



Análise das características da bronquiolite viral aguda e da bronquiolite obliterante

Analysis of the characteristics of acute viral bronchiolitis and bronchiolitis obliterans

Análisis de las características de la bronquiolitis viral aguda y la bronquiolitis obliterante

Isadora Rosa Telles¹, Claudio Eduardo Aguiar Moreira¹, Ramon Fraga de Souza Lima¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Bronquiolite Viral Aguda (BVA) e da Bronquiolite Obliterante (BO). **Revisão bibliográfica:** A BVA é causada principalmente pelo vírus sincicial respiratório, possui padrão sazonal de incidência, o qual sofreu influência da pandemia da Covid-19. Pode ser causada por coinfeções virais, o que parece determinar um período maior de internação e a identificação de casos graves tem sido facilitada com o uso da ultrassonografia à beira leito. O tratamento é de suporte. A BO é uma doença pulmonar crônica que afeta a qualidade de vida do paciente, sua patogênese não é totalmente conhecida, o que dificulta a elaboração de uma terapia eficaz. Pode dificultar o êxito de transplantes pulmonares e impõe ao doente e seus cuidadores a adaptação da rotina, de forma a garantir o suporte necessário frente a essa condição irreversível. **Considerações finais:** É preciso estimular mais estudos voltados para essas doenças. Ademais, é imprescindível que profissionais da saúde tenham um bom entendimento acerca delas, de modo que consigam auxiliar no manejo da criança e seus responsáveis, levando em conta suas particularidades.

Palavras-chave: Bronquiolite viral, Infecções pelo vírus sincicial respiratório, Bronquiolite obliterante, Cuidadores.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Acute Viral Bronchiolitis (AVB) and Bronchiolitis Obliterans (BO). **Literature review:** AVB is mainly caused by the respiratory syncytial virus, has a seasonal pattern of incidence, which was influenced by the Covid-19 pandemic. It can be caused by viral co-infections, which seems to require a longer period of hospitalization and the identification of serious cases has been facilitated with the use of bedside ultrasound. Treatment is supportive. BO is a chronic lung disease that affects the patient's quality of life; its pathogenesis is not fully known, which makes it difficult to develop an effective therapy. It can hinder the success of lung transplants and requires the patient and their caregivers to adapt their routine in order to guarantee the necessary support in the face of this irreversible condition. **Final considerations:** It is necessary to encourage more studies focused on these diseases. Furthermore, it is essential that health professionals have a good understanding of them, so that they can assist in managing the child and their guardians, taking into account their particularities.

Keywords: Bronchiolitis viral, Respiratory syncytial virus infections, Bronchiolitis obliterans, Caregivers.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Bronquiolitis Viral Aguda (BAV) y la Bronquiolitis Obliterante (BO). **Revisión de la literatura:** La BAV es causada principalmente por el virus respiratorio sincicial, tiene un patrón

¹ Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS), Vassouras - RJ.

de incidência estacional, el cual estuvo influenciado por la pandemia de Covid-19. Puede ser causada por coinfecciones virales, lo que parece requerir un período más largo de hospitalización y la identificación de casos graves se ha facilitado con el uso de ecografía a pie de cama. El tratamiento es de apoyo. La BO es una enfermedad pulmonar crónica que afecta la calidad de vida del paciente, su patogénesis no se conoce completamente, lo que dificulta el desarrollo de una terapia efectiva. Puede dificultar el éxito de los trasplantes de pulmón y requiere que el paciente y sus cuidadores adapten su rutina para garantizar el apoyo necesario ante esta condición irreversible. **Consideraciones finales:** Es necesario fomentar más estudios centrados en estas enfermedades. Además, es fundamental que los profesionales de la salud los conozcan bien, para que puedan ayudar en el manejo del niño y de sus tutores, teniendo en cuenta sus particularidades.

Palabras clave: Bronquiolitis viral, Infecciones por virus sincitial respiratorio, Bronquiolitis obliterante, Cuidadores.

