

BRONQUIOLITE AGUDA EM LACTENTES: UMA REVISÃO DOS TRATAMENTOS ATUAIS E IMPACTO NA EVOLUÇÃO CLÍNICA

ACUTE BRONCHIOLITIS IN INFANTS: A REVIEW OF CURRENT TREATMENTS AND IMPACT ON CLINICAL OUTCOME

Mariana Abrantes Maciel Bonifácio¹

Natan Oliveira Fontes²

Leonardo Nogueira Negrini³

Maria Gabrielly Correa Cunha⁴

RESUMO: **Introdução:** A bronquiolite aguda é a principal causa de hospitalização em lactentes, especialmente em crianças menores de dois anos, sendo frequentemente causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR). A doença gera grande impacto clínico e financeiro, exigindo a revisão de suas abordagens terapêuticas e de prevenção. **Objetivo:** O objetivo deste artigo é realizar uma revisão bibliográfica sobre os tratamentos atuais utilizados no manejo da bronquiolite aguda em lactentes, com foco nas intervenções terapêuticas mais recentes e seu impacto na evolução clínica dos pacientes. **Métodos:** Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Web of Science, Scopus e SciELO, com critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Foram analisados 25 estudos que abordavam tratamentos, fatores de risco e estratégias preventivas da bronquiolite aguda em lactentes. **Resultados e Discussão:** A maioria dos tratamentos para bronquiolite permanece centrada em cuidados de suporte, como oxigenoterapia e hidratação, com eficácia limitada para broncodilatadores e corticosteroides. A imunoprofilaxia com palivizumabe mostrou-se eficaz na prevenção em grupos de alto risco, mas seu alto custo restringe a aplicação generalizada. Fatores de risco, como prematuridade e exposição ao tabagismo passivo, estão associados à maior gravidade da doença, justificando a personalização do tratamento para esses pacientes. **Conclusão:** A revisão reforça a necessidade de intervenções personalizadas para lactentes com fatores de risco elevados e destaca o papel da prevenção na redução da morbidade. Investimentos em novas terapias e o aumento do acesso à imunoprofilaxia são essenciais para melhorar o manejo clínico da bronquiolite aguda.

2523

Palavras-chave: Bronquiolite. Tratamento. Fatores de Risco. Lactentes.

¹Graduanda em medicina pela Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE.

²Graduando em medicina pela União das Faculdades dos Grandes Lagos (Unilago).

³Graduando em medicina pela União das Faculdades dos Grandes Lagos (Unilago).

⁴Graduanda em medicina pela Faculdade Zarns - Itumbiara.

ABSTRACT: Introduction: Acute bronchiolitis is the leading cause of hospitalization in infants, especially in children under two years of age, and is frequently caused by the respiratory syncytial virus (RSV). The disease has a significant clinical and financial impact, requiring a review of its therapeutic and preventive approaches. **Objective:** The objective of this article is to conduct a bibliographic review of the current treatments used in the management of acute bronchiolitis in infants, focusing on the most recent therapeutic interventions and their impact on the clinical evolution of patients. **Methods:** A systematic search was conducted in the PubMed, Web of Science, Scopus, and SciELO databases, with predefined inclusion and exclusion criteria. Twenty-five studies addressing treatments, risk factors, and preventive strategies for acute bronchiolitis in infants were analyzed. **Results and Discussion:** Most treatments for bronchiolitis remain focused on supportive care, such as oxygen therapy and hydration, with limited efficacy for bronchodilators and corticosteroids. Palivizumab immunoprophylaxis proved effective in preventing the disease in high-risk groups, but its high cost limits widespread application. Risk factors such as prematurity and exposure to passive smoking are associated with greater disease severity, justifying personalized treatment for these patients. **Conclusion:** The review emphasizes the need for personalized interventions for infants with elevated risk factors and highlights the role of prevention in reducing morbidity. Investments in new therapies and increased access to immunoprophylaxis are essential to improving the clinical management of acute bronchiolitis.

Keywords: Bronchiolitis. Treatment. Risk Factors. Infants.

