

Características epidemiológicas e influência da coinfeção por vírus respiratórios na gravidade da bronquiolite aguda em lactentes

Epidemiological surveillance and influence of co-infection by respiratory viruses in the severity of acute bronchiolitis in infants

Dionéia A. H. Sparremberger¹, Fernanda Luisi², Adriana V. Azevedo³, Ana Eliza T. Ribeiro³, Anathácia F. W. Wiemann³, Bruna F. de Conto³, Bruna Z. Munhoz³, Elisa F. M. Morais³, Gabriela A. Bergmann³, Laura C. Maróstica³, Leticia S. Valiati³, Luís F. Spinelli³, Luís A. O. Sussela³, Marcela R. Nunes³, Rebeca Regert³, Sílvia L. Lardi³, Leonardo A. Pinto⁴, Renato T. Stein⁵

¹ Enfermeira, Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

² Fisioterapeuta, Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

³ Acadêmicos da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

⁴ Médico, Doutor em Saúde da Criança pela Universidade Estadual de Campinas. Professor da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

⁵ Médico, Doutor em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor da Faculdade de Medicina e Coordenador do Programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

RESUMO

Objetivos: estudar as características epidemiológicas da bronquiolite viral aguda em uma amostra de lactentes de Porto Alegre e comparar a gravidade da doença entre pacientes com um ou mais agentes virais.

Métodos: um estudo transversal, realizado entre setembro de 2009 e setembro de 2010, incluiu lactentes de até 12 meses de idade com diagnóstico de bronquiolite viral aguda, que estavam internados nas unidades pediátricas do Hospital São Lucas da PUCRS e haviam iniciado com sintomas de vias aéreas inferiores até 72 horas antes da inclusão. A pesquisa de vírus respiratórios foi realizada em amostras de secreção nasofaríngea, por imunofluorescência direta.

Resultados: foram coletadas 71 amostras de um total de 73 pacientes, cuja média de idade foi de 3,3 meses. Do total das amostras coletadas, 61,97% (44/71) foram positivas para vírus. Destas, 70,46% (31/44) foram positivas para apenas um vírus e 29,54% (13/44) para dois ou mais vírus. O vírus sincicial respiratório foi o mais comum (86,36%), seguido pelo influenza (27,27%). Utilizando os desfechos tempo de internação e tempo de uso de oxigênio, não foi observada associação entre presença de coinfeção e gravidade da bronquiolite.

Conclusões: o estudo demonstrou uma positividade geral elevada para vírus, com a predominância do vírus sincicial respiratório. Foi demonstrado também um alto índice de coinfeção viral. Não houve efeito adicional, pela presença de mais de um tipo de vírus, na gravidade da bronquiolite. Não se pode excluir a possibilidade de que a combinação com outros vírus, não identificados neste estudo, possa influenciar a gravidade da bronquiolite viral aguda.

DESCRIPTORES: BRONQUIOLITE VIRAL/epidemiologia; BRONQUIOLITE VIRAL/etiologia; VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO HUMANO; LACTENTE; HOSPITALIZAÇÃO; COINFEÇÃO; ESTUDOS TRANSVERSAIS.

ABSTRACT

Aims: To evaluate the epidemiologic characteristics and to compare the seriousness of the infection between one or more than one viral agents in infants hospitalized with acute viral bronchiolitis.

Methods: A cross-sectional study conducted between September 2009 and September 2010 included infants up to 12 months of age diagnosed with acute viral bronchiolitis, who were admitted to the pediatric units of the Hospital São Lucas da PUCRS and had started with lower airways symptoms to 72 hours before inclusion. Testing for respiratory viruses was performed on nasopharyngeal specimens by direct immunofluorescence.

Results: Seventy one samples were collected from a total of 73 patients, whose mean age was 3.3 months. Of the total samples collected, 61,97% (44/71) were positive for virus. Of these, 70,46% (31/44) were positive for one virus and 29,54% (13/44) for two or more viruses. Respiratory syncytial virus was the most common (86,36%), followed by parainfluenza (27,27%). Using the outcomes length of hospital stay and time of use of oxygen, there was no association between the presence of coinfection and severity of bronchiolitis.

