

BRONQUIOLITE AGUDA

Estudo Prospectivo

Patrícia MAÇÃO, Andrea DIAS, Lúcia AZEVEDO, Arminda JORGE,
Carlos RODRIGUES

RESUMO

Introdução: A bronquiolite é a infecção respiratória baixa mais frequente em crianças com menos de dois anos. O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) é o principal agente etiológico.

Objectivo: Identificar os agentes etiológicos responsáveis pelos casos de bronquiolite e relacioná-los com a clínica. Analisar a orientação diagnóstica e terapêutica.

Métodos: Estudo prospectivo, realizado entre Novembro de 2008 e Março de 2009 (5 meses), sendo incluídas as crianças com ≤ 2 anos, com diagnóstico de bronquiolite. A pesquisa nas secreções nasofaríngeas de VSR, Parainfluenza 1, 2 e 3 e Adenovírus foi efectuada por Imunofluorescência directa e Influenza A e B, Metapneumovirus (MPVh), Bocavírus humano (BoVh) e VSR por PCR (reacção em cadeia da polimerase). Para análise estatística foi usado o SPSS® considerando significativo $p < 0,05$.

Resultados: Foram incluídas 78 crianças, com idade média de 8,5 meses ($83\% \leq 12$ meses), 60% do sexo masculino. A duração da doença foi em média 15 ± 5 dias. Receberam antibiótico 19,2%, devido a otite média aguda (10,2%) ou pneumonia bacteriana (9%) concomitantes. Necessitaram de internamento 53%, com duração média de 7 dias. Durante o internamento, 95% das crianças necessitaram de oxigénio suplementar, 61% de hidratação endovenosa e 22% de cinesioterapia respiratória.

A pesquisa de vírus foi positiva em 59/75 crianças testadas: VSR (69,3%), BoVh (22,7%), MPVh (4%), Parainfluenza 3 (2,7%) e Influenza A (2,6%). Detectou-se co-infecção em 23%. Em 88% das crianças com BoVh positivo detectou-se co-infecção por VSR. As crianças com infecção concomitante VSR e BoVh necessitaram mais frequentemente de internamento comparativamente àquelas com infecção VSR (80% vs 60%; $p=0,028$), não havendo diferença na necessidade de oxigénio suplementar e na duração da doença.

Conclusões: O VSR foi o principal agente etiológico e a maioria dos internamentos deveu-se à necessidade de oxigénio suplementar. A co-infecção por BoVh revelou-se frequente, no entanto não se traduziu em doença mais prolongada. A infecção isolada por BoVh foi rara.

SUMMARY

ACUTE BRONCHIOLITIS

A Prospective Study

Introduction: Bronchiolitis is the most common lower respiratory infection in children under 2 years old. Respiratory syncytial virus (RSV) is the most frequently involved etiologic agent.

Aims: To identify different viruses causing bronchiolitis and try to correlate them with demographic and clinical variables. To analyze diagnostic and therapeutic approach.

Methods: We conducted a prospective study, between November 2008 and March 2009 (5 months), including children < 2 years with bronchiolitis. Screening for RSV, parainfluenza 1-3 and adenovirus used immunofluorescence tests and screening for influenza A and B, human metapneumovirus (MPVh), human bocavirus (hBoV) and RSV used polymerase chain reaction (PCR) techniques. Data were analysed by using SPSS®.

Results: We included 78 children with 8.5 months mean age ($83\% < 12$ months), 60% were male. The average duration of the disease was 15 ± 5 days. Were on antibiotics 19.2%, because of concomitant acute otitis media (10.2%) or bacterial pneumonia (9%). 53%

P.M., A.D., L.A., A.J., C.R.:
Serviço de Pediatria. Centro
Hospitalar Cova da Beira.
Covilhã. Portugal.

required hospital admission and the average length of stay was 7 days.

Along hospitalization 95% of children required supplemental oxygen, 61% intravenous rehydration and 22% chest physiotherapy.

Viral testing was positive in 59/75 children: RSV (69.3%), BoVh (22.7%), MPVh (4%), parainfluenza 3 (27%) and influenza A (2.6%). Co-infection with two viruses was detected in 23% of children. In 88% of children with positive samples for BoVh it has been detected RSV infection simultaneously. Children with co-infection (RSV + BoVh) required more often hospitalization compared with children infected with RSV alone (80% vs 60%, $p=0.028$), without significant differences in oxygen supplementation need and length of disease.

