



ARTIGO ORIGINAL

## Acute respiratory viral infections in pediatric cancer patients undergoing chemotherapy<sup>☆</sup>



Eliana C.A. Benites<sup>a</sup>, Dayane P. Cabrini<sup>b</sup>, Andrea C.B. Silva<sup>c</sup>, Juliana C. Silva<sup>d</sup>, Daniel T. Catalan<sup>d,e</sup>, Eitan N. Berezin<sup>f</sup>, Maria R.A. Cardoso<sup>g</sup> e Saulo D. Passos<sup>h,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidade de Oncologia, Grupo em Defesa da Criança com Câncer (Grendacc), Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ), Jundiaí, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ), Jundiaí, SP, Brasil

<sup>c</sup> Laboratório de Infectologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ), Jundiaí, SP, Brasil

<sup>d</sup> Serviço de Atendimento ao Diagnóstico e Tratamento, Grupo em Defesa da Criança com Câncer (Grendacc), Jundiaí, SP, Brasil

<sup>e</sup> Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

<sup>f</sup> Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>g</sup> Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>h</sup> Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ), Jundiaí, SP, Brasil

Recebido em 22 de abril de 2013; aceito em 21 de janeiro de 2014

### KEYWORDS

Cancer;  
Children;  
Virus;  
Respiratory tract  
infections

### Abstract

**Objective:** to estimate the prevalence of infection by respiratory viruses in pediatric patients with cancer and acute respiratory infection (ARI) and/or fever.

**Methods:** cross-sectional study, from January 2011 to December 2012. The secretions of nasopharyngeal aspirates were analyzed in children younger than 21 years with acute respiratory infections. Patients were treated at the Grupo em Defesa da Criança Com Câncer (Grendacc) and University Hospital (HU), Jundiaí, SP. The rapid test was used for detection of influenza virus (Kit Biotrin, Inc. Ireland), and real-time multiplex polymerase chain reaction (FTD, Respiratory pathogens, multiplex Fast Trade Kit, Malta) for detection of influenza virus (H1N1, B), rhinovirus, parainfluenza virus, adenovirus, respiratory syncytial virus, human parechovirus, bocavirus, metapneumovirus, and human coronavirus. The prevalence of viral infection was estimated and association tests were used ( $\chi^2$  or Fisher's exact test).

**Results:** 104 samples of nasopharyngeal aspirate and blood were analyzed. The median age was  $12 \pm 5.2$  years, 51% males, 68% whites, 32% had repeated ARIs, 32% prior antibiotic use, 19.8% cough, and 8% contact with ARIs. A total of 94.3% were in good general status. Acute lymphocytic

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.01.006>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Benites EC, Cabrini DP, Silva AC, Silva JC, Catalan DT, Berezin EN, et al. Acute respiratory viral infections in pediatric cancer patients undergoing chemotherapy. J Pediatr (Rio J). 2014;90:370–6.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [sauloduarte@uol.com.br](mailto:sauloduarte@uol.com.br) (S.D. Passos).

**PALAVRAS-CHAVE**

Câncer;  
Criança;  
Vírus;  
Infecções do trato  
respiratório

leukemia (42.3%) was the most prevalent neoplasia. Respiratory viruses were detected in 50 samples: rhinoviruses (23.1%), respiratory syncytial virus AB (8.7%), and coronavirus (6.8%). Co-detection occurred in 19% of cases with 2 viruses and in 3% of those with 3 viruses, and was more frequent between rhinovirus and coronavirus 43. Fever in neutropenic patients was observed in 13%, of which four (30.7) were positive for viruses. There were no deaths.

**Conclusions:** the prevalence of respiratory viruses was relevant in the infectious episode, with no increase in morbidity and mortality. Viral co-detection was frequent in patients with cancer and ARIs.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

**Infecções respiratórias virais agudas em pacientes pediátricos com câncer em tratamento quimioterápico****Resumo**

**Objetivo:** estimar a prevalência da infecção pelos vírus respiratórios em pacientes pediátricos com câncer e infecção respiratória aguda (IRA) e/ou febre.

**Métodos:** estudo transversal, de janeiro de 2011 a dezembro de 2012. Foram analisadas secreções de aspirado da nasofaringe de menores de 21 anos, com quadro respiratório agudo, atendidos nos hospitais Grendacc e HU, Jundiaí, SP. Foi aplicado o teste rápido para detecção dos vírus influenza (Kit Biotrin®) e a reação em cadeia da polimerase multiplex em tempo real (Kit multiplex/Fast Trade®) para detecção dos vírus: influenza (A, H1N1, B), rinovírus, parainfluenza, adenovírus respiratório, vírus respiratório sincicial, parechovírus, bocavírus, metapneumovírus humano e coronavírus humano. Foi estimada a prevalência de infecção viral e usados testes de associação ( $\chi^2$  ou teste exato de Fisher).