Conclusions: The study demonstrated a high overall positivity for viruses, with the predominance of respiratory syncytial virus. A high rate of viral coinfection was also showed. There was no additional effect of the presence of more than one type of virus on the severity of bronchiolitis. We can not exclude the possibility that the combination with other viruses, unidentified in this study, may influence the severity of acute viral bronchiolitis

KEY WORDS: BRONCHIOLITIS, VIRAL/epidemiology; BRONCHIOLITIS, VIRAL/etiology; RESPIRATORY SYNSYTIAL VIRUS, HUMAN; INFANT; HOSPITALIZATION; CO-INFECTION; CROSS-SECTIONAL STUDIES.

Recebido: junho de 2011; aceito: setembro de 2011.

Endereço para correspondência/Corresponding Author:
LEONARDO ARAUJO PINTO
Hospital São Lucas da PUCRS – Av. Ipiranga, 6690
CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
Tel.: (51) 3320-3000, ramal 2313
E-mail: leonardo.pinto@puers.br

INTRODUÇÃO

A bronquiolite viral aguda (BVA) é uma doença inflamatória aguda do trato respiratório inferior, resultando em obstrução das vias aéreas de pequeno calibre.¹ É a principal causa de internações de lactentes e é causada por vírus sazonais, sendo o mais comum o vírus sincicial respiratório (VSR). Outros agentes associados à síndrome clínica da BVA são: adenovírus (VA), rinovírus (RiV), parainfluenza (VP) tipos 1, 2 e 3, influenza (VI) e metapneumovírus humano (MPV-h).²

O diagnóstico de BVA em geral é clínico, caracteriza-se como primeiro episódio de sibilância do lactente, acompanhado de coriza, tosse e febre, que pode evoluir com taquipnéia e sinais de dificuldade ventilatória.^{2,3} Para confirmação do agente viral, utiliza-se a técnica da imunofluorescência direta (IFD) ou a reação em cadeia da polimerase (PCR – *polymerase chain reaction*).^{1,4,5}

A maioria dos casos tem um curso leve, porém, entre 0,5 e 2% dos pacientes desenvolvem quadro grave, necessitando de hospitalização.⁶ No Brasil, foram registradas 1.816.218 internações de crianças abaixo de cinco anos de idade, decorrentes de doenças respiratórias, entre os anos de 2003 a 2007.^{7,8} No Rio Grande do Sul alguns estudos investigaram a incidência dos vírus na bronquiolite, demonstrando também que há um predomínio do VSR.^{7,8}

Considerando que as infecções respiratórias de vias aéreas inferiores no lactente apresentam elevada morbidade, a avaliação da prevalência de vírus respiratórios é importante para o melhor entendimento das características epidemiológicas destas infecções em países em desenvolvimento.^{9,10} Com a utilização rotineira das técnicas de investigação etiológica tornou-se frequente a identificação de mais de um agente viral numa mesma amostra. O impacto da infecção por dois ou mais vírus não está bem esclarecida na literatura, especialmente a relação entre a coinfeção e a gravidade clínica da doença.¹¹⁻¹³

Dependendo da amostra estudada, da época do ano e do método de identificação viral, existem variações na prevalência dos vírus e das associações por diferentes agentes. Apesar dessas variações, o VSR geralmente é o vírus predominante em frequência na maioria das amostras.^{12,14} Alguns estudos investigando a coinfeção entre VSR e outros vírus demonstram uma maior gravidade e a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva.¹⁵⁻¹⁸ Porém, em contrapartida, outros trabalhos mais recentes demonstraram que não houve um aumento na gravidade dos pacientes com coinfeção. Considerando-se estes dados, não há evidências suficientes

para uma definição quanto à relação entre gravidade e coinfeções virais.¹⁹⁻²¹

No presente estudo, foram avaliadas a ocorrência de infecções e coinfeções por vírus respiratórios em lactentes com BVA, bem como a associação entre coinfeção e desfechos relacionados à gravidade da doença.

