

# Infecções pelo Vírus Sincicial Respiratório em crianças

## *Respiratory Syncytial Virus Infections in children*

Luciano Garcia Lourenção<sup>1</sup>, João Batista Salomão Junior<sup>2</sup>,  
Paula Rahal<sup>3</sup>, Fátima Pereira de Souza<sup>4</sup>, Dirce Maria Trevisan Zanetta<sup>5</sup>

Pulmão RJ 2005; 14(1): 59-68

### RESUMO

As infecções respiratórias agudas são importante causa de morbimortalidade em pediatria em todo o mundo, particularmente nos países em desenvolvimento. As infecções respiratórias são responsáveis por mais de 25% de todo o atendimento médico pediátrico ambulatorial e hospitalar e, em torno de 90% dessas infecções são relacionadas com agentes virais. O vírus sincicial respiratório (VSR) possui distribuição mundial e constitui a causa mais comum de pneumonia viral em crianças com menos de 5 anos de idade. A bronquiolite ou a pneumonia grave têm probabilidade elevada de ocorrência em lactantes com cerca de 6 semanas de idade, com incidência máxima aos 2 meses. A infecção pelo VSR em lactantes e crianças de mais idade resulta em infecção das vias respiratórias menos agressiva do que aquela observada em lactentes com menos de 6 meses de idade. No hemisfério setentrional, os surtos de infecção pelo VSR tendem a ter seu pico no inverno. Nas regiões tropicais, as epidemias pelo VSR iniciam-se no outono e vão até a primavera. A reinfecção é freqüente, porém os sintomas resultantes são mais leves, envolvendo as vias aéreas superiores. Nesta revisão são abordados aspectos importantes das infecções respiratórias por VSR relativos às características do VSR, imunidade, transmissão, epidemiologia, clínica e patologia, prevenção, tratamento, e mortalidade.

**Descritores:** vírus sincicial respiratório, infecções respiratórias, crianças.

### ABSTRACT

The acute respiratory infections are an important cause of morbid mortality in pediatrics all over the world, particularly in developed countries. The respiratory infections are responsible for more than 25% of the whole pediatric medical assistance in medical centers and hospitals, and 90% of these infections are related to virus agents. The respiratory syncytial virus (RSV) is worldly distributed and recognized as the main pediatric pathogen of the respiratory treatment. It constitutes the commonest cause in pneumonia by virus in toddlers or infants. Bronchitis or pneumonia can frequently occur in six-week-old babies who are fed by the mother, with maxim incidence at two months old. The infection by RSV in babies and older children results in a less aggressive respiratory infection than that one observed in babies younger than six months old. In the northern hemisphere, the RSV the surges tend to have their peak in winter. In the tropical regions, the epidemics by RSV starts in the fall and goes to spring. The infection is frequent, however the resultant symptoms are lighter, involving the superior aerial ways. This summary covers important aspects of the respiratory infections for RSV related to the characteristics of RSV, immunity, transmission, epidemiology, clinical and pathology, prevention, treatment, and mortality.

**Keywords:** respiratory syncytial virus, respiratory tract infections, children.

1. Mestrando em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.
  2. Doutorando, Serviço de Pneumologia Infantil do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.
  3. Doutora, Departamento de Biologia, Universidade Estadual Paulista – UNESP/IBILCE.
  4. Pós-doutoranda, Departamento de Microbiologia, Universidade de São Paulo.
  5. Doutora, Departamento de Epidemiologia e Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.
- Local de realização: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5416 São Pedro 15090-000 São José do Rio Preto – SP.

Endereço para correspondência: Luciano Garcia Lourenção. Rua Joaquim Manoel Pires, 100 / 03 Jardim Pinheiros 15091-210 São José do Rio Preto - SP. Tel: (17) 3216-2405 / 9772-6552. E-mail: luciano\_gl@ig.com.br  
Artigo recebido para publicação no dia 16/12/2004 e aceito no dia 09/02/2005, após revisão.

## Introdução

As infecções respiratórias agudas são responsáveis por um elevado índice de atendimento médico pediátrico ambulatorial e hospitalar no mundo. Sendo, em sua maioria de etiologia viral, representam importante causa de morbimortalidade, principalmente entre crianças menores de cinco anos de idade. O agente mais freqüentemente identificado nestas afecções é o Vírus Sincicial Respiratório (VSR), que apresenta distribuição mundial e circula, principalmente, nos meses de inverno<sup>1-4</sup>.

Em adultos, o VSR se manifesta como uma gripe comum, mas nas crianças o vírus atinge as vias aéreas inferiores causando bronquiolite (sua mais clássica apresentação), pneumonia e broncopneumonia<sup>5</sup>. Em crianças com menos de cinco anos de idade, a infecção pelo VSR é a causa mais comum de pneumonia viral. Este vírus pode causar, ainda, pneumonia no indivíduo idoso ou em pacientes imunocomprometidos. A infecção grave pelo VSR tem um significativo impacto na função da via aérea e pode induzir ou exacerbar a resposta a uma provocação alérgica<sup>1,6-8</sup>.

## Características do Vírus Sincicial Respiratório (VSR)

O VSR está classificado dentro do gênero *Pneumovirus* da família *Paramyxoviridae*. São vírus com tamanho médio de 120 a 300nm, de simetria helicoidal e morfologia esférica, cujo envelope é composto de uma bicamada lipídica derivada de membrana plasmática<sup>1,6-8</sup>.

