



ARTIGO ORIGINAL

## Clinical and epidemiological aspects related to the detection of adenovirus or respiratory syncytial virus in infants hospitalized for acute lower respiratory tract infection<sup>☆,☆☆</sup>

Eduardo A. Ferone<sup>a,\*</sup>, Eitan N. Berezin<sup>a,b</sup>, Giuliana S. Durigon<sup>b</sup>, Cristiane Finelli<sup>c</sup>, Maria C.C. Felício<sup>c</sup>, Juliana G. Storni<sup>d</sup>, Edison L. Durigon<sup>e</sup> e Danielle B. L. de Oliveira<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Unidade de Pneumologia Pediátrica, Departamento de Pediatria e Puericultura, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup> Unidade de Emergência, Departamento de Pediatria e Puericultura, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>d</sup> Fisioterapia pneumofuncional, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>e</sup> Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 26 de fevereiro de 2013; aceito em 27 de maio de 2013

### KEYWORDS

Respiratory tract infections;  
Adenoviruses human;  
Child hospitalized

### Abstract

**Objective:** To characterize and compare clinical, epidemiological, and laboratory aspects of infants with acute lower respiratory infection (ALRI) associated with the detection of adenovirus (ADV) or respiratory syncytial virus (RSV).

**Methods:** A preliminary respiratory infection surveillance study collected samples of nasopharyngeal aspirate (NPA) for viral research, linked to the completion of a standard protocol, from children younger than two years admitted to a university hospital with ALRI, between March of 2008 and August of 2011. Polymerase chain reaction (PCR) was used for eight viruses: ADV, RSV, metapneumovirus, Parainfluenza 1, 2, and 3, and Influenza A and B. Cases with NPA collected during the first 24 hours of admission, negative results of blood culture, and exclusive detection of ADV (Gadv group) or RSV (Grsv group) were selected for comparisons.

**Results:** The preliminary study included collection of 1,121 samples of NPA, 813 collected in the first 24 hours of admission, of which 50.3% were positive for at least one virus; RSV was identified in 27.3% of cases surveyed, and ADV was identified in 15.8%. Among

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.05.005>

\*Como citar este artigo: Ferone EA, Berezin EN, Durigon GS, Finelli C, Felício MC, Storni JG, et al. Clinical and epidemiological aspects related to the detection of adenovirus or respiratory syncytial virus in infants hospitalized for acute lower respiratory tract infection. J Pediatr (Rio J). 2014;90:42-9.

\*\*O trabalho foi desenvolvido no Departamento de Pediatria e Puericultura da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: ferone\_eduardo@yahoo.com.br (E.A. Ferone).

the aspects analyzed in the Gadv (n = 58) and Gsv (n = 134) groups, the following are noteworthy: the higher mean age, more frequent prescription of antibiotics, and the highest median of total white blood cell count and C-reactive protein values in Gadv.

**Conclusions:** PCR can detect persistent/latent forms of ADV, an aspect to be considered when interpreting results. Additional studies with quantitative diagnostic techniques could elucidate the importance of the high frequency observed.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

#### PALAVRAS-CHAVE

Infecções respiratórias;  
Adenovirus humanos;  
Criança hospitalizada

#### Aspectos clínicos e epidemiológicos relacionados à detecção de adenovírus ou vírus sincicial respiratório em crianças hospitalizadas por doença aguda do trato respiratório inferior

##### Resumo

**Objetivo:** Caracterizar e comparar aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais de lactentes com evidências de infecção aguda do trato respiratório inferior (IATRI) associada à detecção do adenovírus (ADV) ou do vírus sincicial respiratório (VSR).

**Métodos:** Um estudo preliminar de vigilância de infecções respiratórias desenvolveu coleta de aspirado nasofaríngeo (ANF) para pesquisa viral, vinculada ao preenchimento de protocolo padrão, de menores de dois anos internados com quadro de IATRI em hospital universitário, entre março de 2008 e agosto de 2011. Utilizou-se técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) para oito vírus: ADV, VSR, metapneumovírus, parainfluenza 1, 2 e 3 e influenza A e B. Foram selecionados para comparações os casos com ANF coletado nas primeiras 24 horas da admissão, resultado de hemocultura negativo e detecção exclusiva de ADV (grupo Gadv) ou VSR (grupo Gsv).

**Resultados:** O estudo preliminar incluiu coleta de 1.121 amostras de ANF, sendo 813 coletadas nas primeiras 24 h da admissão, das quais 50,3% foram positivas para ao menos um dos vírus, com VSR em primeiro lugar, em 27,3%, e ADV em segundo, em 15,8% dos casos pesquisados. Dentre os aspectos analisados nos grupos Gadv (n = 58) e Gsv (n = 134), destacaram-se a média da idade mais elevada, maior frequência da prescrição de antibióticos e medianas mais elevadas para contagem total de leucócitos e valores da proteína C-reativa no Gadv.