Conclusions: RSV was the main etiologic agent and oxygen supplementation requirement justified the majority of hospitalizations. There was a high rate of co-infection with RSV and BoVh, but without longer disease. BoVh infection alone was uncommon.

INTRODUÇÃO

A bronquiolite aguda é a infecção respiratória baixa mais frequente em crianças com menos de 2 anos. Tem uma distribuição sazonal, sendo uma causa importante de internamento nos meses de Inverno.¹⁻³ O principal agente etiológico é o VSR, mas outros vírus podem estar em causa: Parainfluenza (1,2,3), Influenza (A,B), Rhinovírus, Adenovírus, Metapneumovírus e Bocavírus humano.^{1-2,4-14} A evidência actual sugere que a infecção por VSR resulta em doença mais grave comparativamente à infecção com outros vírus.¹⁵⁻¹⁶ A ocorrência de co-infecção vírica levanta a questão de um potencial efeito patogénico cumulativo e consequentemente uma doença mais grave, mas os estudos realizados até agora não apresentam resultados consistentes.¹⁵⁻¹⁷

Aproximadamente 80% dos casos ocorrem durante o primeiro ano de vida, com um pico de incidência entre os 2 e 6 meses de idade, sendo também potencialmente mais graves nestas idades.¹⁻³

O diagnóstico de bronquiolite é clínico. A doença inicia-se por uma fase de coriza, com ou sem febre, progredindo nos dias seguintes para o tracto respiratório inferior. Surgem sibilos, crepitações, aumento do tempo expiratório, tosse e sinais de dificuldade respiratória. Apneia pode ser a manifestação inicial em crianças exprematuras e/ou com poucas semanas de vida.^{1-3,15,18-21} A infecção vírica provoca uma inflamação dos bronquíolos, sendo as principais características patológicas a necrose das células epiteliais ciliadas, infiltração peribrônquica por células inflamatórias de predomínio linfocítico, edema da mucosa e submucosa e aumento da secreção de muco. O epitélio regenera-se em 3-4 dias mas as lesões ciliares podem persistir até 2 semanas.¹⁸⁻²¹

O tratamento é essencialmente de suporte, através de uma conjugação de medidas como a administração de oxigénio suplementar, aspiração de secreções e hidratação por via endovenosa, cujo objectivo é assegurar uma boa oxigenação e a hidratação adequada da criança.^{1,22}

Fármacos como broncodilatadores (agonistas

β_2 -adrenérgicos, adrenalina e brometo de ipatrópio) ou corticosteróides são comumente usados no tratamento de crianças com bronquiolite apesar de não haver evidência suficiente da sua eficácia.^{1,15}

Os antibióticos devem ser usados excepcionalmente, apenas nos casos de suspeita de infecção bacteriana secundária ou concomitante.¹

A evidência é insuficiente para o uso de ribavirina, único fármaco antivírico¹ considerado no tratamento específico da bronquiolite a VSR, revelando-se de utilidade limitada na redução da mortalidade e duração do internamento.^{15,23}

Não há evidência alguma de que a cinesioterapia seja benéfica, havendo mesmo autores que defendem que pode agravar a situação clínica.²³⁻²⁵

Os objectivos do presente estudo foram identificar os agentes etiológicos responsáveis pelos casos de bronquiolite, relacioná-los com a clínica e analisar a orientação diagnóstica e terapêutica no nosso hospital.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo prospectivo descritivo das crianças com o diagnóstico de bronquiolite aguda, com menos de 24 meses de idade (de acordo com a definição da Associação Americana de Pediatria)¹ observadas no serviço de urgência pediátrica do Centro Hospitalar da Cova da Beira (C.H.C.B.).

O Serviço de Pediatria do C.H.C.B. é um centro nível 2, que admite no serviço de urgência anualmente cerca de 22000 crianças. O estudo foi realizado entre 1 Novembro 2008 e 31 Março 2009 (5 meses), tendo em consideração o pico de incidência desta patologia nos climas temperados do hemisfério Norte.

