



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



RUBRICA DISCIPLINEI MEDICINA DE FAMILIE UMF "Iuliu Hațieganu" CLUJ-NAPOCA ȘI A ASOCIAȚIEI MEDICILOR DE FAMILIE CLUJ

ARTICOLE ORIGINALE

Review

Controverse în terapia medicamentoasă a bronșiolitei – review narativ

Dr. Cătălin Dumitrache^{1,6}, Dr. Georgiana Dumitrache^{2,6}, Asist. univ. dr Bianca Cojan-Mînzat^{3,4,6}, Asist. univ. dr. Rodica Sorina Pop^{3,4,6}

¹Institutul Inimii "Niculae Stăncioiu", Cluj-Napoca, România, ²Spitalul Clinic de copii Cluj-Napoca, România, ³Cabinet Medical de Medicină de Familie, Cluj-Napoca, România, ⁴Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, România, ⁵Spitalul Municipal "Dr Cornel Igna", Câmpia- Turzii, ⁶Medicină de familie

Primit: 10.08.2023 • Acceptat pentru publicare: 30.08.2023

Rezumat

Bronșiolita acută este una dintre cele mai comune cauze de spitalizare la copii sub 2 ani, cu un vârf de incidență între 2 și 6 luni. Etiologia este virală, tratamentul recomandat fiind suportiv în toate cazurile. Totuși, mai sunt cazuri care necesită mai mult decât aceasta abordare, astfel că dintre cele mai recente studii, soluția hipertonică salină, bronhodilatatoarele și β -agoniștii de scurtă durată pot avea efect la anumiți pacienți. Prevenția cu anticorpi monoclonali de virus sincițial respirator pot fi o opțiune la pacienții cu anumiți factori de risc. Educația pacientului ar trebui să fie prioritară cuprinzând sfaturi de limitarea expunerii la fumul de țigară și de menținere a alimentației naturale cât mai mult.

Cuvinte cheie: *bronșiolita acută, copii, prevenție*

ORIGINAL ARTICLE

Review

Controversies in drug therapy of bronchiolitis – narrative review

Abstract

Acute bronchiolitis is one of the most common causes of hospitalization in children under 2 years old with a peak between 2 and 6 months. The etiology being viral, the recommended treatment is supportive in all cases. Nevertheless, there are cases which need more than this, so between the most recent studies, nebulized hypertonic saline solution, bronchodilators and short action beta agonists could have some effect on certain groups of patients. Prevention with monoclonal RSV antibodies could be an

option for high risk patients. Emphasis should be given to patient education, tobacco exposure should be limited as much as possible and we should encourage mothers to exclusively breastfeed infants till at least 4 months of age.

Keywords: *acute bronchiolitis, children, prevention*

Introducere

Bronșiolițele sunt cele mai frecvente infecții de tract respirator inferior care afectează copiii sub 2 ani din întreaga lume. Frecvența maximă a fost evidențiată între vârsta de 2-6 luni. În general forma clinică de boală este moderată. Pacienții mai predispuși la a dezvolta forma severă, cu necesar de observație și tratament intraspitalicesc, sunt cel mai frecvent pacienții cu factori de risc preexistenți (prematuritate, displazie bronhopulmonară, boli congenitale cardiace, imunodeficiențe, boli neurologice, trisomia 21) (1,2).

Examenul clinic al copilului cu bronșiolită relevă diferite semne în funcție de severitatea bolii: febră, rinoree, tuse, tahipnee, raluri (subcrepitante/sibilante/ronhusuri), wheezing, eventual semne de detresă respiratorie (2). Boala are o evoluție autolimitantă, cu un vârf al simptomatologiei în ziua 2-3 și o durată de 7-10 zile până la remisia simptomelor. Ceea ce trebuie remarcat este faptul ca tusea poate persista câteva săptămâni (3,4,5).

În aproximativ 60-80% din cazuri, etiologia este reprezentată de virusul sincițial respirator (VRS) (1). Alte virusuri ce pot cauza singure sau în asociere cu VRS bronșiolita sunt: rinovirusurile, virusurile paragripale, virusurile gripale A și B, adenovirusurile, enterovirusurile, metapneumovirusul uman (6).

În majoritatea cazurilor, diagnosticul se pune clinic, nefiind necesară efectuarea unor examinări suplimentare (radiografie pulmonară, teste de sânge, teste virusologice) (3,4).

Material și metodă

Revizia narativă a urmărit adunarea informațiilor cu privire la tratamentul farmacologic și nonfarmacologic al bronșiolitei din articolele ultimelor 10 ani.