**Conclusões:** A PCR utilizada pode detectar formas persistentes/latentes de ADV, aspecto a ser considerado ao interpretar os resultados. Estudos complementares com técnicas diagnósticas quantitativas, por exemplo, poderiam evidenciar a importância da elevada frequência verificada.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## Introdução

Nos países em desenvolvimento, as infecções agudas do trato respiratório inferior (IATRI) assumem papel de destaque na população geral, constituindo a primeira causa de mortes nos países de baixa renda e a quarta nos países de média renda, que incluem o Brasil.<sup>1</sup>

Os principais agentes etiológicos envolvidos são os vírus e as bactérias e, atualmente, técnicas diagnósticas mais sensíveis têm reforçado a teoria de que as coinfeções viral-bacterianas seriam comuns e aumentariam a gravidade dos casos de pneumonia, provavelmente devido à inibição das defesas antibacterianas pulmonares.<sup>2</sup> Tal hipótese é corroborada pela redução na necessidade de internações por pneumonias associadas a infecções virais entre crianças vacinadas contra o pneumococo, observada em alguns países.<sup>3,4</sup>

Os adenovírus (ADVs) seriam responsáveis por 1%-5% de todas as infecções respiratórias,<sup>5</sup> e por até 10% das pneumonias na infância,<sup>6</sup> com um pico de incidência em torno dos dois anos de idade,<sup>7,8</sup> podendo estar associados a

casos fatais ou com sequelas que acarretam manifestações clínicas por anos, após a infecção inicial. Uma recente meta-análise de estudos relevantes publicados nos últimos 40 anos sobre sequelas maiores (doença pulmonar restritiva/obstrutiva e bronquiectasias) e menores (inclusive asma) de pneumonias na infância concluiu que pneumonias por ADV estão associadas ao maior risco de sequelas, estabelecido, dentre outros possíveis fatores analisados, como necessidade de internação e idade abaixo dos dois anos.<sup>9</sup>

As técnicas laboratoriais para pesquisa de ADV incluem cultura em células, imunofluorescência (IF) e sorologia, mais tradicionais, além de técnicas moleculares, como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), mais recentes e sensíveis em relação às outras,<sup>10,11</sup> e que nem sempre indicam infecção, mas simplesmente a presença ou excreção viral. É reconhecida a capacidade de persistência/latência dos ADVs em diferentes tecidos, incluindo as vias aéreas superiores<sup>12</sup> e inferiores<sup>13</sup> de crianças assintomáticas respiratórias.

Analisando alguns dados relacionados às internações de crianças menores de dois anos de idade com evidências de IATRI, procurou-se caracterizar aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais dos casos em que houve identificação somente do ADV, dentre diferentes vírus respiratórios pesquisados por PCR em amostras de aspirado nasofaríngeo (ANF), e compará-los aos dos casos com identificação somente do vírus sincicial respiratório (VSR), internacionalmente considerado o principal agente de IATRI em lactentes e crianças jovens.<sup>14,15</sup>

## Métodos

Os dados selecionados para o presente estudo descritivo foram obtidos a partir de um projeto preliminar prospectivo de vigilância de IATRI em crianças internadas no Departamento de Pediatria e Puericultura do Hospital Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, entre os meses de março de 2008 e agosto de 2011, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da instituição.<sup>16</sup> O serviço, situado na região central da cidade, realiza aproximadamente 60 mil atendimentos de urgência e 60 mil atendimentos de emergência/urgência ao ano, para crianças de zero a 14 anos.

## Seleção de pacientes

O projeto preliminar previu a inclusão de menores de dois anos de idade hospitalizados com diagnóstico sintomático de IATRI, segundo adaptação das definições desenvolvidas pela OMS,<sup>17</sup> incluindo relato familiar e/ou médico de tosse e/ou desconforto respiratório (dificuldade em respirar caracterizada por taquipneia, para a faixa etária, e/ou persistência de retrações da parede torácica e/ou de fúrcula esternal e/ou do uso de músculos respiratórios acessórios em uma criança calma), e/ou que apresentavam um ou mais dos seguintes diagnósticos clínicos estabelecidos pela equipe médica responsável pelo pronto atendimento e internação: bronquiolite, pneumonia, sibilância ou broncoespasmo, laringotraqueobronquite, síndrome coqueluchoide, cianose e apneia. Foram aceitas inclusões múltiplas, desde que cada caso representasse um novo episódio de IATRI (com relato médico e/ou parental de resolução completa e/ou retorno à condição basal por intervalo de tempo não especificado, antes de um novo episódio). Não foi restringido o tempo de início dos sintomas, permitindo a inclusão de portadores de patologias crônicas com manifestações clínicas recorrentes, como a tosse em cardiopatas ou asmáticos, possivelmente sobrepostas àquelas habitualmente observadas no curso de infecções respiratórias virais. Partindo-se dos casos incluídos no estudo preliminar, foram inicialmente excluídos da presente análise os que tiveram amostras de ANF coletadas após 24 horas de internação, procurando assegurar que fosse registrado o perfil de infecções virais adquiridas na comunidade.<sup>18</sup> A partir destes casos selecionados, foram excluídos os que apresentavam resultado de hemocultura positiva para bactérias e/ou fungos no momento da comparação entre aqueles com detecção exclusiva de ADV ou VSR.

## Procedimentos

A busca por casos elegíveis, coordenada pelo pesquisador responsável pelo estudo preliminar, era desenvolvida de segunda à sexta-feira, entre 8 e 12 horas, por razões operacionais, na Unidade de Retaguarda do Pronto-socorro Pediátrico. Aceito o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo responsável legal, o paciente era incluído no estudo, sendo preenchido um protocolo com informações relativas aos seguintes domínios: dados demográficos, sinais e sintomas, antecedentes pessoais e familiares, condições do ambiente, diagnósticos da admissão, exames complementares, tratamento inicial e evolução clínica.

