



EDITORIAL

Respiratory viral coinfection and clinical disease severity^{☆,☆☆}

Coinfecção viral respiratória e gravidade da doença clínica

Dat Tran

Médico, Mestre, Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canadá

Embora a pandemia causada pela infecção por Influenza A(H1N1) tenha sido extensamente investigada, há estudos limitados que examinaram o impacto da coinfeção viral sobre a gravidade da doença e produziram resultados conflitantes. Nesta edição do *Jornal de Pediatria*, Scotta et al.¹ publicaram um estudo retrospectivo de 120 crianças brasileiras hospitalizadas com a infecção por pH1N1 e verificaram que a coinfeção viral respiratória é fator de risco para insuficiência respiratória. Concordando com esse achado, Torres et al. observaram que a coinfeção viral pelo vírus sincicial respiratório (VSR) se associou a aumento da mortalidade em análise multivariável de 142 crianças internadas para cuidados intensivos durante a primeira onda pandêmica na Argentina.² Diferentemente, a coinfeção viral foi infrequente e teve pouco impacto sobre a morbidade e a mortalidade em uma amostra principalmente de pacientes adultos (79,3%) internados em unidade de terapia intensiva (UTI) na Austrália.³ Em um grande estudo de crianças e adultos conduzido no noroeste da Inglaterra, a coinfeção pelo VSR ou pelo adenovírus se associou a aumento do risco de internação em ala geral, enquanto o Influenza B aumentou o risco de admissão em UTI. Entretanto, em modelos de regressão logística multivariável, esses aumentos de risco não foram estatisticamente significativos.⁴ No mesmo estudo, a coinfeção pelos vírus Influenza A e Influenza B sazonais se associou a aumento significativo do risco de admissão em UTI ou óbito. Rhedin et al. não observaram correlação entre a detecção de vírus adicionais e a gra-

vidade da doença em crianças suecas hospitalizadas com infecção pelo pH1N1.⁵ Estudos com tamanhos limitados de amostras na Espanha⁶ e no Brasil,⁷ de modo semelhante, não encontraram associação entre a coinfeção viral respiratória e a gravidade da infecção pelo pH1N1. Enquanto isso, em uma amostra de estudo que incluiu 96 (42,0%) crianças, Esper et al. verificaram que a coinfeção pelo rinovírus teve pouco impacto sobre a gravidade da doença por influenza; de fato, tais pacientes tiveram uma mediana de escore de gravidade clínica mais baixa, enquanto se observou o oposto para a coinfeção por vírus diferentes de rinovírus.⁸

Semelhantes aos estudos da infecção por pH1N1, artigos enfocando a importância relativa das infecções respiratórias virais mistas, em geral, resultaram em achados igualmente divergentes. Alguns estudos documentaram aumento da gravidade⁹⁻¹¹ da doença respiratória em crianças infectadas por dois ou mais vírus, em comparação com aquelas com infecções por um único vírus, enquanto alguns artigos observaram o oposto.¹²⁻¹⁴ Outros estudos não encontraram associação de coinfeções respiratórias com gravidade da doença.¹⁵⁻¹⁷ Esses achados discrepantes podem ser explicados por vários fatores. Eles incluem diferenças da população estudada (variação das faixas etárias, extensão da gravidade da doença e proporções de sujeitos com condições comórbidas), diferenças geográficas e sazonais com respeito a vírus respiratórios circulantes, método de detecção viral (métodos tradicionais, como cultura e imunofluo-

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.06.002>

*Como citar este artigo: Tran D. Respiratory viral coinfection and clinical disease severity. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:421-3.