O genoma do VSR é composto por RNA de fita simples sense negativa, não segmentada, com cerca de 15.200 nucleotídeos. Possui um único RNA que codifica dez proteínas e é transcrito em mRNAs poliadenilados monocistrônicos<sup>1,6-8</sup>.

Após a entrada do vírus na célula hospedeira, a RNA polimerase viral transcreve o RNA em múltiplos mRNAs que, após a tradução, originam as proteínas virais específicas. Das dez proteínas, três (N, P e L) estão associadas com o nucleocapsídeo, duas são não estruturais (NS1 e NS2) e cinco estão associadas com o envelope, três das quais (F, G e SH) são transmembrânicas de superfície e duas (M e M2) são proteínas de matriz<sup>9</sup>. A proteína F, em associação com a proteína G e SH, é responsável pela ligação do envelope do vírus à célula hospedeira<sup>10</sup>. Após a síntese das proteínas, o nucleocapsídeo helicoidal é montado, a proteína de matriz promove a interação com o envelope e o vírus é liberado por brotamento através da membrana celular<sup>6</sup>.

Os vírus VSR são classificados em dois grupos (A e B) com base na sua reatividade com anticorpos monoclonais. Os estudos de seqüência dos genes da

nucleoproteína N, da fosfoproteína P, da pequena hidrofóbica SH e da proteína de ligação G têm confirmado essa divisão e também identificado numerosas variantes ou linhagens dentro de cada grupo. O genótipo A está associado a uma maior severidade da doença<sup>8,11,12</sup>.

## A Proteína de Fusão F

A proteína F é muito conservada entre os membros da família *Paramyxoviridae*, com uma similaridade de aminoácidos maior que 87% e uma similaridade de nucleotídeos maior que 75%<sup>8,11,13</sup>.

Essa proteína está envolvida na fusão do envelope viral à membrana da célula hospedeira e compreende um dímero conectado por pontes dissulfeto. É sintetizada como um precursor de 67kDa, denominado (F0), que é processado por clivagem proteolítica e produz duas subunidades (F1 e F2). A região hidrofóbica de fusão (F1) rica em glicina, que se insere na membrana celular alvo durante o processo de fusão, está localizada no amino terminal da subunidade F1. O segmento transmembrânico está próximo ao carboxi-terminal dessa subunidade. Adjacentes aos segmentos de fusão e transmembrânico estão duas regiões contendo repetições hidrofóbicas (HR), com seqüência sugestiva de estrutura do tipo *coiled-coil*. Estas regiões denominadas HR-N e HR-C, estão separadas por um domínio de 270 resíduos. Existem evidências de que as regiões HR-N e HR-C formam estruturas triméricas semelhantes a *hairpins* que promovem a junção da membrana viral e celular, facilitando a fusão e subsequente entrada do vírus na célula<sup>8,13,14</sup>.

O complexo N/C foi analisado por cristalografia e sua estrutura foi determinada por raios-X com resolução de 2,3Å. A estrutura obtida mostrou grande similaridade com várias outras proteínas virais de fusão, incluindo a gp41 do HIV1. Como existem dados mostrando que a HR-C, do mesmo modo que a ga41 do HIV1, atua como um dominante negativo, impedindo a formação das estruturas finais de fusão, as estratégias para bloqueio da formação do *hairpin* podem ser aplicadas na inibição do VSR<sup>8,13,14</sup>.

## Imunidade

A resposta humoral desempenha importante papel na prevenção das doenças pelo VSR. A IgA secretora local protege contra a infecção das mucosas no trato respiratório superior e a IgG sérica protege parcialmente contra as infecções no trato respiratório inferior. Apesar disso, a proteção conferida por anticorpos não é total e as reinfecções pelo VSR ocorrem comumente durante a vida<sup>15,16</sup>.

A resposta celular parece ter papel fundamental na recuperação das infecções, tendo em vista que indivíduos com comprometimento da imunidade celular, congênita ou adquirida, têm doenças de maior gravidade e excretam o vírus por tempo mais prolongado. Após infecção natural, crianças normais respondem com proliferação dos linfócitos citotóxicos específicos contra o VSR, o que sugere a estimulação das células T<sup>15</sup>.

Ambos os linfócitos T (CD4 e CD8) estão envolvidos na replicação do VSR durante a infecção. Os linfócitos citotóxicos tanto podem auxiliar na recuperação, como podem ser responsáveis por doença de maior gravidade. Em ratos, os linfócitos citotóxicos CD8 são responsáveis pela eliminação dos vírus nos pulmões, mas, paradoxalmente, parecem aumentar a gravidade dos sintomas. O mesmo se observa com os linfócitos T helper – CD4, que têm papel protetor e, ao mesmo tempo, podem aumentar a gravidade da doença. Existem dois tipos de linfócitos T helper (Th1 e Th2), que são responsáveis pela produção de diferentes citocinas: os linfócitos Th1 produzem principalmente interleucina 2 (IL-2), interferon gama e fator de necrose tumoral, enquanto os linfócitos Th2 produzem as interleucinas IL-4, IL-6 e IL-3. Acredita-se que a estimulação predominante de linfócitos Th2 possa estar associada à ocorrência de doença de maior gravidade<sup>15</sup>.

