

VÍRUS RESPIRATÓRIOS E VENTILAÇÃO MECÂNICA EM LACTENTES BRASILEIROS

RESPIRATORY VIRUS AND MECHANICAL VENTILATION IN BRAZILIAN INFANTS

Adriana Gut Lopes Riccetto¹, Elio Belfiore², Melissa Karina Pupim¹, Luciana Helena Antoniassi da Silva³, Fernando Rosado Spilki⁴, Clarice Weis Arns³, Marcos Tadeu Nolasco da Silva¹, Emílio Carlos Elias Baracat¹

RESUMO

Introdução: Entre lactentes, Vírus Sincial Respiratório e Metapneumovírus são agentes importantes de infecção respiratória baixa com necessidade de ventilação mecânica. Índice de Ventilação e Relação PaO₂/FiO₂ podem ser fatores prognósticos do tempo de ventilação mecânica nestes casos.

Métodos: Dentre 284 lactentes (zero a 12 meses), hospitalizados por infecção respiratória aguda baixa em 2004, 2007 e 2008, foram avaliados 20 que necessitaram de ventilação mecânica. Análise da secreção nasofaríngea para vírus por Polymerase Chain Reaction foi realizada; o Índice de Ventilação Mecânica e a Relação PaO₂/FiO₂ foram obtidos nos primeiros cinco dias de ventilação mecânica; tempo prolongado de ventilação pulmonar mecânica foi considerado sete dias ou mais.

Resultados: Dez em vinte lactentes foram identificados com Vírus Sincial Respiratório; 0/20 foram positivos para Metapneumovírus. A análise estatística comparativa não mostrou diferenças entre Índice de Ventilação Mecânica e Relação PaO₂/FiO₂ e tempo de ventilação pulmonar prolongada entre os grupos Vírus Sincial Respiratório positivo e negativo. A identificação do genótipo foi realizada em 6 de 10 Vírus Sincial Respiratórios encontrados; o pequeno número de casos não permitiu relacionar a apresentação clínica com as características virais (subgrupos e genótipos).

Conclusão: Índice de Ventilação Mecânica e Relação PaO₂/FiO₂ não foram úteis como fatores prognósticos de tempo de ventilação mecânica prolongada para este grupo. De maneira ideal, estudo com maior número de lactentes, teste para vários vírus, e testes para a imunidade inata e adaptativa, poderia mostrar o impacto destes fatores na evolução dos lactentes em ventilação pulmonar mecânica. Infelizmente, recursos para pesquisas como esta não estão facilmente disponíveis.

Palavras-chaves: Genótipo; lactente; vírus respiratórios; ventilação

ABSTRACT

Background: Among infants, respiratory syncytial virus (RSV) and human metapneumovirus (HMPV) are important agents of lower respiratory tract infection requiring mechanical ventilation. Ventilation index and PaO₂/FiO₂ ratio may be prognostic factors for duration of mechanical ventilation in these cases.

Methods: From a population of 284 infants (aged zero to 12 months) hospitalized with lower respiratory tract infection in 2004, 2007, and 2008, 20 infants requiring mechanical ventilation were evaluated. Nasopharyngeal secretions were analyzed for virus detection using a polymerase chain reaction (PCR) test. Ventilation index and PaO₂/FiO₂ ratio were obtained during the first five days of mechanical ventilation. Prolonged mechanical ventilation was defined as required ventilatory support for 7 days or longer.

Results: Out of 20 infants assessed, 10 were positive for RSV and none for HMPV. Comparative statistical analysis showed no difference in ventilation index, PaO₂/FiO₂ ratio, and prolonged mechanical ventilation between RSV-positive and -negative groups. Genotypic identification was performed in 6 of 10 RSV-positive infants. The small number of cases did not allow a statistical correlation between clinical presentation and viral characteristics (subgroups and genotypes).