A recolha de dados ocorreu no serviço de urgência e internamento e incluiu: idade, género, clínica, exames complementares de diagnóstico, terapêutica e evolução, esta última efectuada através de contacto quinzenal após a alta até resolução do quadro clínico. A pesquisa de vírus

Quadro 1: Factores de risco para bronquiolite grave

Factores de risco (n=10)	Internamento		Total	P
	sim	não		
Prematuridade	2 (40%)	3 (60%)	5	0,74
Cardiopatia	0	1 (100%)	1	
< 12 semanas	3 (50%)	3 (50%)	6	
Total	42	36	78	

respiratórios foi realizada através da análise de secreções da nasofaringe por imunofluorescência directa para detecção de VSR, Parainfluenza 1, 2 e 3 e Adenovírus e por reacção em cadeia de polimerase (PCR) para detecção de Metapneumovirus (MPVh), Bocavirus humano (BoVh), Influenza A e B e VSR. Foram considerados factores de risco para bronquiolite grave: a idade inferior a 12 semanas, prematuridade, cardiopatia congénita hemodinamicamente significativa, doença pulmonar crónica subjacente e imunodeficiência.^{1,19}

A análise estatística dos dados foi realizada através do programa SPSS® versão 17.0 e foram aplicados os testes T de student, X² e ANOVA para avaliar a associação entre as variáveis testadas, considerando significativo p<0,05.

O projecto deste estudo foi aprovado pelo Comité de Ética e foi obtido consentimento informado, por escrito, de todos os responsáveis pelas crianças que nele participaram.

RESULTADOS

Durante o período em estudo foram admitidas no Serviço de Urgência aproximadamente 3000 crianças com idade igual ou inferior a 2 anos, cerca de 200 com o diagnóstico de bronquiolite aguda (dados fornecidos pelo Serviço de Estatística do Centro Hospitalar da Cova da Beira), tendo cumprido os critérios de inclusão neste estudo 78 crianças. Quarenta e sete crianças (60%) eram do sexo masculino. A média de idade foi de 8,5±5,28 meses e aproximadamente 83% tinham idade inferior ou igual a 12 meses. O maior número de casos foi registado nos meses de Janeiro e Fevereiro, correspondendo a 63% do total.

Das crianças incluídas no estudo, 10 (13%) tinham factores de risco para bronquiolite grave¹: 6 tinham idade inferior a 12 semanas de vida, 5 eram ex-prematuras e 1 tinha uma cardiopatia congénita (associada a prematuridade e idade inferior a 12 semanas) (Quadro 1).

Em média, os sintomas iniciaram-se 4,4±2,69 dias antes da vinda ao serviço de urgência. Os sintomas mais frequentemente referidos à entrada foram tosse e obstrução nasal. Cerca de 73% tinham temperatura superior a 38°C e em 46% foi referida pieira. Duas crianças, com um e dois meses, respectivamente, foram trazidas ao serviço de urgência por episódios de apneia.

Necessitaram de internamento 53% das crianças, com duração média de 7 dias (3 – 13 dias). Os motivos de internamento foram: dificuldade respiratória com necessidade de oxigénio suplementar (39), dificuldades alimentares (19) e apneia (2).

Realizou-se prova terapêutica com salbutamol em 59% das crianças (n=46), sendo considerada eficaz em 24 crianças (52%) e continuado em 34 crianças. Foi prescrito brometo de ipatrópio a 7 crianças (10%) e nenhuma criança foi medicada com adrenalina ou corticosteróides. Foi administrado antibiótico a 15 crianças (19,2%), devido a otite média aguda ou pneumonia bacteriana concomitantes.

Durante o internamento, 95% das crianças necessitaram de oxigénio suplementar (duração de 1 a 10 dias), 61% de hidratação endovenosa por dificuldades alimentares e 22% receberam cinesioterapia respiratória. Nenhuma das crianças incluídas no estudo necessitou de suporte ventilatório.

Foi solicitada radiografia de tórax a 30 crianças (38,5%), sendo o pedido mais frequente nas crianças que necessitaram de internamento (58,5% vs 16,2%). O padrão radiológico predominante referido pelos médicos foi o infiltrado pulmonar bilateral/intersticial difuso (63,3%) e apenas 23,3% apresentavam consolidação bem definida na radiografia de tórax.

