

# Severity of viral coinfection in hospitalized infants with respiratory syncytial virus infection

*Gravidade das coinfeções virais em lactentes hospitalizados com infecção por vírus sincicial respiratório*

Milena De Paulis<sup>1</sup>, Alfredo Elias Gilio<sup>2</sup>, Alexandre Archanjo Ferraro<sup>3</sup>,  
Angela Esposito Ferronato<sup>4</sup>, Patrícia Rossi do Sacramento<sup>5</sup>,  
Viviane Fongaro Botosso<sup>6</sup>, Danielle Bruna Leal de Oliveira<sup>7</sup>,  
Juliana Cristina Marinheiro<sup>8</sup>, Charlotte Marianna Hársi<sup>9</sup>,  
Edison Luiz Durigon<sup>10</sup>, Sandra Elisabete Vieira<sup>11</sup>

## Resumo

**Objetivo:** Comparar a gravidade de infecções causadas por um único vírus (VSR) com a gravidade de coinfeções.

**Métodos:** Este estudo avaliou uma coorte histórica de lactentes com infecção aguda por VSR. Secreção de nasofaringe foi coletada de todos os pacientes rotineiramente para pesquisa viral usando técnicas de biologia molecular. Os seguintes desfechos foram analisados: tempo total de internação, duração da oxigenioterapia, admissão em unidade de terapia intensiva e uso de ventilação mecânica. Os resultados foram ajustados para os fatores confundidores (prematuridade, idade e aleitamento materno).

**Resultados:** Foram incluídos no estudo 176 lactentes com idade média de 4,5 meses e diagnósticos de bronquiolite e/ou pneumonia. Cento e vinte e um tinham infecção única por VSR, e 55 tinham coinfeções (24 VSR + adenovírus, 16 VSR + metapneumovírus humano e 15 outras associações menos frequentes). Os quatro desfechos de gravidade avaliados foram semelhantes entre o grupo com infecção única por VSR e os grupos com coinfeções, independente do tipo de vírus associado com o VSR.

**Conclusão:** As coinfeções virais não parecem alterar o prognóstico de lactentes hospitalizados com infecção aguda por VSR.

*J Pediatr (Rio J). 2011;87(4):307-313: Coinfeções, vírus respiratórios, lactentes.*

## Abstract

**Objective:** To compare the severity of single respiratory syncytial virus (RSV) infections with that of coinfections.

**Methods:** A historical cohort was studied, including hospitalized infants with acute RSV infection. Nasopharyngeal aspirate samples were collected from all patients to detect eight respiratory viruses using molecular biology techniques. The following outcomes were analyzed: duration of hospitalization and of oxygen therapy, intensive care unit admission and need of mechanical ventilation. Results were adjusted for confounding factors (prematurity, age and breastfeeding).

**Results:** A hundred and seventy six infants with bronchiolitis and/or pneumonia were included in the study. Their median age was 4.5 months. A hundred and twenty one had single RSV infection and 55 had coinfections (24 RSV + adenovirus, 16 RSV + human metapneumovirus and 15 other less frequent viral associations). The four severity outcomes under study were similar in the group with single RSV infection and in the coinfection groups, independently of what virus was associated with RSV.

**Conclusion:** Virus coinfections do not seem to affect the prognosis of hospitalized infants with acute RSV infection.

*J Pediatr (Rio J). 2011;87(4):307-313: Coinfections, respiratory viruses, infants.*

1. Mestre, Ciências. Assistente, Pronto Socorro de Pediatria, Hospital Universitário, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.
2. Diretor, Divisão de Clínica Pediátrica, Hospital Universitário, USP, São Paulo, SP.
3. Professor, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.
4. Assistente, Enfermaria de Pediatria, Hospital Universitário, USP, São Paulo, SP.
5. Mestre, Biotecnologia, USP, São Paulo, SP. Instituto de Ciências Biomédicas, USP, São Paulo, SP.
6. Doutora, Ciências, Microbiologia, USP, São Paulo, SP. Pesquisadora, Instituto Butantan, São Paulo, SP.
7. Doutora, Ciências, Instituto de Ciências Biomédicas, USP, São Paulo, SP.
8. Doutora, Ciências, Microbiologia, USP, São Paulo, SP.
9. Doutora, Ciências, Microbiologia. Professora, USP, São Paulo, SP.
10. Doutor, Ciências. Professor, Instituto de Ciências Biomédicas, USP, São Paulo, SP.
11. Doutora, Ciências. Professora, Departamento de Pediatria, USP, São Paulo, SP.

