicina da Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brasil.

Como citar este artigo: da Silva JR, Coutinho SE, Leitão LA, de Souza AP, Pinto LA. Bronquiolite aguda e sibilância transitória em lactentes: entidades clínicas diferentes? Bol Cient Pediatr. 2014;03(2):69-74.

Artigo submetido em 01.09.14, aceito em 23.09.14.

Introdução

A bronquiolite aguda (BA) é uma afecção respiratória desencadeada por vírus sazonais frequentes em crianças com menos de 1 ano de idade. Esta síndrome é considerada a principal causa de hospitalização no primeiro ano de vida¹. Após uma bronquiolite aguda com hospitalização, 40% dos pacientes voltam a apresentar crises de sibilância recorrente ou asma².

Na prática clínica corrente e também em pesquisas clínicas³, estes pacientes são, em geral, classificados e tratados de forma diferente. Segundo estudos clínicos e consensos, o primeiro grupo (BA) deve ser manejado apenas com tratamento de suporte, incluindo oxigenoterapia a suporte ventilatório, se necessário⁴. Já o segundo grupo de pacientes tem sido diagnosticado como lactente sibilante ou sibilância recorrente (SR), e o tratamento é extremamente variável, dependendo das características do paciente⁵. Mesmo quando etiologias mais específicas como fibrose cística ou bronquiolite obliterante são excluídas, os pacientes com SR são manejados frequentemente com tratamento para asma.

Embora muitos fatores ambientais e genéticos possam desempenhar um papel relevante em pacientes com sibilância, os fatores que determinam BA ou SR são raramente avaliados separadamente em um mesmo estudo. Além disso, muitos pacientes com SR são tratados conforme entendimento particular do médico assistente⁵.

Os pacientes hospitalizados por BA têm um aumento de risco de desenvolver sibilância recorrente na infância e asma. Dados de estudos epidemiológicos demonstram que cerca de 50% das crianças terão pelo menos uma ocorrência de sibilância antes do primeiro ano de vida (BA), com reincidência de 30-40% nos primeiros anos de vida².

Considerando estes dados, é importante questionar se existe uma diferença relevante entre um lactente que apresenta 1 e outro que manifesta 2 ou mais episódios de sibilância. Este estudo busca coletar dados da literatura referentes a bronquiolite aguda e sibilância recorrente que descrevam fatores de risco determinantes destas duas situações clínicas frequentes na faixa etária pediátrica, e avaliar a concordância entre estes FRs descritos.

Metodologia

Revisão e inclusão de artigos originais obtidos através de busca na base de dados Pubmed/MEDLINE. Os termos utilizados para a pesquisa foram os termos em

inglês: “risk factors”, “viral”, “bronchiolitis”. Em uma segunda pesquisa, os termos “viral” e “bronchiolitis” foram substituídos por “recurrent wheezing”. Os estudos considerados relevantes para a análise de fatores de risco para bronquiolite viral e sibilância recorrente foram avaliados neste trabalho. Foram incluídos na análise apenas artigos epidemiológicos originais publicados no período entre 1999 e 2012. Para evitar a descrição de FRs inconsistentes, foram incluídos na comparação apenas FRs descritos por 2 ou mais estudos ou avaliados em estudos com grande tamanho amostral ($n > 500$). As pesquisas e a avaliação dos estudos foram realizadas entre janeiro e novembro de 2013.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: estudos realizados em crianças de até 3 anos, que identificaram fatores de risco para BVA ou sibilância recorrente ou sibilância transitória da infância. Os critérios de exclusão foram: estudos que avaliavam especificamente o tratamento da bronquiolite aguda e da sibilância, sem descrição ou análise dos fatores de risco ou estudos de associação genética.

Síntese dos dados

Na primeira pesquisa incluindo palavras-chave para bronquiolite aguda, foram encontrados 124 artigos. Na segunda pesquisa sobre fatores de risco para sibilância recorrente foram encontrados 125 artigos. Os artigos foram avaliados de maneira independente pelos autores. Os autores primeiramente avaliaram através do resumo, incluindo estudos que estivessem de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. As referências dos artigos incluídos inicialmente também foram estudadas. Ao final da análise, permaneceram no estudo os artigos que fazem parte desta revisão.

