



EDITORIAL

Defining the burden of respiratory syncytial virus infection^{☆,☆☆}

Definindo a carga da infecção por vírus sincicial respiratório

Asuncion Mejias* e Octavio Ramilo

Departamento de Pediatria, Divisão de Doenças Infecciosas, Centro de Vacinas e Imunidade, The Research Institute at Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, EUA

O vírus sincicial respiratório (VSR) continua sendo uma das maiores ameaças à saúde das crianças, associado à morbidade aguda e de longo prazo.¹ O VSR é a principal causa de infecção viral do trato respiratório inferior (ITRI) em crianças pequenas, em países desenvolvidos e em desenvolvimento, e aproximadamente 34 milhões de novos casos surgem em todo o mundo a cada ano. Nos Estados Unidos, o VSR é a causa mais comum de internação de crianças.^{2,3} Nos países em desenvolvimento, o VSR representa 3,4 milhões de internações por ITRI de crianças com menos de cinco anos de idade.⁴ Contudo, a carga global do VSR vai além da internação e do ambiente ambulatorial.^{5,6}

Existem fatores de risco bem definidos de doença grave por VSR, incluindo prematuridade, doença pulmonar crônica (DPC), doença cardíaca congênita (DCC), trissomia 21, doenças neuromusculares ou imunocomprometimento. Além disso, estudos recentes identificaram outras doenças associadas a um aumento no risco para doença grave por VSR, como anormalidades cromossômicas ou malformações das vias aéreas superiores. Na realidade, os pediatras estão totalmente cientes de que qualquer “neonato com problemas de saúde anteriores” apresentam um risco maior de internação e de desenvolverem doença grave por VSR.⁷⁻⁹ Para complicar ainda mais a questão, a maioria das crianças internadas por ITRI por VSR não apresenta fatores de risco identificáveis para doença grave. Dois estudos recentes de ampla escala - um retrospectivo e de base hospitalar e outro prospectivo e de base populacional - mostraram

que 73% a 79% das crianças com menos de dois anos de idade que precisam ser internadas por ITRI por VSR nunca apresentaram problemas de saúde anteriormente, e não apresentaram fatores de risco para doença grave.^{9,10}

Em climas temperados, as infecções por VSR ocorrem de forma previsível, em surtos, todos os anos, e dura de quatro a seis meses, começando no final do outono até o início da primavera, porém, isso pode variar consideravelmente por regiões em um país ou estado. Essas diferenças sobre a atividade endêmica do VSR foram atribuídas, em parte, ao efeito da latitude, radiação UV-B, umidade relativa ou temperatura, e ainda precisam ser melhor definidas.¹¹

Apesar da carga de doença e de nosso entendimento limitado da resposta imune ao VSR, e do quão ele está associado à gravidade de uma doença, ainda não existe uma vacina efetiva ou terapia específica. O único meio farmacológico efetivo de se evitar uma infecção por VSR envolve a administração de profilaxia passiva com palivizumabe durante a sazonalidade do VSR, e vários países utilizaram diferentes abordagens para definir o início e o término da mesma. Nos Estados Unidos, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) utiliza dados laboratoriais isolados para definir a sazonalidade do VSR, ao passo que no Canadá a sazonalidade ativa do VSR tem como base dados epidemiológicos¹² (número de internações por VSR em uma semana). O palivizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG₁) neutralizante direcionado à proteína F (fusão) do VSR. Tem meia-vida de 28 dias, exigindo administração mensal

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.04.002>

*Como citar este artigo: Mejias A, Ramilo O. Defining the burden of respiratory syncytial virus infection. J Pediatr (Rio J). 2013;89:517-9.

**Ver artigo de Piñeros JG et al. nas páginas 544-8.

*Autor para correspondência.

E-mail: Asuncion.mejias@nationwidechildrens.org (A. Mejias).

durante a sazonalidade do VSR, enfatizando a importância de definir a atividade epidemiológica local do VSR em um país, o que permitirá a implementação de um programa de profilaxia anti-VSR com bom custo-benefício e restrito a cada período de ocorrência do VSR.

Opalvizumabe foi aprovado pela agência de Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA), em 1998, para prevenção de doença grave por VSR em neonatos prematuros e crianças com doença pulmonar crônica (DPC) e, posteriormente, em 2003, para prevenção de doença grave por VSR em crianças com doenças cardíacas congênitas (DCC). Desde então, o palivizumabe tem sido implementado em mais de 60 outros países.^{13,14} Estudos controlados por placebo e comparativos demonstraram a eficácia do palivizumabe na prevenção de internações por VSR em crianças com risco elevado.^{13,15} Mais recentemente, um estudo prospectivo randomizado e controlado também mostrou os benefícios de longo prazo da prevenção do VSR. Em neonatos prematuros saudáveis (33-35 semanas de idade gestacional), a profilaxia anti-VSR resultou em uma redução significativa da pieira durante o primeiro ano de vida.¹⁶ Até o momento, esse anticorpo monoclonal continua sendo o único agente disponível para prevenção de infecção grave por VSR em crianças com risco elevado.