Conclusion: Ventilation index and PaO₂/FiO₂ were not useful as prognostic factors for prolonged mechanical ventilation in this group. Ideally, studies involving more infants and including tests for several viruses and for innate and adaptive immunity should be conducted to further evaluate the impact of these factors on the outcome of infants requiring mechanical ventilation. Unfortunately, resources for this type of research are not readily available.

Keywords: Genotype; infant; respiratory viruses; ventilation

Rev HCPA 2011;31(1):07-12

Entre lactentes, o Vírus Sincial Respiratório (VSR) é o patógeno mais importante para Infecção Respiratória Aguda Baixa (IRAB). Nos hospitais brasileiros, no outono e no inverno, 15,8% a 32,2% das hospitalizações são por VSR (1,2). Este vírus causa bronquiolite e pneumonia, doenças que resultam em necessidade de ventilação pulmonar mecânica (VPM) em sete a 21%

dos pacientes internados (3). Metapneumovirus (MPV) é outra importante causa de IRAB e insuficiência respiratória. No Brasil, as infecções pelo MPV foram responsáveis por 5,6% a 12,3% das hospitalizações por IRAB (4,5). VPM em infecções por VSR e MPV levam a uma variedade de complicações, como infecções intra-hospitalares, trauma das vias aéreas superiores

1. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

2. Curso de Graduação em Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp.

3. Laboratório de Virologia, Departamento de Genética e Bioagentes, Instituto de Biologia, Unicamp.

4. Instituto de Ciências da Saúde, Universidade FEEVALE; Novo Hamburgo, RS.

Contato: Adriana Gut Lopes Riccetto. E-mail: a.riccetto@uol.com.br (Americana, São Paulo, Brasil).

e altos custos (6); por estas razões, fatores prognósticos para estadia prolongada em unidade de terapia intensiva e VPM têm sido analisados em estudos prévios (7-10). Um destes fatores prognósticos é o Índice de Ventilação (IV), expresso pela fórmula Pressão do Pico Inspiratório x Frequência Respiratória Mecânica x $\text{PaCO}_2/1000$ (10).

A identificação molecular do VSR e do MPV pelo método polymerase chain reaction (PCR) e por genotipagem tem sido usada desde a última década, para melhor compreensão da fisiopatologia destas infecções (11-13) entretanto, não foram ainda encontradas associações significativas entre genótipos específicos e determinadas apresentações clínicas (14,15). O objetivo deste estudo foi identificar lactentes com VSR e MPV (e seus respectivos genótipos), com necessidade de VPM por IRAB, em dois hospitais universitários brasileiros e correlacionar esta identificação viral ao IV e relação PO_2/FiO_2 nos primeiros cinco dias de VPM e o tempo total de VPM.

MÉTODOS

Em um universo de 284 lactentes (zero a 12 meses) hospitalizados por IRAB em dois hospitais universitários brasileiros em 2004, 2007 e 2008, vinte crianças em VPM foram estudadas. Foram utilizados como critérios de inclusão: idade entre zero a 12 meses; diagnóstico clínico de IRAB (taquidispneia, ausculta pulmonar alterada, saturimetria de pulso $< 95\%$ em ar ambiente, apnéia) e necessidade de VPM por gasometria (hipercapnia com acidose respiratória ou hipóxia com shunt grave). De acordo com os achados clínicos e radiológicos, os pacientes foram divididos em três categorias: Bronquiolite; bronquiolite e pneumonia; somente pneumonia. Foram considerados critérios de exclusão: infecção com início há mais de sete dias; instabilidade hemodinâmica à admissão; doença cardíaca ou pulmonar crônica; prematuridade. Para todos os pacientes foi obtida secreção nasofaríngea nas primeiras 24 horas da admissão para pesquisa de VSR e MPV pelos métodos PCR e genotipagem; a metodologia utilizada foi descrita em artigos prévios do mesmo grupo de autores (16,17). IV foi obtido pela aplicação da fórmula: Pico de Pressão Inspiratória X Frequência Respiratória Mecânica/1000 na pior gasometria em cada um dos cinco primeiros dias de VPM, como foi realizado previamente em nosso serviço (10); a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ obtida no mesmo processo. Os pacientes foram então divididos em dois gru-

