

Referências

- Hinman AR, Bart KJ, Orenstein WA, Preblud SR. [Rational strategy for rubella vaccination](#). *Lancet*. 1983;1: 39-40.
- Plotkin SA, Reef S. [Rubella vaccine](#). In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia; Saunders; 2004. p. 707-43.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [Elimination of rubella and congenital rubella syndrome - United States, 1969-2004](#). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:279-82.
- Hinman AR. [Rubella and the Americas](#). *Pan Am J Public Health*. 2003;14:298-9.
- Hinman AR, Hersh BS, de Quadros CA. [Rational use of rubella vaccine for prevention of congenital rubella syndrome in the Americas](#). *Pan Am J Public Health* 1998;4:156-60.
- World Health Organization (WHO). Report of a meeting on preventing congenital rubella syndrome: immunization strategies, surveillance needs. Document WHO/V&B/00.10. Geneva, 12-14 January 2000. Geneva: WHO; 2000.
- Castillo-Solórzano C, Carrasco P, Tambini G, Reef S, Brana M, de Quadros CA. [New horizons in the control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome in the Americas](#). *J Infect Dis*. 2003;187 Suppl 1:S146-52.
- [Accelerated control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome, WHO Region of the Americas](#). *Wkly Epidemiol Rec*. 2003;78:50-4.
- PAHO Directing Council resolution CD44.R1. Sustaining immunization programs – elimination of rubella and congenital rubella syndrome (CRS). <http://www.paho.org/English/GOV/CD/cd44-fr-e.pdf>. Acesso: July 22, 2007.
- [Accelerated control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome, Brazil](#). *Wkly Epidemiol Rec*. 2002;77:169-75.
- Lanzieri TM, Pinto D, Prevots DR. Impact of rubella vaccination strategy on the occurrence of congenital rubella syndrome. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:415-21.
- Lanzieri TM, Parise MS, Siqueira MM, Fortaleza BM, Segatto TC, Prevots DR. [Incidence, clinical features and estimated costs of congenital rubella syndrome following a large rubella outbreak in Recife, Brazil, 1999-2000](#). *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1116-22.

The beginning of a new era: systematic testing for pathogens causing acute respiratory tract infections (ARI) in children

O início de uma nova era: teste sistemático para patógenos causadores de infecções agudas das vias aéreas superiores (IVAS) em crianças

Heinz-J. Schmitt¹, Britta Gröndahl², Franziska Schaaff¹, Wolfram Puppe²

O problema

As pessoas ficam doentes, em média, dez vezes por ano. Em aproximadamente seis desses casos, a doença é causada por uma infecção aguda das vias aéreas superiores (IVAS). A morbidade dessas infecções é especialmente alta em crianças devido às seguintes razões:

- as crianças geralmente estão tendo contato com o organismo agressor pela primeira vez na vida;
- a falta de imunidade faz com que elas transmitam organismos agressores em grandes quantidades e por um período de tempo prolongado em comparação aos adultos;
- suas vias aéreas são menores do que as dos adultos e, portanto, a reação inflamatória leva a um estreitamento mais significativo das vias aéreas, resultando em um quadro mais grave;

- em média, as crianças têm mais contatos sociais e, além disso, esses contatos com outras crianças e com seus cuidadores são mais íntimos, o que resulta em uma taxa de ataque mais alta;
- dependendo da idade, praticam poucas medidas de higiene apropriadas.

Em países pobres, as IVAS são uma das maiores causas de mortalidade (Tabela 1)¹. Um manejo eficiente da IVAS é, portanto, muito importante em qualquer lugar do mundo. A grande relevância das IVAS infantis apresenta-se em profundo contraste com o escasso conhecimento sobre sua etiologia, epidemiologia e consequências clínicas, como, por exemplo, o desenvolvimento de asma após a ocorrência de infecções respiratórias. Enquanto as IVAS são comparativamente simples de ser diagnosticadas clinicamente por meio da história e do exame físico, somente

Veja artigo relacionado na página 422

1. MD. Infectious Diseases Service, Department of Pediatrics. Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Germany.

2. PhD. Infectious Diseases Service, Department of Pediatrics. Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Germany.

Como citar este artigo: Schmitt H-J, Gröndahl B, Schaaff F, Puppe W. The beginning of a new era: systematic testing for pathogens causing acute respiratory tract infections (ARI) in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5):391-396.

doi 10.2223/JPED.1701

Tabela 1 - Número anual de mortes de acordo com a causa em crianças menores de 5 anos em algumas regiões da OMS, estimativas para 2000-2003¹