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

**Como citar este artigo:** 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(4):307-13.

Artigo submetido em 14.12.10, aceito em 30.03.11.

doi:10.2223/JPED.2100

## Introdução

A maioria das infecções do aparelho respiratório inferior em lactentes é causada por vírus. As infecções por vírus sincicial respiratório (VSR) são a primeira causa de hospitalização de crianças no primeiro ano de vida e causam pelo menos 3,4 milhões de admissões hospitalares em menores de 5 anos em todo o mundo<sup>1</sup>. Outros vírus também são expressivos como agentes etiológicos das infecções respiratórias na infância, como: o metapneumovírus humano (MPVh); adenovírus (ADV); parainfluenza (PIV) 1, 2, e 3; influenza (Flu) A e B; rinovírus; bocavírus; e coronavírus<sup>2-4</sup>. As coinfeções virais ganharam maior visibilidade após a introdução de métodos de biologia molecular, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), que permitiu não só a ampliação do número de vírus que podem ser identificados, mas também a detecção de mais de um vírus na mesma amostra de secreção respiratória. Estudos prévios que usaram essas técnicas mostraram prevalência variável das coinfeções por vírus respiratórios. Em crianças hospitalizadas com bronquiolite grave há relatos de até 70% dos casos, ainda que a maioria dos estudos mostre prevalência entre 15 e 39%<sup>2-5</sup>.

Atualmente, o significado da detecção de múltiplos agentes virais em secreções respiratórias permanece pouco esclarecido. Na prática clínica, a presença de mais de um agente viral gera incertezas quanto ao prognóstico das infecções. Alguns autores relatam evoluções clínicas semelhantes quando comparadas as coinfeções e as infecções por um único vírus, enquanto outros estudos sugerem que em lactentes com bronquiolite a coinfeção confere maior gravidade à doença. Aumentam a controvérsia os resultados de pesquisas que atribuem menor gravidade às coinfeções<sup>5-7</sup>.

Neste estudo, a gravidade das infecções causadas por VSR associado a outros vírus é comparada à gravidade das infecções causadas unicamente por esse agente, em lactentes hospitalizados com doença aguda do aparelho respiratório inferior. Foram utilizadas técnicas de biologia molecular para a identificação de oito vírus respiratórios.

## Pacientes e métodos

Foi conduzida uma coorte histórica que incluiu lactentes com infecção aguda do aparelho respiratório inferior, admitidos na divisão de clínica pediátrica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (USP), entre fevereiro e novembro de 2005. Esse serviço caracteriza-se por ser um hospital que oferece assistência de nível secundário a uma população de aproximadamente 400.000 pessoas, na zona oeste da cidade de São Paulo. Os critérios de inclusão foram: a) idade menor que 2 anos; b) período máximo de 7 dias de manifestações respiratórias à admissão, caracterizadas pela presença de taquipneia e ruídos adventícios ao exame físico; e c) resultado positivo para VSR em aspirado de secreção de nasofaringe (SNF) coletada nos primeiros 5 dias de internação.

Inicialmente, foram selecionados todos os lactentes submetidos à coleta de aspirado de SNF para pesquisa viral. Foram excluídos os pacientes com diagnósticos de outras morbidades associadas e com identificação de bactérias, fungos ou qualquer outro micro-organismo patogênico diferente dos

vírus respiratórios. Foram também excluídos pacientes com outras internações nos últimos 30 dias (Figura 1).