## Obtenção das amostras

As amostras foram coletadas por meio de uma sonda, adaptada a uma câmara gotejadora de equipo de soro conectada a vácuo, introduzida pela narina até a nasofaringe que seria aspirada. O equipo contendo o ANF era imediatamente guardado sob refrigeração (4°-6°C) e, em seguida, era realizado o fracionamento da amostra em três alíquotas, armazenadas em nitrogênio líquido. Semanalmente, as alíquotas eram devidamente triadas, sendo excluídas amostras repetidas inadvertidamente ou inadequadas, e transportadas para o Laboratório de Virologia Clínica e Molecular do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, onde seriam mantidas a uma temperatura de -70°C até a pesquisa viral.

## Processamento das amostras

Foram pesquisados os seguintes agentes virais: VSR, vírus influenza (FLU) A e B, vírus parainfluenza (PIV) 1, 2 e 3, metapneumovírus (MPV) e ADV. Utilizou-se a técnica de PCR, iniciada pela extração do material genético viral (RNA/DNA) a partir de uma fração de 500 µL de cada amostra de ANF, com utilização de um sistema automatizado de extração, segundo instruções do fabricante do tampão de lise escolhido (Nuclisens® Iso Kit - BioMerieux).

No caso dos vírus cujo material genético é um RNA (VSR, FLU, PIV e MPV), foi realizada a transcrição reversa com aplicação da enzima MultiScribe Reverse Transcriptase, conforme instruções do fabricante do High Capacity cDNA Archive Kit (Applied Biosystems), para obtenção do DNA complementar (cDNA). Dispondo-se do cDNA/DNA, dava-se início à PCR propriamente dita, com emprego da enzima Taq DNA Polimerase (Biotools) para amplificação em termociclador automático (GeneAmp PCR System 9700 - Applied Biosystems). Os *primers* usados permitiam amplificação de uma porção do gene correspondente a um dos polipeptídeos que constituem o capsídeo viral comum aos diferentes sorotipos de ADV humanos. O produto amplificado foi submetido à eletroforese em gel de agarose (Gibco - BRL) preparado com brometo de etídeo, para posterior visualização e registro das bandas de DNA no gel em transiluminador de luz ultravioleta (MacroVue UV-20 - Hoefer), comparando-as a controles conhecidos para identificação do material genético encontrado.

## Grupos para análise

A partir dos casos inicialmente selecionados para o presente estudo, foram criados dois grupos para análise (ambos com hemoculturas negativas), segundo o resultado da PCR: o grupo Gadv, que incluiu os casos com PCR positiva exclusivamente para ADV; e o grupo Gvsr, que incluiu os casos positivos exclusivamente para VSR, em relação aos demais vírus pesquisados.

## Análise estatística

Na análise bivariada foi utilizado o teste de Qui-Quadrado ou o Exato de Fisher para trabalhar as variáveis qualitativas, e o teste *t* de Student, ou o teste de Mann-Whitney, para as variáveis quantitativas. Dispôs-se do programa SPSS para Windows® versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e estabeleceu-se o nível de significância estatística em 5%.

## Resultados

O estudo preliminar incorporou 1.121 amostras de ANF. Após excluir amostras repetidas ou inadequadas e aplicar o critério de inclusão somente daquelas coletadas até 24 horas da admissão, foram selecionadas, inicialmente, 813/1.121 correspondentes a diferentes episódios de suposta IATRI ocorridos em 712 crianças. Destas, 633/712 (88,9%) foram incluídas apenas uma vez.

Dentre os casos conclusivos inicialmente selecionados, 50,3% (403/811) tiveram amostras positivas para ao menos um dos vírus pesquisados, com o VSR presente em 27,3% (222/813), ADV em 15,8% (128/810), PIV em 7,3% (59/812), MPV em 4,8% (39/812) e FLU em 4,6% (37/812) dos casos pesquisados. Um total de 637/689 (92,5%) casos pesquisados tiveram resultado de hemocultura negativo, tendo sido incluídos 58 deles no grupo Gadv e 134 no grupo Gvsr.

Os aspectos clínicos e epidemiológicos dos grupos Gadv e Gvsr são comparados na tabela 1, enquanto a figura 1 exibe a distribuição dos casos por faixas etárias, em ambos os grupos.

Na figura 2 são comparadas as medianas dos valores dos marcadores inflamatórios pesquisados nos grupos Gadv e Gvsr.

A figura 3 apresenta a distribuição sazonal de todos os casos que apresentaram resultado da PCR positiva para ADV ou VSR e do total de amostras de ANF coletadas.

## Discussão

A positividade de 50,3% para ao menos um dos oito vírus pesquisados é equivalente ao achado de estudos semelhantes, enquanto a elevada frequência de detecção do ADV, presente em 15,8% dos casos, logo atrás do VSR, se destaca. Recentemente, no Paraguai, também foi registrada uma taxa elevada de 18% (9/50) de detecção do ADV por PCR em amostras de ANF de crianças internadas com sintomas de infecção respiratória aguda (IRA) grave, sendo 77,8% das amostras positivas provenientes de menores de dois anos.<sup>19</sup> Khamis et al.,<sup>20</sup> que utilizaram a PCR para

