

Infecção Pulmonar por Adenovirus. Experiência da Unidade de Pneumologia Pediátrica

TERESA COSTA *; VALQUÍRIA ALVES **; TERESA NUNES *, LUÍSA GUEDES VAZ *

* Departamento de Pediatria – H. S. João

** Serviço de Microbiologia – H. S. João

Resumo

Os autores apresentam um estudo retrospectivo de infecção pulmonar por adenovirus, em crianças internadas no Departamento de Pediatria do H. S. João, durante um período de 6 anos, com o objectivo de avaliar a sua incidência, morbidade e mortalidade.

Os parâmetros analisados foram a distribuição por sexo, etária e sazonal, apresentação clínica, radiológica e laboratorial e evolução da doença.

Das 40 crianças avaliadas, cerca de 47,5% apresentaram quadros clínicos e radiológicos compatíveis com bronquiolite, 45% com pneumonia e 7,5% com laringotraqueobronquite.

Houve atingimento sistémico em 14 casos (35%) e 6 crianças evoluíram para insuficiência respiratória aguda. Três crianças faleceram (7,5%).

Na evolução, das 20 crianças seguidas na Consulta Externa de Pneumologia Pediátrica, 60% apresentaram alterações respiratórias residuais (3 com bronquiectasias, 7 com quadro clínico compatível com bronquiolite obliterante e 4 com sibilância recorrente).

Realça-se a importância crescente do adenovirus como agente etiológico de quadros respiratórios graves e que muitas vezes evoluem para a cronicidade com o desenvolvimento de sequelas.

Palavras-Chave: Adenovirus, infecção pulmonar, morbidade, mortalidade.

Summary

Adenovirus Pulmonary Infection. A Retrospective Study

The authors present a retrospective study of adenovirus pulmonary infection, in-patient care children in the Department of Pediatrics of H. S. João (Oporto), for six years with the purpose of evaluating the number of cases, morbidity and mortality.

The fields analysed have been age and seasonal distribution according to sex, clinical radiological and laboratorial presentation as well as evolution of the disease.

Fourty children have been studied, and among them, 47,5% have presented clinical and radiological symptoms compatible with bronchiolitis, 45% with pneumonia, and 7,5% with laryngotraqueobronchitis.

There has been systemic disease in 14 cases (35%) and 6 have evolved to acute respiratory failure. Three children died.

In the evolution, 60% of the 20 children studied in out-patient clinic of Pediatrics Pneumology presented residual respiratory disorders (3 with bronchiectasis, 7 with clinical symptoms compatible with bronchiolitis obliterans and 4 with recurrent wheezing) it should be emphasized the increasing importance of the adenovirus as an etiological agent of important respiratory disease, which often evolve to chronicity with sequel developments.

Key-Words: Adenovirus, pulmonary infection, morbidity, mortality.

Introdução

Os adenovirus foram isolados pela primeira vez em 1953, por Rowe e cols., que verificaram que tecido das adenoides humanas experimentavam uma degeneração espontânea característica, quando mantidos em cultura. Ao agente isolado destes tecidos foi atribuída capacidade de penetrar nas células epiteliais e conduzir a alterações citopáticas típicas, parecendo causar infecção latente, assintomática.

Correspondência: Teresa Costa
Rua Carlos Oliveira, 95 - 1.º D
4465 S. Mamede de Infesta – Tel. (02) 953 96 88
ou
Departamento de Pediatria – Hospital de S. João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro – 4200 Porto
Tel. (02) 52 71 51 / 61

Entregue para publicação em 22/04/98.

Aceite para publicação em 22/04/98.

Em 1954 foi-lhe reconhecido poder patogénico quando Hillman e Werner isolaram este microorganismo em zaragatoas faríngeas de adultos jovens (recrutas militares) sofrendo de doença respiratória aguda.

Em 1957, Chany e cols. descrevem os primeiros casos fatais de pneumopatia atribuída ao adenovírus, passando, a partir daí, e ser-lhe conferida uma importância crescente ^(1, 2).