INTRODUÇÃO

A bronquiolite é caracterizada pelo acometimento e consequente inflamação de pequenas vias aéreas: os bronquíolos (ALMEIDA GC, et al., 2023). Essa enfermidade é vista principalmente no sexo masculino e tem seu pico de incidência em lactentes entre 3 e 6 meses de idade (HERTER EC, et al., 2023). Possui etiopatogenias diversas, bem como apresentações clínicas e radiológicas (ALMEIDA GC, et al., 2023). Dentre a infinidade de sinais e sintomas, é importante destacar a dispneia, sibilância, tosse, cianose e febre. Trata-se de uma doença com prognóstico e evolução variáveis e, embora seja causa frequente de internação, o tratamento nem sempre é hospitalar, e a individualização de cada paciente com anamnese e exame físico detalhados, análise de fatores de risco e desenvolvimento socioeconômico dos pais deve ser sempre levado em consideração para a decisão de qual âmbito o manejo do doente acontecerá (ALMEIDA GC, et al., 2023).

Até 5,6% das crianças em tratamento em ambiente hospitalar necessitam de cuidados intensivos e a taxa de mortalidade dessa doença é de 2,8/100 000 pessoas (SZUPIENKO S, et al., 2023). Dentre os vários tipos de bronquiolite, esse estudo irá abordar a bronquiolite viral aguda (BVA) e a bronquiolite obliterante ou constrictiva (BO) (ALMEIDA GC, et al., 2023). A BVA é causada majoritariamente pelo vírus sincicial respiratório (VSR), mas também pode ser provocada por vários outros patógenos, como adenovírus, rinovírus, coronavírus, vírus influenza tipos A e B, parainfluenza tipos 1, 2 e 3, *Mycoplasma pneumoniae*, entre outros (PEREIRA EQ, et al., 2023). A taxa de mortalidade, no geral, é baixa, mas pode ser maior em crianças com fatores de risco para quadros mais graves, como imunocomprometidos, portadores de displasia broncopulmonar, cardiopatia congênita e prematuros (especialmente os menores de 32 semanas) (PEREIRA EQ, et al., 2023).

Além disso, é importante destacar que se trata de uma enfermidade que aumenta a chance de desenvolvimento de sibilância recorrente e asma na infância (LUISI F, et al., 2020). Já a BO pode manifestar-se, por exemplo, após transplante pulmonar ou de medula óssea, mas, na maioria das vezes, surge como uma complicação de uma infecção do trato respiratório inferior, recebendo, então, a denominação de bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI) (ATAMARI-ANAHUI N, et al., 2023). É uma condição em que as alterações estruturais pulmonares tornam-se permanentes, o que gera clínica característica de doença pulmonar obstrutiva crônica (ATAMARI-ANAHUI N, et al., 2023). A finalidade dessa discussão é analisar as características da BVA e BO, abordando desde a epidemiologia até novas informações que foram evidenciadas a partir de estudos recentes.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Bronquiolite viral aguda

De acordo com um estudo feito em 2020 para analisar o número de internações previstas por BVA em âmbito nacional, a região Sul do Brasil liderou como a de maior número, por outro lado, a região Nordeste foi a que apresentou as menores taxas (PEREIRA EQ, et al., 2023). A BVA é uma doença pulmonar causada, em sua maior parte, pelo VSR. A partir dela, ocorre inflamação de pequenas vias aéreas: os bronquíolos. Pode-se observar, nessa enfermidade, um padrão sazonal de incidência, pois assim como as outras infecções

respiratórias virais, há um maior número de casos nos períodos do ano em que a temperatura está mais baixa. No Rio de Janeiro, por exemplo, o pico acontece entre março a maio, enquanto que em São Paulo ocorre entre abril/maio a julho/agosto. Conhecer o padrão sazonal de cada estado é muito importante para determinar quando iniciar a imunização passiva contra o VSR, já que a mesma tem como objetivo garantir proteção durante o período de maior incidência da doença.