pos; positivo e negativo para VSR (uma vez que nenhum paciente com MPV foi encontrado); análises comparativas foram feitas para IV, relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a cada dia e o tempo total de VPM entre os dois grupos. Foram utilizados os programas *Windows 2.0*, *Excell* and *SAS System for Windows (Statistical Analysis System) 8.2*; *SAS Institute INC, 1999-2001, Cary, NC, USA*. As análises estatísticas utilizaram os testes de *Mann Whitney*, *Wilcoxon* e *Spearman*; foi considerado relevante $P < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, sob o número 076/2003 (15/04/2003) e obedece aos princípios éticos da *World Medical Association* e da Declaração de Helsinki.

RESULTADOS

Vinte lactentes em VPM foram avaliados, em 2004, 2007 e 2008; destes 10 eram positivos para VSR e 10 eram negativos. Em nenhum dos pacientes o MPV foi encontrado. O diagnóstico mais freqüente foi de bronquiolite (8 pacientes); bronquiolite e pneumonia foi o diagnóstico de 7 pacientes; pneumonia isolada ocorreu em 5 pacientes. No grupo VSR positivo, 7/10 eram meninos; a média de idade foi de 74,7 dias e o tempo médio de VPM foi de 8 dias; houve um óbito neste grupo. No grupo VSR negativo 6/10 eram meninos; a média de idade foi de 67 dias; o tempo médio de VPM foi de 7 dias; também ocorreu um óbito neste grupo. No grupo VSR positivo, em 6/10 foi possível identificar o genótipo do VSR: um grupo B (BA), 5 grupo A (três GA5 e dois GA2); o pequeno número de genótipos identificados não permitiu a comparação entre os subgrupos. A avaliação do IV e relação PO_2/FiO_2 foram feitas nos primeiros cinco dias conforme já descrito; dados gerais, genótipos, IV e relação PO_2/FiO_2 podem ser vistos na Tabela 1.

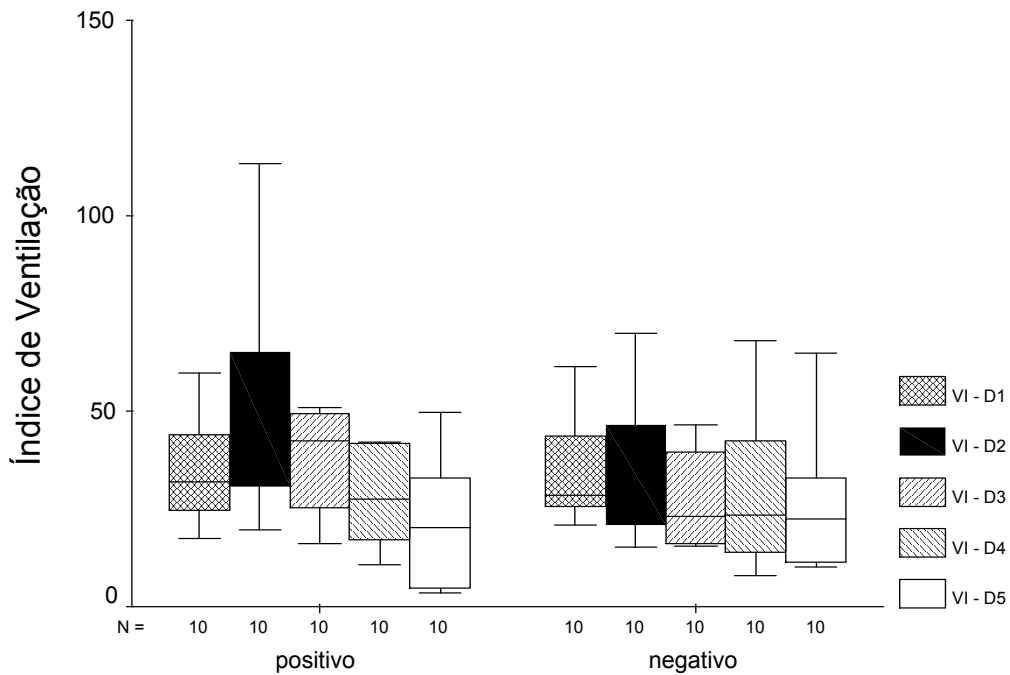
A análise estatística entre os grupos positivo e negativo para VSR pelos métodos *Mann Whitney*, *Wilcoxon* e *Spearman* não mostrou diferenças entre gênero e idade; também IV, relação PO_2/FiO_2 e tempo de VPM não se mostraram diferentes nos quatro primeiros dias; no quinto dia correlação positiva entre maior IV e maior tempo de VPM para todos os 20 pacientes ($P = 0,029$) foi observada; entretanto, tal correlação não foi significativa quando divididos os pacientes nos grupos VSR positivo e negativo (gráfico 1).

