

Os múltiplos agentes associados à bronquiolite aguda e à gravidade da doença

Multiple agents associated with acute bronchiolitis and disease severity

Sandra Eugenia Coutinho¹, Jacqueline Ramos da Silva¹, Thays Gandolfi², Leonardo Araújo Pinto²

RESUMO

Objetivo: Apresentar uma revisão da literatura sobre a relação entre coinfeção e a gravidade da bronquiolite viral aguda (BVA). **Métodos:** Os artigos incluídos na presente pesquisa foram publicados nas bases de dados MEDLINE/PubMed (NIH), e a busca utilizou os seguintes termos em inglês: "bronchiolitis" and "coinfection". Todas as buscas foram realizadas entre janeiro e dezembro 2012. Além disto, foram utilizados os seguintes filtros: estudos clínicos em humanos, ou metanálises, ou revisões prévias, publicados em inglês e português. **Resultados:** Foram incluídos 21 artigos sobre a relação entre coinfeção e BVA. Muitos trabalhos relataram uma associação positiva entre a coinfeção viral e a gravidade, no entanto alguns estudos não observaram essa relação. A associação entre vírus sincicial respiratório (VSR) e rinovírus humano (RV) tem se mostrado bastante prevalente na literatura com taxas de 14% a 69% das coinfeções. Porém, a relação dessa associação com a gravidade da BVA mostra dados bastante conflitantes. **Conclusões:** Nesse estudo foi possível perceber que há muitos agentes causadores da BVA. A coinfeção por diferentes agentes foi identificada também em muitos estudos. Estudos mostram que a associação VSR e RV frequentemente está associada a casos mais graves, todavia, a evidência atual é insuficiente para determinar se existe uma associação entre a coinfeção viral e a gravidade da doença.

Descritores: Bronquiolite, vírus, coinfeção, lactente, sibilância, gravidade.

ABSTRACT

Objective: To review the literature on the relationship between coinfection and severity of acute viral bronchiolitis (AVB). **Methods:** Articles included in this research were published in the MEDLINE/PubMed (NIH) database. The following search terms were used in English: "bronchiolitis" and "coinfection." All searches were conducted between January and December 2012. The following filters were also applied: clinical studies involving humans, or metanalyses, or previous reviews, published in English and Portuguese. **Results:** A total of 21 articles on the relationship between coinfection and AVB were included. Many studies reported a positive association between viral coinfection and disease severity; some studies, however, did not confirm this relationship. The association between respiratory syncytial virus (RSV) and human rhinovirus (RV) has been shown to be very prevalent in the literature, with coinfection rates ranging from 14 to 69%. However, the relationship between this association and AVB severity shows conflicting data. **Conclusions:** This review revealed that there are many different agents associated with AVB. Coinfection by different agents has been identified in many studies. Studies have shown that the association between RSV and RV is often associated with more severe cases. However, the evidence currently available is insufficient to determine whether an association exists between viral coinfection and disease severity.

Keywords: Bronchiolitis, virus, coinfection, infant, wheezing, severity.

1. Enfermeira, mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Acadêmica, Faculdade de Medicina, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brasil.
3. Professor da Faculdade de Medicina da Faculdade de Medicina, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brasil.

Como citar este artigo: Coutinho SE, Silva JR, Gandolfi T, Pinto LA. Os múltiplos agentes associados à bronquiolite aguda e à gravidade da doença. Bol Cient Pediatr. 2015;04(1):5-9.

Artigo submetido em 10/04/2015, aceito em 10/06/2015.

Introdução

Os agentes etiológicos mais importantes na bronquiolite aguda são os vírus respiratórios. Entre eles destacam-se o vírus sincicial respiratório (VSR), o adenovírus (ADV); o vírus influenza tipo A e B; e o vírus parainfluenza (PIV) tipos 1, 2 e 3. Além destes quatro vírus reconhecidos há muitos anos, alguns outros vírus têm tido seu reconhecimento aumentado recentemente, como rinovírus humano (RV) e metapneumovírus (MPVH)¹.