pesquisar a ocorrência de 12 vírus em amostras de ANF de menores de cinco anos internados com IRAs, obtiveram positividade geral de 50% (130/256), com VSR em 21,9% e ADV em 7,8% dos casos pesquisados. Na cidade de São Paulo, Thomazelli et al.<sup>21</sup> relataram taxa de positividade geral de 55,6% (187/336), com VSR em 24,1% e ADV em 6,8% dos casos pesquisados por PCR para algum dos mesmos oito vírus respiratórios aqui pesquisados, porém em crianças de até cinco anos de idade internadas por suspeita de IRA. A elevada positividade para ADV observada no presente estudo poderia ser resultado de uma convergência de diferentes fatores, como por exemplo, o grande número de casos internados incluídos, talvez devido à maior abrangência de diagnósticos aceitáveis como critério de inclusão, a faixa etária mais jovem, que coincidiria com um provável pico de ocorrência de doença associada ao ADV,<sup>7,8,19</sup> ou ainda a análise exclusiva de amostras de ANF coletadas nas primeiras 24 horas da admissão, que conteriam maiores títulos virais. A pesquisa do ADV por PCR qualitativa é um teste de difícil interpretação, uma vez que não necessariamente o indica como agente causador da patologia investigada. Kuypers e cols. compararam taxas de positividade viral por IF e PCR em tempo real (qualitativa e quantitativa) e observaram que a maioria dos vírus que não foram detectados pela IF, incluindo o ADV, encontrava-se em baixas cargas virais, provavelmente abaixo do nível de detecção pela IF, situação mais compatível com estados de persistência/latência.<sup>22</sup>

A positividade para VSR por faixas etárias diminuiu com o aumento da idade dos casos analisados, em concordância com outras pesquisas que evidenciam o VSR como principal responsável por infecções respiratórias seguidas de hospitalização em lactentes jovens. Wolf et al.<sup>23</sup> registraram queda na frequência de VSR frente a índices relativamente constantes para ADV ao longo dos dois primeiros anos de vida, a partir da análise de mais de mil amostras de ANF de crianças com diagnóstico radiológico de pneumonia. Khamis et al.<sup>20</sup> também verificaram maior propensão do VSR por afetar os mais jovens em relação a outros vírus, inclusive o ADV, tendo observado ocorrência de VSR apenas nos menores de dois anos de sua coorte, que incluiu crianças com até cinco anos de idade. Thomazelli et al.<sup>21</sup> observaram medianas de idade dos pacientes com detecção de ADV e VSR próximas das que encontramos, sete e quatro meses, respectivamente.

Com relação aos antecedentes, a influência da idade poderia justificar as diferenças encontradas entre os grupos analisados quanto às condições de higiene do ambiente. O grupo Gvsr é representado por crianças mais jovens, que possivelmente ainda não frequentariam a creche pela pouca idade e sofreriam mais com exposição à fumaça de cigarros, devido à imaturidade imunológica e do aparelho respiratório, elevando a chance de internações.

Taquipneia, outros sinais de desconforto respiratório (dificuldade em respirar caracterizada por persistência de retrações da parede torácica e/ou de fúrcula esternal e/ou do uso de músculos respiratórios acessórios em uma criança calma) e sibilância foram mais frequentes entre os casos do grupo Gvsr, que contou com média de idade inferior à observada no grupo Gadv. O VSR, tradicionalmente, é causador de patologia das vias aéreas inferiores

**Tabela 1** Aspectos clínicos e epidemiológicos dos casos dos grupos Gadv e Gvsr analisados

	Gadv presente/ analisados	%	Gvsr presente/ analisados	%	p
<i>Dados demográficos</i>					
Sexo masculino	32/58	55,2	86/134	64,2	0,239 <sup>a</sup>
Idade média ± DP	9,4±5,4		7,1 ± 5,5		0,009 <sup>b</sup>
<i>Pródromos</i>					
Coriza	34/52	65,4	116/128	90,6	< 0,001 <sup>a</sup>
Sinais de conjuntivite	7/54	13	15/129	11,6	0,800 <sup>a</sup>
Diarreia	5/53	9,4	16/130	12,3	0,580 <sup>a</sup>
<i>Sinais e sintomas</i>					
Tosse	52/55	94,5	131/133	98,5	0,150 <sup>c</sup>
Taquipneia	49/54	90,7	131/132	99,2	0,008 <sup>c</sup>
Outros sinais de desconforto respiratório	49/54	90,7	130/133	97,7	0,046 <sup>c</sup>
Sibilância	42/54	77,8	121/131	92,4	0,005 <sup>a</sup>
Febre	36/54	66,7	92/131	70,2	0,633 <sup>a</sup>
Febre ≥ 39° C	16/42	38,1	27/117	23,1	0,060 <sup>a</sup>
<i>Termos diagnósticos mais comuns</i>					
Bronquiolite	22/58	37,9	90/134	67,2	< 0,001 <sup>a</sup>
Broncoespasmo	21/58	36,2	33/134	24,6	0,101 <sup>a</sup>
Pneumonia	21/58	36,2	32/134	23,9	0,079 <sup>a</sup>
<i>Antecedentes</i>					
Portador de alguma comorbidade	23/53	43,4	49/128	38,3	0,522 <sup>a</sup>
Prematuridade < 37 semanas	9/55	16,4	24/129	18,6	0,717 <sup>a</sup>
Cardiopatia congênita	5/54	9,3	6/131	4,6	0,303 <sup>c</sup>
Displasia broncopulmonar	2/54	3,7	6/128	4,7	> 0,999 <sup>c</sup>
Antecedente familiar de atopia	28/47	59,6	73/118	61,9	0,785 <sup>a</sup>
Familiar com tosse	28/48	58,3	81/120	67,5	0,261 <sup>a</sup>
Aglomerado ≥ 5 pessoas por domicílio	27/52	51,9	68/123	55,3	0,683 <sup>a</sup>
Tabagismo passivo	13/48	27,1	54/124	43,5	0,047 <sup>a</sup>
Frequência à creche	12/51	23,5	14/126	11,1	0,035 <sup>a</sup>
<i>Gravidade e evolução clínica</i>					
Oximetria de pulso < 90% na admissão	17/48	35,4	37/112	33	0,770 <sup>a</sup>
Cianose	7/53	13,2	20/129	15,5	0,692 <sup>a</sup>
Internação em UTI	6/46	13	16/117	13,7	0,915 <sup>a</sup>
Necessidade de ventilação mecânica	6/46	13	16/117	13,7	0,915 <sup>a</sup>
Prescrição de antibiótico	30/50	60	44/124	35,5	0,003 <sup>a</sup>
Mediana do tempo de internação	5 dias		5 dias		0,902 <sup>d</sup>