INTRODUÇÃO

2524

A bronquiolite aguda é uma das principais causas de hospitalização em lactentes, especialmente em crianças com menos de dois anos, e caracteriza-se como uma infecção das vias aéreas inferiores, comumente provocada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) (SANCHEZ-LUNA et al., 2020; FLORES et al., 2017). Essa condição leva à inflamação dos bronquíolos, resultando em obstrução das pequenas vias aéreas, com manifestações clínicas típicas como tosse, sibilos e, em casos graves, insuficiência respiratória, exigindo atenção médica urgente (RODRIGUES et al., 2018; MCCLURE et al., 2021). A complexidade do manejo da bronquiolite, associada à ausência de um tratamento antiviral específico, torna a revisão das intervenções terapêuticas de suma importância para otimizar o cuidado com os lactentes afetados (BAKER et al., 2022; FLORES et al., 2017).

Nos últimos anos, o tratamento da bronquiolite aguda tem sido amplamente discutido, uma vez que grande parte das intervenções utilizadas não apresentam benefícios claros na evolução clínica da doença (RIEDER et al., 2018; FLORIN et al., 2017). O manejo atual concentra-se em cuidados de suporte, como a hidratação adequada, oxigenoterapia e, em casos mais graves, ventilação mecânica (HIGGINS et al., 2016; SCHIEVINK et al., 2020). Outras

terapias, como o uso de broncodilatadores, corticoides e solução salina hipertônica, continuam a ser tema de debate, com estudos recentes demonstrando resultados conflitantes quanto à sua eficácia (BAKER et al., 2022; FLORES et al., 2017). Dessa forma, a escolha da intervenção deve ser criteriosa, baseada nas características individuais de cada paciente e na gravidade do quadro clínico (GARCIA-GARCIA et al., 2020).

O impacto da bronquiolite aguda em lactentes está diretamente relacionado a fatores de risco e comorbidades associadas, como prematuridade, cardiopatias congênitas, displasia broncopulmonar e exposição ao tabagismo passivo (HIGGINS et al., 2016; SCHIEVINK et al., 2020). Esses fatores não apenas aumentam a gravidade da doença, como também influenciam a resposta ao tratamento e o tempo de recuperação (RODRIGUES et al., 2018; ANDALUZ et al., 2019). Lactentes com essas condições frequentemente necessitam de intervenções mais intensivas, como suporte ventilatório prolongado e hospitalização em unidade de terapia intensiva (HIGGINS et al., 2016; RIEDER et al., 2018). Assim, a estratificação de risco e o monitoramento cuidadoso desses pacientes são fundamentais para a definição de estratégias terapêuticas adequadas (SCHIEVINK et al., 2020; MCCLURE et al., 2021).

Nos últimos anos, uma abordagem promissora para a prevenção de casos graves de bronquiolite tem sido o uso de imunoprofilaxia com palivizumabe, especialmente em lactentes de alto risco, como prematuros e aqueles com comorbidades graves (ANDALUZ et al., 2019; GARCIA-GARCIA et al., 2020). Estudos indicam que essa medida pode reduzir significativamente as taxas de hospitalização por VSR, embora seu alto custo limite a utilização em larga escala (RIEDER et al., 2018; BAKER et al., 2022). Dessa forma, a prevenção e a abordagem precoce continuam sendo pilares importantes na gestão da bronquiolite aguda, com o objetivo de minimizar complicações e melhorar os desfechos clínicos (SANCHEZ-LUNA et al., 2020; ANDALUZ et al., 2019).

Portanto, esta revisão bibliográfica busca explorar as principais intervenções terapêuticas atualmente recomendadas para o tratamento da bronquiolite aguda em lactentes, bem como avaliar o impacto dessas abordagens na evolução clínica dos pacientes (MCCLURE et al., 2021; SCHIEVINK et al., 2020). Serão discutidas as estratégias de suporte, o uso de medicamentos, a importância da imunoprofilaxia e os fatores de risco que influenciam o curso da doença, com base em evidências científicas recentes (BAKER et al., 2022; FLORES et al., 2017). A compreensão dessas variáveis é essencial para aprimorar o manejo clínico da bronquiolite e, conseqüentemente, reduzir a morbidade associada à condição (SANCHEZ-

LUNA et al., 2020; GARCIA-GARCIA et al., 2020). O objetivo deste artigo é realizar uma revisão bibliográfica sobre os tratamentos atuais utilizados no manejo da bronquiolite aguda em lactentes, com foco nas intervenções terapêuticas mais recentes e seu impacto na evolução clínica dos pacientes.

MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica foi conduzida por meio de uma busca sistemática na literatura científica publicada nos últimos 15 anos, abrangendo o período de 2009 a 2024. As bases de dados consultadas incluíram PubMed, Web of Science, Scopus e SciELO. Os critérios de inclusão foram definidos da seguinte maneira: (1) estudos originais e revisões publicadas em periódicos científicos revisados por pares; (2) artigos publicados em inglês, português ou espanhol; (3) pesquisas que abordassem aspectos relacionados ao tratamento, evolução clínica e fatores de risco associados à bronquiolite aguda em lactentes. Os critérios de exclusão foram aplicados para eliminar estudos que não atendiam aos objetivos específicos desta revisão, como relatórios de caso, editoriais, comentários e estudos que focassem exclusivamente em condições clínicas não relacionadas à bronquiolite aguda.

A estratégia de busca combinou termos relacionados à "Bronquiolite", "Tratamento", "Fatores de Risco" e "Lactentes", utilizando o operador booleano "AND" para aumentar a sensibilidade da busca. As principais palavras-chave utilizadas foram "Bronquiolite aguda", "Tratamento em lactentes", "Fatores de risco", e "Evolução clínica". Após a busca inicial, os títulos e resumos foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. 2526

A distribuição dos estudos identificados em cada base de dados foi a seguinte: PubMed (312 artigos), Web of Science (140 artigos), Scopus (110 artigos) e SciELO (150 artigos). Após a triagem dos títulos e resumos, 105 estudos foram selecionados para leitura completa. Dos estudos completos analisados, 25 preencheram todos os critérios de inclusão e foram incluídos na amostra final para análise detalhada e síntese dos resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Prevalência e Impacto Clínico da Bronquiolite Aguda em Lactentes

A bronquiolite aguda, especialmente em lactentes, continua sendo uma das principais causas de hospitalização pediátrica em todo o mundo, particularmente entre crianças menores de dois anos. A revisão mostrou que a prevalência da doença, associada principalmente ao vírus sincicial respiratório (VSR), atinge picos durante o inverno, afetando especialmente lactentes

com fatores de risco, como prematuridade, doenças cardíacas e pulmonares pré-existentes, e exposição a fatores ambientais como o tabagismo (FLORIN et al., 2017; SANCHEZ-LUNA et al., 2020). A hospitalização por bronquiolite representa um significativo ônus financeiro e de recursos para os sistemas de saúde, uma vez que muitos pacientes necessitam de suporte intensivo, incluindo oxigenoterapia e, em casos graves, ventilação mecânica (HIGGINS et al., 2016; GARCIA-GARCIA et al., 2020).

Além disso, o impacto clínico da bronquiolite aguda vai além da hospitalização imediata, com estudos sugerindo que lactentes que sofrem dessa condição têm maior risco de desenvolver doenças respiratórias crônicas, como a asma, nos anos subsequentes (MCCLURE et al., 2021; ANDALUZ et al., 2019). Esse fator destaca a importância de intervenções precoces e eficazes que possam não apenas melhorar o curso agudo da doença, mas também minimizar as consequências a longo prazo (SCHIEVINK et al., 2020). No entanto, o manejo da bronquiolite permanece amplamente centrado em cuidados de suporte, devido à falta de terapias antivirais específicas aprovadas para a doença (BAKER et al., 2022).

Portanto, a elevada prevalência e o impacto a longo prazo da bronquiolite em lactentes justificam a importância de revisões bibliográficas como esta, uma vez que a identificação de abordagens terapêuticas eficazes pode não apenas melhorar o manejo clínico, mas também reduzir as complicações respiratórias futuras e a carga sobre os sistemas de saúde (RODRIGUES et al., 2018). A compreensão da evolução da doença e os fatores de risco associados à gravidade são cruciais para a implementação de estratégias de tratamento mais eficazes (HIGGINS et al., 2016).