Nos últimos anos, foram isolados e caracterizados 47 serotipos patogénicos para o ser humano e sabe-se, actualmente, que os serotipos 1, 3, 7 e 21 são os mais frequentemente implicados em pneumopatias graves, por vezes fatais, ou associados a anomalias respiratórias residuais como bronquiectasias, bronquiolite obliterante e síndrome do pulmão hipertransparente unilateral (Sind. Swyer-James) ^(1, 3-14).

Em circunstâncias não epidémicas, na população geral, estima-se que aproximadamente metade das infecções por adenovírus não conduzem a doença clinicamente aparente. Por outro lado, estudos serológicos demonstraram que cerca de 10% de todas as doenças respiratórias na criança são causadas por adenovírus ^(1, 4).

Os serotipos que infectam as crianças mais frequentemente ^(1, 2, 5, 6) envolvem geralmente apenas o tracto respiratório superior e são responsáveis por quadros clínicos benignos e autolimitados ^(1, 5, 6, 9, 11, 13, 14).

O tipo de doença produzida está intimamente relacionado com a idade do doente e o serotipo do adenovírus infectante.

Assim, podemos encontrar manifestações clínicas variadíssimas, desde quadros leves de infecções respiratórias altas, a quadros de pneumopatias graves (sobretudo em lactentes e crianças pequenas), febre faringoconjuntival, cistite hemorrágica, gastroenterite aguda e infecção disseminada, muitas vezes fatal, em recém-nascidos ^(1-3, 8, 10, 13-17).

Os adenovírus têm sido, portanto, responsabilizados por infecções respiratórias graves com o desenvolvimento frequente de sequelas pulmonares.

Com o objectivo de conhecer melhor a incidência da infecção pulmonar por adenovírus, sua morbidade e mortalidade, em crianças internadas no H. S. João, analisamos, neste trabalho, a nossa experiência num período de 6 anos.

Material e Métodos

Foi feita a análise retrospectiva dos processos clínicos de todas as crianças internadas no H. S. João por infecção pulmonar por adenovírus, no período de 1 de Janeiro de 1991 a 31 de Dezembro de 1996.

O diagnóstico foi feito pela detecção de antigénios víricos nas células epiteliais de aspirados nasofaríngeos,

por imunofluorescência indirecta, na presença de quadro clínico sugestivo. Foi excluído qualquer outro agente etiológico simultâneo.

A avaliação foi feita com base na análise dos seguintes parâmetros:

- sexo
- idade
- distribuição sazonal
- percentagem em relação a outras infecções pulmonares
- infecção nosocomial / sobreinfecção
- antecedentes pessoais relevantes
- apresentação clínica, radiológica e laboratorial
- evolução da doença / desenvolvimento de sequelas

Resultados

Foram avaliadas 40 crianças, 28 (70%) do sexo masculino e 12 (30%) do sexo feminino, correspondendo a uma relação sexo masculino / sexo feminino de 2,3/1.

As crianças analisadas tinham idades compreendidas entre os 2 meses e os 8 anos, havendo apenas uma criança com idade superior a 36 meses e uma outra com menos de 6 meses.

Ainda em relação à distribuição etária (Fig. 1), verificamos que 60% dos doentes estudados tinha idades compreendidas entre 6 e 12 meses, tendo, em cerca de 90% dos casos, entre 6 e 24 meses.

Quanto à distribuição sazonal, constatamos uma incidência relativamente semelhante ao longo de todo o ano, com um discreto predomínio na Primavera, conforme elucidada a Fig. 2.

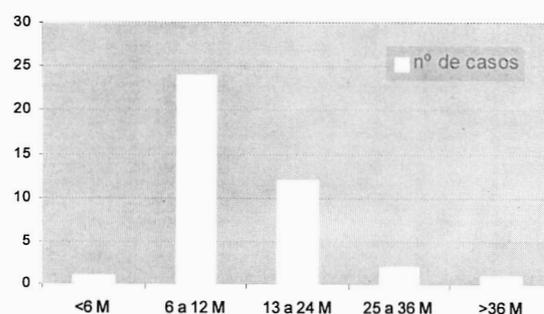


FIG. 1 – Distribuição Etária.