Os principais fatores consistentes descritos como determinantes para bronquiolite aguda são a história de prematuridade, anomalias congênitas, tabagismo materno e história familiar de asma (Tabela 1)⁶⁻⁸. Quando o desfecho medido foi a sibilância recorrente nos primeiros 3 anos, os mesmos determinantes foram observados, exceto cardiopatia congênita. Porém, outros fatores adicionais, como frequência à pré-escola e número de irmãos, parecem influenciar a recorrência da sibilância (Tabela 2)^{9,10}.

Discussão

A BA esta associada à infecção por vírus respiratórios, principalmente pelo vírus sincicial respiratório (VSR).

Entretanto, até os 3 anos de idade, virtualmente todas as crianças têm contato com o VSR¹¹. Dessa forma, o VSR pode ser considerado um desencadeante, sendo os principais fatores determinantes aqueles associados ao hospedeiro (fatores de risco pré ou perinatais). Embora o principal agente desencadeante da bronquiolite permaneça o VSR, novos vírus descritos como agentes importantes na BA são o rinovírus (RV), metapneumovírus ou bocavírus humano. Entretanto, o rinovírus, por exemplo, também é

reconhecido como um vírus frequente em infecções de vias aéreas superiores, e presente em diferentes ambientes¹². Certamente não podemos afirmar que o papel dos vírus seja irrelevante. Existem estudos que demonstram que tanto a carga viral como a coinfeção viral podem influenciar a gravidade da bronquiolite^{13,14}. Entretanto, enquanto o papel da coinfeção e da carga viral permanecem controversos na literatura, a influência de alguns fatores de risco perinatais parece ser decisiva para o risco

Tabela 1 - Principais fatores de risco associados à bronquiolite aguda e referências que indicam cada um dos determinantes

	N	OR 95%IC	Referência
Prematuridade	5.304	1,80 (1,04 - 3,11)	Albernaz et al., 2003
	93.058	2,64 (2,19 - 3,18)	KoeHoorn et al., 2008
Anomalias congênitas	93.058	2,16 (1,49 - 3,14)	KoeHoorn et al., 2008
Tabagismo materno	20.249	1,14 (1,10 - 1,18)	Carroll et al., 2007
	5.304	1,57 (1,01 - 2,43)	Albernaz et al., 2003
	93.058	1,14 (1,08 - 1,21)	KoeHoorn et al., 2008
Asma materna	20.249	1,47 (1,36 - 1,59)	Carroll et al., 2007

Tabela 2 - Principais fatores de risco associados à sibilância recorrente e referências que indicam cada um dos determinantes

	N	OR 95%IC	Referência
Tabagismo materno	3.963	1,51 (1,16 - 1,96)	Caudry, 2013
Asma materna	3.963	1,27 (1,02 - 1,59)	Caudry, 2013
Frequência à creche	3.963	1,42 (1,14 - 1,77)	Caudry, 2013
	13.523	1,70 (1,48 - 1,96)	Rusconi, 1999
Número com irmãos	3.963	1,31 (1,07 - 1,60)	Caudry, 2013
	13.523	1,41 (1,21 - 1,64)	Rusconi, 1999

e para a severidade da bronquiolite (Tabela 1).

Muitos fatores perinatais e ambientais podem estar associados à suscetibilidade do lactente para infecções virais e sibilância. Entre os fatores de risco mais destacados para BA estão a prematuridade, anomalias congênitas, tabagismo materno e história materna de asma⁶⁻⁸. Os fatores prematuridade e baixo peso ao nascer são muito associados entre si e descritos conjuntamente por alguns estudos^{6,7}. Porém, a influência da idade gestacional parece mais decisiva do que a medida isolada do peso ao nascer. Entre as anomalias congênitas, é importante destacar as cardiopatias congênitas e a síndrome de Down, descritas especificamente em alguns estudos trabalhos¹⁵.

Alguns dos fatores descritos certamente estão associados a problemas no desenvolvimento pulmonar, especialmente a prematuridade e o tabagismo gestacional. Mais da metade dos pacientes que se infectam pelo VSR durante a infância passaram a ter episódios de sibilância recorrente durante esta fase. Estes sintomas podem estar associados a uma função pulmonar anormal, incluindo obstrução da via aérea e hiper-responsividade brônquica¹⁶. A função anormal das vias aéreas pode ser congênita ou adquirida após infecção do trato respiratório inferior (ITRI) pelos vírus respiratórios. A maioria dos estudos em seres humanos não revela um papel relevante da história pessoal de atopia no desenvolvimento de sibilância recorrente ou transitória nos primeiros anos de vida, mas sim no risco de evolução para asma após os 2 ou 3 anos de idade¹⁷.

