

Viral co-detection in infants hospitalized with respiratory disease: is it important to detect?

Codeteção viral em lactentes hospitalizados com doença respiratória: detectar é importante?

Peter D. Sly¹, Carmen M. Jones²

Até relativamente pouco tempo, nossa visão sobre doenças respiratórias virais agudas na primeira infância era, até certo ponto, limitada. Nosso "entendimento" era o seguinte: as crianças eram expostas a vírus respiratórios através de contato com outras crianças; todas as crianças seriam expostas a vírus respiratórios comuns durante o primeiro ou segundo ano de vida, sendo que muitas dessas infecções permaneceriam subclínicas e a minoria se agravaria a ponto de exigir cuidados médicos ou hospitalização; o rinovírus humano (RVH) não causava infecções do aparelho respiratório inferior em crianças; e crianças saudáveis não "portavam" vírus nas suas vias aéreas superiores. Também "sabíamos" que os pulmões eram geralmente estéreis e, diferentemente das vias aéreas superiores, do trato gastrointestinal e da pele, não tinham microbiota residente. A partir de dados coletados de estudos de coorte de nascimentos de base comunitária e com o avanço das técnicas de diagnóstico, entendemos, agora, que muitos dos nossos conceitos anteriores eram falhos.

Estudos sistemáticos de infecções respiratórias em estudos de coorte de nascimentos de base comunitária, como o Estudo da Asma na Infância (Childhood Asthma Study) realizado em Perth, Austrália¹ e o estudo das Origens Infantis da Asma (Childhood Origins of Asthma) realizado em Wisconsin, EUA², mudaram alguns desses conceitos. Esses dois estudos coletaram amostras nasais de crianças durante infecções respiratórias agudas e amostras-controle quando as crianças estavam bem. Esses estudos confirmaram que o RVH era responsável por um grande número de infecções agudas do aparelho respiratório inferior nos primeiros anos de vida, incluindo aquelas associadas à respiração asmática, e que o RVH podia ser identificado

nas amostras nasais de aproximadamente 20% das crianças enquanto elas estavam completamente livres de sintomas de infecção respiratória¹. Além disso, estabeleceu-se definitivamente que o RVH infecta o epitélio brônquico³ e pode permanecer nas vias aéreas das crianças após a resolução dos sintomas clínicos agudos⁴. Também há prova definitiva de que as vias aéreas inferiores de indivíduos saudáveis não são estéreis e têm populações bacterianas e virais residentes^{5,6}, e que essa microbiota residente pode estar alterada na doença^{5,6}.

Outro conceito comum era o de que os indivíduos raramente eram infectados com mais de um vírus simultaneamente. Neste número do Jornal de Pediatria, De Paulis et al.⁷ relatam coinfeções virais em lactentes hospitalizados com infecções agudas do aparelho respiratório inferior. Esses autores conduziram uma análise retrospectiva de 395 lactentes hospitalizados dos quais foi coletado aspirado de secreção de nasofaringe. Foram excluídas crianças que haviam sido hospitalizadas previamente (n = 44), com comorbidade (n = 15), ou se houvesse alguma informação médica ou virológica faltando (n = 32). Foram identificadas infecções virais em 72% das crianças incluídas no estudo, e 80% dessas (176/219) estavam infectadas com o vírus sincicial respiratório (VSR). Quase 1/3 daquelas infectadas com o VSR (31.3%) estavam coinfectadas com outros vírus; 24 com o adenovírus, 16 com o metapneumovírus humano e 15 com vírus respiratórios menos comuns. Seis crianças estavam infectadas com dois vírus, mas não apresentavam infecção pelo VSR. Infelizmente, os autores não puderam investigar a infecção pelo RVH no seu estudo; portanto, a taxa de coinfeção pode ter sido subestimada. Os autores⁷ não encontraram um aumento na gravidade clínica nos

Veja artigo relacionado na página 307

1. MD, FRACP, DSc. Queensland Children's Medical Research Institute, University of Queensland, Brisbane, Austrália.
2. BBSiomedSc. Queensland Children's Medical Research Institute, University of Queensland, Brisbane, Austrália.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste editorial.