Tabela 1 - Vírus Sincicial Respiratório (VSR) em 20 lactentes brasileiros em ventilação pulmonar mecânica por infecção respiratória aguda baixa (2004, 2007, 2008).

Paciente	Idade (dias)	Gênero	Diagnóstico Clínico e Radiológico	IV	PO ₂ /FiO ₂	VSR PCR	VSR grupo	VSR subgrupo
1	34	Masculino	Bronquiolite e pneumonia	26,65	95,17	Positivo	B	BA
2	304	Masculino	Bronquiolite e pneumonia	26,67	510	Positivo	NI	NI
3	32	Masculino	Bronquiolite	42,56	142,3	Positivo	NI	NI
4	81	Masculino	Bronquiolite e pneumonia	43,9	187,5	Positivo	A	GA5
5	55	Masculino	Bronquiolite e pneumonia	69,92	113,3	Positivo	NI	NI
6	76	Masculino	Bronquiolite	24,78	417,7	Positivo	A	GA2
7	108	Feminino	Pneumonia	14,4	213,3	Positivo	A	GA5
8	68	Feminino	Pneumonia	24,04	290	Positivo	NI	NI
9	75	Masculino	Pneumonia	37,5	323,7	Positivo	A	GA5
10	98	Feminino	Bronquiolite	106,8	90	Positivo	A	GA2
11†	129	Masculino	Pneumonia	24,75	189,4	Negativo	Negativo	Negativo
12	63	Masculino	Bronquiolite e pneumonia	28	218	Negativo	Negativo	Negativo
13	58	Masculino	Bronquiolite e pneumonia	21	275	Negativo	Negativo	Negativo
14	56	Masculino	Bronquiolite	27,6	135	Negativo	Negativo	Negativo
15	83	Feminino	Bronquiolite e pneumonia	34	333,3	Negativo	Negativo	Negativo
16	73	Feminino	Bronquiolite	47,52	142	Negativo	Negativo	Negativo
17	44	Masculino	Bronquiolite	61,3	50,2	Negativo	Negativo	Negativo
18	263	Masculino	Pneumonia	28,7	104	Negativo	Negativo	Negativo
19†	62	Feminino	Bronquiolite	43,7	346	Negativo	Negativo	Negativo
20	48	Feminino	Bronquiolite	25,5	249	Negativo	Negativo	Negativo