O hemograma e o doseamento da proteína C reactiva foram realizados em 28% das crianças, sendo que apenas uma não necessitou de internamento. Foi solicitada hemocultura em 17,9% das crianças e em nenhuma foi identificado qualquer microrganismo patogénico.

Em 75 crianças foi efectuada pesquisa de vírus, sendo positiva em 78,7%. O VSR foi agente etiológico mais frequente, tendo sido identificado em 69,3%, seguido do BoVh identificado em 22,7%. Foram também isolados: MPVh (4%), Parainfluenza 3 (2,7%) e Influenza A (2,6%). O adenovirus não foi identificado em nenhuma das amostras. Detectou-se co-infecção por dois vírus em 23% e a co-infecção mais frequente foi VSR e BoVh (20%). Em 88% das crianças com BoVh positivo detectou-se co-infecção por VSR (Figura 1).

As crianças com infecção concomitante VSR e BoVh necessitaram mais frequentemente de internamento comparativamente àquelas com positividade apenas para VSR (80% vs 60%; p=0,028), no entanto não se verificou

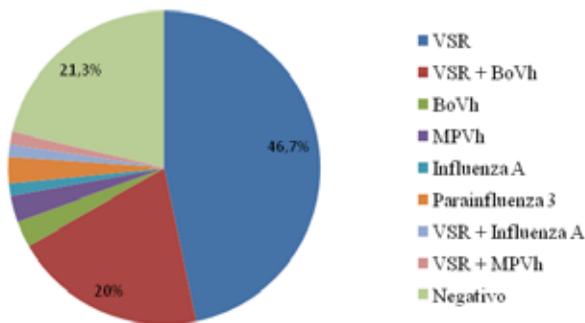


Fig. 1. Vírus isolados nas secreções respiratórias.

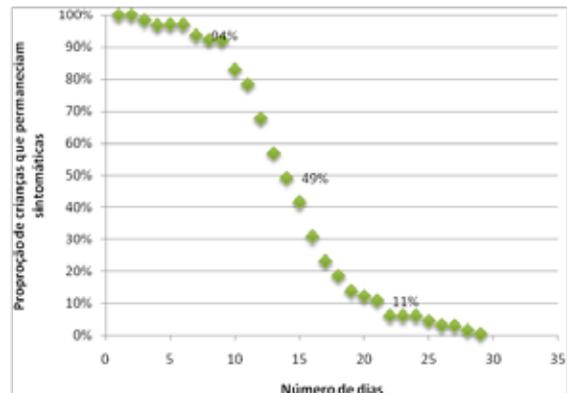


Fig. 2. Duração da doença.

diferença significativa quanto à necessidade de oxigénio suplementar ($p=0,25$) e duração da doença ($p=0,86$).

Das 78 crianças incluídas no estudo foi possível realizar o seguimento completo até à resolução dos sintomas em 65 (83%). A duração média da doença foi de 15 ± 5 dias (3 – 29 dias). Após 7 dias do início da doença 94% das crianças permaneciam sintomáticas e após 14 dias essa percentagem era de 49%. Em aproximadamente 11% das crianças os sintomas persistiram por mais de 21 dias. (Figura 2)

DISCUSSÃO

O pico de incidência de bronquiolite aguda geralmente ocorre entre os dois e os seis meses de idade. No presente estudo, embora 37% das crianças tivessem idade inferior a 6 meses, o grupo etário mais representativo foi o das crianças entre os 7 e os 12 meses de idade (46%). Este facto pode estar relacionado com o tamanho limitado da amostra, o que pode condicionar a representatividade dos resultados obtidos. À semelhança de outros estudos observou-se um predomínio no sexo masculino.^{5,22}

A idade inferior a 12 semanas e os antecedentes de prematuridade foram os factores predisponentes para doença grave mais frequentemente encontrados na nossa amostra, o que está de acordo com o descrito na literatura.^{1-2,19} Também os antecedentes de doença cardio-pulmonar ou imunodeficiência devem ser sempre pesquisados atendendo ao risco de doença mais grave.