Rezultate și discuții

Deși este o boală destul de comună, există numeroase controverse privind schema terapeutică acceptată și demonstrată ca fiind eficientă. Recomandările Academiei Americane de Pediatrie sunt destul de rezervate privind terapia medicamentoasă și recomandă doar minimă terapie suportivă. Măsurile generale eficiente sunt: aspirarea secrețiilor nazale, umidifierea aerului, nebulizarea cu soluție hipertonică 3% (2), hidratarea pacientului, administrarea suplimentară a oxigenului acolo unde este cazul (1).

Un articol ce dezbate consensurile diferitelor societăți în tratamentul și prevenția bronșiolitei la nou-născuți și copiii mici, pune în discuție utilizarea adrenalinei nebulizate în spital dar nu susține administrarea bronhodilatatoarelor, corticosteroizilor, fizioterapie toracelui, antibioticelor sau antiviralelor. Se indică o posibilă utilizare ca și profilaxie a Palivizumabului pentru categoriile de copii cu risc în perioadele cu incidență crescută a acestor tipuri de infecții (7).

O prezentare efectuată în România a dr. Mihai Craiu, recomandă următoarele:

- menținerea oxigenării;
- umidifierea secrețiilor cu ser fiziologic;
- bronhodilatație (Adrenalina 0,15-0,5 mg/kg/doza, cu un maxim de 2,5 mg la sugari și 5 mg la preșcolari);
- Ribavirina (Viratek-SPAG);
- evitarea antibioticelor.

Tratamentul cu corticosteroizi este controversat. Într-un studiu efectuat pe 1198 pacienți cărora li s-a administrat prednison sistemic pentru 2-7 zile, s-a observat că acesta nu a avut nici un efect favorabil (8) iar alt studiu a dovedit eficiența corticosteroizilor doar la acei pacienți care răspund la $\beta 2$ agonisti cu durată scurtă de acțiune (9). Dacă se ia în discuție profilaxia bronșiolitei la pacienții cu risc se recomandă folosirea anticorpului monoclonal VSR-specific-Palivizumab (9).

Nutriția, hidratarea și echilibrul hidroelectrolitic sunt esențiale în tratamentul bronșiolitei. Mesele copilului trebuie administrate frecvent, la cererea lui. Când pacientul prezintă tahipnee de 60-70 respirații/minut, se recomandă administrarea lichidelor pe cale parenterală în condițiile spitalizării copilului. O metaanaliză recent efectuată demonstrează eficiența preparatelor de administrare parenterală izotonice (ringer lactat, ser fiziologic), în detrimentul celor hipotonice ce pot cauza hiponatremie (11).

Hipoxemia tranzitorie e comună, indicația suplimentării cu oxigen fiind dacă saturația în oxigen scade sub 90% (12). Două studii randomizate demonstrează rolul benefic al oxigenoterapiei la domiciliu cu reducerea duratei spitalizării și a numărului de cazuri internate (13,14).

În cazurile severe de bronșiolită se recomandă folosirea dispozitivului cu presiune pozitivă continuă (CPAP) pentru a preveni medicația mecanică. Un trial randomizat din 2013 a comparat folosirea dispozitivului nazofaringian cu presiune pozitivă continuă (NCPAP) și administrarea de oxigen inhalator, ajungând la concluzia că NCPAP a avut

rezultate de îmbunătățire a stării clinice a copilului în 6 ore. Aceasta a fost direct proporțională cu severitatea inițială, demonstrând că folosirea CPAP-ului cât mai devreme în planul de tratament e mai folositor în cazurile severe (15).

O metaanaliză a studiat efectul administrării unui amestec de heliu și oxigen (heliox) în reducerea rezistenței din căile respiratorii și a efortului respirator. În bronșiolita moderată și severă, folosirea helioxului a îmbunătățit efortul respirator în prima oră, dar nu a redus nevoia de intubare și respirație mecanică sau durata spitalizării în secția de terapie intensivă (16).

Câteva metaanalize și revizii sistematice au arătat că bronhodilatatoarele au îmbunătățit simptomele clinice, dar nu au afectat durata sau nevoia de spitalizare (17). În 2014 o revizie sistematică de literatură a studiat impactul bronhodilatatoarelor pe saturațiile de oxigen. Aceasta a analizat 30 de trialuri randomizate controlate cu 1992 copii din 12 țări. Unele studii au folosit alte medicamente decât Salbutamolul, dar nu epinefrina. Rezultatele au arătat lipsa oricărui beneficiu în progresia simptomelor clinice (18).

În 2011 o metaanaliza nu a găsit nici o evidență de utilitate în folosirea epinefrinei, fie administrată sistemic fie pe cale inhalatorie, la pacienții cu bronșiolită. Nu se recomandă de rutină în bronșiolita, ci doar ca și agent de salvare în forma severă a bolii (19).