Os dados foram coletados de prontuários médicos, por um dos autores, através de protocolos padronizados. Foram analisadas as características demográficas (idade e sexo), sinais e sintomas à admissão, diagnóstico de alta, antecedente de prematuridade (idade gestacional < 37 semanas), presença de displasia broncopulmonar, doença cardíaca, imunossupressão e neuropatia. A gravidade foi avaliada segundo os seguintes desfechos: tempo total de internação, tempo de oxigenioterapia, admissão em unidade de terapia intensiva e uso de ventilação mecânica. No serviço onde o presente estudo foi realizado, a oxigenioterapia é indicada para a manutenção de níveis de saturação de oxigênio acima de 92%, por oximetria de pulso. Os critérios para admissão na unidade de terapia intensiva são sinais clínicos e laboratoriais de insuficiência respiratória que indiquem a necessidade iminente de ventilação mecânica e manutenção de níveis de saturação de oxigênio abaixo de 92% em pacientes submetidos à fração inspirada de oxigênio maior ou igual a 60%.

Durante o período analisado neste estudo, a coleta de SNF foi realizada rotineiramente para lactentes com problemas respiratórios, para pesquisa viral. Devido aos horários de funcionamento do Laboratório de Virologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP, os pacientes internados entre domingo e sexta-feira (até 17 horas) tiveram o material coletado no primeiro dia de internação, e encaminhado no mesmo dia ao laboratório de virologia. Os pacientes hospitalizados após as 17 horas das sextas-feiras, aos sábados e feriados tiveram o material coletado e encaminhado no primeiro dia útil após a internação. Foram analisados os casos nos quais a coleta se deu necessariamente nos primeiros 5 dias de internação. Os testes laboratoriais foram realizados por meio de PCR/RT-PCR para VSR; MPVh; PIV 1, 2, e 3; Flu A e B; e ADV. Foram utilizados *primers* para oligonucleotídeos para cada um dos vírus (Tabela 1). Os ensaios com RT-PCR foram realizados com a utilização do *kit* High Capacity cDNA Archive (Applied Biosystems, Carlsbad, EUA). As amplificações foram realizadas separadamente (não multiplex). Após RT-PCR, os produtos amplificados (coluna da placa) foram purificados e transferidos para tubos de sequenciamento (Applied Biosystems, Carlsbad, EUA). A análise do fragmento amplificado foi realizada em um analisador genético ABI Prism 310 (Applied Biosystems, Carlsbad, EUA), usando-se o *software* GeneScan versão 3.1.2<sup>8</sup>.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da USP.

## Análise estatística

As variáveis categóricas foram analisadas através do teste do qui-quadrado e as variáveis contínuas, através do teste de Mann-Whitney. A associação entre as variáveis explicativas e os desfechos foi estudada através da análise de regressão logística, inicialmente univariada e a seguir multivariada. Para tanto, as variáveis contínuas de desfecho foram tratadas como binárias, categorizadas segundo a mediana. As variáveis confundidoras idade e tempo de aleitamento foram

tratadas como contínuas. Também foi realizada a análise dessas variáveis categorizadas. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes. Foi utilizado o programa estatístico Stata 10.0<sup>®</sup>.