DP, desvio-padrão; Gadv, grupo associado à detecção exclusiva do adenovírus, dentre os vírus pesquisados; Gvsr, grupo associado à detecção exclusiva do vírus sincicial respiratório, dentre os vírus pesquisados; m, meses; UTI, unidade de terapia intensiva.

<sup>a</sup> Teste de Qui-Quadrado.

<sup>b</sup> t de Student.

<sup>c</sup> Exato de Fischer.

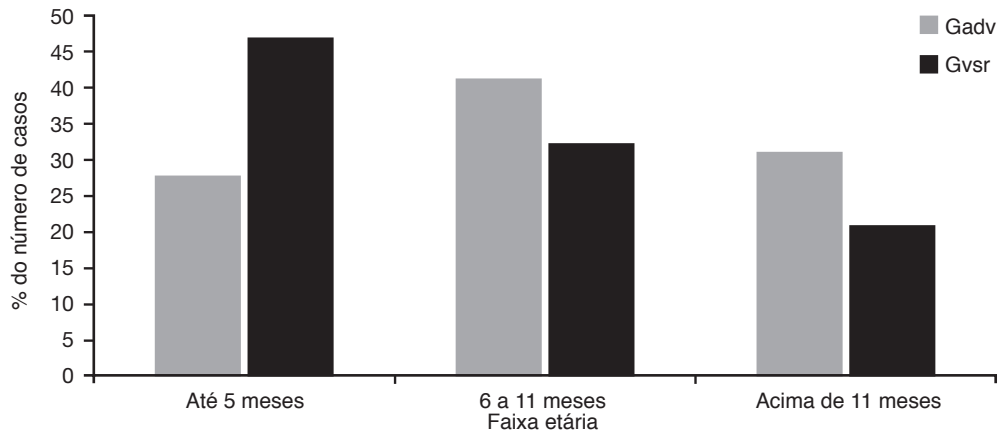
<sup>d</sup> Mann-Whitney.

em lactentes jovens, mais propensos à insuficiência respiratória, inclusive pelo pequeno calibre das vias aéreas e maior complacência da caixa torácica, que favorecem o colapso pulmonar e a obstrução brônquica.<sup>24</sup> O mesmo raciocínio explicaria a maior frequência do diagnóstico de admissão de bronquiolite entre os casos do grupo Gvsr (67,2%), conforme constatado por outros trabalhos semelhantes, como o de Khamis et al.<sup>20</sup> (57%) e o de Thomazelli et al.<sup>21</sup> (54%).

A febre acima de 39° C ocorreu em 38,1% dos casos do grupo Gadv, enquanto Tabain et al.<sup>25</sup> relataram frequência de 85,7% entre 135 crianças (71,1% abaixo dos dois anos) internadas com IRAs associadas ao isolamento de ADV por cultura celular. Vale lembrar que técnicas menos sensíveis,

como a cultura, são capazes de detectar ADV somente a partir de determinada carga viral mais elevada e, possivelmente, mais sintomática.