Soluția hipertonică salină nebulizată a început să fie tot mai des folosită și studiată ca și terapie în bronșiolita acută virală deoarece s-a observat o creștere a activității de evacuare a căilor respiratorii prin mecanismul sistemului mucociliar. Este cunoscut că patogenia bronșiolitei include inflamația căilor aeriene și producția crescută de mucus care duce la obstrucția acestora. În 2013 un review care a inclus 11 trialuri clinice cuprinzând 1090 de copii cu formă moderată și severă de boală, a concluzionat că soluția salină 3% este sigură și eficientă în ameliorarea simptomelor din bronșiolita moderată, efect evident după 24 h și chiar în reducerea spitalizării (20).

Corticosteroidii administrați pe cale sistemică (intramuscular, intravenos, per os) sau pe cale inhalatorie nu și-au dovedit eficiența în a reduce rata de admisie în spital sau în ameliorarea wheezing-ului restant după bronșiolită (21, 22, 23).

Antibioticele sunt deseori utilizate la copii, uneori în exces, deoarece la această vârstă febra ridică suspiciunea de infecție secundară bacteriană. Studiile randomizate controlate nu recomandă utilizarea terapiei antibacteriene de rutină la copii cu bronșiolită ci doar în cazurile confirmate de infecție bacteriană (24).

Prevenția este cea mai importantă și eficientă terapie. Măsurile generale profilactice implică evitarea fumatului și evitarea expunerii copilului la ambientul fumătorului și promovarea alăptării. S-a demonstrat că alăptarea pentru cel puțin 4 luni scade riscul de spitalizare cu 72%. (10) Imunoprofilaxia utilizând anticorpi monoclonali ca

Palivizumab se recomandă pacienților cu boală cronică pulmonară până la vârsta de 2 ani (25).

O sumarizare a opțiunilor terapeutice poate fi clasificată în: intervenții cu eficiență dovedită, intervenții posibil eficiente în cazuri individualizate, intervenții eficiente în cazurile severe de bronșiolită și intervenții posibil ineficiente (Figura 1) (10).

Figura 1. Clasificarea opțiunilor terapeutice în bronșiolită

Eficiență dovedită:		
* terapie suportivă, inclusiv administrarea de oxigen		
* hidratare adecvată (inclusiv iv.)		
Posibil eficiente:	Posibil eficiente în cazuri severe:	Posibil ineficiente:
* soluții nebulizate: bronhodilatatoare, soluție hipertonică salină	* CPAP	* bronhodilatatoare orale
* dexametazonă	* surfactant	* antagoniști de leucotrieni
* epinefrina inhalată	* heliox	* corticosteroizi inhalați
	* Ribavirina aerosoli	* fizioterapie toracică
		* inhalații cu abur
		* imunoglobuline policlonale VSR
		* inhalații cu Furosemid
		* inhalații cu interferon alfa

Un studiu efectuat de Societatea Franceză de Pediatrie în 2021 a arătat o utilitate crescută a unor tehnici avansate de eliberare a căilor respiratorii cu eficiență semnificativă: irigarea nazală, exerciții de expir prelungit și de tuse provocată. De asemenea folosirea bronhodilatatorului și utilizarea soluției saline hipertone pe cale inhalatorie la copiii cu formă moderată au determinat evoluția favorabilă a afecțiunii la pacienții din ambulatoriu care nu sunt spitalizați (7).

Un articol publicat în 2022, evidențiază ineficiența și lipsa oricărui beneficiu la utilizarea glucocorticoizilor și a bronhodilatatoarelor în tratamentul bronșiolitei, pe când utilizarea soluțiile hipertone nu au suficiente dovezi că ar ajuta în ameliorarea simptomatologiei. Acest articol recomandă terapia suportivă și nu intervențională în managementul bronșiolitei (1).

Studiu efectuat recent în 2022, contraindică folosirea inhalatorie a β 2-agoniștilor în bronșiolită argumentând prin diferența dintre aceasta și astm, și anume constricția mușchilor netezi la nivelul pulmonului nu e un simptom respirator în bronșiolită. De asemenea, descurajează folosirea celorlalte intervenții farmaceutice (β 2-agoniști, steroizi, antibiotice), deoarece nu scad durata și severitatea bolii și nu au efect pe reducerea spitalizării. Totuși ar putea exista un grup de copii cu bronșiolită care să răspundă favorabil la tratamentul cu β 2-agoniști, dar încă nu a fost identificat până în acest moment. Ar putea fi vorba de acea categorie care vor dezvolta ulterior o anumită formă de astm bronșic (6).