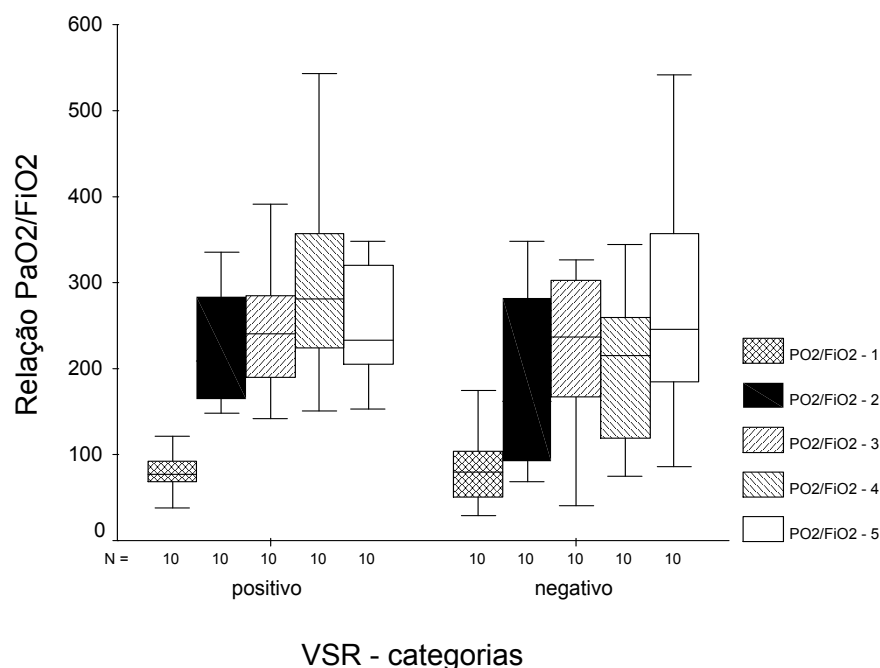
NI= não identificado; †= óbito; IV= índice de Ventilação; VSR= Vírus Sincicial Respiratório

Gráfico 1 - Índice de Ventilação em grupos positivo ou negativo para o Vírus Sincicial Respiratório (VSR) em lactentes brasileiros em ventilação mecânica por infecção do trato respiratório inferior (2004,2007,2008) nos dias 1 a 5.



VSR - categorias

Gráfico 2 - Relação PaO_2/FiO_2 em grupos positivo ou negativo para o Vírus Sincicial Respiratório (VSR) em lactentes brasileiros em ventilação mecânica por infecção do trato respiratório inferior (2004,2007,2008) nos dias 1 a 5.



DISCUSSÃO

O presente estudo não mostrou correlação entre a identificação molecular do VSR e fatores prognósticos para VPM neste grupo de lactentes brasileiros. MPV não foi identificado nesta coorte. Tais achados claramente se devem ao pequeno poder da amostra.

De qualquer forma, é necessário considerar que IRAB é muito comum entre os lactentes e que, felizmente apresentação grave ocorre em somente 10% dos casos. A mortalidade geral é menor que 1% e está associada à prematuridade, doenças cardíacas e pulmonares e outras co-morbidades como doenças neurológicas e imunodeficiências (3,6). Em diferentes estudos, lactentes (zero a 12 meses) hospitalizados por IRAB necessitaram de VPM em 15% ou menos dos casos (7-9); no grupo estudado, esta taxa foi de 7% em três anos (2,3% por ano). Estudo suíço prévio com 431 lactentes com infecção pelo VSR encontrou taxa anual de 1 a 2 % de necessidade de terapia intensiva ou semi-intensiva; 77% dos lactentes eram previamente hígidos e nascidos a termo (8).

O tempo médio de VPM por infecção pelo VSR é de cinco dias (19); este tempo pode ser maior na ocorrência de complicações; o prognóstico para estas situações é ainda um problema não resolvido. Estudo brasileiro que avaliou como ocorre a VPM em terapia intensiva em nosso país (20) mostrou 10,37% de incidência de Síndrome de Insuficiência Respiratória Aguda; pressão inspiratória alta no início da VPM foi preditiva de mortalidade com 28 dias ou mais de

VPM. Estudo prévio em nosso serviço, com pacientes com diagnóstico clínico de bronquiolite (10) encontrou correlação positiva entre alto IV do primeiro ao quinto dia de VPM e maior duração desta. No presente grupo, entretanto, não se verificou o mesmo; a inclusão de casos de IRAB como um todo e não somente bronquiolite pode explicar este resultado diferente; também, o grupo VSR foi muito pequeno; outros estudos são necessários para melhor entendimento destas questões.