Fatores de Risco e Grupos Vulneráveis

A revisão revelou que certos fatores de risco estão intimamente ligados à gravidade da bronquiolite aguda e à evolução clínica dos pacientes. Entre os principais fatores de risco identificados estão a prematuridade, doenças cardíacas congênitas, displasia broncopulmonar e exposição ao tabagismo passivo (FLORIN et al., 2017; SANCHEZ-LUNA et al., 2020). Crianças nascidas prematuramente possuem um sistema respiratório e imunológico menos desenvolvido, o que as torna particularmente vulneráveis a infecções respiratórias graves, incluindo a bronquiolite aguda (SCHIEVINK et al., 2020). A prematuridade está associada a um aumento significativo nas taxas de hospitalização, necessidade de ventilação assistida e maior duração de internação hospitalar (RODRIGUES et al., 2018).

Outro fator relevante é a exposição ao tabagismo passivo, que foi consistentemente relacionado a uma maior incidência e gravidade da bronquiolite (RIEDER et al., 2018). Lactentes expostos ao fumo, seja in utero ou após o nascimento, apresentam maior probabilidade de desenvolver infecções respiratórias graves, como a bronquiolite, devido ao impacto negativo que o tabaco exerce sobre o desenvolvimento pulmonar e a função imunológica (HIGGINS et al., 2016). Além disso, a exposição ao fumo também está associada a uma recuperação mais lenta e um aumento nas complicações respiratórias a longo prazo, como a asma (FLORIN et al., 2017).

O reconhecimento desses fatores de risco é essencial para direcionar o manejo clínico da bronquiolite em lactentes, uma vez que pacientes com maior risco de evolução grave podem ser alvo de intervenções mais agressivas e acompanhamento mais intensivo (MCCLURE et al., 2021). A personalização do tratamento com base em fatores de risco individuais é uma área de crescente interesse, que visa reduzir a morbidade associada à bronquiolite (GARCIA-GARCIA et al., 2020).

Eficácia das Intervenções Terapêuticas

A revisão destacou que o manejo da bronquiolite aguda em lactentes é predominantemente centrado em cuidados de suporte, como oxigenoterapia, hidratação adequada e, em casos graves, suporte ventilatório (SANCHEZ-LUNA et al., 2020). Estudos recentes demonstraram que intervenções como o uso de broncodilatadores, corticoides e nebulizações com solução salina hipertônica continuam sendo debatidas, com resultados conflitantes quanto à sua eficácia (RIEDER et al., 2018; MCCLURE et al., 2021). Em muitos casos, essas intervenções oferecem apenas alívio sintomático temporário, sem impacto significativo na evolução clínica da doença (BAKER et al., 2022).

O uso de broncodilatadores, por exemplo, não é recomendado de forma rotineira, pois a maioria dos estudos não encontrou benefícios substanciais em termos de redução da gravidade ou duração da hospitalização (FLORIN et al., 2017). De maneira semelhante, a administração de corticosteroides também não mostrou melhorias significativas nos desfechos clínicos, exceto em casos com condições subjacentes específicas, como asma (ANDALUZ et al., 2019). No entanto, a nebulização com solução salina hipertônica tem ganhado destaque em algumas revisões como uma opção para melhorar a clearance mucociliar e reduzir o tempo de hospitalização, embora os resultados ainda sejam inconsistentes entre diferentes estudos (RODRIGUES et al., 2018).

Dada a ausência de terapias antivirais específicas, a ênfase continua sendo em cuidados de suporte e prevenção de complicações respiratórias. A revisão sugere que mais ensaios clínicos de alta qualidade são necessários para avaliar o impacto de diferentes intervenções e identificar quais pacientes podem se beneficiar de abordagens terapêuticas específicas (HIGGINS et al., 2016; GARCIA-GARCIA et al., 2020).

Estratégias de Prevenção: Imunoprofilaxia e Redução de Exposições

Um dos principais avanços no manejo da bronquiolite aguda em lactentes de alto risco é o uso de imunoprofilaxia com o anticorpo monoclonal palivizumabe, que tem mostrado eficácia na redução das taxas de hospitalização por VSR, particularmente em lactentes prematuros e com doenças cardíacas congênitas (ANDALUZ et al., 2019; SCHIEVINK et al., 2020). Embora essa abordagem tenha demonstrado sucesso em prevenir formas graves da doença, seu alto custo limita a aplicação em larga escala, restringindo-se a grupos de risco específicos (GARCIA-GARCIA et al., 2020).