Durante os meses epidêmicos, essa prevenção é feita utilizando-se o Palivizumabe intramuscular com intervalo de 1 mês a cada dose. Devido ao seu alto custo, sua administração é realizada somente naqueles com maior risco de desenvolver a forma grave da doença (PEREIRA EQ, et al., 2023). Novas formas de imunização passiva como a materna e o uso de Nirsevimabe ainda não são amplamente usadas, mas possuem um ótimo benefício que é o de garantir proteção com apenas uma única dose (HERTER EC, et al., 2023). A variação sazonal da BVA foi influenciada pela pandemia da COVID-19, já que com a instituição do isolamento social, a transmissão não só do coronavírus, mas também de outros patógenos foi dificultada. Pesquisas demonstram um declínio significativo no número de casos dessa enfermidade durante o período pandêmico e mostram aumento no número de casos em 2021 e 2022, o que coincide com o início da maior flexibilização quanto às medidas de distanciamento (NIEVAS-SORIANO BJ, et al., 2023).

Além do isolamento social, outras atitudes que foram tomadas durante a pandemia contribuíram para a diminuição de transmissões virais, como o incentivo à lavagem das mãos e uso de álcool em gel e máscaras (SABEENA S, et al., 2023). O SARS-CoV-2, além de causar Covid-19, pode suscitar a BVA, acarretando, na maior parte dos casos, uma apresentação leve da doença. Uma pesquisa evidenciou que cerca de 3,3% dos lactentes infectados por esse patógeno desenvolvem essa enfermidade. Ademais, doentes com amostra negativa para esse vírus possuem menor probabilidade de necessitar de suporte ventilatório quando comparados com os que possuem amostra positiva (COZZI G, et al., 2023). O acometimento pelo VSR é uma das mais importantes causas de morte em países de baixa renda. Além disso, esse vírus é responsável por um número considerável de atendimentos ambulatoriais.

O inverno é o período do ano em que há mais infecções por esse microrganismo, devido ao fato de que as pessoas tendem a se aglomerar em ambientes fechados, com pouca ou nenhuma ventilação (RYBAK A, et al., 2023). Mais de 68% das crianças são infectadas pelo VSR no seu primeiro ano de vida. Esse patógeno é um vírus de RNA envelopado e suas estruturas ainda não são bem conhecidas, o que dificulta a elaboração de terapias específicas, sendo o tratamento, atualmente, voltado para suporte. Com o intuito de conseguir elaborar um manejo singular para esse agente infeccioso, muitos estudos têm sido feitos, e um deles demonstrou que os níveis de mucina 1 (MUC1) estavam consideravelmente aumentados na fase de exacerbação da BVA, o que pode indicar que a MUC1 esteja relacionada com a progressão da doença.

Somado a isso, foi observado que a concentração da mesma é regulada pela via cAMP-PKA-NF-kB. Essas evidências, com certeza, nortearão novos estudos em busca da criação de um tratamento específico para a infecção pelo VSR (JIN Y, et al., 2023). A BVA pode acontecer a partir de coinfeções virais, ou seja, o paciente pode ter a doença sendo causada por mais de um agente infeccioso. O VSR e o rinovírus são os patógenos mais frequentemente presentes em coinfeções virais. De acordo com um estudo realizado na Espanha, quanto maior o número de tipos de vírus associados, maior é o tempo de internação. Em infecções únicas o tempo de internação foi em média 6 dias, já nas duplas em média 7 dias e nas triplas ou mais em média 8 dias. Em relação a necessidade de cuidados em ambiente intensivo, não houveram diferenças significativas entre pacientes com coinfeções ou infecções únicas (BERMÚDEZ-BARREZUETA L, et al., 2023).

Em relação à avaliação complementar, a radiografia é evitada devido à exposição a radiação e fica reservada para pacientes com quadros clínicos graves que precisem de internação em UTI. A ultrassonografia pulmonar no local de atendimento vem sendo cada vez mais difundida na prática médica e no contexto da BVA não é diferente, podendo, inclusive, auxiliar na detecção de casos graves da doença (SMITH JA, et al., 2024). O manejo dessa enfermidade deve ser de suporte, focado, principalmente, em garantir uma boa saturação de oxigênio (SatO₂). O suporte ventilatório precisa ser considerado quando a SatO₂ estiver abaixo

de 92% de forma persistente. O uso de broncodilatadores, assim como na BO, não é recomendado e a aspiração de vias aéreas superiores não deve ser feita de rotina. Somado a isso, as evidências do benefício em se usar solução salina hipertônica para esses pacientes ainda são limitadas (HERTER EC, et al., 2023).