**Ver artigo de Scotta MC et al. nas páginas 444-9

E-mail: dat.tran@sickkids.ca

rescência direta, *versus* ensaios moleculares) e composição e características de desempenho dos painéis respiratórios moleculares. Não foram inteiramente esclarecidos os mecanismos que determinam a virulência da doença nas coinfeções. Alguns autores propuseram três grandes grupos de interações vírus-vírus ao tentar compreender e interrogar modelos mecanísticos em potencial da doença: (1) interações diretas dos genes virais ou produtos dos genes; (2) interações indiretas decorrentes de alterações do ambiente do hospedeiro; e (3) interações imunológicas.¹⁸ Nesse contexto, não seria surpreendente que diferentes mecanismos patogênicos fossem desencadeados por diferentes vírus que potencializam ou atenuam mutuamente os efeitos um do outro; desse modo, certos pareamentos de vírus podem ser clinicamente mais relevantes do que outros. Além disso, a detecção simultânea de múltiplos vírus não implica, necessariamente, em efeito patogênico na ocasião da detecção, especialmente quando são usados métodos moleculares. Em alguns casos, a detecção de dois vírus pode representar uma infecção aguda na presença de persistência viral de uma infecção recente.¹⁹

A potencial influência contraditória das infecções bacterianas concomitantes é outro fator importante que pode ter contribuído para os resultados conflitantes nos estudos que examinaram o papel da coinfeção por vírus respiratórios, no sentido de determinar a gravidade da doença nas infecções respiratórias, inclusive a influenza. Sabe-se que a influenza e outras infecções virais respiratórias predispõem à infecção pulmonar bacteriana secundária.²⁰ A coinfeção bacteriana complica, pelo menos, 2,5% dos casos de influenza em indivíduos de mais idade e naqueles com condições predisponentes.²⁰ Em uma série de 838 crianças em estado grave com infecção por pH1N1, 22% tinham evidências clínicas de coinfeção bacteriana, juntamente com culturas bacterianas positivas.²¹ Desse modo, não considerar a influência de coinfeção bacteriana pode trazer viés aos resultados. Por exemplo, um recente estudo de Chorazy et al.¹³ com 346 espécimes respiratórios arquivados de crianças tratadas para doença respiratória aguda nos hospitais e clínicas da Universidade de Iowa, verificou que as crianças com coinfeções virais tiveram menos probabilidade de precisar de terapia intensiva em análise não ajustada do que aquelas com infecções por vírus único.¹³ No entanto, os autores observaram que as crianças com coinfeções por vírus-bactérias, em comparação com aquelas com infecções por vírus único, tiveram mais probabilidade de necessitar de admissão em uma UTI, mesmo depois do controle para fatores de confusão em potencial, e que as coinfeções vírus-bactérias representaram uma proporção maior de espécimes positivos para vírus do que as coinfeções vírus-vírus-bactéria. Uma vez excluídas da análise as crianças com coinfeção por vírus-bactérias, a *odds ratio* observada tendeu para nula, sugerindo que a associação observada de coinfeção por vírus-vírus com desfecho melhor pode ser explicada, em parte, pela coinfeção vírus-bactérias. Além desse estudo de Chorazy et al.,¹³ uma minoria dos estudos citados neste comentário considerou ou fez ajustes para coinfeção bacteriana ou um representante dela como fator de confusão em potencial na análise.^{5,11,12,17} Mesmo quando são realizados tais ajustes, podem permanecer contradições residuais por coinfeções bacte-

rianas não detectadas, como exemplificado por Scotta et al.¹ nesta edição do *Jornal de Pediatria*. Os autores tinham estipulado codeteção bacteriana (definida como cultura positiva para um possível patógeno em secreções respiratórias, sangue ou outros espécimes estéreis) como uma das variáveis independentes a serem examinadas, mas não apresentaram dados de codeteção bacteriana, presumivelmente em razão da falta de infecção bacteriana confirmada microbiologicamente na coorte estudada.