As infecções por múltiplos agentes ocorrem com maior frequência e com maior gravidade em crianças com doenças crônicas². Todavia, existem muitos outros fatores associados à gravidade da bronquiolite. O risco de infecção por VSR e RV associados foi maior nas crianças com displasia broncopulmonar e também nas crianças que não foram amamentadas³. Outro estudo importante demonstrou que a prematuridade está associada a um risco aumentado de coinfeção⁴. Dessa forma, fica mais difícil estabelecer esta associação devido aos possíveis fatores de confusão existentes em muitos estudos. Considerando estes fatores é importante avaliar os estudos conjuntamente e analisar resultados e fatores que podem influenciar os achados descritos.

Um estudo prévio com lactentes abaixo de 24 meses de idade demonstrou que pelo menos um vírus foi detectado em 65% dos casos, e o VSR foi observado em 76% de todos os casos positivos. Dois ou mais agentes foram identificados em 17% de todas as amostras positivas⁵. Estudos recentes apresentam dados inconsistentes em relação à associação entre coinfeção e gravidade da bronquiolite viral aguda (BVA). Essa revisão tem como objetivo avaliar os dados da literatura sobre a relação entre a coinfeção e gravidade da doença.

Metodologia

O presente estudo caracterizou-se por uma busca sistemática envolvendo estudos que descreveram os agentes de infecção de bronquiolite aguda em crianças avaliando a associação entre a coinfeção e a gravidade da doença. Os artigos incluídos na presente pesquisa foram publicados na base de dados MEDLINE/PubMed (NIH), e a busca utilizou os seguintes termos em inglês: “bronchiolitis” and “coinfection”. Todas as buscas foram realizadas em janeiro e dezembro 2012. Além disto, foram utilizados os seguintes filtros: estudos clínicos em humanos, ou metanálises, ou revisões, publicados em inglês ou português.

Os critérios de inclusão foram: estudos realizados com crianças “do nascimento até 5 anos”, que identificaram os

agentes virais na BVA; artigos que relacionavam coinfeção com a gravidade da doença em lactentes. Já os critérios de exclusão utilizados foram: estudos que avaliavam especificamente o tratamento ou outros fatores de risco da bronquiolite aguda.

Os artigos foram avaliados de maneira independente pelos autores. Primeiramente foram selecionados 150 artigos, os quais os autores avaliaram através do resumo, extraindo estudos que não preencheram os critérios de inclusão ou que apresentavam critérios de exclusão.

Resultados e discussão

Foram incluídos 21 artigos sobre coinfeção na BVA. Muitos trabalhos relataram uma associação positiva entre a coinfeção viral e a gravidade, no entanto alguns estudos não observaram essa relação (Tabela 1). A associação entre vírus sincicial respiratório (VSR) e rinovírus humano (RV) tem se mostrado bastante prevalente. Os resultados dos principais estudos estão apresentados na Tabela 1. Em um grande estudo com mais de 1.000 lactentes, a associação VSR/RV foi frequente e a idade média destes pacientes de 4 meses. A mediana do tempo de internação foi de 2 dias. Além disso, 1.075 crianças (58%) tinham apenas VSR, 167 (9%) tiveram apenas RV, 287 (15%) tinham VSR mais RV⁶. A análise investigando a associação com gravidade evidencia uma relação entre coinfeção e o risco de hospitalização³. Entretanto, as múltiplas infecções parecem ocorrer com maior frequência em crianças com doenças crônicas, o que poderia ser considerado como um possível fator de confusão².

Em um estudo brasileiro, crianças infectadas por dois patógenos representaram 31% dos casos, e as coinfeções por três patógenos, 8%. Nesse estudo, houve frequentes combinações entre o VSR/bocavírus (16%) e VSR/ADV (11%)⁷. Em comparação com crianças com VSR, aqueles com apenas RV mais qualquer patógeno não-VSR eram menos propensos a ter tempo de internação prolongado, enquanto que as crianças com VSR mais infecções por RV foram mais propensas a ter uma internação de 3 ou mais dias, sendo esta diferença estatisticamente significativa⁶. Neste caso, especificamente a coinfeção VSR/RV determinava a gravidade da doença.