### Transmissão

Desde que o VSR foi descoberto, tem sido especulado se ele é transmitido primariamente pelos núcleos das gotículas ou pelo contato direto com as mesmas. No entanto Hall *et al*<sup>17</sup> demonstraram claramente que predomina a transmissão pelo contato. Participaram deste estudo crianças com infecção recente pelo VSR que produziam grande quantidade de secreção, internadas em berços com grades. Voluntários foram levados para dentro do quarto e distribuídos em três grupos. “Cuddlers” executaram os cuidados de rotina, pegaram as crianças no colo e brincaram com elas; “Touchers” tiveram contato prolongado com objetos no ambiente das crianças, as quais tinham sido fortemente contaminadas com secreções; “Sitters” sentaram-se bem próximo do berço das crianças, mas não tocaram em nada do ambiente do quarto. Nenhuma das 14 “sitters” desenvolveram infecção pelo RSV, mas 5 dos 7 “cuddlers” e 4 dos 10 “touchers” tornaram-se doentes<sup>17</sup>.

O VSR penetra no corpo humano através das membranas dos olhos, do nariz e da boca atingindo a mucosa respiratória. Após o período de incubação de

3 a 5 dias, surgem os sintomas. Lactentes e imunodeprimidos, quando infectados, eliminam grandes quantidades do VSR (mais de 10<sup>7</sup>/mL) nas secreções respiratórias (nasofaríngea e salivar) durante longo tempo, com detecção de vírus por mais de 21 dias em secreção de crianças hospitalizadas por doença do trato respiratório inferior. Crianças previamente saudáveis que contraíram infecção pelo VSR eliminam o vírus por 7 a 10 dias e pacientes imunocomprometidos podem eliminar o vírus por semanas<sup>18</sup>. Em contraste, os adultos eliminam vírus por aproximadamente 4 a 5 dias<sup>19</sup>. O vírus sobrevive bem nos fômites tais como: roupas e aventais por mais de 45 minutos, conta-gotas, brinquedos, objetos sobre a mesa, estetoscópios e grade do berço por mais de 6 horas, nas luvas cirúrgicas por 1 hora e meia, em pijamas e lenços de papel por 45 minutos e na pele por mais de 20 minutos<sup>18,20</sup>. Deste modo, os profissionais da saúde possuem numerosas oportunidades de se contaminar durante sua rotina diária e se eles não lavarem as mãos, o vírus pode ser transmitido pelo contato indireto a outras crianças. Além disso, infecção sintomática tem alta probabilidade de se desenvolver nos profissionais da saúde que tocam seus olhos e nariz com dedos contaminados<sup>21</sup>.

Os comunicantes de lactentes com doença causada pelo VSR (membros da equipe hospitalar, os pais ou cuidadores) quase sempre apresentam resfriados com febre e/ou faringite<sup>7</sup>. O VSR provoca infecções hospitalares em berçários e enfermarias pediátricas. A transmissão ocorre através do contato direto com secreções de pessoas infectadas pelo ato da tosse, por secreções das narinas ou por objetos contaminados<sup>7</sup>.

Recentemente, usando a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR - polymerase chain reaction) para detecção de VSR-RNA, investigadores sugeriram que o VSR pode ser transmitido por distâncias consideráveis pelo ar. RNA foi encontrado em amostras de ar de aproximadamente 7 metros de distância de pacientes infectados que estavam hospitalizados há mais de sete dias. Entretanto, o resultado positivo da PCR não prova que o vírus infectante estava presente e parece prematuro usar tais dados para refutar a importância do contato direto na transmissão do VSR<sup>21</sup>.

### Epidemiologia

As infecções respiratórias são responsáveis por mais de 25% de todo o atendimento médico domiciliar e ambulatorial em crianças menores de 6 anos de idade, no mundo, sendo 90% a 95% dessas infecções relacionadas com agentes virais<sup>1,2,4,5,19,20,22</sup>.

O VSR constitui a causa mais comum de pneumonia viral em crianças com menos de 5 anos de idade, mas também pode causar pneumonia no indivíduo idoso ou pacientes imunocomprometidos. É importante lembrar que a bronquiolite ou a pneumonia grave têm probabilidade elevada de ocorrência em lactantes com cerca de 6 semanas de idade, com incidência máxima aos 2 meses. A infecção pelo VSR em lactantes e crianças de mais idade resulta em infecção das vias respiratórias menos agressiva do que aquela observada em lactentes com menos de 6 meses de idade<sup>1,2,4,5,19,20,22</sup>.

O VSR propaga-se extensamente em crianças a cada inverno. Os surtos tendem a ter seu pico em fevereiro ou março no hemisfério setentrional. Nas regiões tropicais, as epidemias pelo VSR iniciam-se no outono e vão até a primavera. A reinfeção é freqüente, porém os sintomas resultantes são mais leves, envolvendo as vias aéreas superiores (resfriados)<sup>1,2,4,5,19,20,22</sup>.

Nos Estados Unidos, dados do Center of Disease Control (CDC) sugerem que as infecções pelo VSR são responsáveis por aproximadamente 120.000 admissões hospitalares e por um número estimado de 4.500 mortes por ano, com 60% destas ocorrendo em crianças menores de 1 ano<sup>3</sup>.

O VSR pode ser isolado em cerca de 80% das crianças com menos de 6 meses de idade que sofrem de bronquiolite, e em cerca de 25% das que apresentam pneumonia. Aproximadamente 1% a 2% dessas crianças requer hospitalização, sendo que as crianças mais jovens apresentam quadros mais graves. Entretanto, não tem sido isolado em lactentes saudáveis<sup>1,2,4,5,19,20,22</sup>.

Entre 1980 e 1996, a bronquiolite foi responsável por 1,65 milhão de hospitalizações nos EUA, com as taxas de hospitalização aumentando de 12,9 por 1.000 em 1980 para 31,2 por 1.000 em 1996<sup>22</sup>.