	Todos os estados membros da OMS		África		Europa		Américas				
					Estados membros com baixa mortalidade		Todos		Estados membros com baixa mortalidade		
	616.764.000		110.944.000		22.050.000		77.885.000		22.978.000		
	Total (x 1000)	%	Total (x 1000)	%	Total (x 1000)	%	Total (x 1000)	%	Total (x 1000)	%	
Total de mortes	10.596	100	4.396	100	25	100	439	100	50	100	
HIV/AIDS	321	3	285	6	0	0	6	1	0	0	
Diarréia	1.762	17	701	16	0	0	51	12	0	0	
Sarampo	395	4	227	5	0	0	1	0	0	0	
Malária	853	8	802	18	0	0	1	0	0	0	
IVA	2.027	19	924	21	0	2	54	12%	1	2	
Neonatal	3.910	37	1.148	26	14	55	195	44	29	58	
Injúrias físicas	305	3	76	2	2	7	23	5	5	10	

os achados clínicos não permitem identificar o microorganismo agressor em um caso individual. Geralmente, encontramos o pico da temporada do vírus respiratório sincicial (VRS) na metade da temporada da influenza; e, frequentemente, – com base somente em conhecimento parcial da situação epidemiológica e do espectro de doenças causadas pelos dois organismos – notificações inespecíficas de infecções respiratórias causam confusão tanto para o público em geral quanto para os médicos²: a falta de ferramentas apropriadas para estabelecer o diagnóstico das IVAS e, portanto, a falha na identificação de seus patógenos resulta no fracasso de tratar os pacientes de maneira eficaz. Enquanto sabemos que pelo menos 70% das infecções das vias aéreas inferiores são causadas por vírus, “tratamentos cegos” com antibióticos têm se tornado o padrão na maioria dos casos de pneumonia e, até mesmo, em muitos casos de bronquite em muitas instituições em todo o mundo. Além disso, como não conhecemos a frequência dos diferentes patógenos das IVAS, tratamentos novos e específicos não são desenvolvidos.

O que sabemos atualmente

A partir de um ponto de vista principal, os organismos causadores das IVAS podem ser divididos em:

- **colonizadores** como o *Streptococcus pneumoniae*; geralmente sensíveis aos betalactâmicos, e

- **não-colonizadores**, incluindo bactérias (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis* e *B. parapertussis*; geralmente sensíveis aos macrolídeos) e vírus (rino-, entero-, metapneumo-, parainfluenza-, influenza-, adeno-, corona-, boca-, polioma-, reo- e vírus RS; entre outros).

Com a rara exceção em que uma hemocultura apresenta resultado positivo para *S. pneumoniae*, atualmente, ainda é impossível provar que um pneumococo é o agente causador da pneumonia. Para se conseguir a prova definitiva de que esses “colonizadores” são a etiologia da infecção das vias aéreas inferiores (IVAI), seria necessário realizar uma punção pulmonar, para evitar a contaminação na cavidade faríngea/oral. Unicamente por razões psicológicas, esse procedimento raramente é realizado – embora provavelmente seja seguro e, na verdade, poderia provar definitivamente a etiologia do respectivo episódio de IVA. Em oposição à situação dos agentes colonizadores, a detecção de um patógeno de IVA não-colonizador em uma amostra nasofaríngea, especialmente em uma criança com o primeiro contato com a IVA, geralmente significa que o patógeno detectado na via aérea superior é a causa da IVAI.

Soluções

Em seu artigo deste número³, Thomazelli et al. usaram oito reações em cadeia da polimerase (PCR) para rastrear a

presença de patógenos de IVA. Em seguida, usaram a análise do fragmento amplificado através do programa GeneScan para realizar a identificação definitiva de produtos de PCR. Através do estudo de pacientes de um grande hospital pediátrico durante 1 ano, os autores encontraram, com mais frequência, o VRS seguido de metapneumovírus, parainfluenza 3, adenovírus, e vírus influenza. Infecções duplas foram encontradas em aproximadamente 7% das crianças.

Esses resultados coincidem com a nossa observação⁴. A partir de 1996, desenvolvemos um ensaio com reação em cadeia da polimerase após transcrição reversa (multiplex-RT-PCR) para detectar nove^{5,6} e depois 19 patógenos de IVA diferentes (trabalho em desenvolvimento). Durante 10 anos de estudo, e tendo examinado mais de 20.000 amostras até o momento, os rinovírus são encontrados, com mais frequência, em crianças hospitalizadas devido a IVAI. O VRS causa a metade do número de casos se comparado ao rinovírus, e os vírus influenza são detectados em somente cerca de 7% dos casos. Obviamente, esses achados simples devem nos levar a desenvolver intervenções eficientes contra os microorganismos de IVA mais comuns, e não somente contra a influenza. Além disso, o uso do ensaio multiplex-PCR como ferramenta diagnóstica de rotina reduziu o uso de antibióticos em nossa instituição; ensinou-nos sobre a evolução clínica e a grande variabilidade de apresentações clínicas dos organismos de IVA; e, durante as epidemias, reduziu o uso de intervenções diagnósticas como radiografias de tórax ou testes laboratoriais. Em muitos casos, terapias específicas podem ser oferecidas para micoplasma ou influenza, por exemplo. A Tabela 2 apresenta um resumo das vantagens adicionais.