Os casos de bronquiolite aguda podem, na grande maioria, ser tratados no domicílio.^{2,22} No entanto, no nosso estudo representam apenas 47% do total de casos, o que pode ser explicado pelo tamanho reduzido da amostra e pela dinâmica do serviço de urgência hospitalar, que em períodos de maior

afluência de doentes terá limitado o preenchimento dos questionários e a proposta de participação no estudo aos pais das crianças com necessidade de internamento.

A maioria das crianças foi admitida por apresentar baixa saturação periférica de oxigénio, objectivada pela oximetria transcutânea ($SpO_2 < 92\%$). As dificuldades alimentares foram o segundo motivo de internamento, para o qual contribuiu a baixa idade das crianças incluídas no estudo ($18\% \leq 3$ meses). Outra situação clínica típica como o síndrome apneico, mais frequente no pequeno lactente, constituiu o terceiro motivo de internamento.^{2,14}

A estratégia de abordagem terapêutica nas bronquiolites é essencialmente de suporte.^{1,22} Como foi possível observar neste estudo, medidas como a administração de oxigénio suplementar, hidratação endovenosa quando não foi possível manter a alimentação enteral, e aspiração de secreções nasofaríngeas foram as medidas mais frequentemente usadas nas crianças que necessitaram de internamento.

De entre os fármacos de eficácia controversa, foram prescritos: salbutamol numa percentagem de casos relativamente elevada e brometo de ipatrópio, usado em cerca de 10% das crianças. Sabemos contudo que o salbutamol terá utilidade nos casos de suspeita de hiperreactividade brônquica, nomeadamente pieira recorrente induzida por vírus, podendo justificar-se o seu uso em algumas destas situações.^{15,20} Outras terapêuticas, como os corticosteróides e a adrenalina, não foram prescritas.

Sendo a bronquiolite uma doença tipicamente causada por vírus e a infecção bacteriana secundária rara, a prescrição de antibióticos deve ser ponderada.^{1,2,21,26} No nosso estudo, a antibioterapia foi usada em 15 crianças (19,2%). Além do diagnóstico de OMA, a suspeita de pneumonia bacteriana concomitante foi outra das razões da prescrição. Alguns estudos sugerem que o conhecimento,

em tempo oportuno, dos resultados da pesquisa vírica nas secreções nasofaríngeas poderá ajudar na decisão de introduzir ou não antibiótico, o que poderá justificar a percentagem mais baixa de prescrição antibiótica verificada no nosso estudo em relação com outros dados da literatura.²⁷

Embora a evidência disponível não tenha demonstrado qualquer benefício da prática da cinesioterapia respiratória em crianças com bronquiolite, esta foi realizada em 22% das crianças internadas. Alguns autores defendem ainda que esta pode inclusivamente contribuir para o agravamento do estado clínico da criança pela sua manipulação excessiva.^{22,25}

A utilidade da radiografia do tórax em crianças com bronquiolite tem sido objecto de análise em múltiplos estudos, sendo a correlação entre as alterações radiográficas e a gravidade da doença controversa. No entanto, a sua realização é justificada em casos graves ou de evolução atípica. Está demonstrado que o recurso a este exame complementar tem um impacto significativo no aumento da prescrição de antibióticos.¹⁵

Relativamente à realização da hemocultura e tendo em consideração que a ocorrência de bacteriémia em crianças com bronquiolite é uma situação muito rara (0-0.2%), não parece haver razões que justifiquem o recurso a este exame.^{26,28-29}

O VSR, à semelhança de outros estudos, foi o agente etiológico mais frequentemente isolado. No nosso trabalho, e apesar da pequena dimensão da amostra, o BoVh foi o segundo vírus mais isolado, com uma taxa de detecção de 22.7%, superior às taxas de isolamento referidas noutros estudos europeus (Espanha, Itália e Finlândia).¹¹ Estas diferenças podem advir do facto de em alguns estudos a pesquisa de BoVh só ser efectuada na ausência de detecção de outros vírus respiratórios, o que poderá contribuir para subestimar a sua prevalência, dada a elevada frequência de co-infecção. Deve também ter-se em consideração que a pesquisa de Rhinovírus, um dos agentes mais frequentes de infecção respiratória na criança com bronquiolite,^{4,7,16} não foi efectuada no âmbito deste estudo.