Como citar este editorial: Sly PD, Jones CM. Viral co-detection in infants hospitalized with respiratory disease: is it important to detect? J Pediatr (Rio J). 2011;87(4):277-80.

doi:10.2223/JPED.2117

lactentes infectados com VSR que estavam coinfectados com outro vírus respiratório.

Não há consenso na literatura sobre se a codeteccção viral em crianças hospitalizadas com doenças do aparelho respiratório inferior está associada a uma gravidade maior da doença ou não (Tabela 1). O termo codeteccção é mais preciso do que coinfeccção, principalmente quando técnicas

de diagnóstico molecular são utilizadas, pois a detecção da presença viral não necessariamente significa que esse organismo é patogênico naquela criança especificamente. As taxas de codeteccção viral relatadas em crianças pequenas variam de 14 a 44%, embora nem todos os estudos incluam o RVH nos seus controlos virais (Tabela 1). Na maioria dos estudos que testaram o RVH, esse é o segundo ou terceiro

Tabela 1 - Impacto de coinfeccção viral na gravidade clínica da doença em crianças hospitalizadas com doenças respiratórias

| Estudo | Cenário | População | Vírus mais comuns identificados | Codeteccção | Efeito da codeteccção |
|---|----------------------|---|--|--------------------|--|
| Richard et al. ⁸ Retrospectivo 2003/2004 | Hospital, França | Lactentes < 1 a, BVA unidade de permanência curta (n = 92) ou UTIP (n = 88) | Vírus em 96,1% (PCR/IF) VSR (70,6%; 73,6%) RVH (18,5%; 25,3%) | 24,4% | Risco maior de UTIP [RC = 2,7 (IC95% 1,2-6,2)] |
| Cilla et al. ⁹ Prospectivo 2004/2006 | Hospital, Espanha | Crianças < 3 a, PAC (n = 315) | Vírus em 66,9% (PCR/cultura) VSR 19,8% Bocavírus 14,2% RVH 13,6% | 27% | Mais frequente em lactentes Hospitalização maior (67,2% versus 46,1%, p = 0,005) |
| Calvo et al. ¹⁰ Prospectivo 2000/2003 | Hospital, Espanha | Crianças < 2 a, DRA (n = 749) | Vírus em 65,9% (PCR) VSR 35,4% Adenovírus 19,3% RVH 13,5% | 17,4% | Febre mais alta Hospitalização mais longa |
| Canducci et al. ¹¹ Prospectivo 2004/2006 | Hospital, Itália | Crianças < 2 a, DRA (n = 322) | Vírus em 46,6% (PCR) VSR 28% MPV-h 14,3% (RVH não testado) | 14% | VSR mono-infeccção mais grave |
| Aberle et al. ¹² Prospectivo 2000/2004 | Hospital, Áustria | Lactentes < 1 a, DARI (n = 772) | Vírus em 77% (PCR) VSR 28% RVH 32% | 26% | VSR coinfeccção com curso clínico mais grave |
| Suryadevara et al. ¹³ Prospectivo 2007/2010 | Hospital, EUA | Crianças < 2 a, DRA (n = 201) | Vírus em 93% (PCR) VSR 58% RVH/enterovírus 33% | 28% | Sem impacto na gravidade |
| Nascimento et al. ¹⁴ Prospectivo 2006/2007 | Hospital, Brasil | Crianças < 2 a, BVA (n = 77) | Vírus em 93,5% (PCR) VSR 63,6% RVH 39% | 44% | Sem impacto na gravidade |
| Stempel et al. ¹⁵ Retrospectivo 2003/2004 (n = 180) | Hospital, EUA | Crianças < 2 a, BVA | Vírus em 93% (PCR) VSR 71% Adenovírus 15% (RVH não avaliado) | 23% | Sem comentários |
| Marguet et al. ¹⁶ Prospectivo 2002/2004 | Hospital, França | Crianças < 1 a, BVA (n = 209) | Vírus em 94,7% (PCR/IF) VSR 60,3% RVH 21,5% | 21,5% (VSR/RVH) | Infeccção VSR mais grave do que RVH Sem impacto da coinfeccção |
| De Paulis et al. ⁷ Retrospectivo 2005 | Hospital, Brasil | Crianças < 2 a, DARI (n = 304) | Vírus em 72% (PCR) VSR 80,4% Adenovírus 9,1% | 25,1% | Sem impacto na gravidade |