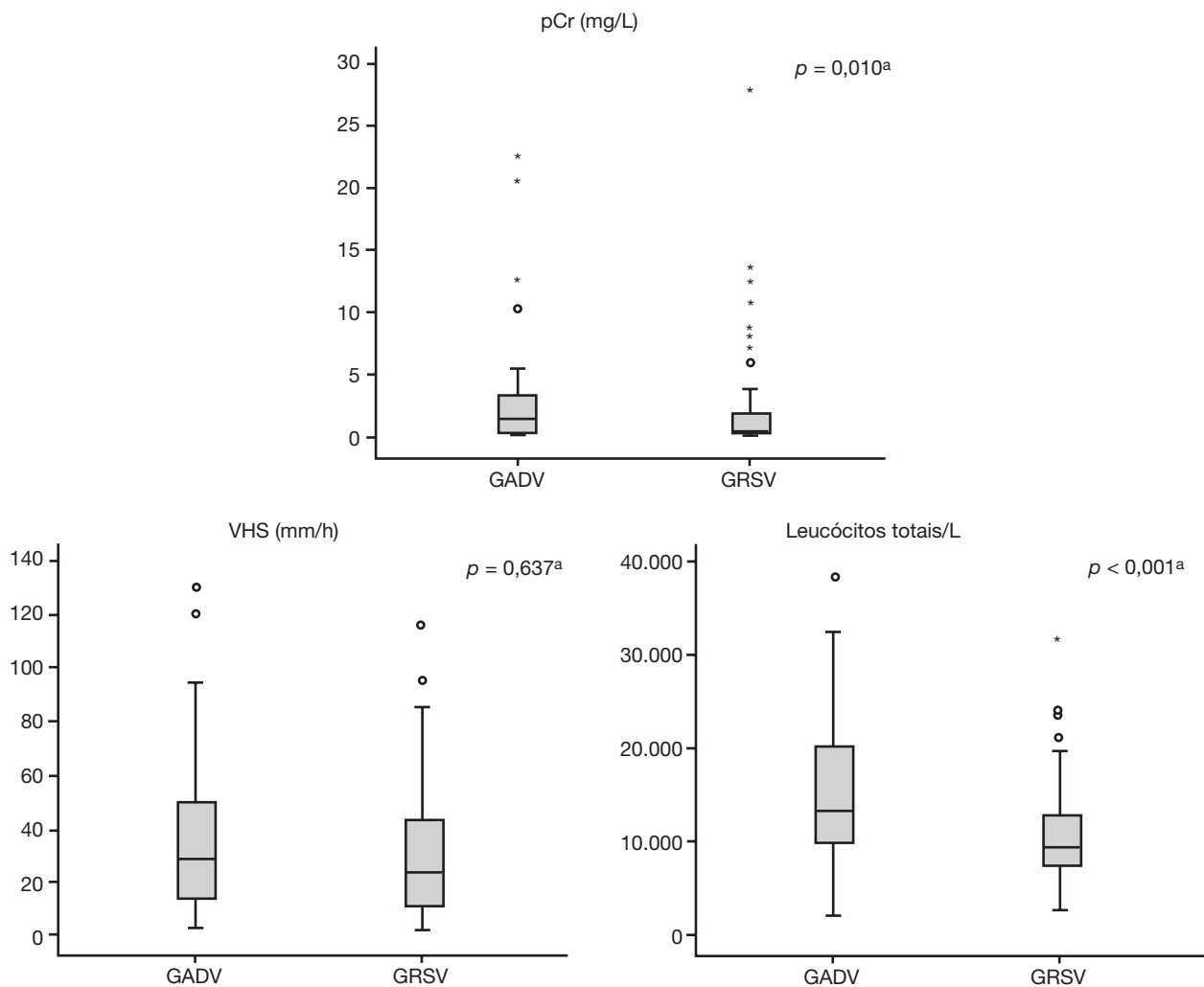
A coriza, pródrómo clássico nas bronquiolites virais, teve ocorrência maior no grupo Gvsr, enquanto outros pródrómos pesquisados tiveram frequências semelhantes nos dois grupos. Uma recente publicação peruana, que analisou aspectos clínicos e epidemiológicos associados a 656 casos com detecção de ADV por cultura celular dentre mais de vinte mil amostras de secreção respiratória de pacientes de todas as idades (mediana de três anos) com infecções respiratórias diversas, também não verificou maior ocorrência de conjuntivite nos casos positivos exclusivamente para o ADV, em relação aos outros vírus pesquisados.<sup>26</sup>



**Figura 1** Distribuição por faixas etárias dos casos dos grupos Gadv ( $n = 58$ ) e Gvsr ( $n = 134$ )<sup>a</sup>.

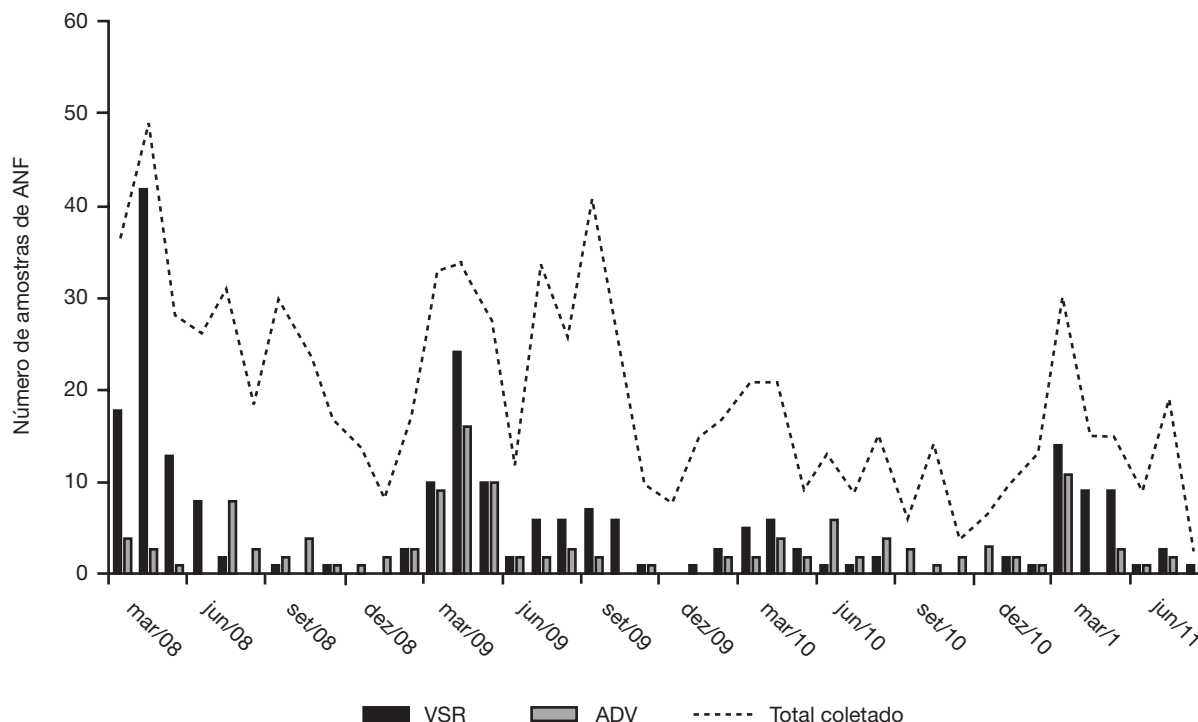
Gadv, grupo associado à detecção exclusiva do adenovírus, dentre os vírus pesquisados; Gvsr, grupo associado à detecção exclusiva do vírus sincicial respiratório, dentre os vírus pesquisados.