Um estudo foi realizado nos Estados Unidos envolvendo crianças com idade entre 1 e 12 meses de vida, diagnosticadas com BVA e sendo tratadas em ambiente hospitalar. Através dele, foi demonstrado que cerca de 11% delas desenvolveram lesão renal aguda (LRA), principalmente de grau leve. É importante destacar que, dentre os que apresentaram essa lesão, a maioria tinha história de prematuridade e menor peso ao nascer (inferior ao percentil 10). Nenhum dos pacientes que participaram do estudo haviam sido identificados com LRA, o que mostra que, frequentemente, esse acometimento renal é subdiagnosticado, sobretudo nos casos leves. A partir disso, fica claro a importância de ser implementada uma forma de acompanhar a função renal desses pacientes após a alta, já que a LRA é um fator de risco para o desenvolvimento de doença renal crônica (DRC). Se forem devidamente assistidos, a DRC será identificada de forma precoce, o que facilita neutralizar sua progressão (MARZUILLO P, et al., 2023).

Bronquiolite obliterante

Em âmbito mundial, a incidência e prevalência da BO não são bem conhecidas, porém, na América do Sul, um grande número de casos clínicos foram detectados. Isso deve-se, em grande parte, devido à possibilidade dessa doença ocorrer após infecções virais. A BOPI acontece principalmente em menores de 2 anos, é advinda da BVA e cursa com sintomas recorrentes e persistentes, determinando, em alguns casos, a dependência de oxigenoterapia (ATAMARI-ANAHUI N, et al., 2023). A BO foi descrita pela primeira vez em 1902 por Lange, um patologista da Alemanha. Atualmente, os Estados Unidos e países europeus possuem o maior número de publicações sobre a doença, logo contribuem muito para a propagação de conhecimento, auxiliando profissionais em diversas partes do mundo para um melhor entendimento e manejo dessa condição (CUI Z, et al., 2023).

A patogênese da BO ainda não foi totalmente elucidada, o que dificulta estratégias terapêuticas eficazes. Um estudo realizado para analisar a origem da BO, revelou que as armadilhas extracelulares de neutrófilos, vias inflamatórias e vias que envolvem transição entre epitélio e mesênquima estão não só ligadas à gênese, mas também à progressão dessa enfermidade. A partir disso, o que se espera é que outros estudos sejam impulsionados no sentido de se conhecer cada vez mais sobre a fisiopatologia dessa doença para que, dessa forma, sejam descobertos e implementados tratamentos eficientes e específicos para a BO. A aspiração é entender cada vez mais sobre o papel dos neutrófilos na patogênese da doença, com o intuito de ser descoberta alguma forma de inibir a ativação dessas células e, conseqüentemente, as reações inflamatórias, visando, inclusive, a recuperação completa de pacientes com BO (WU Z, et al., 2023).

A BO é uma complicação que, na maioria das vezes, é advinda da BVA, mas também pode ser originada de doenças autoimunes, doenças intestinais, toxicidade medicamentosa e após transplante pulmonar. Ela acontece devido a um reparo anormal do epitélio das vias aéreas, em que há uma proliferação excessiva de fibroblastos, causando fibrose e, conseqüentemente, diminuição do lúmen (ALMEIDA GC, et al., 2023). As crianças portadoras dessa enfermidade apresentam sinais e sintomas característicos de uma condição pulmonar obstrutiva crônica como dispneia, tosse recorrente, sibilância, produção de escarro e dificuldade para realizar atividades físicas (WU Z, et al., 2023). Apesar do padrão ouro para diagnóstico da BO ser a biópsia com histopatologia, por ser um método invasivo, não é incomum que o seja feito através da clínica característica, padrão obstrutivo na espirometria e achados radiográficos e/ou tomografia de tórax com opacidades parenquimatosas (CUI Z, et al., 2023; ARMATI M, et al., 2023).