As anormalidades da função pulmonar associadas à sibilância recorrente ou persistente se estabelecem na primeira infância, sugerindo que tanto os fatores pré-natais como as exposições no início da vida são fundamentais na determinação da história natural das doenças obstrutivas^{2,16}. Para a maior parte dos pacientes, o acompanhamento de lactentes sibilantes na infância aponta para melhora da função pulmonar e, conseqüentemente, melhora da sibilância na idade escolar. Por outro lado, a função pulmonar diminuída nos primeiros meses de vida é reconhecida como fator de risco para obstrução das vias aéreas em crianças, adolescentes e adultos jovens. A maior parte dos autores demonstra que a função pulmonar diminuída, embora sem manifestação clínica, pode significar que o indivíduo está em risco aumentado de obstrução associada a infecções respiratórias¹⁶.

Alguns trabalhos avaliaram o papel da internação por bronquiolite aguda como marcador para recorrência da sibilância^{2,18,19}. Os resultados mostraram que o fator hospitalização em período pós-neonatal parece ter relação direta

com o desenvolvimento de sibilância recorrente. Porém, persiste a dúvida se a infecção causa anormalidades na função pulmonar, ou se identifica os pacientes que possuem pequenas vias aéreas em seus primeiros anos de vida.

Um estudo que acompanhou crianças hospitalizadas com bronquiolite demonstrou que uma média de 40% da amostragem avaliada possui sibilância recorrente durante a infância¹⁸. Os vírus podem ser um marcador para esta condição ou a predisposição pode estar associada à hiperreatividade de vias aéreas e até mesmo a algum distúrbio relacionado à fisiologia ou anatomia pulmonar presentes antes do surgimento da bronquiolite. Dessa forma, as famílias devem ser aconselhadas a um acompanhamento clínico frequente. O mais provável é que existam diferentes grupos de crianças em que cada uma das alterações citadas esteja presentes, incluindo uma combinação ou inter-relação entre elas, ou mesmo estarem relacionadas a outros fatores genéticos ou ambientais.

Os fatores de risco para estas duas síndromes (BA e SR) parecem muito semelhantes, embora existam algumas discordâncias. Fatores genéticos também têm sido associados ao desenvolvimento tanto da sibilância quanto da bronquiolite. Entretanto estes fatores apresentam resultados controversos e ainda difíceis para serem avaliados comparativamente.

Outra avaliação importante é a relação destas duas síndromes clínicas com o desenvolvimento tardio de asma na idade escolar. Muitos trabalhos demonstram que a predisposição à sibilância e asma em crianças maiores e 6 anos pode estar associada à hipersensibilidade a alérgenos comuns e hiperreatividade de vias aéreas²⁰. Este tem sido reconhecido como outro fenótipo com fatores de risco e características mais conhecidas e bem avaliadas (Figura 1). Entretanto, tanto a BA como a SR são consideradas FR para asma na idade escolar^{2,18,21,22}.

O risco de adquirir a BA é bastante comum em crianças com menos de 1 ano de idade²³. As formas de transmissão da infecção por VSR são variáveis, porém associadas ao contato direto com partículas da secreção e contato direto com o material contaminado dos pacientes. Dessa forma, um grande percentual (40%) dos pacientes com internação por bronquiolite aguda evolui com sibilância recorrente durante os primeiros 3 anos de vida⁵.

Em conclusão, a maior parte dos determinantes para bronquiolite aguda e sibilância recorrente é concordante e estão associados ao desenvolvimento pulmonar. Entretanto, alguns preditores adicionais, como frequência à pré-escola,