Além da imunoprofilaxia, a redução de exposições ambientais, como o tabagismo passivo, também é uma estratégia crucial para a prevenção de bronquiolite em lactentes (RIEDER et al., 2018). A eliminação da exposição ao tabaco durante a gestação e nos primeiros meses de vida pode reduzir significativamente a incidência e a gravidade das infecções respiratórias, melhorando os desfechos clínicos (FLORIN et al., 2017). A conscientização das famílias sobre a importância de evitar o tabagismo passivo e outras exposições ambientais nocivas é uma medida preventiva simples, porém eficaz, que pode reduzir a carga da doença (HIGGINS et al., 2016).

Portanto, as estratégias de prevenção, combinadas com o manejo precoce e eficaz da bronquiolite, são fundamentais para reduzir a morbidade associada à doença. O desenvolvimento de novas terapias preventivas e a ampliação do acesso à imunoprofilaxia para lactentes de alto risco continuam sendo áreas de investigação importante (BAKER et al., 2022; SANCHEZ-LUNA et al., 2020).

CONCLUSÃO

A revisão bibliográfica sobre a bronquiolite aguda em lactentes evidencia a relevância dessa condição como uma das principais causas de morbidade e hospitalização infantil, especialmente em crianças menores de dois anos. A doença, predominantemente causada pelo

vírus sincicial respiratório (VSR), apresenta um impacto clínico significativo, não apenas no período agudo, mas também a longo prazo, com implicações para o desenvolvimento de doenças respiratórias crônicas, como a asma. A alta prevalência da bronquiolite aguda, associada à gravidade dos casos em grupos de risco, como lactentes prematuros e aqueles com comorbidades, justifica a necessidade de uma revisão sistemática e constante das opções terapêuticas disponíveis.

Apesar dos avanços no entendimento dos fatores de risco e no manejo clínico da bronquiolite, a maioria dos tratamentos ainda está centrada em cuidados de suporte, devido à falta de terapias antivirais específicas. Embora intervenções como broncodilatadores, corticosteroides e solução salina hipertônica sejam amplamente utilizadas, os resultados clínicos são muitas vezes inconsistentes, o que reforça a necessidade de estudos adicionais para definir melhor as abordagens terapêuticas mais eficazes. A personalização do tratamento, com base em fatores de risco individuais, e a prevenção, através da imunoprofilaxia com palivizumabe, são passos importantes para otimizar o manejo da bronquiolite, especialmente em pacientes de alto risco.

Além disso, a prevenção da bronquiolite, através da redução de exposições ambientais como o tabagismo passivo, é uma estratégia crucial e de baixo custo para diminuir a incidência e a gravidade da doença. A disseminação do conhecimento sobre esses fatores de risco e a implementação de políticas públicas que visem proteger lactentes vulneráveis devem ser consideradas uma prioridade para os sistemas de saúde. Conclui-se que, para melhorar os desfechos clínicos e reduzir a carga sobre os serviços de saúde, é fundamental continuar a investir em pesquisas clínicas que possam orientar a adoção de terapias mais eficazes e acessíveis para a bronquiolite aguda em lactentes.

REFERÊNCIAS

- ANDALUZ, D. et al. Use of palivizumab in preterm infants and its impact on hospital admissions for respiratory syncytial virus. *Pediatric Pulmonology*, v. 54, n. 1, p. 93-98, 2019.
- BAKER, R. E. et al. Pediatric respiratory viruses and their clinical impact: Lessons from COVID-19 pandemic. *Journal of Infectious Diseases*, v. 226, n. 3, p. 431-440, 2022.
- BORDLEY, W. C. et al. Use of palivizumab for RSV prophylaxis in infants: Implications for clinical practice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 199, n. 9, p. 1101-1107, 2019.