Maior tempo de VPM pode implicar em danos pulmonares, cardíacos ou neurológicos; além disso, a manipulação frequente pode resultar em infecção nosocomial (21,22). Em um estudo britânico prévio, com 35 crianças falecidas em unidade de terapia intensiva pediátrica, 18 morreram por injúria causada pelo VSR (pneumonia, bronquiolite, insuficiência cardíaca, dano neurológico); 17% morreram por outras razões, sendo a principal delas infecção nosocomial bacteriana (23). Para os dois óbitos ocorridos em nossa coorte, as causas foram insuficiência respiratória e cardíaca, respectivamente.

A respeito dos genótipos virais: em estudo prévio do presente grupo de autores, em 114 lactentes positivos pra VSR, estavam presentes os genótipos do Grupo A (GA2, GA5, SAA1) e grupo B (SAB1, SAB3, BA) o que foi consistente com outros dados regionais (1,16). Não foram encontradas correlações entre estes genótipos e diferentes apresentações clínicas (8); outros autores descreveram dificuldades similares (14,15,24,25). Este assunto não está completamente elucidado: por um lado não há clara

correlação entre os genótipos virais e apresentações clínicas. Por outro lado, respostas imunológicas associadas à infecção pelo VSR são bastante variáveis; diferentes estudos, com foco na resposta das interleucinas têm mostrado resultados conflitantes (26,27). Sobre o MPV, a despeito dos dados da literatura sobre potencial gravidade de sua infecção (28), não foi possível esta avaliação nesta coorte, pois este vírus não foi identificado em nenhum dos pacientes avaliados.

Dentre as correlações realizadas, os autores verificaram como correlação positiva o maior IV no quinto dia com maior tempo de VPM; entretanto para os dias um a quatro esta correlação foi negativa. Assim, os autores concluem que o IV e a relação PO₂/FiO₂ não foram úteis como fatores prognósticos para tempo prolongado de VPM até o quinto dia de internação neste grupo de lactentes VSR positivos. Novos estudos são necessários para avaliar esta questão; de maneira ideal, maior número de lactentes, teste para vários vírus, e testes para a imunidade inata e adaptativa, poderiam mostrar o impacto destes fatores na evolução dos lactentes em ventilação pulmonar mecânica. Infelizmente, recursos para pesquisas como esta não estão facilmente disponíveis.