## Resultados

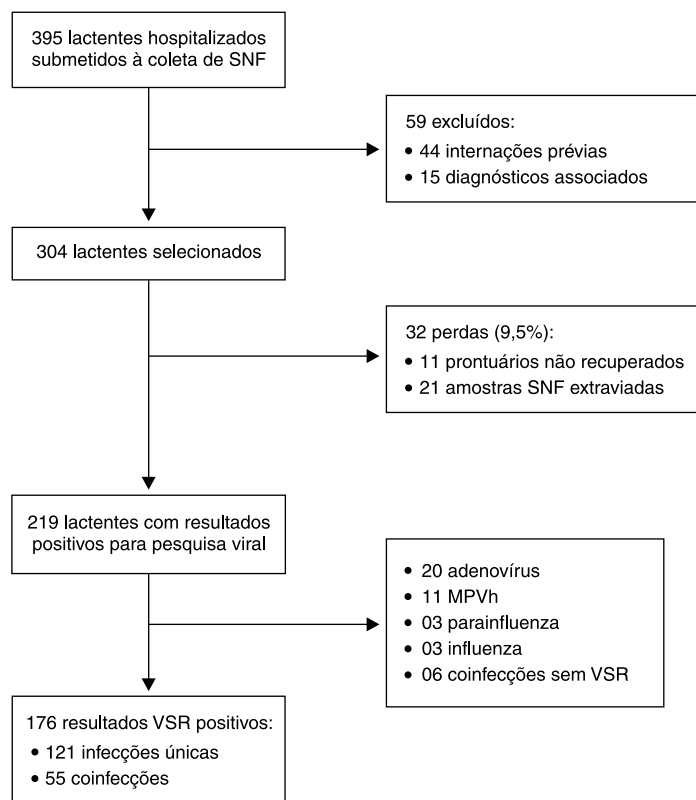
Trezentos e noventa e cinco lactentes foram hospitalizados por infecção respiratória aguda no período do estudo. Desse, 304 foram selecionados e 219 apresentaram infecções virais. O VSR foi o vírus mais frequentemente identificado (80,4%). As 176 infecções por VSR foram analisadas nesse estudo (Figura 1).

Oitenta e cinco por cento das crianças estudadas apresentaram diagnóstico de bronquiolite ou pneumonia. Outros diagnósticos menos frequentes foram asma e bebê chiador (14,8%). Os diagnósticos de morbidades crônicas não foram frequentes (no grupo infecção única por VSR: duas cardiopatias, duas doenças neuromusculares e uma doença pulmonar crônica; no grupo VSR em coinfeção: uma cardiopatia e duas doenças neuromusculares). As características dos 176 lactentes estão resumidas na Tabela 2.

As infecções por VSR ocorreram como infecções únicas em 121 lactentes (68,8%) ou como coinfeções em 55 lac-

tentes (31,2%). Os vírus mais frequentemente associados ao VSR foram o ADV (43,6%) e o MPVh (29,1%). Outras coinfeções envolvendo VSR e outros vírus respiratórios foram menos frequentes e o número de casos não permitiu sua análise estatística (Flu A = 4; PIV 3 = 3; PIV 2 = 1; PIV 3 + MPVh = 1; Flu A + ADV = 1; e ADV + MPVh = 5).

A análise da gravidade das infecções foi realizada por meio da comparação dos desfechos de gravidade entre os grupos: infecção única por VSR (VSR); coinfeção por VSR e qualquer outro vírus (VSRCo); VSR em coinfeção com adenovírus (RSV + ADV); e VSR em coinfeção com metapneumovírus humano (VSR + MPVh). Entre as variáveis confundidoras, prematuridade, idade de aquisição da infecção e aleitamento materno foram determinantes de gravidade (Tabela 3). A prematuridade aumentou o risco absoluto para a aquisição de coinfeção por qualquer vírus, sendo para pacientes sem e com prematuridade, respectivamente, de 28 e 48% (aumento do risco absoluto = 20%,  $p = 0,04$ ), e de aquisição de coinfeção VSR + MPVh, respectivamente, de 9,4 e 26,3% (aumento do risco absoluto = 16,9%,  $p = 0,04$ ). O aumento do risco absoluto para aquisição da coinfeção VSR + ADV não se mostrou estatisticamente significativo (risco absoluto = 16 e 26%; aumento do risco absoluto = 10%,  $p = 0,26$ ).



MPVh = metapneumovírus humano; SNF = secreção de nasofaringe;  
VSR = vírus sincicial respiratório.