Criamos um "sistema de alerta via Internet", www.ped-ari.net, onde publicamos o número de cada patógeno de IVA detectado durante a semana anterior, prevemos a atividade de cada organismo para a próxima estação epidemiológica (de 1º de julho a 30 de junho do ano seguinte) e fornecemos informações sobre a IVA.

Isso permite que os pediatras da Alemanha, por exemplo, adaptem o uso da imunoglobulina contra o VRS às suas necessidades: em anos ímpares, as epidemias do VRS começam mais tarde e apresentam picos elevados. A isso se segue uma atividade contínua do VRS no ano seguinte (par), às vezes, até mesmo durante o verão, alcançando novamente um pico antecipado no outono/inverno⁴. Da mesma forma, podem ser detectados os ritmos do metapneumovírus e de outros paramixovírus, enquanto que o adenovírus, o enterovírus e o rinovírus são detectados durante o ano todo⁴.

Problemas atuais

Sempre que surgem novas ferramentas diagnósticas, elas precisam ser validadas e, isso vale especialmente para as técnicas baseadas em PCR. A contaminação deve ser sempre evitada a partir do momento em que a amostra é retirada; por exemplo: ocasionalmente, amostras controle negativas devem ser coletadas no leito do paciente (em solução de soro

Tabela 2 - Vantagem dos testes sistemáticos de patógenos de IVA

Vantagens individuais	
Conhecer a etiologia da doença	
Reduzir o número de intervenções (radiografias, exames de sangue)	
Oferecer o melhor tratamento (sem o uso de antibióticos, betalactâmico ou macrolídeo)	
Reduzir efeitos colaterais/custo/dor causada pelas intervenções	
Vantagens para a saúde pública	
Conhecer a situação epidemiológica	
Ensinar/educar os médicos	
Oferecer sistema de alerta sobre epidemias	
Reduzir hospitalizações	
Reduzir o uso de antibióticos	
Prever epidemias	
Vantagens para a pesquisa: algumas opções	
Descrição da epidemiologia (molecular)	
Estudos de coorte (p. ex.: desenvolvimento de asma)	
Estudos imunológicos (tipo de imunidade seguida de infecção)	
Modelo de disseminação de vários organismos	
Suscetibilidade genética a IVA	

fisiológico ou tampão) para provar que a equipe médica não contaminou a amostra do paciente com "seus" patógenos. Além do uso de métodos rígidos para evitar a contaminação no laboratório, a validação do teste multiplex deveria ser estabelecida para cada organismo através de comparação com as técnicas padrão atuais como cultura celular⁶.

Qualquer que seja o "sistema de teste" utilizado, suas limitações devem ser levadas em consideração, e os médicos devem ser informados a esse respeito.

O futuro

Consideramos óbvio que o teste sistemático de patógenos de IVA é o caminho do progresso. Os problemas técnicos serão solucionados em poucos anos. Mais testes serão padronizados e validados. Atualmente, os testes são muito caros para os pacientes. O custo por exame solicitado comercialmente é de € 396 (www.arti-st.de). Portanto, hoje em dia, as

instituições de saúde pública devem usar o método de vigilância local. É de interesse do público saber quais microorganismos são responsáveis pelas taxas mais altas de morbidade (e até mesmo mortalidade) da população. Além disso, o público deve estar interessado em saber mais sobre patógenos emergentes como o H5N1. Esses patógenos podem ser incluídos nos sistemas de teste multiplex, e somente isso deveria ser razão suficiente para o uso da abordagem sistemática em comparação à falha em vencer os desafios causados pela IVA ou ao uso de métodos ineficazes e sistematicamente equivocados. Com novos desenvolvimentos técnicos surgindo no horizonte, o preço dos testes sistemáticos de IVA podem ser reduzidos substancialmente em um futuro próximo, e espera-se que se tornem o padrão de cuidado oferecido a todas as crianças.

Referências

1. World Health Organization (WHO). World Health Report; 2005. http://www.who.int/whr/2005/annex/annexes3-4_en.pdf.
2. Uphoff H, Puppe W, Schmitt HJ. *Respiratorisches-syncytial-virus: Ursache einer signifikant gesteigerten Morbidität akuter Atemwegsinfekte in Arztpraxen? Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2001;44:987-92.
3. 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(5):422-8.
4. Weigl JA, Puppe W, Meyer CU, Berner R, Forster J, Schmitt HJ, et al. *Ten years' experience with year-round active surveillance of up to 19 respiratory pathogens in children*. *Eur J Pediatr*. 2007;[Epub ahead of print].
5. Grondahl B, Puppe W, Hoppe A, Kühne I, Weigl JAI, Schmitt HJ. *Rapid identification of nine microorganisms causing acute respiratory tract infections by single-tube multiplex reverse transcription-PCR: feasibility study*. *J Clin Microbiol*. 1999; 37:1-7.
6. Puppe W, Weigl JA, Aron G, Grondahl B, Schmitt HJ, Niesters HG, et al. *Evaluation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of nine respiratory tract pathogens*. *J Clin Virol*. 2004;30: 165-74.