À parte da idade cronológica, um número adicional de fatores influencia a severidade da infecção pelo VSR. Crianças masculinas jovens apresentam doenças mais severas que as crianças femininas na mesma idade<sup>19,23</sup>. Fatores ambientais como aglomerações e exposição passiva ao tabaco também estão associados com o desenvolvimento de doenças mais severas<sup>23</sup>. Crianças que não tiveram aleitamento materno apresentam maior risco para infecções graves pelo VSR. É incerto, ainda, se o nível socioeconômico ou algum componente do leite materno tem alguma influência na gravidade da doença<sup>19,23</sup>. Crianças com doenças cardíacas de base, em especial as que cursam com hipertensão pulmonar, crianças com doença pulmonar crônica e crianças prematuras ou com

imunodeficiências apresentam alto risco de infecção grave pelo VSR, evidenciado por altas taxas de admissão em unidades de tratamento intensivo e necessidade de ventilação mecânica<sup>19,21,23</sup>. Em um estudo retrospectivo, multicêntrico, com análise de 1584 registros, crianças com infecção pelo VSR associada a cardiopatia congênita e doença pulmonar crônica apresentaram taxas de mortalidade significativamente maiores (3,4% e 3,5%, respectivamente) comparados com a taxa global de mortalidade de 1%. Além disso, na análise dos subgrupos, nas crianças com cardiopatia congênita e doença pulmonar crônica as médias de suplementação de oxigênio e de dias de hospitalização eram significativamente maiores que em outras categorias de risco<sup>23</sup>.

Existem poucos estudos prospectivos em crianças hospitalizadas para investigação etiológica de infecções agudas adquiridas na comunidade. Ao observar a Tabela 1, nota-se que, em alguns estudos realizados utilizando-se métodos de diagnósticos convencionais e sorológicos para diagnóstico de agentes etiológicos por aspirado de nasofaringe em crianças hospitalizadas houve identificação do agente etiológico, em média, em 61,5% dos casos, sendo de 25% a 35% dos casos para um agente bacteriano, de 25 a 35% para um agente viral, e em 20% a 30% dos casos a infecção foi mista. O agente viral encontrado com maior freqüência foi o VSR, que ocorreu, em média, em 38,5% dos pacientes com infecção viral, principalmente em lactentes e crianças jovens<sup>24-33</sup>.

Os sintomas mais comumente encontrados nas infecções pelo VSR são tosse, dificuldade respiratória, coriza e refluxo gastroesofágico. Menos da metade dos casos necessitam de oxigenoterapia e, em média, 7,3% necessitam de ventilação mecânica. O uso de antibióticos ocorre na maioria dos casos, sendo suspenso após o diagnóstico da infecção de etiologia viral. A evolução clínica geralmente é benigna, com um período médio de hospitalização de 13 dias e a letalidade de 0,67%<sup>24-33</sup>.

No início da década de 1980, o *Board on Science and Technology for International Development* (BOSTID) iniciou um programa para estudar a etiologia das infecções respiratórias em 12 países em desenvolvimento localizados na Ásia, África e América Latina<sup>34</sup>. Os principais resultados e conclusões foram: a incidência de infecções respiratórias agudas e pneumonias e taxa de mortalidade por essas causas são mais elevadas em crianças com idade inferior a 18 meses; a mortalidade em crianças hospitalizadas variou de 3,2% a 15,8% dos casos; os vírus causam maior número de episódios de infecção respiratória aguda

**Tabela 1 - Distribuição dos estudos realizados sobre infecção respiratória em crianças, segundo número de crianças, idade, clínica, método diagnóstico, porcentagem de infecção viral, porcentagem de infecção por VSR, cidade/país e local do estudo.**

Referência	Nº Crianças	Idade	Clínica	Método	% Infecção viral	% Infecção por VSR	Cidade/País	Local Estudo
Straliotto MS, 2001 <sup>24</sup>	2337	Menores de 5 anos	Infecção do trato respiratório inferior	Análise laboratorial de aspirado de nasofaringe por imunofluorescência direta	-	21	Porto Alegre RS, Brasil	Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde, Seção de Virologia, Laboratório Central
Juvé T et al, 2000 <sup>25</sup>	254	Menores de 17 anos	Sintomas de infecção respiratória aguda e infiltrado em raio-X de tórax compatível com pneumonia	Análise laboratorial de aspirado de nasofaringe por PCR e cultura de células	62	29	Turku, Finlândia	Turku University Hospital
Vicente D et al, 2003 <sup>26</sup>	390	Menores de 5 anos	Infecção respiratória aguda	Análise laboratorial de aspirado de nasofaringe por PCR e método por enzima de ligação comercial imunosolvente	95,1	59,1	Província de Gipuzkoa (norte da Espanha), San Sebastián (capital da província), Tolosa e Urola-Costa	Hospital público Donostia
Michelow IC et al, 2004 <sup>27</sup>	154	2 meses até 17 anos	Febre, taquipnéia, retração torácica, ausculta anormal e evidências radiológicas de infecção do trato respiratório inferior.	PCR, Cultura de células e imunofluorescência direta em amostras de sangue e fluido pleural	80	20	Dallas, Texas	Children's Medical Center
Bancalari MA et al, 1999 <sup>28</sup>	260	0 a 28 dias	Infecção respiratória aguda (tosse, dificuldade respiratória, coriza e refluxo)	Análise laboratorial de aspirado de nasofaringe por imunofluorescência direta	58,5	57	Concepción, Paraguai	Unidade de Neonatologia do hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción
Noyola DE et al, 2004 <sup>29</sup>	265	Menores de 15 anos	Infecção do trato respiratório inferior Bronquiolite ou broncopneumonia	Análise laboratorial de aspirado de nasofaringe por imunofluorescência direta	47,2	85,6	San Luis Potosí, México	Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
Bdour S, 2001 <sup>30</sup>	271	Menores de 2 anos	Infecção respiratória aguda	Análise laboratorial de aspirado de nasofaringe por PCR e imunofluorescência direta	50,36	25,46	Zarqa, Jordan Porto Alegre – RS, Brasil	Zarqa Government Hospital
Straliotto MS et al, 2002 <sup>31</sup>	862	Menores de 5 anos	Infecção do trato respiratório inferior	Análise laboratorial de aspirado de nasofaringe por imunofluorescência direta	36,6	26,2	São Paulo – SP, Brasil	Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA) e Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)
Vieira SE et al, 2001 <sup>32</sup>	414	Menores de 15 anos	Febre ou infecção respiratória aguda	Análise laboratorial de aspirado de nasofaringe por imunofluorescência direta e cultura de células	57,7	41,8	Monroe County, New York e Davidson County, Tennessee	Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo (HCUSP-SP)
Iwane MK et al, 2004 <sup>33</sup>	592	Menores de 5 anos		Análise laboratorial de aspirado de nasofaringe por PCR	66	20		02 Hospitais em Monroe County e 03 Hospitais em Davidson County