<sup>a</sup>  $p = 0,040$  pelo teste de Qui-Quadrado.



**Figura 2** Distribuição dos valores dos marcadores inflamatórios coletados de casos dos grupos Gadv e Gvsr. Gadv, grupo associado à detecção exclusiva do adenovírus, dentre os vírus pesquisados; Gvsr, grupo associado à detecção exclusiva do vírus sincicial respiratório, dentre os vírus pesquisados; pCr, proteína C-reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação.

<sup>a</sup> Teste Mann-Whitney.



**Figura 3** Distribuição mensal do total de amostras de ANF coletadas para pesquisa viral por PCR e das amostras positivas para adenovírus e para vírus sincicial respiratório, sozinhos ou em codetecções, em crianças internadas com suposta IATRI no Hospital Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, entre março de 2008 e agosto de 2011. ADV, amostras positivas para adenovírus; ANF, aspirado nasofaríngeo; IATRI, infecção aguda do trato respiratório inferior; PCR, reação em cadeia da polimerase; VSR, amostras positivas para vírus sincicial respiratório.

Em concordância com a associação verificada entre detecção de ADV e prescrição de antibióticos (60%), Tabain et al.,<sup>25</sup> supracitados, registraram administração de antimicrobianos para 76% (101/133) dos casos estudados, uma proporção tão elevada quanto a de 72% (139/193) encontrada no estudo de Alharbi et al.<sup>27</sup> Mais uma vez, ambos os autores se basearam em métodos diagnósticos menos sensíveis e, por isso mesmo, possivelmente associados a maiores cargas virais.

O tempo de internação, com mediana de cinco dias para os casos do grupo Gadv, foi semelhante ao observado por Alharbi et al.<sup>27</sup> em seu estudo de IATRI associadas a ADVs detectados por cultura celular em crianças de zero a quatro anos, não tendo sido verificada diferença estatística significativa entre os grupos Gadv e Gvsr. A mortalidade de 3,4% no grupo Gadv foi compatível com a faixa descrita por outro grande trabalho conduzido na Argentina, baseado em 916/48.544 amostras de ANF de crianças internadas por IATRI positivas para ADV por IF (1,1% a 5,3%, conforme o sorotipo).<sup>28</sup>

Segundo Peltola et al.,<sup>29</sup> as medianas dos valores da contagem total de leucócitos e da pCr em infecções bacterianas invasivas são mais elevadas do que aquelas relacionadas a infecções virais, tendo documentado ainda um padrão distinto de elevação destes marcadores inflamatórios em crianças com IRA associada ao ADV. Diversos estudos sugerem que as infecções por ADV poderiam mimetizar quadros bacterianos, acarretando maior elevação de marcadores

inflamatórios, como o de Tabain et al.,<sup>25</sup> que observou leucocitose ( $>15,0 \times 10^9/L$ ) em 77%, pCr  $> 40,0$  mg/L em 56% e VHS  $> 30$  mm/h em 71% das crianças com IRA associada ao ADV, e o de Ruuskanen et al.,<sup>30</sup> que verificou pCr  $> 40$  mg/L em 38% das crianças internadas com infecção associada ao ADV e em apenas 13% daquelas com infecção associada ao VSR. No presente estudo, foram registradas medianas dos valores de pCr e da contagem total de leucócitos mais elevadas no grupo Gadv, embora abaixo dos níveis sugestivos de infecção bacteriana descritos, talvez pelo fato de, diferentemente das pesquisas citadas, ter-se utilizado uma técnica molecular qualitativa de pesquisa viral, que também identifica casos de persistência/ latência destituídos de resposta imune.

O ADV mostrou um padrão de ocorrência epidêmico sem, no entanto, apresentar uma sazonalidade definida, enquanto os casos positivos para VSR concentraram-se entre os meses de março a junho dos anos estudados, como em outras pesquisas realizadas no Brasil.<sup>11,21</sup>