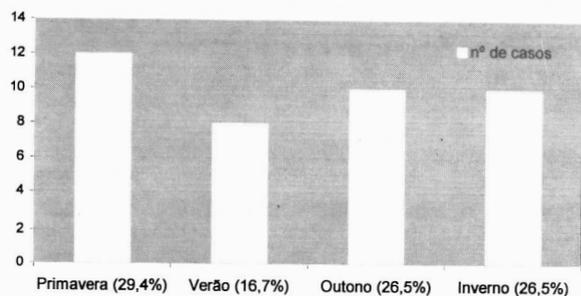


FIG. 2 – Distribuição sazonal.

A infecção pulmonar por adenovírus correspondeu a 4,5% de todas as infecções pulmonares víricas diagnosticadas em crianças internadas no H. S. João, no período de 1 de Janeiro de 1991 a 31 de Dezembro de 1995, sendo o adenovírus o segundo agente etiológico vírico mais comum, seguindo-se ao vírus sincicial respiratório, responsável por 87,6% das infecções pulmonares víricas, no mesmo intervalo de tempo.

Tratou-se de infecção nosocomial em 8 casos e houve sobreinfecção em 7 destas crianças – pneumonia bacteriana em 2 casos, sépsis em 4 e sarampo noutra.

A maioria das crianças (85%) não apresentava nos seus antecedentes pessoais qualquer patologia associável a uma maior incidência de infecções pulmonares. De relevante, apenas a assinalar um caso de refluxo gastro-esofágico, outro de atresia do esôfago operada (infecção nosocomial), um doente imunodeprimido (a fazer quimioterapia), uma criança com sequelas de barotrauma, na sequência de ventilação artificial por pneumonia congénita, uma criança politraumatizada (infecção nosocomial) e uma criança com cardiopatia congénita.

O quadro clínico observado no momento do diagnóstico foi variado.

Dezanove crianças (47,5%) apresentaram quadros clínicos e radiológicos sugestivos de bronquiolite, 18 (45%) de pneumonia e 3 (7,5%) de laringotraqueobronquite.

Numa grande parcela das crianças estudadas (82,5%) a apresentação clínica foi a de um quadro arrastado, com febre alta, prostração e sinais de dificuldade respiratória moderada a grave.

Seis destas crianças (15%) evoluíram para insuficiência respiratória aguda, com transferência para Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, 4 delas com necessidade de ventilação mecânica. Houve atingimento sistémico em 14 casos (35%) (Quadro I).

QUADRO I
Apresentação clínica

SDR moderado a grave Febre alta Prostração	33 casos	Pneumonia - 18 Bronquiolite - 13 Laringotraqueobronquite - 2
Insuficiência respiratória aguda	6 casos	Pneumonia - 4 Bronquiolite - 2
Atingimento de outros órgãos e sistemas	14 casos	Pneumonia - 10 Bronquiolite - 5

As manifestações extra-pulmonares foram as ilustradas no Quadro II.

QUADRO II
Manifestações extra-pulmonares

• Conjuntivite - 3 casos
• Faringite - 2 casos
• Diarreia - 3 casos
• Hepatomegalia - 7 casos
• Esplenomegalia - 3 casos
• Pancitopenia - 2 casos
• Insuficiência cardíaca - 3 casos

Em relação à duração da doença, verificamos que em 87,5% dos casos se ultrapassaram os 8 dias de internamento, sendo a demora média de internamento de 18,4 dias.

O gráfico representado na Fig. 3 ilustra os dias de doença na população estudada, para, respectivamente, crianças com o diagnóstico de pneumonia, bronquiolite e laringotraqueobronquite.

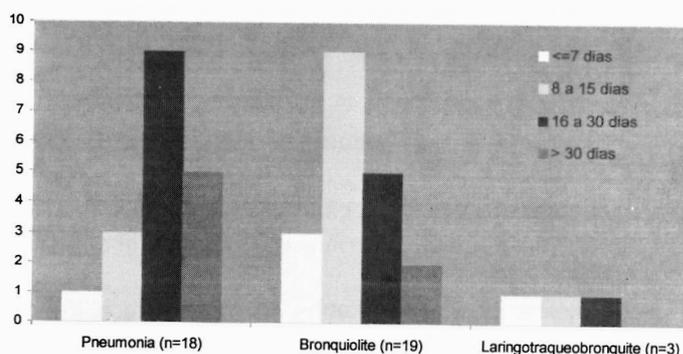


FIG. 3 – Dias de doença.