**Figura 1** - Fluxograma de inclusão/exclusão de pacientes no estudo

**Tabela 1** - Pannel do ensaio de reação em cadeia da polimerase para cada vírus

Vírus/Primer	Gene	Sequências (5' > 3')	Tamanho do fragmento amplificado (pb)
VSR			
VSRAB-F1	F	AACAGTTTAACATTACCAAGTGA	380
VSRAB-R1	TCATTGACTTGAGATATTGATGC		
PI 1			
HPIV1-F1	HN	CCGGTAATTTCTCATACCTATG	317
HPIV1-R1	CCTTGGAGCGGAGTTGTTAAG		
PI 2			
HPIV2-F1	HN	CCATTTACCYAAGTGATGGAAT	203
HPIV2-R1	GCCCTGTTGTATTTGGAAGAGA		
PI 3			
HPIV3-F1	HN	ACTCCCAAAGTTGATGAAAAGAT	102
HPIV3-R1	TAAATCTTGTGTGAGATTGA		
Influenza A			
FLUA-F1	NS1	CTAAGGGCTTTCACCGAAGA	192
FLUA-R1	CCCATTCTCATTACTGCTTC		
Influenza B			
FLUB-F1	NS1	ATGCCATCGGATCCTCAAC	241
FLUB-R1	TGTCAGCTATTATGGAGCTG		
Adenovírus			
ADENO-F1	Hexon	CCC(AC)TT(CT)AACCACCACCG	167
ADENO-R1	ACATCCTT(GCT)C(GT)GAAGTTCCA		
MPVh			
MPV-F1	F	GAGCAAATTGAAAATCCCAGACA	347
MPV-R1	GAAAACCTGCCGCACAACATTTAG		

MPVh = metapneumovírus humano; pb = pares de bases; PI = vírus parainfluenza; VSR = vírus sincicial respiratório.

**Tabela 2** - Características demográficas e antecedentes dos 176 lactentes estudados conforme a presença ou não de coinfeção

Características	VSR total n = 176	VSR agente único n = 121	VSR + coinfeção n = 55	p
Sexo masculino (%)	100 (56,8)	69 (57,0)	31 (56,3)	0,935*
Idade (meses) <sup>†</sup>	4,5 (1,5-8,7)	4,2 (1,45-8,55)	4,6 (1,5-9,5)	0,560 <sup>‡</sup>
Peso de nascimento (g) <sup>†¶</sup>	3.034 (2.740-3.360)	3.090 (2.778-3.367)	2.980 (2.580-3.300)	0,138 <sup>‡</sup>
Prematuridade** (%)	27 (16,8)	14 (11,6)	13 (23,6)	0,119*
Idade do desmame <sup>†  </sup>	2 (0-4)	2 (0,25-4)	1,5 (0-4)	0,369 <sup>‡</sup>
Tempo de internação (dias) <sup>†</sup>	8 (6-10)	8 (6-10)	8 (6-12)	0,225 <sup>‡</sup>
Tempo de oxigenioterapia (dias) <sup>†</sup>	6 (4-8)	6 (4-8)	6 (4-10)	0,269 <sup>‡</sup>
Internação unidade terapia intensiva (%)	57 (32,4)	36 (29,8)	21 (38,2%)	0,268*
Ventilação mecânica (%)	27 (15,3)	17 (14,1)	10 (18,2)	0,481*
Bronquiolite <sup>§</sup> (%)	103 (58,5)	72 (59,5)	31 (56,4)	0,664*
Pneumonia <sup>§</sup> (%)	47 (26,7)	30 (24,8)	17 (30,9)	0,664*

VSR = vírus sincicial respiratório.

\* Qui-quadrado.

<sup>†</sup> Mediana (p25 - p75).

<sup>‡</sup> Teste de Mann-Whitney.

<sup>§</sup> Diagnóstico à admissão.

<sup>||</sup> Informação disponível em 155 casos.

<sup>¶</sup> Informação disponível em 143 casos.

\*\* Informação disponível em 161 casos.

Os desfechos de gravidade da infecção foram semelhantes nos grupos VSR, VSRCo, VSR + ADV e VSR + MPVh, segundo a análise univariada. Após o ajuste para os fatores confundidores (prematuidade, idade e aleitamento materno), todos os desfechos de gravidade mantiveram-se semelhantes entre os grupos VSR, VSRCo, VSR + ADV e VSR + MPVh (Tabela 3).