a = ano; BVA = bronquiolite viral aguda; DRA = doenças respiratórias agudas; DARI = doença do aparelho respiratório inferior; IC95% = intervalo de confiança de 95%; IF = imunofluorescência; MPV-h = metapneumovírus humano; PAC = pneumonia adquirida na comunidade; PCR = *polymerase chain reaction*; RC = razão de chance; RVH = rinovírus humano; UTIP = unidade de terapia intensiva pediátrica; VSR = vírus sincicial respiratório.

vírus mais frequente. Assim, as estimativas de codeteccção viral nos estudos que não incluíram o RVH podem subestimar a taxa real. Dez estudos recentes utilizaram técnicas moleculares, isoladas ou em combinação com diagnósticos convencionais, para determinar a etiologia viral de doenças respiratórias agudas em crianças com menos de três anos de idade (Tabela 1). Desses estudos, quatro^{8-10,12} relataram aumento na gravidade clínica em crianças com mais de um vírus detectado. Um dos estudos¹¹ relatou que a infecção somente com o VSR era mais grave do que quando um segundo vírus era detectado; quatro estudos^{7,13,14,16} relataram que a codeteccção não estava associada a um aumento na gravidade clínica; e um estudo¹⁵ não comentou sobre a gravidade clínica. Esses estudos da Europa, do Brasil e dos EUA não permitem determinar a razão pela qual essa inconsistência é percebida no resultado. Embora a codeteccção seja relatada mais frequentemente em crianças pequenas em alguns estudos¹⁵, e as doenças respiratórias, principalmente a bronquiolite aguda, sejam frequentemente mais graves em crianças pequenas, a idade por si só não explica os relatos conflitantes na literatura.

Uma vez que o impacto da codeteccção viral sobre a gravidade clínica de doenças respiratórias agudas que necessitam de hospitalização não é claro, detectar a presença de mais um vírus é importante? Certamente, e a compreensão de que o RVH é responsável por um grande número de doenças com respiração asmática em crianças pequenas na comunidade^{1,2,17,18} mudou o pensamento sobre o papel das infecções respiratórias virais no início da asma. Aqueles que apresentam chiado com a infecção pelo RVH nos primeiros anos de vida parecem ter um risco maior de desenvolver asma posteriormente^{17,18}. Esse conhecimento também ressalta o papel de interações sinérgicas entre infecções respiratórias virais e sensibilização alérgica nos primeiros anos de vida no aumento do risco de asma¹⁸. Não sabemos as consequências a longo prazo de detectar mais de um vírus durante doenças respiratórias agudas, tanto nas infecções comunitárias quanto naquelas que requerem hospitalização. Portanto, essas observações epidemiológicas justificam os esforços desenvolvidos para detectar múltiplos vírus em crianças que necessitam de hospitalização? Provavelmente não.

As principais razões para diagnósticos em crianças que necessitam de hospitalização por doenças respiratórias agudas são: estabelecer o diagnóstico correto para que se possa oferecer o tratamento adequado e limitar a infecção nosocomial com medidas apropriadas para o controle da infecção. Em muitos lugares do mundo, crianças internadas com o quadro típico de bronquiolite viral aguda e que tenham VSR detectado em um aspirado de secreção de nasofaringe não serão tratadas com antibióticos. A probabilidade de um antibiótico ser prescrito aumenta se o vírus respiratório for isolado, principalmente se a criança parecer doente. Em regiões onde essa prática é comum, é importante que o diagnóstico viral inclua métodos para detectar o RVH. Em lugares onde a má nutrição e a pobreza são comuns ou onde o risco de uma coinfeccção bacteriana é maior, antibióticos tendem a ser usados mais deliberadamente com base na gravidade clínica, independentemente dos resultados