MÉTODOS

Este foi um estudo transversal, com lactentes de até 12 meses de idade, com diagnóstico de BVA, que estavam internados pelo Sistema Único de Saúde nas unidades pediátricas do Hospital São Lucas da PUCRS – Emergência, Unidade de Cuidados Especiais Pediátrica (UCEP), Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) e Internação – e que haviam iniciado com sintomas de vias aéreas inferiores até 72 horas antes da inclusão. O estudo foi realizado no período entre setembro de 2009 e setembro de 2010. Este estudo está associado a um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo para avaliar a eficácia da azitromicina no tratamento da BVA, que está em andamento e terá dois anos de duração. Foram observados os seguintes critérios de exclusão: histórico de doenças pulmonares relacionadas à prematuridade (como displasia broncopulmonar); episódio prévio de sibilância ou internação por BVA; cardiopatias; pneumopatias crônicas (em especial fibrose cística); pacientes com suspeita clínica de coqueluche ou que haviam feito uso de antibiótico macrolídeo previamente; pacientes de difícil seguimento (filhos de mães usuárias de drogas ou com histórico de doenças psiquiátricas); e pacientes cujos responsáveis recusaram-se a participar da pesquisa.

Os pacientes que se adequaram aos critérios de inclusão foram arroladas para o estudo e submetidos à coleta de dados e do lavado nasofaríngeo para pesquisa de vírus respiratórios por pesquisadores devidamente treinados. Foi realizado exame físico dirigido para avaliação do quadro clínico de cada paciente (incluindo padrão respiratório, tiragem) e discutido com a equipe médica da emergência o grau de gravidade. As coletas para pesquisa de vírus foram realizadas após a internação da criança, nas primeiras 24 horas. Após, foram realizados registros diários, até a alta, de dados clínicos e evolução dos participantes, incluindo sinais vitais, oximetria de pulso, necessidade de oxigenoterapia e duração da internação. O critério de alta hospitalar foi melhora do quadro clínico e saturação em ar ambiente acima de 94%.

A coleta de secreção foi feita por técnica rotineira e a pesquisa de vírus foi realizada por IFD, que pesquisa antígenos em células ou tecidos através de um anticorpo

específico marcado com fluorocromo (conjugado). Foi utilizado o kit *Respiratory Virus Panel* (Biotrin, Dublin, Irlanda) para a pesquisa de anticorpos monoclonais grupo-específicos e tipo-específicos, para detecção direta e confirmação de cultura. Foram pesquisados os vírus VSR, VI, VP 1, 2 e 3 e VA 1 e 2.

O estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (registro 09/04678). Um termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelos responsáveis pelos pacientes, manifestando pleno acordo com sua realização. A identidade dos participantes foi mantida em sigilo.

Para a análise estatística foram consideradas as seguintes variáveis: prevalência de infecções por vírus respiratórios, tempo de internação hospitalar e tempo de uso de oxigenoterapia, bem como as variáveis demográficas coletadas através do questionário. Para descrição dos dados foram utilizadas média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil para as variáveis quantitativas; porcentagem para as variáveis qualitativas. Para investigar associação entre as variáveis foi utilizado teste t de *Student* para amostras independentes, para comparação de média das variáveis contínuas entre dois grupos; e ANOVA para comparar as diferenças (variâncias) entre três grupos independentes. O nível de significância foi de $p \leq 0,05$. A análise dos dados foi realizada com o programa SPSS versão 17.0.

RESULTADOS

No período do estudo foram incluídos 73 pacientes, com média de idade de 3,3 meses ($dp \pm 2,5$ meses), sendo 57,5% (42/73) do sexo masculino. Com relação às variáveis clínicas, observamos que 95,89% (70/73) das crianças apresentavam tiragem (retrações costais, subcostais e intercostais); e que 98,63% (72/73) das crianças necessitaram oxigenoterapia, com duração média de 5,3 dias. O tempo médio de internação foi de seis dias e o tempo de sibilância durante a internação hospitalar foi de quatro dias. Com relação à necessidade de cuidados especiais ou de cuidados intensivos, verificamos que 8,21% (6/73) dos pacientes foram encaminhados à UCEP e 4,10% (3/73) à UTIP (Tabela 1).

Foram coletadas amostras de secreção nasal para pesquisa de vírus em 97,26% dos pacientes (71/73). O número de amostras positivas foi de 61,97% (44/71). Destas, 70,46% (31/44) foram positivas para apenas um vírus, 18,18% (8/44) para dois vírus e 11,36% (5/44) para três vírus. Com relação à prevalência dos vírus pesquisados, o VSR foi o mais prevalente,

sendo seguido do VI e do VP e, por último, do VA (Tabela 2). A Figura 1 mostra a prevalência mensal dos três principais vírus identificados.