do que as bactérias; o VSR é o agente viral mais freqüente; as bactérias mais freqüentes são o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae*.

Um dos estudos integrantes desse programa, realizado na Argentina<sup>35</sup>, analisou a etiologia de infecções do trato respiratório inferior em 1003 crianças com idade inferior a 5 anos, sendo 406 com pneumonia. Utilizando cultura e imunofluorescência de material da nasofaringe para vírus, e hemoculturas e cultura de líquido pleural para bactérias, houve identificação de vírus em 19,2% dos casos, bactérias em 12,8% e infecção mista em 2,7%. O VSR foi o agente viral identificado com maior freqüência, e o *Streptococcus pneumoniae*, o agente bacteriano. A taxa de mortalidade foi de 3,8% nos pacientes hospitalizados com pneumonia ou bronquiolite. Concluíram que o VSR é um agente importante em crianças hospitalizadas por doença respiratória grave, havendo um pico de ocorrência no outono, com extensão até o inverno.

### ***Clínica e Patologia***

O VSR multiplica-se nas células das vias aéreas superiores, onde causa um processo inflamatório, com destruição do epitélio, edema e aumento na produção de muco. Quando ocorre envolvimento das vias aéreas inferiores, além das alterações já descritas, ocorre com freqüência hiper-reatividade bronquiolar<sup>17</sup>.

A infecção mais comum causada pelo VSR é a do trato respiratório superior; tais infecções são caracterizadas por coriza, congestão nasal, tosse e febre<sup>15</sup>. Otite média aguda ocorre em um terço das crianças com doença pelo VSR; bactérias têm sido isolados da orelha média de crianças com infecção por VSR. Laringite também ocorre com a infecção pelo VSR, mas a bronquiolite e a pneumonia são as manifestações mais comuns na criança<sup>15</sup>.

Enquanto a maioria dos adolescentes e adultos apresenta doença leve com sintomas localizados nas vias aéreas superiores (rinorréia, tosse e febre baixa), nas crianças menores de dois anos de idade as infecções leves e assintomáticas são raras<sup>17</sup>.

Os sinais de envolvimento do trato respiratório superior comumente precedem por poucos dias (geralmente 2 a 3 dias) o acometimento do trato respiratório inferior, e a febre, quando presente, é baixa<sup>15</sup>.

A infecção do trato respiratório inferior é caracterizada por dispnéia, tiragem intercostal e subdiafragmática, dificuldade em sugar e cianose em casos graves. Na bronquiolite, os sibilos são audíveis com ou sem o estetoscópio, e a expiração prolongada e os estertores crepitantes são característicos. O aprisionamento de ar é responsável pela respiração

rápida (taquipnéia), pelo rebaixamento do fígado e baço, e pelo típico padrão radiográfico de hiperinsuflação, com infiltrado intersticial difuso e espessamento peribrônquico. Atelectasias segmentares, com resolução espontânea, são freqüentemente observadas, principalmente entre os prematuros<sup>15,17</sup>.

Os casos de bronquiolite graves levam à insuficiência respiratória aguda com broncoespasmo grave, hipóxia moderada a grave e retenção de dióxido de carbono. Em crianças com doença grave, as complicações incluem hipertensão pulmonar e comprometimento cardiovascular requerendo drogas de suporte inotrópico<sup>15</sup>.

Crianças com pneumonia apresentam finas crepitações e padrão radiológico com acometimento alveolar, e consolidação segmentar ou lobar. Embora a superinfecção bacteriana seja rara em países desenvolvidos, ela é muito comum em países em desenvolvimento e a baixa condição social, a desnutrição, a convivência em ambientes aglomerados (dois ou mais indivíduos dividindo o mesmo quarto, freqüência a creches), baixo nível de escolaridade das mães e exposição à fumaça de cigarro no domicílio predispõem à maior gravidade da doença. Este fato explica em parte as altas taxas de mortalidade em nações em desenvolvimento<sup>15</sup>.