dos diagnósticos virais. Agentes antivirais específicos são raramente indicados para tratar doenças respiratórias agudas, principalmente bronquiolite viral aguda ou pneumonia adquirida na comunidade; assim, o conhecimento do vírus infectante específico não é tão importante para determinar o tratamento. Quando a imunofluorescência é usada para a detecção inicial de VSR, técnicas moleculares podem trazer pouca vantagem no diagnóstico de outros vírus quando um resultado positivo já tiver sido obtido.

O conhecimento do vírus infectante é importante para instituir procedimentos adequados de controle de infecção para limitar infecção cruzada. Alojamento de uma criança com VSR com outra com VSR e RVH, ou com VSR e metapneumovírus humano, pode não ser uma boa ideia. Num mundo ideal, cada criança hospitalizada com doença respiratória aguda ficaria em um quarto separado. Porém, isso não é a realidade de muitos hospitais infantis.

Em resumo, o conhecimento da coinfeccção viral em crianças pequenas que necessitam de hospitalização por doenças respiratórias agudas é certamente de interesse acadêmico e pode auxiliar na instituição de medidas adequadas para o controle de infecção para prevenir a infecção nosocomial. Contudo, não há uma vantagem clara em detectar coinfeccção viral para poder determinar o tratamento adequado para cada criança.

Referências

1. Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Keadze T, Johnston 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. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:680-6.
2. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:571-7.
3. Malmström K, Pitkäranta A, Carpen O, Pelkonen A, Malmberg LP, Turpeinen M, et al. Human rhinovirus in bronchial epithelium of infants with recurrent respiratory symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:591-6.
4. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Koskenvuo M, Ruuskanen O. Persistence of rhinovirus and enterovirus RNA after acute respiratory illness in children. *J Med Virol*. 2004;72:695-9.
5. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010;5:e8578.
6. Willner D, Furlan M, Haynes M, Schmieder R, Angly FE, Silva J, et al. Metagenomic analysis of respiratory tract DNA viral communities in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis individuals. *PLoS One*. 2009;4:e7370.
7. De Paulis M, Gilio AE, Ferraro AA, Ferronato AE, do Sacramento PR, Botosso VF, et al. Severity of viral coinfection in hospitalized infants with respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:307-313.
8. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:213-7.
9. Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection. *J Med Virol*. 2008;80:1843-9.

10. Calvo C, García-García ML, Blanco C, Vázquez MC, Frías ME, Pérez-Breña P, et al. [Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain.](#) *J Clin Virol.* 2008;42:268-72.
11. Canducci F, Debiaggi M, Sampaolo M, Marinozzi MC, Berrè S, Terulla C, et al. [Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory disease.](#) *J Med Virol.* 2008;80:716-23.
12. Aberle JH, Aberle SW, Pracher E, Hutter HP, Kundi M, Popow-Kraupp T. [Single versus dual respiratory virus infections in hospitalized infants: impact on clinical course of disease and interferon-gamma response.](#) *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:605-10.
13. Suryadevara M, Cummings E, Bonville CA, Bartholoma N, Riddell S, Kiska D, et al. [Viral etiology of acute febrile respiratory illnesses in hospitalized children younger than 24 months.](#) *Clin Pediatr (Phila).* 2011;50:513-7.
14. Nascimento MS, Souza AV, Ferreira AV, Rodrigues JC, Abramovici S, Silva Filho LV. [High rate of viral identification and coinfections in infants with acute bronchiolitis.](#) *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65:1133-7.
15. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. [Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis.](#) *Acta Paediatr.* 2009;98:123-6.
16. Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, Le Roux P, Deschildre A, Forget C, et al. [In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses.](#) *PLoS One.* 2009;4:e4596.
17. Jackson DJ, Johnston SL. [The role of viruses in acute exacerbations of asthma.](#) *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1178-87.
18. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. [Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma.](#) *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1105-10.