Tabela 1. Características descritivas dos pacientes incluídos no estudo: variáveis clínicas.

	N total = 73
Sexo masculino N (%)	42 (57,5)
Idade (meses) (média±dp)	3,3 ± 2,5
Peso (kg) (média±dp)	5,630 ± 1,85
Frequência respiratória (média±dp)	50,27 ± 12,13
Nascidos de parto normal N (%)	57 (78,08)
Sibilância N (%)	63 (86,30)
Presença de tiragem N (%)	70 (95,89)
Tipo de tiragem N (%)	
Costal	4/70 (5,71)
Subcostal	48/70 (57,14)
Intercostal	1/70 (1,42)
Associações	17/70 (24,28)
Gravidade da tiragem N (%)	
Leve	18/70 (25,71)
Moderada	49/70 (70)
Grave	3/70 (4,28)
Prematuridade (<37 semanas) N (%)	15 (20,54)
Amamentação N (%)	68/73 (93,15)
Tempo de amamentação exclusiva N (%)	
Nunca exclusivamente	4/68 (5,88)
Menos de 2 meses	36/68 (52,94)
Entre 2-4 meses	20/68 (29,41)
Entre 4-6 meses	5/68 (7,35)
Mais que 6 meses	3/68 (4,41)
Tempo de oxigenoterapia (dias) (média±dp)	5,3 ± 3
Uso de broncodilatador spray N (%)	28 (38,35)
Uso de corticóide oral N (%)	6 (8,21)
Tempo de internação hospitalar (dias) (média±dp)	6 ± 3,2
Saturação transcutânea de oxigênio na alta (%) (média±dp)	97,54 ± 1,69

Tabela 2. Prevalência de vírus respiratórios e coinfeção nos 71 lactentes nos quais foram coletadas amostras de secreção nasal para pesquisa de vírus por imunofluorescência direta (entre 73 pacientes com primeiro episódio de sibilância, internados pelo Sistema Único de Saúde nas unidades pediátricas do Hospital São Lucas da PUCRS em 2010).

	N (%)
Negativo para Vírus	27/71 (38,03)
Positivo para Vírus	44/71 (61,97)
Presença de 1 vírus	31/44 (70,45)
Presença de 2 vírus	8/44 (18,18)
Presença de 3 vírus	5/44 (11,36)
Vírus Sincicial Respiratório (VSR)	38/44 (86,36)
Vírus Influenza (VI)	12/44 (27,27)
Vírus Parainfluenza (VP)	10/44 (22,72)
Vírus Adenovírus (VA)	2/44 (4,54)

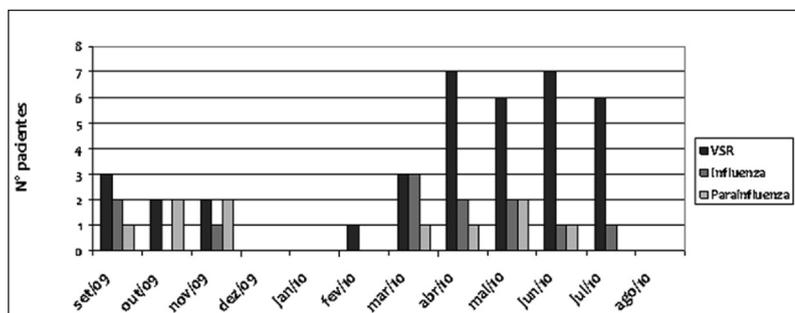


Figura 1. Prevalência mensal dos três principais vírus detectados por imunofluorescência direta no ano de 2010, em 71 lactentes com primeiro episódio de bronquiolite viral aguda, internados pelo Sistema Único de Saúde nas unidades pediátricas do Hospital São Lucas da PUCRS, que haviam iniciado com sintomas até 72 horas antes. Todos os casos de bronquiolite atendidos em agosto tinham história de sibilância anterior, não preenchendo os critérios de inclusão no estudo.

VSR: Vírus Sincicial Respiratório.