Os dados laboratoriais encontrados foram muito variáveis.

O hemograma completo foi realizado no momento de admissão ou no início do quadro clínico (quando se tratou de infecção nosocomial) em todos os doentes.

Foi normal em 13 casos (32,5%) e verificou-se a existência de anemia em 14.

Houve pancitopenia em 3 casos (7,5%), leucocitose com neutrofilia em 4 (10%), leucopenia com linfocitose relativa em 4 (10%) e contagem normal de leucócitos em 13 crianças (32,5%).

Em relação aos reagentes de fase aguda, a V. S. foi determinada em apenas 9 casos (22,5%), apresentando em todos eles valores considerados normais. A proteína C reactiva, realizada em 17 doentes (42,5%) foi em todos os casos negativa (< 0,5 mg/dl).

O exame bacteriológico das secreções brônquicas foi negativo em todas as crianças da população estudada.

Os casos mais graves, ou seja, aqueles que tiveram uma duração arrastada, com atingimento sistêmico e/ou evolução para insuficiência respiratória aguda, tiveram tradução radiológica variável, conforme o resumido no Quadro III.

QUADRO III
Tradução radiológica / Casos mais graves

- Infiltrado peri-hilar - 2 casos
- Infiltrado intersticial difuso - 6 casos
- Condensação lobar - 4 casos
- Pequeno derrame pleural - 1 caso
- Atelectasia segmentar - 6 casos
- Pulmão opacificado bilateralmente com pneumomediastino - 1 caso

Na evolução, 3 (7,5%) das 40 crianças faleceram.

No estudo da evolução a longo prazo, das 20 crianças seguidas na Consulta de Pneumologia Pediátrica do H. S. João, 12 (60%) apresentaram alterações respiratórias residuais, 3 com bronquiectasias, 7 com quadro clínico compatível com bronquiolite obliterante e 4 crianças com sibilância recorrente.

Comentários

A importância da infecção pelo adenovírus é, cada vez mais, reconhecida em crianças, sobretudo abaixo dos 24 meses de idade.

No nosso estudo, avaliamos apenas a infecção pulmonar baixa, atribuída a este agente, em crianças que pela sua apresentação clínica foram internadas no nosso departamento, no período em questão.

Epidemiologia

No trabalho apresentado, verificou-se um predomínio de crianças do sexo masculino, o que está de acordo com o que tem sido descrito na literatura (1, 3, 8, 13, 14).

Em relação à idade das crianças, constatou-se maior incidência no grupo etário dos 6 aos 12 meses, sendo que, em cerca de 90% dos casos, as crianças apresentavam entre 6 e 24 meses. Havia apenas um doente com mais de 36 meses (8 anos), tratando-se de uma criança imunodeprimida.

No grupo etário abaixo dos 6 meses de idade, encontramos um único doente, o que pode reflectir, por um lado, o papel protector dos anticorpos maternos transmitidos por via placentária e por outro, a menor exposição ao contágio dos pequenos lactentes, defendido por alguns autores (Fig. 1) (1-3, 6, 8, 9, 13, 14, 16, 17).

A distribuição sazonal mostrou um predomínio na Primavera, embora discreto, com uma incidência relativamente constante ao longo do resto do ano, o que está de acordo com o que geralmente se observa em climas temperados (Fig. 2) (1, 2, 4, 8, 13, 14).

O adenovírus foi, no nosso estudo, o segundo agente etiológico vírico mais frequente (responsável por cerca de 5% das pneumopatias), seguindo-se ao vírus sincicial respiratório, agente etiológico de mais de 80% das infecções pulmonares víricas, o que corresponde ao que tem vindo a ser descrito em outras séries publicadas (6, 8, 11, 13, 14).

Antecedentes

Na nossa revisão, a grande maioria das crianças (85%) não apresentava nos seus antecedentes pessoais qualquer patologia associável a uma maior incidência de infecções pulmonares, contrariando a ideia aceite por muitos autores de associação entre infecção pulmonar grave por adenovírus e doença crónica (sobretudo imunossupressão e patologia respiratória) (1, 3, 8, 12, 14, 18).