### Discussão

Esta coorte de lactentes hospitalizados com infecção por VSR apresentou alta taxa de coinfeções por outros vírus respiratórios (31%). As coinfeções não foram associadas à gravidade da doença, independentemente do vírus em coinfeção com o VSR e da presença de fatores de confusão, como prematuridade, idade e tempo de aleitamento materno.

Segundo as evidências disponíveis atualmente na literatura, o significado clínico da identificação simultânea de mais de um vírus em secreção respiratória é controverso. Cilla et al. também não observaram diferenças no prognóstico de crianças infectadas por um ou mais vírus, segundo o tempo de hospitalização e necessidade de cuidados em terapia intensiva e de oxigenioterapia. Outros relatos diferem dos nossos resultados e apresentam aspectos controversos entre si. Enquanto alguns sugerem maior gravidade nas coinfeções virais, outros mostram maior gravidade nas infecções por agente único. Semple et al. relatam que a coinfeção VSR + MPVh conferiu um aumento de 10 vezes no risco relativo para admissão em unidade de terapia intensiva para ventilação mecânica (risco relativo = 10,99, IC95% 5,0-24,12,

$p < 0,001$ ). Por se tratarem de estudos retrospectivos, é possível que características não avaliadas das populações estudadas ou mesmo de diferentes subtipos virais e da interação com fatores ambientais possam explicar as diferenças encontradas<sup>5,9</sup>.

Evidências interessantes, porém mais fracas, são provenientes de estudos de séries de casos. Greensill et al. avaliaram crianças portadoras de bronquiolite por VSR submetidas à ventilação mecânica, nas quais a ocorrência de coinfeções com MPVh foi de 70%, sugerindo maior gravidade nesses casos. Contrariamente a essas evidências, Canducci relatou menor gravidade nos casos de coinfeções VSR + MPVh quando comparados a infecções por um único vírus em crianças hospitalizadas<sup>3,10</sup>.

Os resultados conflitantes podem ser decorrentes de vários fatores, como diferentes mecanismos patogênicos desencadeados por diferentes vírus que podem ter efeitos mutuamente potencializados ou amenizados. Além disso, o real papel patogênico de cada agente pode ser discutível. A detecção simultânea de mais de um vírus conhecido patogênico, como os pesquisados nesse estudo, é em geral considerada coinfeção. Entretanto, a presença do genoma viral identificado por técnicas de biologia molecular pode significar persistência viral, sem efeito patogênico significativo no momento da detecção<sup>2,9,10</sup>. Estudo recente avaliou a presença de DNA de ADV em secreção respiratória de crianças com repetidas infecções e mostrou tanto a ocorrência de infecções repetidas causadas por diferentes genótipos de ADV quanto

**Tabela 3** - Análises univariada e multivariada dos possíveis determinantes da gravidade da infecção

Análise	Tempo de internação*			Tempo de O <sup>2</sup> *			Internação em UTI			Ventilação mecânica		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Univariada												
Sexo masculino	0,78	0,42-1,42	0,41	0,90	0,49-1,65	0,74	0,94	0,49-1,77	0,84	1,51	0,66-3,44	0,33
Prematuridade	0,45	0,23-0,88	0,02	0,43	0,22-0,83	0,01	0,44	0,22-0,88	0,02	0,32	0,14-0,75	0,01
Idade <sup>†</sup>	0,94	0,89-0,99	0,04	0,91	0,86-0,98	0,01	0,98	0,92-1,04	0,49	0,89	0,81-0,99	0,04
Tempo de aleitamento <sup>†</sup>	0,80	0,65-0,98	0,04	0,78	0,63-0,96	0,02	0,79	0,64-0,98	0,04	0,86	0,65-1,14	0,31
VSR + CO	1,32	0,70-2,51	0,39	1,46	0,77-2,78	0,25	1,46	0,75-2,85	0,27	1,36	0,58-3,20	0,48
VSR + ADV	1,62	0,67-3,91	0,28	1,93	0,80-4,66	0,15	1,42	0,57-3,53	0,46	0,87	0,23-3,25	0,84
VSR + MPVh	0,82	0,28-2,41	0,72	1,27	0,44-3,64	0,66	1,07	0,35-3,31	0,90	0,87	0,18-4,19	0,87
Multivariada <sup>‡</sup>												
Modelo 1												
VSR	1,00			1,00			1,00			1,00		
VSR + CO	0,58	0,21-1,55	0,27	0,88	0,33-2,33	0,80	0,97	0,36-2,60	0,96	1,05	0,29-3,85	0,94
Modelo 2												
VSR	1,00			1,00			1,00			1,00		
VSR + ADV	0,97	0,23-4,00	0,96	1,21	0,29-5,13	0,79	1,50	0,35-6,42	0,59	1,29	0,21-7,86	0,78
Modelo 3												
VSR	1,00			1,00			1,00			1,00		
VSR + MPVh	0,21	0,04-1,17	0,07	0,48	0,10-2,21	0,34	0,30	0,05-1,80	0,19	0,88	0,58-1,32	0,54