Em relação ao MPVH associado a outros vírus na bronquiolite, um estudo demonstrou que 33% dos pacientes tinham uma infecção mista e houve uma associação entre MPVH e RV representando 7%⁸. Em relação à gravidade, crianças menores de 3 meses de idade foram mais propen-

sas a ter hipóxia grave independente do vírus que foram infectados. Tratando a gravidade associada aos agentes de infecção, um estudo mostra que não houve um impacto significativo no tempo de internação da criança, bem como a oxigenioterapia e o uso de broncodilatador⁹.

Em relação à infecção por diferentes agentes, em um estudo de coorte prospectivo, os autores procederam a uma análise de sensibilidade limitada ao grupo de rinovírus sem coinfeção e avaliou os fatores da gravidade

da bronquiolite somente a este grupo. O estudo permitiu a percepção de que as características clínicas do lactente com rinovírus e coinfeção por VSR foram semelhantes aos lactentes infectados somente pelo VSR³.

Em outro trabalho com 316 crianças, foram detectados agentes em 164 (52%). Um agente único foi identificado em 50 (16%); e dois ou mais agentes foram identificados em 114 (36%). Ressaltamos que nesse mesmo estudo as crianças que apresentaram sinais de infecção bacteriana

Tabela 1 - Associação entre coinfeção e gravidade de acordo com importantes estudos selecionados

População	Coinfeção	Coinfeção RSV/RV	Efeito na gravidade	Referência
Lactentes < 1 ano com BVA	24,4% (44/180)	29,5% (13/44)	Risco maior de UTI nos coinfectados ¹	Richard et al.
Diagnóstico clínico de BVA < 18 meses	13,5%(16/118)	69%(10/16)	A infecção por RV aumentou a gravidade ³	Papadopoulos et al.
Lactentes hospitalizados com BVA	21,4% (18/84)	33% (6/18)	Não houve efeito na severidade da doença ⁴	Andréoletti et al.
Crianças entre 1 mês e 5 anos com IRA	33,1% positivo para RV (50/151)	12% (6/50)	A severidade da doença no geral foi similar ⁵	Cheuk et al.
Crianças < 2 anos com BVA	41% (58/142)	41% (24/58)	A codeteção não foi associada a aumento de gravidade ⁶	Brand et al.
Crianças hospitalizadas com IRA	20% (153/772)	36% (55/153)	Maior severidade associadas ao VSR, mas não à coinfeção ⁷	Aberle et al.
Crianças < 2 anos com IRA	25,8% (52/201)	42,3% (22/52)	Não houve diferença entre os grupos ⁸	Suryadevara et al.
Crianças < 2 anos com IRA	11,4% (86/749)	8,1% (7/86)	Tempo de hospitalização maior nos coinfectados ⁹	Calvo et al.
Crianças < 1 ano hospitalizadas por BVA	23,4% (49/209)	61,2% (30/49)	O VSR mostrou mais grave e o RV mais leve ¹⁰	Marguet et al.
Lactentes < 2 anos com BVA	44% (34/77)	80,7%	Não houve associação entre coinfeção com admissão hospitalar ¹¹	Nascimento et al.

foram excluídas¹. Considerando a elevada frequência da associação VSR/RV, apresentamos a discussão específica desta associação separadamente.

Associação entre rinovírus humano e vírus sincicial respiratório

O VSR é a causa mais frequentemente associada a BVA. Porém, o rinovírus humano (RV) é uma causa bem estabelecida de infecções de via aérea superior em todas as idades. Este último está associado ao resfriado comum, além de ter um papel na exacerbação da asma e na bronquite crônica e aguda¹⁰. Com a possibilidade de melhor identificação viral devido à disponibilidade do teste RT-PCR, o RV vem sendo, cada vez mais, comprovado como um importante agente de infecções de via aérea inferior em crianças^{10,11} e tem sido demonstrado nas vias aéreas de lactentes com sibilância em uma prevalência entre 9-30%.