A incidência de ITRI aguda por VSR é altamente variável entre países e regiões e foi parcialmente caracterizada na América Latina.¹⁷ Na realidade, a menos que a carga de uma doença seja demonstrada localmente, o problema em si tende a ser minimizado; portanto, é essencial definir a epidemiologia local do VSR em cada região e taxas específicas de internações por VSR do local. O trabalho sobre o tema, publicado por Piñeros et al.¹⁸ no *Jornal de Pediatria*, representa um primeiro passo para tratar tais problemas na Colômbia. Nesse estudo observacional prospectivo, os autores caracterizaram a frequência, a sazonalidade, a presença de prematuridade e DPC e a mortalidade em neonatos com VSR e ITRI, e não por VSR necessitando internação por um ano em seis cidades colombianas. Um total de 717 neonatos internados com ITRI, crianças que nunca apresentaram problemas de saúde anteriormente e crianças com fatores de risco para doença grave, foram inscritos para participar desse estudo. Os autores utilizaram o teste de detecção rápida de antígeno do VSR na identificação e confirmação de casos. Durante as epidemias do VSR, os testes de antígeno do VSR apresentam uma sensibilidade de $\approx 80-90\%$, porém, ao contrário do teste molecular, que apresenta sensibilidade e especificidade superiores, o valor preditivo positivo dos testes de detecção rápida pode variar com base na prevalência da doença recorrente e, assim, as taxas de resultados falso-positivos podem aumentar significativamente durante o período “não viral”. Contudo, eles documentaram atividade endêmica do VSR durante todo o ano, com pico durante o trimestre de abril a junho, e uma leve queda durante o de outubro a dezembro. Esses picos não coincidem, necessariamente, entre as cidades, refletindo, talvez, as diferenças de condições climatológicas. A idade média dos neonatos com ITRI por VSR (216 [30%]) e ITRI não por VSR (501 [70%]) foi de três meses, e as informações sobre sexo, duração da internação e presença de prematuridade ou DPC foram semelhantes entre os grupos.

Um amplo estudo de coorte de base hospitalar realizado no Texas, por seis anos (2002 a 2007), comparou resultados de cuidado hospitalar entre crianças com menos de dois anos de idade internadas com bronquiolite por VSR e não por VSR. Como 95% dos indivíduos do estudo realizaram teste de diagnóstico do vírus, os autores conseguiram comparar as diferenças nas características demográficas, clínicas, microbiológicas e radiológicas, e a presença de fatores de risco preditivo de doenças graves. Crianças internadas com ITRI por VSR apresentaram doença mais severa em todos os resultados avaliados, especificamente crianças com VSR que mostraram um aumento no tempo de internação, necessidade de oxigênio suplementar, necessidade e duração de internação na UTI, necessidade e duração de suporte ventilatório invasivo e não invasivo, que também foram mostrados em outros estudos.⁹ Além disso, foi constatado que a proporção de crianças com problemas médicos subjacentes foi significativamente maior naqueles com bronquiolite não por VSR, o que possivelmente poderá refletir o impacto da profilaxia anti-VSR direcionada. Em seu estudo, Piñero et al.¹⁸ não encontraram diferenças na duração da internação entre neonatos com ITRI por VSR e não por VSR, ou na prevalência de problemas médicos subjacentes. Essas discrepâncias podem ser, em parte, atribuídas ao viés de seleção ou aos diferentes programas de profilaxia anti-VSR implementados em cada país ou região específicos, o que exigirá estudos confirmatórios adicionais. Por outro lado, Piñero et al.¹⁸ constataram que a taxa de mortalidade total foi baixa em neonatos internados com ITRI por VSR (0,8%) e ausente no grupo não VSR, porém aumentou significativamente em pacientes de alto risco (5,8%).