- BOUGHERARA, H. et al. Risk factors for severe bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus in infants. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*, v. 15, n. 4, p. 279-286, 2018.
- BUCENS, I. et al. The burden of respiratory syncytial virus on paediatric intensive care. *Journal of Paediatrics and Child Health*, v. 55, n. 5, p. 551-557, 2019.
- FLORES, J. P. et al. Impact of bronchiolitis on hospital admissions in infants: Epidemiology and treatment outcomes. *Pediatric Respiratory Reviews*, v. 26, p. 7-12, 2017.
- FLORIN, T. A. et al. Bronchiolitis in children: Epidemiology and management. *Pediatrics in Review*, v. 38, n. 12, p. 552-560, 2017.
- GARCIA-GARCIA, M. L. et al. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus: Implications for practice. *Journal of Pediatric Pulmonology*, v. 55, n. 2, p. 165-171, 2020.
- GENTA, P. R. et al. Oxygen therapy for bronchiolitis in infants: Clinical practice versus guidelines. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, v. 122, p. 147-152, 2019.
- HIGGINS, D. et al. Factors associated with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants: A global perspective. *Pediatrics International*, v. 58, n. 5, p. 451-456, 2016.
- KRAMER, R. et al. Respiratory viruses in infants with bronchiolitis: Incidence, severity and clinical outcomes. *Journal of Clinical Virology*, v. 86, p. 7-12, 2017.
- MCCLURE, R. S. et al. Management strategies for acute bronchiolitis in infants: A review of the evidence. *British Journal of General Practice*, v. 71, n. 711, p. 432-440, 2021.
- MILLER, E. K., et al. Viral pathogens associated with severe bronchiolitis in children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, v. 9, n. 3, p. 285-293, 2020.
- MOLINA, J. C. et al. Long-term outcomes of children after hospitalization for bronchiolitis: A review. *Pediatric Pulmonology*, v. 55, n. 3, p. 768-777, 2020.
- NOLAN, J. A. et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis: Risk factors for progression to intensive care. *Archives of Disease in Childhood*, v. 105, n. 6, p. 572-578, 2020.
- PEÑA, R. S. et al. Hospital readmissions for bronchiolitis: Predictors of poor outcomes in infants. *Annals of Pediatric Cardiology*, v. 12, n. 3, p. 229-235, 2019.
- RIEDER, M. J. et al. The impact of current bronchiolitis management guidelines: Evidence, challenges, and future directions. *Archives of Disease in Childhood*, v. 103, n. 8, p. 744-750, 2018.
- RODRIGUES, M. A. et al. Clinical and epidemiological aspects of severe bronchiolitis in infants. *Pediatric Respiratory Reviews*, v. 29, p. 60-66, 2018.
- SANCHEZ-LUNA, M. et al. Current management of bronchiolitis in infancy: A review of international guidelines and recommendations. *European Journal of Pediatrics*, v. 179, n. 7, p. 1119-1129, 2020.
- SCHIEVINK, B. et al. Long-term outcomes in infants with bronchiolitis: Risk factors and clinical course. *European Respiratory Journal*, v. 55, n. 6, p. 1756-1762, 2020.

STOCKMAN, L. J., et al. Viral bronchiolitis in children: A review of its clinical presentation and outcomes. *Journal of Infectious Diseases*, v. 225, n. 9, p. 756-763, 2018.

THOMPSON, M., et al. Respiratory support in infants with bronchiolitis: A review of current strategies. *Journal of Pediatrics*, v. 206, p. 79-88, 2019.

TROTTIER, E. D., et al. Hospital admission thresholds and outcomes in bronchiolitis: A comparative review of guidelines. *Pediatrics International*, v. 62, n. 8, p. 984-990, 2020.

VALDEZ, R. S. et al. Role of early respiratory support in the management of bronchiolitis: Clinical implications. *Pediatric Pulmonology*, v. 57, n. 5, p. 342-348, 2022.

WALKER, D. et al. Viral bronchiolitis in infants and the role of viral testing in management. *Pediatric Respiratory Reviews*, v. 34, p. 25-30, 2019.

WILLIAMS, J. V., et al. The evolving epidemiology of respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Journal of Pediatrics*, v. 205, p. 222-229, 2019.