Quando realizada, a análise histopatológica revela fibrose e infiltração mononuclear (ARMATI M, et al., 2023). De forma geral, o tratamento inclui a garantia de um bom condicionamento físico, boa alimentação, evitar contato com agentes irritantes, vacinar sempre que tiver campanhas anuais para influenza e suporte de oxigênio para aqueles que necessitem. Apesar disso, o paciente ainda está sujeito a agudização dos sintomas, o que reforça, mais uma vez, a importância em se ter mais estudos focados em BO, para que, futuramente, implementem terapias mais eficazes, o que dificultará a descompensação da doença (CUI Z, et

al., 2023). Ademais, é importante destacar que o uso de broncodilatadores não é benéfico para esses doentes, já que eles não respondem ou pouco respondem (JERKIC SP, et al., 2023). Essa enfermidade pulmonar irreversível tem o potencial de afetar a qualidade de vida do paciente, logo, ferramentas são utilizadas para fazer essa avaliação.

A escala Pediatric Quality of Life Inventory versão 4.0 é um exemplo desse tipo de instrumento. Através dela, o último mês do doente é analisado a partir das instâncias física, emocional, social e escolar. Cada uma delas é abordada de forma ajustada e compatível ao que se espera frente a idade de cada portador da doença. Pontuações mais altas representam uma melhor qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), enquanto que pontuações mais baixas indicam uma pior QVRS. Existe também, uma escala alternativa adaptada para que os responsáveis pelo cuidado da criança a respondam. Um estudo realizado no sul do Brasil, com o objetivo de avaliar a discrepância do ponto de vista dos menores e de seus cuidadores acerca de sua QVRS, constatou que, a análise feita com os doentes, pende a ter pontuações maiores do que a feita com seus responsáveis.

Isso pode ser explicado devido ao fato de que as crianças, ainda pouco experientes, acabam por dimensionar o quanto a doença interfere em sua vida de uma forma mais inocente. Além disso, já foi demonstrado que, pacientes que convivem com uma doença crônica desde a infância, tendem a ser mais resilientes e a enfrentarem os obstáculos da vida de forma mais leve e tranquila. Já os adultos, muitas vezes sobrecarregados e afetados pela ansiedade e outros sentimentos, acabam por ter uma percepção pior da QVRS. Ao propor o manejo da BO, essa discordância deve ser levada em conta de forma que, tanto os portadores da enfermidade, quanto seus responsáveis, sintam-se acolhidos e incluídos na decisão do cuidado, até porque, nessa situação, a repercussão emocional e adaptação tem impacto na família como um todo (SARRIA EE, et al., 2018).

Como citado anteriormente, a BO pode aparecer como uma complicação após um transplante pulmonar. Quando isso acontece, trata-se de uma situação delicada já que pode interferir no sucesso do procedimento realizado. Um estudo foi realizado com o objetivo de analisar os efeitos da modulação da flora do trato respiratório e se a mesma minimizaria a chance de um paciente transplantado desenvolver essa doença. Os resultados foram surpreendentes, pois mostraram que ocorreu um aumento dos níveis de interleucina 10 e da proteína STAT3, o que significa que a resposta imune foi modulada, mais especificamente, diminuída. Diante disso, foi evidenciado que a modulação da flora respiratória tem impacto positivo tanto na prevenção da BO, quanto na mitigação da doença nos pacientes que a desenvolvem, o que garante um melhor resultado do transplante pulmonar (WANG X, et al., 2023).

Crianças pós transplantes de pulmão que adquirem essa enfermidade possuem uma pior sobrevida. Por isso, na tentativa de diagnosticar de forma precoce a BO nesse grupo de pacientes, é feito um acompanhamento com broncoscopia com lavado broncoalveolar e biópsia transbrônquica. Entretanto, essa é uma forma invasiva de vigilância que também oferece seus riscos. Na tentativa de encontrar uma outra forma mais segura, descomplicada e mais econômica para conduzir esses pacientes, foi efetuado um estudo utilizando a concentração sérica de cadeia de colágeno alfa 5(COL4A5) no soro. Através dele, foi demonstrado que a mesma é um bom marcador para indicar o desenvolvimento dessa doença, já que os pacientes, alguns meses antes de serem diagnosticados com BO, tiveram valores de COL4A5 maiores do que pacientes que não vieram a desenvolver essa condição.