**Resultados:** foram analisadas 104 amostras de aspirado de nasofaringe e sangue. A mediana para a idade foi  $12 \pm 5,2$  anos; masculino (51%); cor branca (68%); IVAS de repetição (32%); uso prévio de antibiótico (32%); tosse (19,8%); e contato com IVAS (8%). Apresentavam-se em bom estado geral 94,3% dos pacientes. A leucemia linfocítica aguda (42,3%) foi mais prevalente. Foram detectados vírus respiratórios em 50% das amostras: rinovírus (23,1%), vírus sincicial respiratório A/B (8,7%) e coronavírus (6,8%). Ocorreu codetecção em 19% entre dois vírus, e de 3% entre três vírus, sendo a mais frequente entre rinovírus e coronavírus 43. Febre em neutropênicos foi de 13%, sendo quatro (30,7%) com vírus positivo. Não houve óbitos.

**Conclusões:** a prevalência de vírus respiratórios foi importante no episódio infeccioso, sem aumento da morbimortalidade. As codetecções foram frequentes em pacientes com câncer e IRA.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

**Introdução**

Tanto em países desenvolvidos como nos em desenvolvimento, as doenças respiratórias contribuem para uma elevada proporção da morbimortalidade na infância. Estima-se que 25 a 33% do total das mortes observadas em menores de cinco anos de vida sejam causadas por infecções respiratórias agudas e suas complicações.<sup>1</sup>

No Brasil, a expectativa de casos novos de câncer na infância é de 9.300 casos ao ano, em menores de 15 anos. Dentre esses, o mais comum é a leucemia linfóide aguda (LLA), tumor de sistema nervoso central, seguido por linfomas Hodgkin (LH) e não Hodgkin (LNH).<sup>2</sup> A própria presença da doença pode ser um fator de imunossupressão, principalmente nas LLA e linfomas. Por outro lado, o tratamento com quimioterapia interfere na capacidade de resposta imunológica dos pacientes,<sup>3</sup> e a infecção é a complicação mais frequentemente associada ao câncer e ao seu

tratamento, sendo a principal causa de óbito que não a própria neoplasia.<sup>2</sup>

As infecções respiratórias agudas virais são as causas mais comuns de episódios febris em menores de cinco anos, mesmo nas crianças em tratamento com medicamentos anti-neoplásicos.<sup>4,5</sup>

Muitas pesquisas, conceitos e condutas já estão bem estabelecidos para o manejo de episódios de febre em crianças com câncer. Porém, ainda há dúvidas a respeito da incidência e do verdadeiro papel dos agentes virais nas infecções respiratórias nestes pacientes.<sup>6-10</sup> Poucos estudos têm sido publicados a este respeito nos últimos anos, e pouca atenção tem sido dada na literatura internacional aos novos vírus, como o coronavírus (CoVh) e o metapneumovírus (HMPV A/B) em pacientes pediátricos imunossuprimidos.<sup>10,11</sup> Este estudo foi delineado com o objetivo de determinar a frequência da infecção causada pelos vírus respiratórios em menores de 21 anos portadores de câncer com infecção respiratória

aguda (IRA) e identificar se há algum subgrupo que apresente infecção respiratória aguda grave.

## Métodos

Foi realizado um estudo observacional e transversal. Foram coletadas amostras de aspirado de nasofaringe de menores de 21 anos, portadores de câncer, com febre (aferida ou referida) e sintomas respiratórios de IRA, por meio de protocolo padronizado. Os registros clínicos foram coletados de prontuários médicos, por um dos autores.

Os pacientes foram atendidos nos hospitais linfantis do Grendacc (HG) e do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiaí (HUJ), no município de Jundiaí, São Paulo, ambos conveniados com o Sistema Único de Saúde (SUS), no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2012. O HUJ é hospital maternoinfantil, centro de referência regional para oito cidades, que oferece assistência de nível secundário a uma população de aproximadamente 900.000 habitantes do conglomerado de Jundiaí. O HG é um hospital-dia e ambulatório de referência que oferece assistência para tratamento do câncer na infância.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Jundiaí (Nº 366/2009).

## Definições

**Sujeitos do estudo:** Pacientes oncológicos menores de 21 anos, com infecção respiratória aguda. Foi considerado um novo episódio de IRA na mesma criança quando a ocorrência de IRA teve um intervalo superior a 15 dias entre os mesmos, durante o período de estudo.

**IRA:** História de pródromos respiratórios, com pelo menos um ou mais dos seguintes sintomas ou sinais: febre, coriza, tosse, dor de garganta e/ou sintomas gastrintestinais.

**Febre:** Pelo menos um episódio de febre, aferida ou referida, com temperatura axilar igual ou superior a 38 °C (com base em uma medida) ou 37,8 °C (com base em duas medidas com 1 hora de intervalo). Hipotermia: temperatura < 37,5 °C.