Os pacientes que apresentaram coinfeção viral foram 29,54% (13/44). Dentre os 61,53% (8/13) que apresentaram positividade para dois vírus, as combinações encontradas foram: VP+VSR em 50% (4/8); VI+VSR em 37,5% (3/8); e VI+VP em 12,5% (1/8) das amostras. Dentre os 38,46% (5/13) dos pacientes que apresentaram positividade para três vírus, verificamos as seguintes combinações: VI+VP+VSR em 60% (3/5); VI+VP+VA em 20% (1/5); e VI+VA+VSR em 20% (1/5) das amostras analisadas. Utilizando os desfechos tempo de internação e tempo de uso de oxigênio, não foram observadas associações entre a presença de coinfeção e gravidade da BVA ($p > 0,05$; Tabelas 3 e 4). Quando utilizamos o desfecho internação em UCEP e UTIP, também não foram observadas diferenças significativas. Quanto às variáveis que poderiam ser fatores de risco para coinfeção (tempo de amamentação, número de irmãos, frequência em creches), não houve diferença significativa entre coinfectados e controles.

DISCUSSÃO

Neste trabalho foram investigados quatro vírus respiratórios através da técnica IFD, que conferiu positividade de 61,97% do total das amostras coletadas, indo ao encontro da literatura, que refere uma taxa de identificação viral de 45 a 70%, com esta técnica.^{9,10} Dos vírus pesquisados, o VSR, habitualmente, é o mais prevalente em lactentes hospitalizados com BVA.¹² Calegari et al. descreveram uma taxa de positividade para VSR de 54% em suas amostras de crianças menores de um ano, com diagnóstico de BVA ou pneumonia.¹³ Esta informação pode ser comparada aos nossos achados, que identificaram infecção por VSR em 84,44% das amostras positivas.

Com relação à incidência das infecções por vírus respiratórios em diferentes períodos do ano, mostrada na Figura 1, fica evidente o fato da bronquiolite ser uma doença sazonal, com ocorrência maior nos meses de outono e inverno. Este estudo confirma que a BVA

Tabela 3. Relação entre coinfeção e gravidade da bronquiolite (avaliada pelo tempo de internação e necessidade de oxigenoterapia), comparando pacientes com resultado negativo (grupo A), com detecção de apenas um vírus (grupo B) e com coinfeção (detecção de dois ou mais vírus, grupo C).

	Grupo A N=27 (Negativo)	Grupo B N=31 (Positivo 1 vírus)	Grupo C N=13 (Coinfeção)	Significância (p)*
Internação (dias)	5,30±3,68	6,26±2,88	5,23±2,94	0,605
Oxigenoterapia (dias)	4,96±4,30	5,87±2,54	5,31±2,72	0,748

* Teste ANOVA, SPSS.

Tabela 4. Relação entre coinfeção e gravidade da bronquiolite, comparando pacientes com coinfeção versus todos os outros pacientes incluídos no estudo.

	Controles N=58 (51% placebo*)	Coinfeção N=13 (46% placebo*)	Significância (p)**
Internação (dias)	5,81±3,2	5,23±2,9	0,561
Oxigenoterapia (dias)	5,45±3,47	5,31±2,72	0,892

* Este estudo está associado a um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo para avaliar a eficácia da azitromicina no tratamento da bronquiolite viral aguda, não havendo diferença no número de pacientes randomizados para receber placebo ou intervenção nos grupos comparados nesta análise.

** Teste t de Student, SPSS.

constitui-se em um problema de saúde pública, devido à alta demanda de pacientes em emergências pediátricas e hospitalizações durante o período de inverno. Note-se que o estudo recrutou apenas pacientes com o primeiro episódio de sibilância. Em agosto houve casos de bronquiolite, porém todos os pacientes apresentavam sibilância recorrente ou início dos sintomas há mais de 72 horas (critérios de exclusão). Provavelmente, a explicação para este achado está relacionada ao período final do inverno, quando a maior parte dos pacientes já teve contato com os vírus em meses anteriores. Além disso, também é importante considerar que a temporada de VSR iniciou cedo em 2010, o que se reflete no número de vírus identificados em março.

Nossos resultados mostraram que o VSR esteve presente tanto em lactentes com infecção por um único agente viral como nos casos de coinfeção. Com relação à prevalência dos demais vírus pesquisados, o VI foi o segundo vírus mais prevalente, seguido do VP e, por último, do VA. Dado este que contraria outros estudos, que identificaram o VA como o segundo vírus mais prevalente.^{15,17}

A importância da detecção de agentes virais múltiplos em secreção de nasofaringe é um assunto relevante e controverso. Geralmente, consideramos um quadro de coinfeção quando os agentes virais envolvidos são conhecidamente patogênicos.¹⁶⁻¹⁸ A literatura nos mostra que a ocorrência de coinfeções por vírus respiratórios é variável (15 a 30%).^{17-19, 24} Os resultados deste estudo mostram que quase 30% das crianças infectadas apresentaram coinfeção viral, confirmando dados dos estudos citados anteriormente.