A principal limitação deste estudo talvez esteja relacionada ao fato de representar um perfil da instituição na qual foi realizado e, com isso, ao interpretá-lo, faz-se necessário atentar para a inclusão de patologias crônicas, a não delimitação do tempo de início dos sintomas e a ausência de análise multivariada. A verdadeira relevância do achado de ADVs associados a quadros compatíveis com IATRI, que poderia conduzir a uma revisão das indicações da vacina disponível, ainda requer esclarecimentos, possivelmente

alcançados com o emprego de técnicas modernas, como a PCR em tempo real, a um maior número de casos em pesquisas futuras.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- World Health Organization (WHO). Burden of disease 2008 [acessado em 10 Nov 2012]. Disponível em: [http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/causes\\_death\\_2008/en/index.html](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death_2008/en/index.html)
- Sun K, Metzger DW. Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon-gamma during recovery from influenza infection. *Nat Med*. 2008;14:558-64.
- Madhi SA, Ludewick H, Kuwanda L, Niekerk Nv, Cutland C, Little T, et al. Pneumococcal coinfection with human metapneumovirus. *J Infect Dis*. 2006;193:1236-43.
- Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1139-46.
- Robinson C, Echavarría M. Adenoviruses. Em: Murray P, editor. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington D.C: ASM Press; 2007. p. 1589-600.
- Mallet R, Riberre M, Bonnenfant F, Labrune B, Reyrole L. Les pneumopathies graves a adenovirus. *Arch Fr. Pediatr*. 23:1057-1073, 1966.
- Hong JY, Lee HJ, Piedra PA, Choi EH, Park KH, Koh YY, et al. Lower respiratory tract infections due to adenovirus in hospitalized Korean children: epidemiology, clinical features, and prognosis. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1423-9.
- Castro-Rodriguez JA, Daszencies C, Garcia M, Meyer R, Gonzales R. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:947-53.
- Edmond K, Scott S, Korczak V, Ward C, Sanderson C, Theodoratou E, et al. Long term sequelae from childhood pneumonia; systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7:e31239.
- Stroparo E, Cruz CR, Debur Mdo C, Vidal LR, Nogueira MB, Almeida SM, et al. Adenovirus respiratory infection: significant increase in diagnosis using PCR comparing with antigen detection and culture methods. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2010;52:317-21.
- Luiz LN, Leite JP, Yokosawa J, Carneiro BM, Pereira Filho E, Oliveira TF, et al. Molecular characterization of adenoviruses from children presenting with acute respiratory disease in Uberlândia, Minas Gerais, Brazil, and detection of an isolate genetically related to feline adenovirus. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010;105:712-6.
- Proença-Modena JL, Pereira Valera FC, Jacob MG, Buzatto GP, Saturno TH, Lopes L, et al. High rates of detection of respiratory viruses in tonsillar tissues from children with chronic adenotonsillar disease. *PLoS One*. 2012;7:e42136.
- Thavagnanam S, Christie SN, Doherty GM, Coyle PV, Shields MD, Heaney LG. Respiratory viral infection in lower airways of asymptomatic children. *Acta Paediatr*. 2010;99:394-8.
- Gilchrist S, Török TJ, Gary HE Jr, Alexander JP, Anderson LJ. National surveillance for respiratory syncytial virus, United States, 1985-1990. *J Infect Dis*. 1994;170:986-90.
- 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.
- Durigon GS. Vírus respiratórios: características clínicas, epidemiológicas e moleculares em crianças com infecção respiratória aguda. Tese (Mestrado). São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2012.
- World Health Organization (WHO). Recommended surveillance standards, 2nd ed. [acessado em 10 Nov 2012]. Disponível em: <http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/whocdscsr992syn.pdf>
- Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:291-300.
- Espínola EE, Russomando G, Basualdo W, Benítez DA, Meza G, Maldonado L, et al. Genetic diversity of human adenovirus in hospitalized children with severe acute lower respiratory infections in Paraguay. *J Clin Virol*. 2012;53:367-9.
- Khamis FA, Al-Kobaisi MF, Al-Areimi WS, Al-Kindi H, Al-Zakwani I. Epidemiology of respiratory virus infections among infants and young children admitted to hospital in Oman. *J Med Virol*. 2012;84:1323-9.
- 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.
- Kuypers J, Wright N, Ferrenberg J, Huang ML, Cent A, Corey L, et al. Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2382-8.
- Wolf DG, Greenberg D, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, Bar-Ziv J, Dagan R. Association of human metapneumovirus with radiologically diagnosed community-acquired alveolar pneumonia in young children. *J Pediatr*. 2010;156:115-20.
- Matsuno AK. Insuficiência respiratória aguda na criança. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2012;45:168-84.
- Tabain I, Ljubin-Sternak S, Cepin-Bogović J, Markovinović L, Knezović I, Mlinarić-Galinović G. Adenovirus respiratory infections in hospitalized children: clinical findings in relation to species and serotypes. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:680-4.
- Ampuero JS, Ocaña V, Gómez J, Gamero ME, García J, Halsey ES, et al. Adenovirus respiratory tract infections in Peru. *PLoS One*. 2012;7:e46898.
- Alharbi S, Van Caesele P, Consunji-Araneta R, Zoubeydi T, Fanella S, Souid AK, et al. Epidemiology of severe pediatric adenovirus lower respiratory tract infections in Manitoba, Canada, 1991-2005. *BMC Infect Dis*. 2012;12:55.
- Barrero PR, Valinotto LE, Tittarelli E, Mistchenko AS. Molecular typing of adenoviruses in pediatric respiratory infections in Buenos Aires, Argentina (1999-2010). *J Clin Virol*. 2012;53:145-50.
- Peltola V, Mertsola J, Ruuskanen O. Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *J Pediatr*. 2006;149:721-4.
- Ruuskanen O, Putto A, Sarkkinen H, Meurman O, Irjala K. C-reactive protein in respiratory virus infections. *J Pediatr*. 1985;107:97-100.