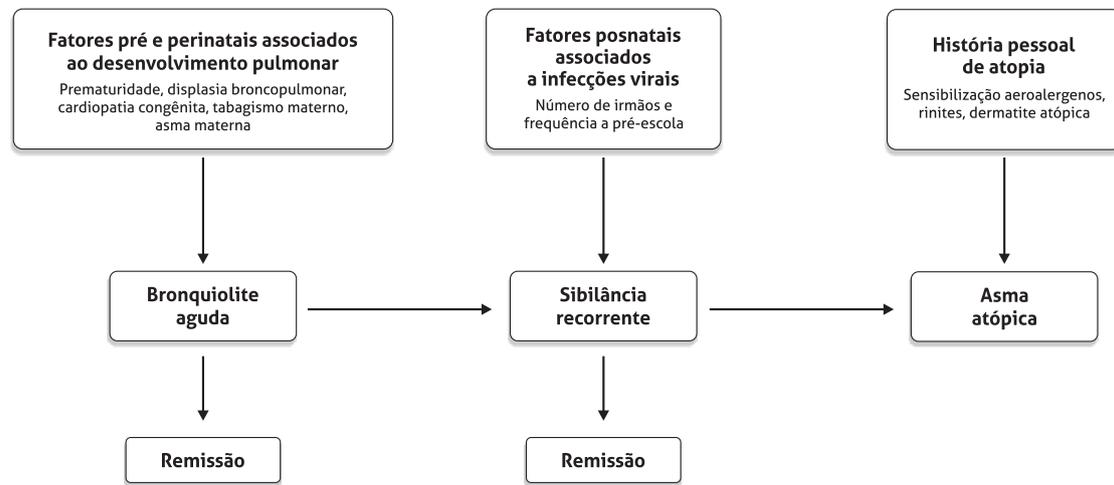


Figura 1 - Fluxograma de evolução das crises de sibilância durante a infância e fatores de riscos associados

indicam a possibilidade de que existam alguns fatores etiológicos diferentes associados à recorrência da sibilância. O aprofundamento de pesquisas epidemiológicas que identifiquem características associadas a estas síndromes clínicas pode facilitar a implantação de medidas preventivas e terapêuticas mais adequadas.

Referências

- Lopez Guinea A, Casado Flores J, Martin Sobrino MA, et al. Severe bronchiolitis. Epidemiology and clinical course of 284 patients. *Am Pediatr (Barc)*. 2007;67(2):116-22.
- Jartti T, Makela MJ, Vanto T, Ruuskanen O. The link between bronchiolitis and asthma. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19(3):667-89.
- 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.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1774-93.
- Mallol J, Garcia-Marcos L, Sole D, Brand P; EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65(11):1004-9.
- Albernaz EP, Menezes AM, Cesar JA, Victora CG, Barros FC, Halpern R. Risk factors associated with hospitalization for bronchiolitis in the post-neonatal period. *Rev Saude Publica*. 2003;37(4):485-93.
- Koehoorn M, Karr CJ, Demers PA, Lencar C, Tamburic L, Brauer M. Descriptive epidemiological features of bronchiolitis in a population-based cohort. *Pediatrics*. 2008;122(6):1196-203.
- Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, Wu P, et al. Maternal asthma and maternal smoking are associated with increased risk of bronchiolitis during infancy. *Pediatrics*. 2007;119(6):1104-12.
- Caudri D, Savenije OE, Smit HA, Postma DS, Koppelman GH, Wijga AH, et al. Perinatal risk factors for wheezing phenotypes in the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(12):1395-405.
- Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1617-22.
- Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics*. 2005;115(1):e7-14.
- Miller EK, Williams JV, Gebretsadik T, Carroll KN, Dupont WD, Mohamed YA, et al. Host and viral factors associated with severity of human rhinovirus-associated infant respiratory tract illness. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):883-91.
- Fodha I, Vabret A, Ghedira L, Seboui H, Chouchane S, Dewar J, et al. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized infants: association between viral load, virus subgroup, and disease severity. *J Med Virol*. 2007;79(12):1951-8.
- Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(3):213-7.
- Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, van den Ende K, et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis - a prospective birth-cohort study. *Pediatrics*. 2007;120(4):e1076-81.

16. Jones M. Effect of preterm birth on airway function and lung growth. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10 Suppl 1:9-11.
17. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(3):157-61.
18. Albernaz EP, Menezes AM, Cesar JA, Victora CG, Barros FC. Hospitalization for bronchiolitis: a risk factor for recurrent wheezing. *Cad Saude Publica.* 2000;16(4):1049-57.
19. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1501-7.
20. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):212-6.
21. Kroegel C. Global Initiative for Asthma Management and Prevention - GINA 2006. *Pneumologie.* 2007;61(5):295-304.
22. Mansbach JM, Camargo CA Jr. Respiratory viruses in bronchiolitis and their link to recurrent wheezing and asthma. *Clin Lab Med.* 2009;29(4):741-55.
23. Hervas D, Reina J, Yanez A, del Valle JM, Figuerola J, Hervas JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children:

Correspondence:

Leonardo A. Pinto

E-mail: leonardo.pinto@puccs.br