A elevada frequência de detecção simultânea de BoVh com outros vírus respiratórios é uma característica já evidenciada em vários estudos epidemiológicos.¹¹ Vários autores têm analisado uma eventual relação entre o agente vírico implicado e a gravidade da doença.^{17-18,29} Tendo em consideração o número limitado de crianças incluídas no estudo e a distribuição dos vírus, só foi feita a comparação da gravidade da doença em função do agente etiológico isolado em crianças com infecção simples por VSR e infecção concomitante VSR/BoVh. Os resultados sugerem que a infecção vírica concomitante com VSR e BoVh relativamente à infecção VSR isolada parece estar associada a uma necessidade mais frequente de internamento, sendo este resultado estatisticamente

significativo ($p=0,028$). No entanto não se verificou diferença em relação à duração da doença (15,3 dias vs 14,7 dias; $p=0,86$). Um teste negativo, ou seja o não isolamento de vírus, também parece ser um factor que indica uma menor probabilidade de necessidade de internamento ($p=0,028$). Sabemos contudo que nestas situações podem estar implicados outros vírus não analisados no âmbito deste trabalho. No entanto, quanto aos outros parâmetros de avaliação da gravidade considerados, os resultados disponíveis não permitem tirar conclusões.

Relativamente à duração da doença, este estudo demonstrou uma grande variabilidade (3-29 dias) e numa grande proporção de crianças a resolução dos sintomas demorou várias semanas (aproximadamente 50% das crianças permaneceu sintomática por mais de duas semanas).

Conclui-se que apesar das recomendações actuais em relação à abordagem terapêutica das crianças com bronquiolite aguda, a administração de broncodilatadores e o recurso à cinesioterapia respiratória ainda é uma prática frequente. A evidência recente também não apoia o recurso a exames complementares para o diagnóstico de bronquiolite, contudo a realização de radiografia do tórax, hemograma e doseamento de PCR foi frequente, sobretudo nas crianças internadas, em virtude de se tratar de situações clínicas mais graves e com o intuito de avaliar a presença de comorbilidades.

A pesquisa sistemática de vírus não deve ser prática comum, uma vez que não tem implicações terapêuticas, e pelo que podemos evidenciar, não interfere no prognóstico, tendo apenas um fundamento epidemiológico. No entanto, em situações de internamento, pode contribuir para a instituição de medidas que permitam a redução da transmissão hospitalar entre crianças internadas e limitar o uso de antibióticos; apesar de implicar custos e, como já foi referido, não alterar o curso da doença.