A associação entre VSR e RV tem se mostrado bastante prevalente na literatura^{12,13}. Entretanto, a relação dessa associação com a gravidade da bronquiolite viral aguda (BVA) também mostra dados bastante conflitantes. Há estudos que demonstram maior gravidade devido à associação viral¹⁴, estudos que não notaram nenhum efeito adicional¹³, e os que indicam, controversamente, menor gravidade nesse grupo¹⁵. Assim, o RV tem sido associado tanto a um maior risco de doença severa¹⁶ e também como causador de quadros mais leves em relação a outro vírus¹⁷.

Marguet *et al.* demonstraram que lactentes entre 1 mês a 1 ano de idade com bronquiolite apresentavam menor chance de ter doença severa e hospitalização maior que cinco dias na doença por RV comparada ao VSR e a VSR/RV¹⁷. O VSR foi associado a maior tempo quando comparado com VSR/RV. Essa combinação viral teve uma tendência a ser clinicamente mais moderada.

A associação do RV com outros vírus também tem se mostrado bastante prevalente, chegando a 47% em um estudo onde esse foi o agente mais prevalente em infecções de via aérea inferior. Entretanto, os coinfectados tiveram apresentação clínica semelhante aos infectados por apenas RV. Richard *et al.* mostraram um risco quase três vezes maior para admissão em unidades de tratamento intensivo pediátrica (UTIP) dos coinfectados em relação aos não infectados. Porém, a população do estudo inclui muitos prematuros e crianças com doenças crônicas de base.

Outro trabalho sugeriu que a presença de rinovírus ou enterovírus preexistente em infecções respiratórias assin-

tomáticas pode aumentar o risco para bronquiolite por VSR em lactentes, mas mais estudos clínicos que incluam pacientes assintomáticos e sintomáticos precisariam ser realizados¹³.

O estudo de Cheuk e colaboradores encontrou maior tempo de duração da febre em crianças (entre 1 mês e 18 anos) infectadas por RV e outro vírus, além de mais casos de convulsão febril, mas a severidade geral do quadro e o tempo de hospitalização não apresentaram diferença significativa no grupo com coinfeção. O RV foi o vírus mais detectado (35%), seguido do VSR (29%). Aqueles com doença cardiopulmonar crônica foram mais suscetíveis a desenvolver bronquiolite associada ao RV¹⁸.

Controversamente, um recente estudo com significativa presença de coinfeção RSV/RV demonstrou infecções por dois ou mais vírus relacionadas, com maior prevalência, a quadros leves (sem hipóxia ou dificuldade de alimentação) e moderados do que a doença severa¹⁵. Crianças com monoinfeção por VSR eram mais novas e sofreram de quadro mais severo do que crianças com infecção múltipla associada ao VSR. Nas crianças com menos de 3 meses a gravidade da doença não estava associada ao número de agentes detectados, enquanto que, nas maiores de 3 meses houve menos infecções múltiplas no grupo mais severo do que no leve¹⁹.

Por outro lado, Aberle *et al.* demonstraram que crianças com VSR/RV apresentaram hipóxia e maior tempo hospitalizadas (60% e média de 7,4 dias, respectivamente) quando comparados ao grupo do RV (36% e média de 5,9 dias). Mas nenhuma diferença foi observada quando o grupo da infecção VSR/RV foi comparado à infecção por VSR. A presença de VSR independente da coinfeção demonstrou maior prevalência de severidade e menor resposta com interferon- γ de células mononucleares periféricas²⁰.

A coinfeção pode representar infecções simultâneas, sequenciais ou portadores assintomáticos de agentes infecciosos. Se um vírus facilita, tem efeito sinérgico ou antagoniza a ação de outros ainda não existe evidências na literatura. Com o aumento da sensibilidade de detecção por RT-PCR, mais diagnósticos etiológicos puderam ser feitos, e a importância do RV na bronquiolite vem sendo mais bem comprovada. Entretanto entre 12-41% das crianças são portadoras assintomáticas do RV²¹, sugerindo que um PCR positivo pode não indicar relação causal. Além disso, mesmo após 5-6 semanas do início dos sintomas da infecção respiratória, o RV pode ser detectado no muco nasal devido à sensibilidade alta do PCR²⁰. Isso dificulta atribuir os achados clínicos à

coinfecção, pois podem refletir as consequências clínicas do outro agente. Para isso, mais estudos são necessários onde possam ser avaliadas as apresentações clínicas de infecções respiratórias e, especialmente, entre a comum associação de RV e VSR.