IC95% = intervalo de confiança 95%; OR = *odds ratio*; O<sup>2</sup> = oxigenioterapia; UTI = unidade de terapia intensiva; VSR = vírus sincicial respiratório (n = 121); VSR + ADV = VSR em coinfeção com adenovírus (n = 24); VSR + CO = VSR em coinfeção com qualquer outro vírus (n = 55); VSR + MPVh = VSR em coinfeção com metapneumovírus humano (n = 16).

\* Dicotomizadas segundo a mediana.

† Tratados como variáveis contínuas.

‡ Desfechos ajustados para prematuridade, idade e tempo de aleitamento materno.

a persistência do DNA viral por tempo prolongado, salientando a importância da correlação entre achado laboratorial e manifestação clínica<sup>11</sup>. Esse aspecto é importante, uma vez que a associação VSR + ADV foi, nesse estudo, a mais frequente, como também mostrado por outros autores que encontraram até 43% de coinfeções envolvendo esse agente<sup>2</sup>. As infecções únicas por ADV têm se mostrado frequentes no serviço onde esse estudo foi realizado. Os autores relataram anteriormente ser o ADV o segundo agente mais frequente de infecções únicas em lactentes hospitalizados com doença aguda do aparelho respiratório, com prevalências entre 5,6 e 9,6%. A ocorrência de genótipos menos agressivos poderia explicar quadros brandos de infecção por ADV, mas não foi possível a realização de genotipagem dos vírus envolvidos<sup>12,13</sup>. A intersecção entre os períodos sazonais de infecções por VSR e MPVh, mostrada anteriormente em estudo de vigilância durante 4 anos no mesmo serviço, também explica a alta taxa de coinfeções VSR + MPVh, uma vez que as coinfeções virais envolvem, frequentemente, os agentes que predominam em infecções únicas durante o período avaliado<sup>14</sup>. Interessante é que a presença de prematuridade aumentou o risco para a aquisição de coinfeção com MPVh (aumento do risco absoluto = 16,9%,  $p = 0,04$ ), mas ainda assim a gravidade foi semelhante à infecção única por VSR.

A alta prevalência destas coinfeções virais, envolvendo ADV e MPVh, pode ser explicada também pelas características da população estudada, que foi composta por lactentes predominantemente no seu primeiro ano de vida, com diagnósticos de bronquiolite e pneumonia e hospitalizados, especialmente, durante os meses de estação dos vírus respiratórios<sup>9</sup>. A utilização de métodos de biologia molecular também conferiu alta sensibilidade diagnóstica, com resultados positivos em 72% das amostras. Esse achado é consistente com a literatura científica, que relata taxas de identificação viral entre 45 e 70%, nessas condições, e de coinfeções virais entre 15 e 39%<sup>2-4,15-17</sup>.