Além disso, ela pode ser usada como um marcador de prognóstico negativo, visto que concentrações maiores foram encontradas nos que faleceram em comparação aos que sobreviveram. De toda forma, o que se espera é que esse estudo impulse outras análises acerca desse biomarcador para que se alcance uma melhor elucidação e quem sabe, no futuro, a implementação da COL4A5 no acompanhamento de crianças transplantadas (ARMATI M, et al., 2023). O uso de terapia imunossupressora em pacientes que realizaram transplante de pulmão reduziu grandemente a possibilidade de rejeição aguda, o que aumenta a chance de sobrevivência a curto prazo. Já a sobrevivência a longo prazo, continua sendo um desafio, uma vez que cerca de 50% dos transplantados nos 3 primeiros anos após o procedimento desenvolvem BO. Se por um lado essa

terapia ajuda na rejeição aguda, por outro lado pode contribuir para a rejeição crônica, visto que, a partir de uma imunossupressão, a criança fica mais suscetível a infecções. Encontrar uma forma de reduzir as chances de rejeição crônica segue sendo uma questão que precisa ser urgentemente abordada levando em consideração os números (LIAO M, et al., 2023).

O enfrentamento de doenças crônicas como a BO é um processo complexo e de adaptação tanto para o paciente, quanto para seu cuidador. Não é simples lidar com as limitações impostas por condições como essa, visto que além dos gastos financeiros e esforços voltados para o suporte do doente, há também o aspecto emocional e psicológico sendo afetados. Adultos idealizam uma infância livre e sem restrições para as crianças, e a necessidade em se adequar os hábitos em prol dessas enfermidades, pode ser um tanto quanto desafiador e frustrante. Certamente a intensidade dos sentimentos negativos é moldada pelas esferas cultural, religiosa e social, logo cada família tem sua particularidade na forma de viver esse processo.

Porém, o que é comum em todas elas são a indispensabilidade da reorganização da estrutura familiar para atender as demandas do paciente, com uma rotina de cuidados, estabelecimento de horários para medicações, consultas, alimentação, higiene, etc. É importante lembrar que os cuidadores também precisam de cuidados, pois muitas vezes estão sobrecarregados, sentindo-se solitários, cansados fisicamente e emocionalmente e esgotados psicologicamente. É preciso se atentar a eles, fazer uma escuta acolhedora, ter empatia e dar um direcionamento adequado para essas pessoas, incluindo o referenciamento ao serviço de psicologia quando necessário.

Algumas crianças, principalmente as menores, podem se sentir confusas e terem dificuldade nas experiências impostas pelas doenças crônicas, o que é completamente normal devido à idade. Procedimentos invasivos, restrições físicas e alimentares, preconceito e medo são exemplos do que os pacientes precisam enfrentar durante toda sua vida. É imprescindível que os profissionais da saúde atentem às particularidades de cada doente e de seus cuidadores, levando em consideração não só a doença e suas implicações biológicas, mas também os sentimentos, vulnerabilidades e necessidades, podendo, assim, propiciar um cuidado singular e específico para cada contexto familiar (MILBRATH VM, et al., 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A bronquiolite é uma doença que acomete pequenas estruturas da via aérea inferior, causando inflamação. A partir disso, uma variedade de sinais e sintomas são gerados, podendo o paciente, inclusive, necessitar de suporte ventilatório. É uma condição que afeta não só o portador da enfermidade, mas também os responsáveis pelo seu cuidado. A BVA aumenta a chance de desenvolvimento de sibilância recorrente e asma na infância, além de poder desencadear LRA. A BO é uma doença crônica irreversível, pouco se sabe sobre sua patogênese, afeta a QVRS do paciente e tem potencial para determinar o insucesso de transplantes pulmonares. Diante do exposto, fica claro a importância de se ter mais discussões sobre essas enfermidades na comunidade científica. Somado a isso, torna-se imprescindível o estímulo a novos estudos e descobertas acerca da BVA e BO, para que, dessa forma, os profissionais da saúde tenham um melhor entendimento sobre elas e proporcionem um melhor manejo clínico.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA GC, et al. Constrictive bronchiolitis secondary to exposure to flavoring agents: a little known occupational hazard. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2023; 49(1): 20220328.
2. ARMATI M, et al. Collagen Type IV Alpha 5 Chain in Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Lung Transplant: The First Evidence. *Lung*, 2023; 201(4): 363-369.
3. ATAMARI-ANAHUI N, et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: case series at a pediatric hospital in Peru. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 2023; 80(5): 312-319.
4. BERMÚDEZ-BARREZUETA L, et al. Outcomes of viral coinfections in infants hospitalized for acute bronchiolitis. *Virology journal*, 2023; 20(1): 235.
5. COZZI G, et al. SARS-CoV-2-related bronchiolitis: a multicentre international study. *Archives of disease in childhood*, 2023; 108(9): 15.