É comum a ocorrência de reinfeção tanto em crianças quanto em adultos. Embora as reinfeções em todos os grupos etários tendam a ser sintomáticas, a doença limita-se habitualmente às vias aéreas superiores, lembrando um resfriado comum<sup>7</sup>.

### ***Tratamento***

As infecções do trato respiratório inferior são usualmente auto-limitadas. Não existe tratamento eficaz para as infecções do trato respiratório inferior causadas pelo VSR. O manejo nestas infecções é, principalmente, de suporte, com cuidados em relação à alimentação, hidratação e assistência ventilatória<sup>3,15,36,37</sup>.

A maioria das crianças hospitalizadas com bronquiolite melhora rapidamente com a administração de oxigênio e a reposição de fluidos. O curso clínico da doença é variável, com resolução rápida de episódios agudos de angústia respiratória e taquipnéia, após fisioterapia respiratória ou espontaneamente. Muitas crianças estão aptas para receberem alta hospitalar após 48 – 72 horas, quando a inflamação provavelmente ainda está presente no pulmão. Todos estes achados sugerem que rolhas de muco têm uma grande importância na obstrução da via aérea. Portanto, os broncodilatadores e os corticóides que são muito efetivos na asma,

não apresentam o mesmo grau de eficácia na bronquiolite<sup>3,37,38</sup>.

A terapia com antivirais, broncodilatadores, corticóides, vitamina A e imunoglobulinas tem sido objeto de um grande número de ensaios clínicos. Estes ensaios mostram resultados conflitantes e inconsistentes em pacientes com infecção pelo VSR em todo o mundo<sup>3,37,38</sup>.

**Assistência Ventilatória:** em crianças portadoras de bronquiolite pelo VSR, o uso de oxigênio permanece ainda como o principal tratamento. Como estabelecido por Reynolds & Cook no princípio da década de 1960, o oxigênio é de importância vital na bronquiolite e não existem evidências de que qualquer outro tratamento seja útil<sup>39,42</sup>. O fornecimento de concentrações inspiratórias de oxigênio de 28 a 35% geralmente corrige a hipoxemia<sup>15,39</sup>.

**Anti-virais:** a ribavirina é um nucleosídeo sintético análogo e é a única droga antiviral licenciada para uso contra o VSR na forma inalatória. Os primeiros ensaios clínicos foram efetuados em 1980 em pacientes com infecções do trato respiratório inferior que não necessitaram de ventilação mecânica. Sua ação mostrava uma redução na gravidade (redução da necessidade de oxigênio e de ventilação mecânica) e duração da doença, bem como na quantidade de vírus nos pulmões. No entanto, estudos subseqüentes, mesmo em pacientes que necessitaram de ventilação mecânica, não conseguiram reproduzir estes efeitos. Apesar destes dados desencorajadores, a Acadêmica Americana de Pediatria recomenda que seu uso seja considerado no tratamento de alguns casos de bebês menores de 6 semanas de idade hospitalizados com doença muito grave, crianças com doenças de base e pacientes imunodeprimidos<sup>39</sup>. Deste modo, a Ribavirina não deve ser usada como tratamento rotineiro em crianças ventiladas e não ventiladas com infecção pelo VSR<sup>3,36-39,43</sup>.

**Broncodilatadores:** apesar de serem drogas de eficácia não comprovada, os broncodilatadores ainda são freqüentemente utilizados em pacientes com infecções virais do trato respiratório inferior. Entretanto, existem variações na resposta aos broncodilatadores, com resultados conflitantes na maioria dos ensaios clínicos dos pacientes portadores de bronquiolite<sup>3,36-38</sup>. Em estudos de meta-análise publicados após 1995, os ensaios incluindo drogas broncodilatadoras ( $\beta_2$  agonistas, epinefrina e brometo de ipatrópio) não revelaram efeitos benéficos duradouros em pacientes com bronquiolite aguda<sup>39</sup>.

**Corticóides:** a eficácia dos corticóides tem sido avaliada em crianças com infecção do trato respiratório

inferior pelo VSR, com resultados desapontadores em pacientes com doença leve. O único artigo do nosso conhecimento com resultados favoráveis é o estudo recente de Van Woensel *et. al*<sup>18</sup> que mostrou que os corticóides podem ser benéficos em pacientes com bronquiolite severa em ventilação mecânica, mas não apresentaram nenhum efeito em pacientes com pneumonia. Estes achados apóiam a idéia de que os corticóides podem ser benéficos em pacientes com doença de evolução grave e que a distinção das manifestações clínicas nas infecções virais do trato respiratório inferior (bronquiolite e pneumonia) são importantes para a escolha da estratégia de tratamento<sup>18</sup>. Com base nos dados atualmente disponíveis, os corticóides não estão indicados de modo generalizado no tratamento das infecções pelo VSR. Finalmente, é provável que os corticóides não previnam o broncoespasmo recorrente após a bronquiolite<sup>3,37,38,43</sup>.

**Antibióticos:** o uso de antibióticos não tem qualquer influência no curso da infecção viral do trato respiratório inferior, apesar de serem prescritos com muita freqüência. Em uma época em que há um aumento importante da resistência bacteriana, o seu uso deve ser reduzido, pelo risco de superinfecção bacteriana nas crianças com infecções virais do trato respiratório inferior<sup>15,36,37</sup>.