O significado clínico da codetecção de dois ou mais agentes virais ainda é motivo de investigação na literatura científica, principalmente no que diz respeito às formas mais graves da BVA. Atualmente, os efeitos da coinfeção sobre o organismo das crianças ainda são pouco conhecidos. Muitos são os fatores estudados como possíveis determinantes da gravidade das infecções respiratórias virais, bem como a variação da resposta imunológica frente à presença de um único ou mais agentes virais.²¹⁻²²

Alguns estudos relatam uma relação positiva entre coinfeção e gravidade. Greensill²² estudou, durante um ano, crianças com BVA por VSR, em ventilação mecânica, e constatou que 70% destas apresentaram coinfeção MPV-h, sugerindo que a associação entre VSR e MPV-h possa ser um determinante na gravidade da doença. Semple et al.²³ também sugeriram que coinfeção entre MPV-h e VSR foi indicativa de gravidade da doença, aumentando a necessidade de cuidados intensivos e uso de VM. Nos estudos

de Richard¹⁹ também foram encontradas relações entre coinfeção e gravidade da doença, visto que a necessidade de internação em uma unidade de tratamento intensivo foi maior nas crianças coinfectadas do que nas que tiveram infecção por um único agente viral. No estudo de Paranhos-Baccala²⁴ a associação do VSR ao MPV-h e/ou ao RiV também determinou maior severidade na doença.

Por outro lado, Canducci²⁴ relata maior gravidade de infecções únicas por VSR quando comparadas às infecções por VSR e MPV-h em crianças hospitalizadas. As infecções únicas por VSR foram associadas à maior tempo de hospitalização e hipóxia.^{12,13} Em trabalho publicado recentemente, Nascimento²¹ encontrou um índice de 40% de coinfeções em seu estudo, porém não encontrou relação entre gravidade da doença e infecção por mais de um agente viral.

Nosso estudo não observou diferenças significativas com relação à gravidade da doença entre crianças infectadas por um único agente viral e coinfectadas. Resultados semelhantes em alguns trabalhos têm sugerido que a presença simultânea de mais de um patógeno viral em doença respiratória aguda pode não estar relacionada com uma manifestação clínica mais grave.²¹⁻²⁵ Estes dados são comparáveis aos de Marguet et al.,²⁰ que demonstraram que a gravidade da infecção concomitante RiV/VSR foi comparável à observada nas crianças com infecção única por VSR.

O avanço tecnológico tem contribuído para o desenvolvimento de técnicas de diagnóstico e tratamento cada vez mais rápidas, precisas e eficientes como a PCR.¹⁰ Contudo, apesar de nosso estudo não encontrar associação entre detecção de agentes virais múltiplos e gravidade da doença, encontramos uma elevada taxa de coinfeção mesmo utilizando somente a técnica de IFD, o que pode ser consequência da presença de um grande número de lactentes em um pequeno espaço físico, tanto em casa como no ambiente hospitalar. Estes dados chamam a atenção para a importância do isolamento de contato nas infecções respiratórias agudas.

Como limitação, podemos citar que a técnica da IFD utilizada para detecção dos agentes virais neste estudo, mesmo sendo um teste rápido e eficiente para detecção de VSR (sensibilidade 87-91% e especificidade 96-100%),²⁶ não é capaz de detectar alguns agentes frequentes e relevantes das infecções respiratórias na infância, como o RiV e o MPV-h. Além disso, o fato de os pacientes participarem de um ensaio clínico randomizado poderia introduzir um viés de confusão na avaliação da gravidade. Porém, não houve diferença no número de pacientes randomizados para receber placebo ou intervenção nos grupos comparados no presente estudo.