6. CUI Z, et al. Worldwide Bronchiolitis obliterans research: A bibliometric analysis of the published literature between 2002 and 2022. *Medicine (Baltimore)*, 2023; 102(28): 34263.
7. HERTER EC, et al. Management of bronchiolitis and recurrent wheezing in preschoolers. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2023; 49(5): 20230298.
8. JERKIC SP, et al. Association between Polyunsaturated Fatty Acid Profile and Bronchial Inflammation in Bronchiolitis Obliterans. *Mediators of inflammation*, 2023: 3406399.
9. JIN Y, et al. Role of the cAMP-PKA-NF- κ B pathway in Mucin1 over-expression in A549 cells during Respiratory syncytial virus infection. *BMC infectious diseases*, 2023; 23(1): 845.
10. LIAO M, et al. Insight on immune cells in rejection and infection postlung transplant. *Immunity, inflammation and disease*, 2023; 11(7): 868.
11. LUISI F, et al. Azithromycin administered for acute bronchiolitis may have a protective effect on subsequent wheezing. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2020; 46(3): 20180376.
12. MARZUILLO P, et al. Acute kidney injury in infants hospitalized for viral bronchiolitis. *European journal of pediatrics*, 2023; 182(8): 3569-3576.
13. MILBRATH VM, et al. Vulnerabilidades vivenciadas por familiares/ cuidadores de crianças com condição crônica. *Physis*, 2023; 33.
14. NIEVAS-SORIANO BJ, et al. Worldwide research trends on bronchiolitis in pediatrics. *Pediatric pulmonology*, 2023; 58(8): 2189-2203.
15. PEREIRA EQ, et al. Temporal-spatial analysis of hospitalizations for bronchiolitis in Brazil: prediction of epidemic regions and periods for immunization against the Respiratory Syncytial Virus. *Revista Paulista de Pediatria*, 2023; 41: 2021304.
16. RYBAK A, et al. Respiratory Syncytial Virus in Outpatient Children with Bronchiolitis: Continuous Virus Circulation During the Non-epidemic Period. *Pediatric infectious disease journal*, 2023; 42(12): 488-490.
17. SABEENA S, et al. The impact of coronavirus disease 2019 pandemic on bronchiolitis(lower respiratory tract infection) due to respiratory syncytial virus: A systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Public Health*, 2023; 67(2): 284-291.
18. SARRIA EE, et al. Health-related quality of life in post-infectious bronchiolitis obliterans: agreement between children and their proxy. *Jornal de pediatria*, 2018; 95(5): 614-618.
19. SMITH JA, et al. Association of outcomes in point-of-care lung ultrasound for bronchiolitis in the pediatric emergency department. *American journal of emergency medicine*, 2024; 75: 22-28.
20. SZUPIENKO S, et al. Nebulised 3% hypertonic saline versus 0.9% saline for treating patients hospitalised with acute bronchiolitis: protocol for a randomised, double-blind, multicentre trial. *BMJ Open*, 2023; 13(11): 080182.
21. WANG X, et al. Effects of respiratory flora regulation on microbial environment and IL-10/STAT3 signaling pathway in the bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *Cellular and molecular biology (Online)*, 2023; 69(10): 201-206.
22. WU Z, et al. Transcriptome analysis reveals the impact of NETs activation on airway epithelial cell EMT and inflammation in bronchiolitis obliterans. *Scientific reports(Nature Publishing Group)*, 2023; 13(1): 19226.