A ocorrência de infecção bacteriana (exceto para otite média) é baixa (2-10%) e, portanto, as crianças com VSR precisam ser cuidadosamente avaliadas antes do uso de antibióticos. Seu uso está limitado aos casos de otite média aguda, pneumonia lobar, evidência de septicemia e crianças imunodeprimidas<sup>18</sup>.

**Vitamina A e Imunoglobulina:** a gravidade da bronquiolite pelo VSR tem sido associada com baixos níveis séricos de retinol, mas ensaios clínicos em crianças hospitalizadas com bronquiolite pelo VSR têm mostrado que não há efeitos benéficos com a suplementação de vitamina A. Ensaios terapêuticos com infusão endovenosa de 1500 mg/kg de VSR-Imunoglobulina ou 100 mg/kg de VSR-Imunoglobulina inalada para as infecções do trato respiratório inferior pelo VSR também têm se mostrado ineficazes<sup>3,15,37,38</sup>.

### Prevenção

Uma vacina para o VSR é importante e necessária. O ideal seria uma vacina atenuada administrada ao nascimento ou logo após o mesmo. Entretanto, problemas como a insuficiente atenuação das cepas de VSR, sua termolabilidade e a necessidade da inclusão dos grupos A e B em cada vacina tem impedido os ensaios em crianças menores de 3 meses de idade<sup>15</sup>. Uma revisão sistemática recentemente

publicada mostrou efeitos não significantes das vacinas na prevenção da doença pelo VSR. A revisão incluiu cinco ensaios controlados na avaliação de vacinas em crianças soropositivas para o VSR<sup>36</sup>.

Os resultados desapontadores no desenvolvimento de uma vacina eficaz têm forçado o desenvolvimento de pesquisas na prevenção do VSR focadas em outras estratégias. A imunização passiva com globulinas hiperimunes intravenosas contra o VSR tem se mostrado benéfica na prevenção de doença grave em crianças de alto risco. Entretanto, problemas práticos têm limitado seu uso e pesquisas avançam na direção do desenvolvimento de um anticorpo monoclonal IgG humanizado contra a proteína F do vírus sincicial respiratório (palivizumab). Um estudo controlado mostrou que injeções mensais com palivizumab reduzem em mais de 50% a admissão hospitalar pelo VSR em crianças de alto risco. Seu uso é bem tolerado e seguro. Vários relatos com experiências neste assunto têm confirmado os resultados do estudo, assim como o perfil de segurança do palivizumab. Contudo, mais estudos de custo e efetividade devem ser desenvolvidos antes do seu uso generalizado. Mesmo em países desenvolvidos, seu uso ainda é baixo em criança com risco de desenvolver doença severa pelo VSR<sup>15,36-38</sup>.

A exposição ao fumo pode afetar a severidade da bronquiolite pelo VSR. Evitar a exposição ao fumo pode reduzir o risco de severidade em crianças<sup>18,39,40</sup>.

As famílias de crianças de alto risco – portadoras de doenças cardíacas de base, em especial as que cursam com hipertensão pulmonar, crianças com doença pulmonar crônica e crianças prematuras ou com imunodeficiências – precisam ser instruídas quanto à importância da constante lavagem das mãos, proteger seus filhos contra a exposição ao fumo, evitar freqüentar grandes aglomerações e evitar permanência em creches durante as estações do ano de alta incidência de VSR e, ainda, limitar o contato individual com pessoas com sintomas de infecção de vias aéreas superiores<sup>18,40</sup>.

Os surtos nosocomiais podem ser limitados pelo uso de jalecos, luvas, máscaras e adequada lavagem das mãos pelos cuidadores e profissionais da saúde<sup>1,6,40,41</sup>.

### **Mortalidade**

A mortalidade associada com a infecção primária pelo VSR em crianças previamente saudáveis é estimada em 0,005% a 0,020%. Em crianças hospitalizadas, a taxa de mortalidade é estimada entre 1 a 3%. Entretanto, taxas de mortalidade elevadas (superiores a 50%) tem sido observadas em crianças com anormalidades cardiopulmonares e imunodeprimidas<sup>3,22, 25-32</sup>.

### **Conclusões**

As doenças infecciosas são um grande problema de saúde pública. Tanto as incidências como os mecanismos de suscetibilidade aos diferentes agentes infecciosos que acometem a população brasileira, em particular as populações regionais, ainda são pouco conhecidas.

O agente viral que tem sido identificado com mais freqüência nas afecções respiratórias tem sido o vírus sincicial respiratório (VSR), principalmente em afecções mais graves em lactentes e crianças jovens. Tais questões motivam o aprofundamento do seu estudo, uma vez que o conhecimento desses processos permite a criação de estratégias efetivas de prevenção, controle e tratamento dessas doenças, evitando o uso abusivo de medicamentos e o conseqüente surgimento de microrganismos multi-resistentes às drogas, bem como a diminuição dos índices de morbimortalidade em crianças.

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Santos NTO, Ramanos MTV, Wigg MD. Introdução à virologia humana. Rio de Janeiro: Guanabara; 2002.
2. Shann F. Etiology of severe pneumonia in children in developing countries. *Pediatr Infect Dis* 1986;5(2): 247-52.
3. Kneyber MCJ, Moll HA, Groot R. Treatment and prevention of respiratory syncytial virus infection. *Eur J Pediatr* 2000;159(6):399-411.
4. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002;346(6):429-37.
5. Malhotra A, Krilov LR. Influenzae and respiratory syncytial virus. Update on infection, management, and prevention. *Pediatr Clin North Am* 2000;47(2):353-72.
6. Levinson W & Jawetz E. Microbiologia médica e imunológica. 4a. ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1998.
7. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick & Adelberg: microbiologia médica. 21a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2000.
8. Hacking D, Hull J. Respiratory syncytial virus – viral biology and the host response. *J Infec* 2002;45(1): 18-24.
9. Dudas RA, Karron RA. Respiratory syncytial virus vaccines. *Clin Microbiol Rev* 1998;11(3):430-9.
10. Langedijk JPM, Groot BL, Berendsen HJC, Van Oirschot T. Structural homology of the central conserved region of the attachment protein G of respiratory syncytial virus with the fourth subdomain of 55k Da tumor necrosis factor receptor. *Virology* 1998;243(2):293-302.