**Aspectos clínicos:** Bom estado geral, doente e toxemiado.<sup>12</sup> Definiu-se como bom estado geral a criança que, no atendimento inicial, não constatou alteração na aparência geral, encontrando-se ativo, sem angústia ou dor; doente quando o paciente se apresentava irritado, ansioso, abatido ou com aparência de sofrimento; ou toxemiado, quando com dificuldade respiratória, toxemia, letargia ou obnubilado.

**Anemia:** (Hb < 10 mg/dL)

**Neutropenia:** Valores absolutos de neutrófilo  $\leq 500/\text{mm}^3$ .

**Neutropenia grave:** Valores de neutrófilo menor que  $500/\text{mm}^3$ <sup>13</sup>.

**Plaquetopenia:** Contagem total de plaquetas menor que  $150.000/\text{uL}$ <sup>13</sup>.

**Infecção bacteriana invasiva suspeita:** Se, na ausência de uma cultura negativa, houvesse os seguintes critérios clínicos: achados clínicos ou laboratoriais de sepse ou criança hemodinamicamente instável e com mau estado geral.

**Infecção bacteriana invasiva comprovada:** Ocorrência de bacteremia (uma ou mais hemoculturas positivas para o patógeno bacteriano). Para a sepse por *Staphylococcus*

*coagulase* negativo eram necessárias duas ou mais hemoculturas positivas coletadas no mesmo dia; provável sepse se apresentasse duas hemoculturas por *Staphylococcus coagulase* negativas no intervalo de quatro dias, ou três hemoculturas dentro do período de sete dias ou quatro hemoculturas dentro do período de dez dias para este patógeno.

## Procedimentos de seleção dos pacientes

O tamanho da amostra necessária para o estudo (n = 108 episódios de infecção respiratória) foi baseado na estimativa da prevalência dos vírus estudados obtida de levantamento de vários estudos (35%), assumindo-se um erro amostral de 9% em 95% das possíveis amostras.

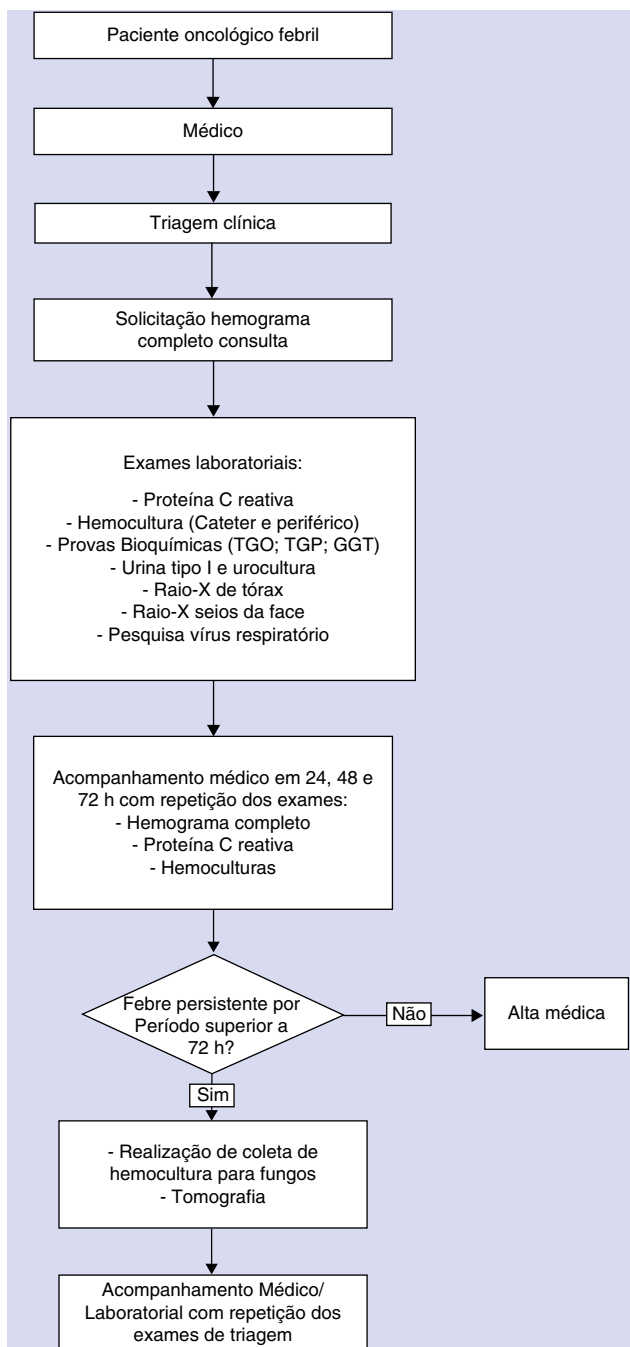
Os pacientes foram selecionados consecutivamente da demanda do ambulatório do HG, de segunda a sexta-feira, das 8 h às 17 h, e da unidade de internação e emergência do Hospital Universitário nos demais dias e períodos. A [figura 1](#) mostra o fluxograma da seleção, investigação e acompanhamento dos pacientes.