Este trabalho serviu para a elaboração de um protocolo de conduta, com vista a melhorar o seguimento destas crianças à luz do conhecimento actual, contribuindo para a redução do recurso a exames complementares de diagnóstico e terapias farmacológicas desnecessárias que não afectam significativamente o curso da doença, consumindo tempo e recursos.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics*, 2006;118(4):1774-93.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Bronchiolitis in children: a national clinical guideline. 2006 Nov. Available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign91.pdf>.
3. Calogero CMD, Sly PD. Acute Viral Bronchiolitis: To treat or not to treat – that is the question. *J Pediatr* 2007;151:235-7.
4. Jartti T, Lehtinen P, Vourinen T, Osterback R, Van den Hoogen B et al. Respiratory Picornavirus and Respiratory Syncytial Virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerging Infectious Diseases* 2004;10(6):1095-100
5. Andreoletti L, Lesay M, Deschildre A, Lambert V, Dewilde A, Wattré P. Differential detection of rhinoviruses and enteroviruses RNA sequences associated with classical immunofluorescence assay detection of respiratory virus antigens in nasopharyngeal swabs from infants with bronchiolitis. *J Med Virol* 2000;61:341-6.
6. Kusel MMH, de Klerk NH, Holt PG, Keadze T, Johnson SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life a birth cohort study. *Pediatric Infect Dis J* 2006;25:680-6.
7. Bouscambert-Duchamp M, Lina B, Trompette A, Moret H, Motte J, Andréoletti L. Detection of human metapneumovirus RNA sequences in nasopharyngeal aspirates of young French children with acute bronchiolitis by real-time reverse transcriptase PCR and phylogenetic analysis. *J Clin Microbiol* 2005;43(3):1411-4.
8. Kahn JS. Epidemiology of Human Metapneumovirus. *Clinical and Microbiology Reviews* 2006;19(3):546-57.
9. García-García ML, Rey CC, Sanchez FP, Alvarez MCV, Gonzalez AV, Perez-Brena P, Flecha IC. Human bocavirus infections in Spanish 0-14 year-old: clinical and epidemiological characteristics of an emerging respiratory virus. *An Pediatr (Barc)* 2007;67(3):212-9.
10. Bastien N, Chui N, Robinson JL, Lee BE, Dust K, Hart L, Li Y. Detection of human bocavirus in Canadian children in a 1-year-study. *J Clin Microbiol* 2007;45(2):610-3.
11. Schildgen O, Muller A, Allander T, Mackay IM, Volz S, Kupfer B, Simon A. Human Bocavirus: Passenger or Pathogen in Acute Respiratory Tract Infections? *Clinical Microbiology Reviews* 2008;21(2):291-304.
12. Yang TY, Lu CY, Kao CL, Chen RT, Ho YH. Clinical manifestations of parainfluenza infection in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:270-74.
13. Pichler MN, Reichenbach J, Schmidt H, Herman G, Zielen S. Severe adenovirus bronchiolitis in children. *Acta Pediatr* 2000;89:1387-89.
14. Piedra P, Stark A. Clinical features and diagnosis of bronchiolitis in infants and children. *UpToDate* 17.1.
15. Zorc J, Hall C. Bronchiolitis: Recent Evidence on Diagnosis and Management. *Pediatrics* 2010;125(2):342-349.
16. Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, Le Roux P, Deschildre A et al. (2009) In Very Young Infants Severity of Acute Bronchiolitis Depends On Carried Viruses. *PLoS ONE* 4(2):e4596. doi:10.1371/journal.pone.0004596
17. McNamara PS, Flanagan BF, Smyth RL, Hart CA. Impact of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus co-infection in severe bronchiolitis. *Pediatric Pulmonol* 2007;42(8):740-3.
18. Black CP. Systematic Review of the Biology and Medical Management of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Respiratory Care* 2003;48(3):209-33.
19. Guinea AL, Flores JC, Sobrino MAM, Docio BE, Cabrera TC et al. Bronquiolites grave. Epidemiología y evolución de 284 pacientes. *An Pediatr* 2007;67(2):116-22
20. Bacharier, LB, Boner, A, Carlsen, KH, Eigenmann, PA, Frischer, T, Götz, M et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63(1):5–34.
21. Leung AKC, Kellner JD, Davies HD. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Journal of the National Medical Association* 2005;97(12):1708-13.
22. Rodrigues F, Alves MC, Lemos L. Bronquiolites em unidade de internamento de curta duração: a orientação terapêutica na prática clínica. *Acta Pediatr Port* 2007;38(5):183-6.
23. Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD000181. DOI:10.1002/14651858.CD000181.pub3.
24. Wallis C, Presad A. Who needs chest physiotherapy? Moving from anecdote to evidence. *Arch Dis Child* 1999;80:393-7.
25. Perrota C, Ortiz Z, Roqué I Figuls M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004873. DOI:10.1002/14651858.CD004873.pub3.
26. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Streling L et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis. A systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:119-26.
27. Spurling GKP, Fonseka K, Doust J, Del Mar C. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database of systematic reviews* 2007, Issue 1. Art No.: CD005189. DOI: 10.1002/14651858.CD005189.pub2
28. Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D et al. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2007;150(4):429-33.
29. Garcia MLG, Rey CC, Teruel SQ, Pérez MM, Ortega FS, Valle FM et al. Radiografía de tórax en la bronquiolitis: es siempre necesaria? *An Pediatr (Barc)* 2004;61(3):219-25.
30. Esposito S, Bosis S, Niesters HGM, Tremolati E, Sabatini C, Porta A, Fossali E et al. Impacto f Human Bocavirus on Children and Their Families. *J Clin Microbiol* 2008;46(4):1337-42.