O uso crescente de painéis virais respiratórios moleculares no contexto clínico salienta a importância de se obter conhecimentos mais completos sobre o impacto da coinfeção viral na gravidade da doença. Futuros estudos longitudinais prospectivos que incluam amostragem sequencial do trato respiratório, não apenas para detecção de vírus, mas também para experimentos mecanísticos, serão essenciais para nossos conhecimentos sobre a significância clínica das infecções respiratórias agudas polimicrobianas, bem como sobre a patogênese viral. A implementação de ensaios quantitativos múltiplos de PCR no desenho do estudo também pode ser meta válida, assim como a identificação precisa e abrangente de coinfeção bacteriana.

Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Scotta MC, Mattiello R, Marostica PJ, Jones MH, Martins LG, Fischer GB. Risk factors for need of mechanical ventilation in children with Influenza A(H1N1)pdm09. *J Pediatr (Rio J)*. 2013; 89:444-9.
2. Torres SF, Iolster T, Schnitzler EJ, Farias JA, Bordogna AC, Rufach D, et al. High mortality in patients with influenza A pH1N1 2009 admitted to a pediatric intensive care unit: a predictive model of mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2012; 13:e78-83.
3. Blyth CC, Webb SA, Kok J, Dwyer DE, van Hal SJ, Foo H, et al. The impact of bacterial and viral coinfection in severe influenza. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013;7:168-76.
4. Goka E, Vallely P, Mutton K, Klapper P. Influenza A viruses dual and multiple infections with other respiratory viruses and risk of hospitalisation and mortality. *Influenza Other Respi Viruses*. 2012 Oct 19. [Epub ahead of print]
5. Rhedin S, Hamrin J, Naucler P, Bennet R, Rotzén-Östlund M, Färnert A, et al. Respiratory viruses in hospitalized children with influenza-like illness during the H1N1 2009 pandemic in Sweden. *PLoS One*. 2012;7:e51491.
6. Cordero E, Perez-Romero P, Moreno A, Len O, Montejó M, Vidal E, et al. Pandemic influenza A(H1N1) virus infection in solid organ transplant recipients: impact of viral and non-viral coinfection. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:67-73.
7. Camargo C, Guatura SB, Bellei N. Respiratory viral coinfection among hospitalized patients with H1N1 2009 during the first pandemic wave in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2012;16:180-3.
8. Esper FP, Spahlinger T, Zhou L. Rate and influence of respiratory virus co-infection on pandemic (H1N1) influenza disease. *J Infect*. 2011;63:260-6.
9. Drews AL, Atmar RL, Glezen WP, Baxter BD, Piedra PA, Greenberg SB. Dual respiratory virus infections. *Clin Infect Dis*. 1997;25: 1421-9.

10. Marcone DN, Ellis A, Videla C, Ekstrom J, Ricarte C, Carballal G, et al. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized and outpatient children in Buenos Aires, Argentina. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:e105-10.
11. 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.
12. Martin ET, Kuypers J, Wald A, Englund JA. Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respi Viruses*. 2012;6:71-7.
13. Chorazy ML, Lebeck MG, McCarthy TA, Richter SS, Torner JC, Gray GC. Polymicrobial acute respiratory infections in a hospital-based pediatric population. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Jan 23. [Epub ahead of print]
14. 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.
15. García-García ML, Calvo C, Pérez-Breña P, De Cea JM, Acosta B, Casas I. Prevalence and clinical characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:863-71.
16. 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.
17. 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;87:307-13.
18. DaPalma T, Doonan BP, Trager NM, Kasman LM. A systematic approach to virus-virus interactions. *Virus Res*. 2010;149:1-9.
19. Jartti T, Söderlund-Venermo M, Hedman K, Ruuskanen O, Mäkelä MJ. New molecular virus detection methods and their clinical value in lower respiratory tract infections in children. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14:38-45.
20. Metersky ML, Masterton RG, Lode H, File TM Jr, Babinchak T. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Int J Infect Dis*. 2012;16:e321-31.
21. Randolph AG, Vaughn F, Sullivan R, Rubinson L, Thompson BT, Yoon G, et al. Critically ill children during the 2009-2010 influenza pandemic in the United States. *Pediatrics*. 2011; 128:e1450-8.