11. Peret TC, Hall CB, Schnabel KC, Golub JA, Anderson LJ. Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community. *J Gen Virol* 1998;79(Pt9):2221-9.
12. Roca A, Loscertales MP, Quintó L, Pérez-Breña P, Vaz N, Alonso PL, Saiz JC. Genetic variability among group A and B respiratory syncytial viruses in Mozambique: identification of a new cluster of group B isolates. *J Gen Virol* 2001;82(Pt1):103-11.
13. Zhao X, Singh M, Malashkevich VN, Kim PS. Structural characterization of the human respiratory syncytial virus fusion protein core. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(26):14172-77.
14. Baker KA, Dutch RE, Lamb RA, Jardetzky TS. Structural basis for paramyxovirus-mediated membrane fusion. *Molr Cell* 1999;3(3):309-19.
15. Welliver RC. Respiratory syncytial virus immunoglobulin and monoclonal antibodies in the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection. *Semin Perinatol* 1998;22(1):87-95.
16. Bricks LF. Prevention of respiratory syncytial virus infections. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo* 2001;56(3):79-90.
17. Hall CB, Jr Douglas RG. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1981;99(1):100-3.
18. Van Woensel JBM, Van Aalderen WMC, Kimpem JLL. Viral lower respiratory tract infection in infants and young children. *BMJ* 2003;327(7405):36-40.
19. Collins CL, Pollard AJ. Respiratory syncytial virus in children and adults. *J Infect* 2002;45(1):10-7.
20. Paes BA. Current strategies in the prevention of respiratory syncytial virus disease. *Paediatr Resp Rev* 2003;4(1):21-7.
21. Kafetzis DA. Prophylaxis, therapy and prevention of viral respiratory infections. *Paediatr Resp Rev* 2004;5(Suppl A):185-89.
22. Ngai P, Bye MR. Bronchiolitis. *Pediatr Ann* 2002; 31(2): 90-7.
23. Welliver RC. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(2Supl):6-12.
24. Straliootto SM, Siqueira MM, Muller RL, Fischer GB, Cunha MLT, Nestor SM. Respiratory syncytial virus groups A and B in Porto Alegre, Brazil, from 1990 to 1995 and 1998. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001;96(2):155-8.
25. Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivanen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(4):293-8.
26. Vicente D, Montes M, Cilla G, Perez-Yarza EG, Perez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect* 2003;131(2):867-72.
27. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113(4):701-7.
28. Bancalari MA, Martínez AA, Casanueva PC, Véliz CF, Quinteros SchA, Walker CB, et al. Etiología viral en la infección respiratoria aguda baja em recién nacidos. *Rev Chil Pediatr* 1999;70(3):201-7.
29. Noyola DE, Rodríguez-Moreno G, Sánchez-Alvarado J, Martinez-Wagner R, Ochoa-Zavala JR. Viral etiology of lower respiratory tract infections in hospitalized children in México. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(2):118-23.
30. Bdour S. Respiratory syncytial virus subgroup A in hospitalized children in Zarqa, Jordan. *Ann Trop Paediatr* 2001;21(3):253-61.
31. Straliootto SM, Siqueira MM, Muller RL, Fischer GB, Cunha MLT, Nestor SM. Etiologia viral das infecções agudas em Porto Alegre, RS, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35(4):283-91.
32. Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DAO, Durigon EL, Torok TJ, Anderson LJ et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2001;43(3):124-31.
33. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR et al. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004;113(6):1758-64.
34. Bale JR. Creation and research program to determine the etiology and e epidemiology of acute respiratory tract infection among children in developing countries. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl8):861-6.
35. Weissenbacher M, Carballal G, Avila M, Salomon H, Harisiadi J, Catalano M et al. Etiologic and clinical evaluation of acute lower respiratory tract infections in young Argentinian children: an overview. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl8):889-98.
36. Van Woensel JB, Kimpem JL, Brand PL. Respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus in children. Diagnosis and treatment. *Minerva Pediatr* 2001;53(2):99-106.
37. Welliver RC. Respiratory syncytial virus infection: therapy and prevention. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(Suppl A):127-33.
38. Reynolds EO, Cook CD. The treatment of bronchiolitis. *J Pediatr* 1963;1205-7.
39. Kimpem JL. Management of respiratory syncytial virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14(3):323-8.

40. Goldman DA. Epidemiology and prevention of pediatric viral respiratory infections in health-care institutions. *Emerg Infect Dis* 2001;7(2):249-53.
  41. Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and immune response. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(Suppl A):119-26.
  42. Fischer GB, Teper A, Colom AJ. Acute viral bronchiolitis and its sequelae in developing countries. *Paediatr Respir Rev* 2002;3(4):298-302.
  43. Hall CB. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the "Cold War" has not ended. *Clin Infect Dis* 2000;31(2):590-6. ■
-