## Investigação laboratorial para detecção de vírus respiratórios

Uma amostra de cada narina proveniente de aspirado e outra de *swab* de nasofaringe foram obtidas em todos os pacientes admitidos no estudo, em posição supina e com a cabeça na linha média. No momento da coleta, na amostra de *swab* foi realizado o teste rápido para detecção de influenza A, H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> e B (Pandemic Test Bioeasy®, Pajangdong Jangan-Ku, Coreia). O resultado era comunicado de imediato ao médico para decisão do tratamento. Dentro do período máximo de 4 horas após a coleta, as amostras foram misturadas e acrescidas a uma solução de Ringer lactato até completar 4 mL. Após a homogeneização, as amostras (cerca de 1 mL) foram separadas em alíquotas em criotubos, previamente identificadas e armazenadas em nitrogênio líquido e conservadas a -80 °C. No Laboratório de Pesquisa de Infecologia Pediátrica da FMJ, os ácidos nucleicos DNA e RNA total foram extraídos das amostras com o kit de extração RTP® DNA/RNA Vírus Mini Kit (STRATEC Molecular, Berlin, Alemanha). A sensibilidade e especificidade foram monitoradas pelo padrão de controle de qualidade para diagnóstico molecular. A detecção qualitativa de 20 vírus respiratórios: influenza (Flu A, H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> e B); coronavírus (NL63; 229E; OC43 e HKU1); parainfluenza (PIV1,2,3,4); rinovírus (RVH); vírus sincicial respiratório (VSR A/B); metapneumovírus humano (MPVh A/B); adenovírus (ADV); enterovírus; parechovírus e bocavírus (BoVh) foi realizada por reação de cadeia da polimerase em tempo real multiplex (qPCR), (FTD – Fast Track Diagnostics®, Luxemburgo, Bélgica).

**Avaliação bacteriológica:** Todas as hemoculturas (amostras centrais e periféricas) foram realizadas por BAC-TEC/Alert (BioMérieux Inc., Durham, NC, EUA). Urina tipo I e urocultura foram obtidas na admissão, além de outras culturas de diferentes sítios, quando necessário.

A análise do sangue periférico foi realizada por equipamento automatizado (Sysmex®, Modelo: KX 21N) em até 2 horas após a coleta.



**Figura 1** Fluxograma da seleção.

TGO, transaminase glutâmico oxalacética; TGP, transaminase glutâmico pirúvica; GGT, gamaglutamiltranspeptidase.

Todos os exames de investigação laboratorial seguiram rigorosamente as especificações dos fabricantes.

### Análise dos dados

Medidas de tendência central e de dispersão foram usadas para descrever a amostra estudada. Foi estimada a prevalência de infecções virais com respectivo intervalo de 95% de confiança. Para comparar proporções, foram usados os testes do Qui-quadrado<sup>2</sup> ou exato de Fisher. O software utilizado foi o SPSS, versão 17 (SPSS, Chicago, IL, EUA).

**Tabela 1** Número total e porcentagem dos principais tipos de câncer em pacientes com IRA. Grendacc e HUIJ/Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Jundiaí, 2012

Diagnóstico oncológico	Frequência	%
LLA	42	40,0
LLA AR	9	8,6
LMA	4	3,8
LNH	4	3,8
LNH AR	2	1,9
LH	3	2,9
Sarcomas	4	3,8
SNC	1	1,0
Neuroblastoma	1	1,0
Nefroblastoma	3	2,9
HCL	2	1,9
LMC	3	2,9
Glioma	3	2,9
Osteossarcoma	17	16,2
Sd. Hemofagocítica	3	2,9
Outros	3	2,9

LLA, leucemia linfóide aguda; LLA AR, leucemia linfóide aguda de alto risco; LMA, leucemia mieloide aguda; LNH, Linfoma não Hodgkin; LNH AR, Linfoma não Hodgkin de alto risco; LH, Linfoma de Hodgkin; SNC, sistema nervoso central; HCL, histiocitose de células de Langerhans; LMC, leucemia mieloide crônica; sd., síndrome.

### Resultados

Um total de 48 pacientes com câncer em tratamento consentiu participar do estudo, totalizando 104 episódios com quadro de febre e/ou presença de sintomas respiratórios. A mediana para a idade foi de  $12 \pm 5,1$  anos, sendo a menor idade de um ano. A amostra foi composta por 82 (78,8%) crianças do gênero masculino; 82 (78,8%) de cor branca, seguida de parda, com 17 (16,7%), e 32 (31%) dos pacientes eram procedentes da cidade de Jundiaí.