Concluzie

Controversele terapeutice în bronșiolita acută la copii au fost și vor exista, dar în afară de tratamentul suportiv indicat de toate ghidurile, cele mai noi studii au evidențiat următoarele:

- Eliberarea căilor respiratorii cu administrarea unui bronhodilatator și soluție hipertonică inhalator poate fi benefică pentru pacienții care nu sunt spitalizați.
- β_2 agonistii nu sunt indicați, dar există un grup de pacienți care ar putea avea un răspuns pozitiv la tratament.
- Antibioticele sunt indicate doar în cazurile de infecție bacteriană asociată confirmată.
- Cea mai eficientă metodă terapeutică rămâne prevenția care constă în: igiena riguroasă, evitarea fumatului, alăptarea exclusivă minim 4 luni.
- Baza tratamentului rămâne terapia suportivă.

Conflict de interese: nu există

Acknowledgments: Toți autorii au avut contribuție egală la acest articol

Bibliografie

1. Dalziel SR, Haskell L, O'Brien S, Borland ML, Plint AC, Babl FE et al. Bronchiolitis. *Lancet*. 2022;30(400)(10349):392-406. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(22)01016-9. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35785792.
2. 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. *Ital J Pediatr*. 2014;24(40):65. Available from: doi: 10.1186/1824-7288-40-65. PMID: 25344148; PMCID: PMC4364570.
3. O'Brien S, Craig S, Babl F et al. Rational use of high-flow therapy in infants with bronchiolitis. What do the latest trials tell us? *Journal of Paediatrics and Child Health*;55 (7):746-752.
4. Predict. *Australasian Bronchiolitis Guideline*. Available from: <http://www.predict.org.au/download/Australasian-bronchiolitis-guideline.pdf>.
5. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM et al. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474-502. Available from: doi: 10.1542/peds.2014-2742. Erratum in: *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):782. PMID: 25349312.
6. Greenky D, Goldman RD. Use of β_2 -agonists for viral bronchiolitis. *Can Fam Physician*. 2022;68(6):429-430. Available from: doi: 10.46747/cfp.6806429. PMID: 35701205; PMCID: PMC9197272.
7. González Bellido V, Velázquez Baza V, Esteo MDCJ, Carballo RG, Colombo A, Zaldivar JNC et al. Safety of airway clearance combined with bronchodilator and hypertonic saline in non-hospitalized infants with acute bronchiolitis. *Arch Pediatr*. 2021;28(8):707-711. Available from: doi: 10.1016/j.arcped.2021.09.007. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34625378.
8. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. A total of 1,198 children aged 0 to 30 months were treated with the equivalent of 0.5 to 10 mg/kg of systemic prednisone for two to seven days. LOS unchanged by Glucocorticoid treatment! *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004878
9. Kaneko M, Watanabe J, Kuwahara M, Ueno E, Hida M, Kinoshita A et al. Impact of respiratory syncytial virus infection as a cause of lower respiratory tract infection in children younger than 3 years of age in Japan. *Infect*. 2002;44(4):240-3.
10. Meissner HC, Long SS. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 1):1447-52.
11. Wang J, Xu E, Xiao Y. Isotonic versus hypotonic maintenance IV fluids in hospitalized children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(1):105-113.
12. Hunt CE, Corwin MJ, Lister G et al. Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group. Longitudinal assessment of hemoglobin oxygen saturation in healthy infants during the first 6 months of age. *J Pediatr*. 1999;135(5):580-586.
13. Bajaj L, Turner CG, Bothner J. A randomized trial of home oxygen therapy from the emergency department for acute bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;117(3):633-640.
14. Tie SW, Hall GL, Peter S et al. Home oxygen for children with acute bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2009;94(8):641-643.
15. Milesi C, Matecki S, Jaber S, Mura T et al. 6 cm of H₂O CPAP versus conventional oxygen therapy in severe viral bronchiolitis: A randomised trial. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:45-51.
16. Liet JM, Ducruet T, Gupta V. Heliox inhalation therapy for bronchitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;4:CD006915.
17. Destino L, Weisgerber MC, Soung P et al. Validity of respiratory scores in bronchiolitis. *Hosp Pediatr*. 2012;2(4):202-09.
18. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD001266.
19. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L et al. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d1714.
20. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD006458.
21. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD004878.
22. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD004878.
23. Blom DJM, Ermers M, Bont L. Inhaled corticosteroid during acute bronchiolitis in the prevention of post bronchiolitis wheezing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD004881.
24. Friis B, Andersen P, Brenøe E et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Arch Dis Child*. 1984;59(11):1038-1045.
25. American Academy of Pediatrics; Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee. Technical report: updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):e620-e638.