REFERÊNCIAS

1. Thomazelli LM, Vieira S, Leal AL et al. Surveillance of eight respiratory viruses in clinical samples of pediatric patients in southeast Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5):422-8.
2. Riccetto AGL; Ribeiro JD; Silva MTN. et al. Respiratory Syncytial Virus (RSV) in infants hospitalized for acute lower respiratory tract disease: incidence and associated risks. *Braz J Infect Dis* 2006;10:357-61.
3. Purcell K, Fergie J. Driscoll Children's Hospital Respiratory Syncytial Database. Risk factors treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991 to 2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:418-23.
4. Riccetto AGL, da Silva LHA, Spilki FR et al. Genotypes and Clinical Data of Respiratory Syncytial Virus and Metapneumovirus in Brazilian Infants: A New Perspective. *Braz J Infect Dis*. 2009;13(1):35-9.
5. Carneiro BM, Yokosawa J, Arbiza J et al. Detection of all four human metapneumovirus subtypes in nasopharyngeal specimens from children with respiratory disease in Uberlândia, Brazil. *J Med Virol*. 2009;81(10):1814-8.
6. Checcia P. Identification and management of severe respiratory syncytial virus. *Am J Health-Syst Pharm*, 2008;65(23, Suppl 8):S7-12.
7. Kristensen K, Stensballe LG, Bjerre J et al. Risk factors for respiratory syncytial virus hospitalisation in children with heart disease. *Arch Dis Child*. 2009;94(10):785-9.
8. Berger TM, Aebi C, Duppenhaler A, Stocke M, The Swiss Pediatric Surveillance Unit. Prospective Population-based Study of RSV-related Intermediate Care and Intensive Care Unit Admissions in Switzerland over a 4-Year Period (2001–2005). *Infection*. 2009;37:109–16.
9. Almeida-Junior AA, da Silva MT, Almeida CC, Ribeiro JD. Relationship between physiologic deadspace/tidal volume ratio and gas exchange in infants with acute bronchiolitis on invasive mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(4):372-7.
10. Almeida-Junior AA; da Silva MTN; Almeida CCB. et al. Association between ventilation index and time on mechanical ventilation in infants with acute viral bronchiolitis. *J Pediatr (Rio J)*, 2005;81(6):466-70.
11. Sullender WM, Sun L, Anderson LJ. Analysis of respiratory syncytial virus genetic variability with amplified cDNAs. *J Clin Microb*. 1993;31:1224-31.
12. Syrmis MW, Whiley DM, Thomas M et al. A sensitive, specific, and cost-effective multiplex reverse transcriptase-PCR assay for the detection of seven common respiratory viruses in respiratory samples. *J Mol Diagn* 2004;6(2):125-31.
13. Bonroy C, Vankeerberghen A, Boel A, De Beenhouwer H. Use of a multiplex real-time PCR to study the incidence of human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus infections during two winter seasons in a Belgian paediatric hospital. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(5):504-9.
14. Trento A, Viegas M, Galliano M et al. Natural history of human respiratory syncytial virus inferred from phylogenetic analysis of the attachment (G) glycoprotein with a 60-nucleotide duplication. *J Virol* 2006;80:975-84.
15. Elphick HE, Ritson S, Rigby AS, Everard ML. Phenotype of acute respiratory syncytial virus induced lower respiratory tract illness in infancy and subsequent morbidity. *Acta Paediatr* 2007;96(2):307-9.
16. da Silva LHA, Spilki FR, Riccetto AGL, et al. Genetic variability in the G protein gene of human Respiratory Syncytial Virus isolated from the Campinas metropolitan region, Brazil. *J Med Virol* 2008;80:1653-60.
17. da Silva LHA, Spilki FR, Riccetto AGL et al. Variant isolates of human metapneumovirus subgroup B genotype 1 in Campinas, Brazil. *J Clin Virol*, 2008.42:78-81.
18. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection--a systematic review. *Crit Care*. 2006;10(4):R107.
19. Tasker RC, Gordon I, Kiff K. Time course of severe respiratory syncytial virus infection in mechanically ventilated infants. *Acta Paediatrica* 2000;89:938-4.
20. da Silva DC, Shibata AR, Farias JA, Troster EJ. How is mechanical ventilation employed in a pediatric intensive care unit in Brazil? *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(12):1161-6.

21. Brooks AM, McBride JT, McConnochie KM et al. Predicting deterioration in previously healthy infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 1999;104(3):463-7.
22. Kneyber MCJ, Moons KGM, De Groot R, Moll HÁ. Prediction of duration of hospitalization in respiratory syncytial virus infection. *Pediatric Pulmonol* 2002;33:453-7.
23. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*, 2009;94(2):99-103.
24. Xiao NG, Xie ZP, Zhang B et al. Prevalence and clinical and molecular characterization of human metapneumovirus in children with acute respiratory infection in China. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(2):131-4.
25. Gaunt E, McWilliam-Leitch EC, Templeton K, Simmonds P. Incidence, molecular epidemiology and clinical presentations of human metapneumovirus; assessment of its importance as a diagnostic screening target. *J Clin Virol*. 2009;46(4):318-24.
26. Kawasaki Y, Aoyagi Y, Abe Y et al. KL-6 levels as a biomarker of lung injury in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Med Virol*. 2009; 25;81(12):2104-8.
27. Somers CC, Ahmad N, Mejias A et al. Effect of dexamethasone on respiratory syncytial virus-induced lung inflammation in children: results of a randomized, placebo controlled clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(5):477-85.
28. Semple MG, Cowell A, Dove W et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *Infect Dis*. 2005;191(3):382-6.

Recebido: 10/12/2010

Aceito: 11/03/2011