A LLA foi o câncer mais prevalente, com 53 (51,9%,  $p=0,043$ ) casos, sendo que a faixa etária entre cinco e oito anos foi a mais frequente 36 (34,6%,  $p=0,046$ ) (tabela 1). A doença metastática foi observada em 23 casos, sendo que oito (7,7%) com recidiva da doença de base.

O patógeno viral respiratório foi obtido em 50% (52/104) dos casos analisados, para pelo menos um tipo de vírus respiratório. O RVH foi o patógeno mais frequente, presente em 23,1% (24/105) dos episódios infecciosos (tabela 2).

A análise das 104 amostras pelo teste rápido para IFA, IFAH<sub>1</sub>N<sub>1</sub> e IFB resultou em seis amostras positivas para os vírus influenza (4FluA e 2FluB).

Com relação ao número de vírus, 51 (49%) tinham um tipo. O número de casos de codeteção foi de 17% (18/104) entre dois e 3% (3/104) de três vírus respiratórios, sendo mais frequente entre rinovírus e coronavírus 43 (tabela 3).

A presença de febre e positividade para vírus respiratório foi observada em 17,6% dos episódios ( $p=0,332$ ), sendo que 41 (39,4%) com pelo menos um pico febril e sintomas respiratórios em 53 (54%) dos casos, no momento da consulta.

Houve significância estatística entre presença de febre e neutropenia grave nos episódios analisados ( $p<0,001$ ).

**Tabela 2** Distribuição dos tipos de vírus respiratórios nos casos positivos em pacientes com IRA. Grendacc e HUUJ/Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Jundiaí, 2012

Tipo de vírus respiratório	%	N
Rinovírus	23,1	24
Vírus sincicial A/B	8,7	9
Metapneumovírus A/B	2,9	3
Influenza B	2,9	3
Coronavírus 229	2,9	3
Coronavírus 43	2,9	3
Influenza A	1,9	2
Coronavírus 63	1,0	1
Parainfluenza 2	1,0	1
Parainfluenza 3	1,0	1
Parainfluenza 4	1,0	1
FLU A H1N1	1,0	1
Total	100,0	104

FLU A H1N1, influenza A H1N1.

Dentre os neutropênicos graves, 30,7% (4/13) apresentaram positividade para algum tipo de vírus respiratório, dois com vírus sincicial respiratório A e B, um com coronavírus 229 e um com rinovírus. Entretanto, quando foram consideradas as neutropenias leves e moderadas não houve associação estatística 5,9% ( $p=0,169$ ).

Observamos que a maioria dos casos apresentava apenas sintomas respiratórios leves, com 38,4% (20/52) dos pacientes.

Das 33 hemoculturas coletadas, três (9,1%) resultaram positivas, sendo que os patógenos bacterianos associados ao episódio febril foram: uma *klebsiella pneumoniae*, uma *klebsiella pneumoniae* multiresistente e um bacilo gram negativo. Dentre os 104 episódios estudados, o uso de antibioticoterapia empírica foi feito em 36 (34,2%) casos. Dentre os pacientes com infecção viral respiratória, nenhum apresentou cultura de sangue ou urina positiva e 34,6% (18/52) fizeram uso de antibioticoterapia.

Foram analisados 102 episódios quanto às características hematológicas, tendo sido observado leucopenia em 23,5% (24/102) dos pacientes, neutropenia em 20,5% (21/102) e neutropenia grave em 16,7% (17/102), sendo que 52,9%

**Tabela 3** Casos de codeteção de mais de um vírus respiratório em um mesmo episódio

Caso	Vírus
2	RVH + AdVH
8	PI 2 + CoV 229 + CoV 43
15	RVH + HPMV A/B
18	PI 4 + VSR A/B
21	RVH + EV + CoV 43
29	RVH + VSR A/B
31	RVH + AdVH

RVH, rinovírus; AdVH, adenovírus; PI 2, parainfluenza 2; PI 4, parainfluenza 4; CoV 229, coronavírus 229; CoV 43, coronavírus 43; EV, enterovírus; VSR A/B, vírus sincicial respiratório A/B; HPMV A/B, metapneumovirus humano A/B.

destes pacientes apresentavam LLA. A linfopenia foi presente em 41% (42/102) dos casos. Observamos, ainda, que 30,6% (30/102) dos pacientes apresentavam anemia e 11,7% (12/102), plaquetopenia.

Apesar de ter sido observado que 99% (103/104) dos pacientes estavam em bom estado geral, a hipotermia foi observada em 15% (16/104) e anemia em 43% (44/104) da amostra. Somente um indivíduo apresentou quadro clínico de bacteremia, entretanto, nenhum óbito foi atribuído aos episódios estudados.