Conclusões

Nesse estudo percebemos que há muitos agentes causadores da BVA, e foi possível associar os diferentes fatores de risco nos diversos estudos que foram incluídos nessa revisão. A coinfeção por diferentes agentes foi percebida também em muitos estudos, bem como a relação de apresentação clínica e associações com os agentes estudados. A maior parte dos estudos foi realizada em hospitais, alguns com crianças já hospitalizadas e outros em sala de pronto atendimento. Acreditamos que serão relevantes mais estudos com crianças em atendimento pré-hospitalar, a fim de contribuir para prevenção da BVA. Alguns estudos mostram que a associação VSR e RV está frequentemente associada a casos mais graves, todavia, a evidência atual é insuficiente para determinar se existe uma associação entre a coinfeção viral e a gravidade da doença.

Referências

- Peng D, Zhao D, Liu J, Wang X, Yang K, Xicheng H, et al. Multipathogen infections in hospitalized children with acute respiratory infections. *Virology*. 2009;6:155.
- Paranhos-Baccala G, Komurian-Pradel F, Richard N, Vernet G, Lina B, Floret D. Mixed respiratory virus infections. *J Clin Virol*. 2008;43(4):407-10.
- Miller EK, Williams JV, Gebretsadik T, Carroll KN, Dupont WD, Mohamed YA, et al. Host and viral factors associated with severity of human rhinovirus-associated infant respiratory tract illness. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):883-91.
- 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.
- Calvo C, Garcia-Garcia ML, Blanco C, Vazquez MC, Frias ME, Perez-Brena P, et al. Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain. *J Clin Virol*. 2008;42(3):268-72.
- Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(8):700-6.
- Bezerra PG, Duarte Mdo C, Britto MC, Correia JB. Severity of viral coinfection in hospitalized infants with respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(5):461.
- Duchamp MB, Casalegno JS, Gillet Y, Frobert E, Bernard E, Escuret V, et al. Pandemic A(H1N1)2009 influenza virus detection by real time RT-PCR: is viral quantification useful? *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(4):317-21.
- Franz A, Adams O, Willems R, Bonzel L, Neuhausen N, Schweizer-Krantz S, et al. Correlation of viral load of respiratory pathogens and co-infections with disease severity in children hospitalized for lower respiratory tract infection. *J Clin Virol*. 2010;48(4):239-45.
- Hayden FG. Rhinovirus and the lower respiratory tract. *Rev Med Virol*. 2004;14(1):17-31.
- Louie JK, Roy-Burman A, Guardia-Labar L, Boston EJ, Kiang D, Padilla T, et al. Rhinovirus associated with severe lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(4):337-9.
- Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Osterback R, van den Hoogen B, Osterhaus AD, et al. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(6):1095-101.
- Andreoletti L, Lesay M, Deschildre A, Lambert V, Dewilde A, Watre P. Differential detection of rhinoviruses and enteroviruses RNA sequences associated with classical immunofluorescence assay detection of respiratory virus antigens in nasopharyngeal swabs from infants with bronchiolitis. *J Med Virol*. 2000;61(3):341-6.
- 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(3):213-7.
- Brand HK, de Groot R, Galama JM, Brouwer ML, Teuwen K, Hermans PW, et al. Infection with multiple viruses is not associated with increased disease severity in children with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(4):393-400.
- Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsofia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1285-9.
- 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(2):e4596.
- Cheuk DK, Tang IW, Chan KH, Woo PC, Peiris MJ, Chiu SS. Rhinovirus infection in hospitalized children in Hong Kong: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(11):995-1000.
- Greer RM, McErlean P, Arden KE, Faux CE, Nitsche A, Lambert SB, et al. Do rhinoviruses reduce the probability of viral co-detection during acute respiratory tract infections? *J Clin Virol*. 2009;45(1):10-5.
- 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(7):605-10.
- 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(11):1003-7.

Correspondência:

Leonardo A. Pinto

E-mail: leonardo.pinto@puccs.br