A técnica de PCR permite a detecção simultânea de um amplo espectro de vírus e possibilita o diagnóstico e avaliação da codeteção viral nas infecções respiratórias agudas.²⁰ Mesmo sem dados de PCR, encontramos um alto índice de coinfeção e conseguimos demonstrar que a coinfeção pelos vírus pesquisados neste estudo não afeta a gravidade da doença. É importante considerar que a técnica de PCR também possui limitações, como as taxas de codeteção mesmo sem associação de infecção por mais de um vírus.²⁷

Em adição, as altas taxas de coinfeção em lactentes internados na emergência deste hospital sugerem que a condição socioeconômica e a aglomeração de pessoas no mesmo ambiente, bem como a pequena distância entre os leitos na emergência, podem ser fatores importantes para o achado de coinfeção por vírus respiratórios. Concluindo, os resultados apresentados sugerem que a combinação do VSR com outros vírus respiratórios (especialmente VP) na BVA não modifica a gravidade do quadro clínico dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O. Bronchiolitis: age and previous wheezing episodes are linked to viral etiology and atopic characteristics. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:311-7.
- De Vincenzo JP. Factores predicting childhood respiratory syncytial virus severity: what they indicate about pathogenesis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(11 Suppl):S177-83.
- Everard ML, Milner AD. The respiratory syncytial virus and its role in acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 1992;151:638-51.
- Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust*. 2004;180:399-404.
- Amantea SL. Diagnóstico etiológico das infecções do trato respiratório inferior – sempre um desafio. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75:310-2.
- Rubin FM, Fischer GB. Clinical and transcutaneous oxygen saturation characteristics in hospitalized infants with acute viral bronchiolitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2003; 79:435-42.
- Sudbrack S, P.D., Massuco L, Coral C, Stein RT, Pitrez PMC. Prevalência de vírus respiratórios em lactentes com bronquiolite aguda e sibilância recorrente em uma emergência pediátrica no sul do Brasil. *Scientia Medica*. 2007;17:124-129.
- Ministério da Saúde [homepage na Internet]. DATASUS [citado 2011 junho 18] Banco de dados do Sistema Único de Saúde. Notícias, produtos e serviços, dados sobre a saúde do Brasil. Disponível em: www.datasus.gov.br/
- Miron D, Srugo I, Kra-Oz Z, et al. Sole Pathogen in Acute Bronchiolitis: Is There a Role for Other Organisms Apart From Respiratory Syncytial Virus? *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:e7-e10.
- Van der Zalm MM, Uiterwaal CS, Wilbrink B, et al. Respiratory pathogens in respiratory tract illnesses during the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:472-6.
- Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, et al. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2009; 98:123-6.
- Bosis S, Esposito S, Niesters HG, et al. Role of respiratory pathogens in infants hospitalized for a first episode of wheezing and their impact on recurrences. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:677-84.
- Calegari T, Queiroz DA, Yokosawa J, et al. Clinical epidemiological evaluation of respiratory syncytial virus infection in children attend in a public hospital in Midwestern Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2005;9:156-61.
- Calvo C, García-García ML, Blanco C, et al. Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain. *J Clin Virol*. 2008;42:268-72.
- Jennings LC, Anderson TP, Werno AM, et al. 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.
- Peng D, Zhao D, Liu J, et al. Multipathogen infections in hospitalized children with acute respiratory infections. *Virology*. 2009;6:155.
- Bonzel L, Tenenbaum T, Schrotten H, et al. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:589-94.
- Calvo C, Garcia ML, Pozo F, et al. Role of rhinovirus C in apparently life-threatening events in infants, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1506-8.
- Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, 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.
- Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, et al. In Very Young Infants Severity of Acute Bronchiolitis Depends On Carried Viruses. *PLoS One*. 2009;4:e4596
- Nascimento MS, Souza AV, Ferreira AV, et al. High rate of viral identification and coinfections in infants with acute bronchiolitis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65:1133-7.
- Greensill J, McNamara PS, Dove W, et al. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9:372-5.
- Semple MG, Cowell A, Dove W, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis*, 2005;191:382-6.25.
- Paranhos-Baccalà G, Komurian-Pradel F, Richard N, et al. Mixed respiratory virus infections. *J Clin Virol*. 2008; 43:407-10.
- Canducci F, Debiaggi M, Sampaolo M, 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.
- Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, et al. 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.
- Sato M, Li H, Ikizler MR, et al. Detection of viruses in human adenoid tissues by use of multiplex PCR. *J Clin Microbiol*. 2009;47:771-3.