Quanto à epidemiologia do episódio de IRA, observamos que a maioria dos pacientes não tinha história de contato prévio referido com IRA (8/104). Embora sem significância estatística ( $p=0,282$ ), as correlações entre o número total de vírus positivos vs estação do ano foram 7,7% (8/104) verão; 18,3% (19/104) primavera; inverno 32,7% (34/104) e outono 41,3% (43/104).

## Discussão

Muitos conceitos sobre as doenças respiratórias virais em crianças saudáveis na primeira infância foram modificados recentemente.<sup>14</sup> Nos pacientes com câncer, apesar dos estudos na última década mostrarem a importância das IRAs,<sup>4-6</sup> o real papel destas infecções permanece obscuro.

Em nossa série de infecção respiratória e/ou febre observamos uma prevalência de vírus respiratórios de 50%, mostrando que estes patógenos foram os mais detectados nas IRAs de crianças em tratamento quimioterápico. Os achados deste estudo estão de acordo com os encontrados na literatura, quando comparados com pesquisas que utilizaram o mesmo método laboratorial pela técnica da qPCR. Koskenvuo et al.<sup>4</sup> documentaram a presença de infecção respiratória em 44% dos casos analisados de crianças e adolescentes com leucemia e febre, e Srinivasan et al.<sup>15</sup> 75% em outro estudo.

O RVH foi o patógeno viral mais frequente, seguido por cCoronavírus, VSR e metapneumovírus, demonstrando a importância destes patógenos na população estudada. A maioria dos estudos sobre RVH foram realizados em pacientes imunodeprimidos pós transplante de medula óssea, órgãos sólidos e portadores de HIV.<sup>16</sup> Embora existam crescentes evidências da possível participação deste patógeno nas infecções do trato respiratório inferior neste grupo, a patogênese permanece incerta.

Em nossa pesquisa, os quadros foram leves e não observamos infecções respiratórias do trato inferior em pacientes acometidos por este tipo de vírus e pelos demais, muito embora possa ocorrer a permanência do RVH nas vias aéreas das crianças saudáveis após resolução dos sintomas agudos. Discute-se se ocorre dano viral direto ou se existe predisposição para invasão secundária com piora da gravidade e do prognóstico clínico.<sup>17</sup> Outros autores encontraram uma maior frequência dos vírus respiratórios para o VSR, RVH, PIV e ADV, muito embora os aspectos clínicos tenham sido pouco explorados nas publicações.<sup>4,5</sup> Torres et al. relataram a presença de 31% de VSR e 23% de RVH, apenas com episódios de neutropenia e febre.<sup>18</sup>

Observamos que o PIV esteve presente em 3% dos episódios, com sorotipos 2, 3 e 4 com frequências semelhantes, contrariando os estudos em que o PIV3 tem sido o mais



prevalente em crianças imunossuprimidas. A este patógeno tem-se atribuído, nos últimos anos, um enfoque na infecção de vias aéreas inferiores e aumento da morbimortalidade. Maeng et al.,<sup>19</sup> em estudo retrospectivo com 1.554 pacientes pediátricos com câncer, encontraram positividade de 6,4% dos casos, sendo que 54% destes eram PIV com mortalidade de 18,5%, e Srinivasan et al.<sup>20</sup> verificaram complicações do trato respiratório baixo em crianças jovens.

A epidemia de Flu A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> trouxe novos questionamentos sobre o início precoce do tratamento e o tempo de uso de fármacos antivirais a partir de critérios clínicos e presença de fatores de risco para complicação pela doença, como a imunodepressão. Em nossa casuística, as drogas antivirais foram pouco utilizadas pelos oncologistas pediátricos. Este fato pode ser explicado pela pouca experiência anterior no manuseio desse fármaco, por desconsiderar a importância deste patógeno viral e pelo acesso em tempo hábil ao medicamento para início do tratamento. É desconhecido o impacto dessa medida na resistência viral aos fármacos em crianças com câncer.

Outros aspectos relevantes, como o impacto da influenza sazonal ou suas variantes nas crianças com câncer, não estão bem compreendidos, uma vez que essas crianças podem eliminar vírus por semanas ou meses.<sup>21</sup> Em um estudo envolvendo crianças com câncer ou submetidas a transplante de medula óssea, Tran et al.<sup>22</sup> observaram infecção de vias aéreas inferiores em 10% dos casos de Flu A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, porém sem associação com aumento de mortalidade. Outras investigações com crianças com neoplasias hematológicas igualmente reforçam esta observação, apenas ocorrendo aumento do número de hospitalizações, atraso no tempo de quimioterapia e maior uso de antimicrobianos. Óbitos foram raros em todos os estudos.<sup>23-25</sup>

A infecção pelo RSV pode ocasionar a morte em cerca de 1,1% de pacientes transplantados, confirmando a impressão de piora dos casos nos últimos anos. No presente estudo, os pacientes evoluíram bem e não foi observado óbito ou complicações relacionadas ao RSV. Isso pode ser explicado, em parte, pelo acometimento em pacientes em faixa etária maior de dois anos, na qual essas infecções são menos graves.