No presente estudo foram incluídas apenas crianças hospitalizadas, o que impossibilita a extrapolação dos resultados para crianças com quadros leves. Não foram realizados testes para identificação de bocavírus e rinovírus. A inclusão desses vírus nessa pesquisa poderia acarretar em uma maior prevalência de coinfeções<sup>9,18</sup>. No entanto, esses dois agentes virais são, em geral, causas menos frequentes de bronquiolite e pneumonia em lactentes, comparados aos vírus selecionados para o presente estudo. O papel do rinovírus é mais marcante, como um importante desencadeante de crises de chiados em crianças atópicas, mas também é habitualmente identificado em cerca de 30% de indivíduos assintomáticos e, assim como o bocavírus, frequentemente apresenta um papel patogênico duvidoso<sup>9,18</sup>. Possivelmente, a inclusão desses agentes não alteraria os resultados da análise do prognóstico das coinfeções na população estudada.

O caráter retrospectivo do estudo impõe algumas limitações. Os parâmetros utilizados foram escolhidos por serem rigorosamente pesquisados e anotados em prontuário no serviço, portanto adequados para avaliar a gravidade clínica através da revisão de prontuários e não sujeitos a viés de interpretação retrospectiva como seriam os escores clínicos. Outros fatores, como tabagismo passivo, frequência em cre-

che e convívio com crianças em idade escolar não puderam ser analisados, por não serem pesquisados e anotados em prontuário com o mesmo rigor que as variáveis incluídas nessa avaliação. A concordância dos vários desfechos de gravidade em mostrar a semelhança na evolução clínica de pacientes com infecção por VSR como agente único ou em coinfeção com outros vírus reforça os resultados encontrados.

## Conclusão

As coinfeções por vírus respiratórios foram frequentes em lactentes hospitalizados com infecção por VSR. Os resultados desse estudo sugerem que a associação de outros vírus ao VSR não foi clinicamente relevante e não alterou o prognóstico da infecção na sua fase aguda.

## Referências

- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1545-55.
- Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2009;98:123-6.
- 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.
- 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.
- Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2005;191:382-6.
- Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, Saleh N, et al. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:320-4.
- Cuevas LE, Nasser AM, Dove W, Gurgel RQ, Greensill J, Hart CA. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1626-8.
- Thomazelli LM, Vieira S, Leal AL, Sousa TS, Oliveira DB, Golono MA, et al. Surveillance of eight respiratory viruses in clinical samples of pediatric patients in southeast Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:422-8.
- Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Prez-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.
- Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:372-5.
- Kalu SU, Loeffelholz M, Beck E, Patel JA, Revai K, Fan J, et al. Persistence of adenovirus nucleic acids in nasopharyngeal secretions: a diagnostic conundrum. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:746-50.
- Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DA, Durigon EL, Török TJ, Anderson LJ, et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2001;43:125-31.

13. Moura PO, Roberto AF, Hein N, Baldacci E, Vieira SE, Ejzenberg B, et al. [Molecular epidemiology of human adenovirus isolated from children hospitalized with acute respiratory infection in São Paulo, Brazil.](#) J Med Virol. 2007;79:174-81.
14. Oliveira DB, Durigon EL, Carvalho AC, Leal AL, Souza TS, Thomazelli LM, et al. [Epidemiology and genetic variability of human metapneumovirus during a 4-year-long study in Southeastern Brazil.](#) J Med Virol. 2009;81:915-21.
15. Jennings LC, Anderson TP, Werno AM, Beynon KA, Murdoch DR. [Viral etiology of acute respiratory tract infections in children presenting to hospital: role of polymerase chain reaction and demonstration of multiple infections.](#) Pediatr Infect Dis J. 2004;23:1003-7.
16. Straliootto SM, Siqueira MM, Machado V, Maia TM. [Respiratory viruses in the pediatric intensive care unit: prevalence and clinical aspects.](#) Mem Inst Oswaldo Cruz. 2004;99:883-7.
17. van der Zalm MM, van Ewijk BE, Wilbrink B, Uiterwaal CS, Wolfs TF, van der Ent CK. [Respiratory pathogens in children with and without respiratory symptoms.](#) J Pediatr. 2009;154:396-400.
18. 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.

Correspondência:  
Sandra Elisabete Vieira  
Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 647  
CEP 05403-000 – São Paulo, SP  
Tel.: (11) 3069.8803  
Fax: (11) 3069.8803  
E-mail: sandra@hu.usp.br