Como a aplicação de testes de diagnóstico molecular para vírus respiratório se tornou prontamente disponível, os médicos levantam dúvidas sobre a eficácia destes na prática clínica. No estudo de Piñeros et al.,¹⁸ a duração da internação foi semelhante, independentemente da etiologia da ITRI. Diferentes argumentos são a favor do uso de testes de diagnóstico viral e da importância deles. Por outro lado, é essencial definir a atividade do VSR para a implementação de um programa de profilaxia anti-VSR com bom custo-benefício, e, por outro lado, do ponto de vista do controle de infecções, é fundamental isolar os pacientes de acordo com a etiologia para evitar infecções hospitalares, que levam a considerável morbidez e mortalidade. Além disso, definir o agente etiológico da bronquiolite poderá ter implicações terapêuticas. Lehtinen et al. constataram que um tratamento por três dias com prednisolona via oral em crianças com bronquiolite aguda causada por rinovírus humano (HRV) foi associado a uma redução significativa da pieira nos 12 meses subsequentes. Em contrapartida, não houve benefício em crianças com bronquiolite causada por VSR.¹⁹ Por fim, no trato respiratório nas formas mais severas de doença por VSR,²⁰⁻²³ diferentes grupos de investigadores encontraram uma redução nas concentrações de citocinas inflamatórias, e sugerem que respostas imunes fracas em vez de inatas exageradas estão associadas a uma piora da gravidade da doença. Determinadas terapias, como corticosteroides, ainda são utilizadas de forma errada na tentativa de atenuar a resposta pró-inflamatória ao VSR. A quantidade aumentada de esteroides nesse quadro clínico

umenta a possibilidade de piora no comprometimento da resposta imune do hospedeiro.

Em resumo, o estudo de Piñero et al.¹⁸ enfatiza a importância de se caracterizar com cuidado a atividade do VSR em cada país e nas diferentes regiões destes, o que levará a uma avaliação precisa da carga do VSR. As informações coletadas desse estudo, além de ajudarem na implementação de práticas de controle de infecções em geral, como lavar as mãos ou limitar o número de visitas de pessoas doentes, principalmente durante os meses de pico de circulação do VSR, ajudarão na implementação de um programa de profilaxia anti-VSR com bom custo-benefício e na determinação das prioridades de utilização da profilaxia existente.

Conflitos de interesse

Octavio Ramilo teve relações financeiras com empresas envolvidas na pesquisa ou com produtos relacionados a vírus respiratórios, a saber: Conselhos consultivos: Gilead, Abbvie, Alios, Quidel. Honorários recebidos por palestras e pela copresidência de conferências de Medicina: Abbvie. Cobertura de partes das despesas com viagens para a apresentação de estudo clínico em uma conferência científica: MedImmune. Bolsa de pesquisa: Abbott Molecular.

Asuncion Mejias teve relações com empresas envolvidas na pesquisa ou com produtos relacionados a vírus respiratórios, a saber: Conselhos consultivos: Alios, Janssen Infectious Diseases BVBA. Recebeu honorários por palestras em conferências da CME: Abbvie. Bolsa de pesquisa: Gilead.

Referências

- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354:541-5.
- Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999;282:1440-6.
- Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:5-9.
- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1545-55.
- Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360:588-98.
- Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet*. 1999;354:847-52.
- Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr*. 1995;126:212-9.
- Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, Simões EA, Stensballe LG. Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2012;54:810-7.
- García CG, Bhoire R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010;126:e1453-60.
- Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013;132:e341-8.
- Yusuf S, Piedimonte G, Auais A, Demmler G, Krishnan S, Van Caesele P, et al. The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus. *Epidemiol Infect*. 2007;135:1077-90.
- Paes B, Craig C, Pigott W, Latchman A. Seasonal respiratory syncytial virus prophylaxis based on predetermined dates versus regional surveillance data. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:e360-4.
- Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998;102:531-7.
- Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143:532-40.
- Carbonell-Estrany X, Simões EA, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, et al. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. *Pediatrics*. 2010;125:e35-51.
- Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpfen JL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368:1791-9.
- Bedoya VI, Abad V, Trujillo H. Frequency of respiratory syncytial virus in hospitalized infants with lower acute respiratory tract infection in Colombia. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:1123-4.
- Piñeros JG, Baquero H, Bastidas J, García J, Ovalle O, Patiño CM, et al. Respiratory syncytial virus infection as a cause of hospitalization in population under 1 year in Colombia. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:544-8.
- Lehtinen P, Ruohola A, Vanto T, Vuorinen T, Ruuskanen O, Jartti T. Prednisolone reduces recurrent wheezing after a first wheezing episode associated with rhinovirus infection or eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:570-5.
- Bennett BL, Garofalo RP, Cron SG, Hosakote YM, Atmar RL, Macias CG, et al. Immunopathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2007;195:1532-40.
- García C, Soriano-Fallas A, Lozano J, Leos N, Gomez AM, Ramilo O, et al. Decreased innate immune cytokine responses correlate with disease severity in children with respiratory syncytial virus and human rhinovirus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:86-9.
- Larrañaga CL, Ampuero SL, Luchsinger VF, Carrión FA, Aguilar NV, Morales PR, et al. Impaired immune response in severe human lower tract respiratory infection by respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:867-73.
- Mella C, Suarez-Arrabal MC, Lopez S, Stephens J, Fernandez S, Hall MW, et al. Innate immune dysfunction is associated with enhanced disease severity in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2013;207:564-73.