Apesar de os coronavírus humanos (HCoV) serem reconhecidos como causa comum de infecções do trato respiratório superior e, em menor proporção, no trato inferior, em imunocompetentes é desconhecido o seu impacto em crianças imunodeprimidas<sup>26</sup>.

Não tivemos nenhum caso de bocavírus, contrariando os achados da literatura. Este fato talvez possa ser explicado pela não circulação deste patógeno no período de estudo, limitações dos métodos multiplex de identificação molecular ou pelas características da população de estudo. O real papel deste vírus em crianças com câncer é desconhecido.

O uso da técnica da qPCR<sup>27</sup> permite codeteccção de mais de um vírus numa mesma amostra. Entretanto, algumas questões necessitam maiores esclarecimentos. Trata-se de uma coinfeccção, codeteccção ou eliminação assintomática? Qual é o impacto da codeteccção sobre a gravidade clínica nas doenças respiratórias dos pacientes com câncer?

A codeteccção observada em nosso estudo foi de 17% entre RVH e CoVh. Taxas semelhantes foram observadas em estudos realizados em crianças sem imunossupressão, entre 14 a 44%, sendo o RVH o segundo ou terceiro vírus

mais frequente.<sup>14</sup> Em crianças com câncer, Koskenvuo et al.<sup>4</sup> encontraram uma codeteccção de 19,7%, especialmente entre rinovírus e RSV. Em nossa casuística, a codeteccção não estava associada à gravidade dos casos, pois o quadro clínico inicial dos participantes era leve, a maioria das crianças se encontrava inicialmente em bom estado geral, com raras complicações nas vias aéreas inferiores, e não houve óbito. De Paulis et al.<sup>28</sup> não observaram impacto na gravidade clínica com a coinfeccção em lactentes hospitalizados. Diferentemente, outros estudos também realizados em lactentes hospitalizados sem imunossupressão mostram um aumento do número de codeteccções, o que pode implicar em um aumento da gravidade clínica em crianças pequenas.<sup>14</sup>

Este fato talvez possa ser atribuído ao encontro fortuito destes vírus nos materiais, sem importante repercussão clínica na gravidade nos pacientes oncológicos que excretam vírus por longos períodos.

A infecção viral pode aumentar a susceptibilidade à coinfeccção bacteriana. Em um estudo multicêntrico com crianças portadoras de leucemia e febre, Koskenvuo et al.<sup>4</sup> encontraram 13% de sepse bacteriana em pacientes com IRA. Em um estudo de neutropenia febril, Avadhanula et al.<sup>29</sup> verificaram a associação com infecção bacteriana em um terço dos casos, sugerindo que a infecção pelo VSR possa aumentar a expressão de receptores para *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* nas células epiteliais brônquicas primárias, facilitando a colonização e a doença bacteriana.

Em nossa casuística, não pudemos constatar complicações bacterianas ao exame clínico, com evolução favorável semelhante àqueles pacientes sem câncer. Ressaltamos o achado de hipotermia em 15% das crianças, mas sem evolução para sepse. A hemocultura foi positiva somente em 9,1%, dado semelhante ao de outros estudos.<sup>18,30</sup>

Desta forma, a detecção de algum patógeno viral poderá propiciar ao médico uma abordagem terapêutica mais segura, com adequado uso de antimicrobiano, redução dos custos desnecessários impostos ao sistema de saúde e melhora direta nas taxas de morbi mortalidade da criança com câncer.

Embora a sazonalidade para os vírus respiratórios tenha sido mais frequente no outono e o inverno, notamos que este padrão não foi homogêneo para todos os vírus estudados, necessitando de um período maior de observação para que se possa estabelecer um padrão sazonal para este grupo de crianças.

Os vírus respiratórios foram os patógenos encontrados na maioria dos pacientes pediátricos com câncer em quimioterapia, mostrando que sua presença no episódio infeccioso pode ser um fator causal. As codeteccções foram frequentes em pacientes com câncer e IRA, e não foi possível identificar se a infecção aguda grave esteve relacionada diretamente ao tipo de câncer ou ao patógeno viral.

## Financiamento

Projeto regular de pesquisa FAPESP no. 2009/17326-0.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, fonte de fomento deste estudo, bem como na implantação do Laboratório de Biologia Molecular da Faculdade de Medicina de Jundiáí.

## Referências

1. World Health Organization (WHO). Programme for the control of acute respiratory infections: fifth programme report 1990-1991. Geneva: WHO; 1992.
2. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica. Câncer na criança e no adolescente: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA; 2008.
3. Mackall CL. T-cell immunodeficiency following cytotoxic anti-neoplastic therapy: a review. *Oncologist*. 1999;4:370-8.
4. Koskenvuo M, Möttönen M, Rahiala J, Saarinen-Pihkala UM, Rii-konen P, Waris M, et al. Respiratory viral infections in children with leukemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:974-80.
5. Arola M, Ruuskanen O, Ziegler T, Salmi TT. Respiratory virus infections during anticancer treatment in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:690-4.
6. Wade JC. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;368-74.
7. Koskenvuo M, Möttönen M, Rahiala J, Saarinen-Pihkala UM, Rii-konen P, Waris M, et al. Mixed bacterial-viral infections in septic children with leukemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:1133-6.
8. Christensen MS, Nielsen LP, Hasle H. Few but severe viral infections in children with cancer: a prospective RT-PCR and PCR-based 12-month study. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:945-51.
9. El Saleeby CM, Simes GW, DeVincenzo JP, Gaur AH. Risk factors for severe respiratory syncytial virus disease in children with cancer: the importance of lymphopenia and young age. *Pediatrics*. 2008;121:235-43.
10. Gerna G, Campanini G, Rovida F, Percivalle E, Sarasini A, Marchi A, et al. Genetic variability of human coronavirus OC43-, 229E-, and NL63-like strains and their association with lower respiratory tract infections of hospitalized infants and immunocompromised patients. *J Med Virol*. 2006;78:938-49.
11. Esposito S, Bosis S, Niesters HG, Tremolati E, Begliatti E, Rognoni A, et al. Impact of human coronavirus infections in otherwise healthy children who attended an emergency department. *J Med Virol*. 2006;78:1609-15.
12. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. Low-risk'' prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. 2000;18:1012-9.
13. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2008.
14. Sly PD, Jones CM. Viral co-detection in infants hospitalized with respiratory disease: is it important to detect? *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:277-80.
15. Srinivasan A, Gu Z, Smith T, Morgenstern M, Sunkara A, Kang G, et al. Prospective detection of respiratory pathogens in symptomatic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:e99-104.
16. Bowden RA. Respiratory virus infections after marrow transplant: the Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Am J Med*. 1997;102:27-30.
17. Hayden FG. Rhinovirus and the lower respiratory tract. *Rev Med Virol*. 2004;14:17-31.
18. Torres JP, Labraña Y, Ibañez C, Kasaneva P, Farfán MJ, De la Maza V, et al. Frequency and clinical outcome of respiratory viral infections and mixed viral-bacterial infections in children with cancer, fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:889-93.
19. Maeng SH, Yoo HS, Choi SH, Yoo KH, Kim YJ, Sung KW, et al. Impact of parainfluenza virus infection in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:708-10.
20. Srinivasan A, Wang C, Yang J, Inaba H, Shenep JL, Leung WH, et al. Parainfluenza virus infections in children with hematologic malignancies. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:855-9.
21. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children - diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1003-32.
22. Tran D, Science M, Dix D, Portwine C, Zelcer S, Johnston DL, et al. Pandemic (H1N1) 2009 influenza in Canadian pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplant patients. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6:e105-13.
23. Ozdemir N, Celkan T, Midilli K, Aygün G, Sinekbasan S, Kılıç O, et al. Novel influenza a (H1N1) infection in a pediatric hematology oncology clinic during the 2009-2010 pandemic. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011;28:288-93.
24. Tavit B, Azik F, Culha V, Kara A, Yaral N, Tezer H, et al. Pandemic H1N1 influenza infection in children with acute leukemia: a single-center experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34:48-50.
25. Karapinar DY, Ay Y, Karzaoğlu Z, Balkan C, Ergin F, Vardar F, et al. Experience of pandemic influenza with H1N1 in children with leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011;28:31-6.
26. Hemming VG. Viral respiratory diseases in children: classification, etiology, epidemiology, and risk factors. *J Pediatr*. 1994;124:513-6.
27. van de Pol AC, Wolfs TF, Jansen NJ, van Loon AM, Rossen JW. Diagnostic value of real-time polymerase chain reaction to detect viruses in young children admitted to the paediatric intensive care unit with lower respiratory tract infection. *Crit Care*. 2006;10:R61.
28. De Paulis M, Gilio AE, Ferraro AA, Ferronato AE, do Sacramento PR, Botosso VF, et al. Severity of viral coinfection in hospitalized infants with respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:307-13.
29. Avadhanula V, Wang Y, Portner A, Adderson E. Nontypeable *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* bind respiratory syncytial virus glycoprotein. *J Med Microbiol*. 2007;56:1133-7.
30. Tasian SK, Park JR, Martin ET, Englund JA. Influenza-associated morbidity in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:983-7.