Os casos clínicos apontados no nosso estudo como tendo antecedentes de patologias relevantes, não fizeram parte, por outro lado, do grupo de crianças que tiveram uma pior evolução, com necessidade de ventilação assistida ou morte.

Avaliação clínica e laboratorial

Clinicamente, a maioria dos casos estudados (82,5%) apresentaram febre alta, prostração acentuada e sinais de dificuldade respiratória moderada a grave, havendo atingimento sistêmico em 35% dos casos e evolução para insuficiência respiratória aguda em 15% dos casos.

O tempo médio de duração da doença foi de aproximadamente 18 dias.

A apresentação clínica caracterizou-se, na maioria dos casos da nossa revisão, por uma certa gravidade e duração arrastada, como tem sido, aliás, largamente referido na literatura (1-3, 5, 6, 8, 11, 13, 14).

As manifestações extra-pulmonares exibidas pelas nossas crianças foram variadas (Quadro II) e todas têm sido atribuídas à infecção por adenovírus em outras descrições (1-5, 8, 13-15).

As alterações laboratoriais encontradas na nossa revisão foram inespecíficas.

A V.S. e P.C.R. foram efectuadas em apenas um pequeno número de doentes, tendo sido para todos eles, no entanto, normal, o que está de acordo com o que é aceite para infecções pulmonares de etiologia vírica (4).

A anemia ocorreu em número considerável de casos, não podendo, no entanto, ser atribuível ao adenovírus.

O leucograma não nos forneceu, por sua vez, dados importantes para o diagnóstico, dada a grande variabilidade de resultados encontrados neste grupo de doentes.

A leucocitose e a pancitopenia corresponderam aos casos de apresentação clínica mais preocupante, havendo, no entanto, 3 crianças com quadros respiratórios graves e arrastados, com valores hematológicos considerados normais no hemograma inicial.

A semiologia radiológica pulmonar apresentou uma grande diversidade, como é, aliás, referido em outros estudos, nomeadamente nos quadros de apresentação clínica mais severa (Quadro III) (2, 6, 8-12, 14).

Evolução

Na evolução, 3 das 40 crianças faleceram, o que corresponde a uma letalidade significativa, tendo estas crianças idades, respectivamente, de 10, 16 e 20 meses. Em nenhuma delas havia patologia respiratória de base ou qualquer outro antecedente relevante. É aceite pela maioria dos autores que a infecção por adenovírus se pode revestir de uma certa gravidade, podendo ser fatal, o que é sobretudo verdade para lactentes e recém-nascidos (1-3, 6, 8, 10, 12, 14, 16).

Pela gravidade do curso clínico e possíveis sequelas associadas a infecção pelo adenovírus, muitas destas crianças foram orientadas para a consulta de Pneumologia Pediátrica do H. S. João.

No entanto, apenas 20 foram efectivamente seguidas e estudada a sua evolução a longo prazo.

Destas, aproximadamente 60% apresentaram alterações respiratórias residuais – bronquiectasias (25%), bronquiolite obliterante (58%), sibilância recorrente (33%).

Esta última, apesar da sintomatologia se ter iniciado após infecção documentada por adenovírus, não pode ser seguramente correlacionada com ela.

É aceite universalmente, na literatura consultada, a associação entre infecção pulmonar por adenovírus e desenvolvimento de complicações pulmonares como sejam bronquioectasias ou bronquiolite obliterante, numa percentagem significativa de casos, evoluindo para doença pulmonar crónica.

No nosso estudo, a percentagem de crianças que tiveram uma má evolução (seja porque faleceram, seja pelo desenvolvimento de sequelas pulmonares) foi sobreponível ou ligeiramente superior ao observado em outros trabalhos publicados (1, 2, 4-6, 8-14).

Em conclusão, realçamos a importância crescente do adenovírus como agente etiológico de quadros respiratórios graves, com mortalidade significativa, evoluindo muitas vezes para a cronicidade, pelo desenvolvimento de sequelas pulmonares de mau prognóstico.

Bibliografia

1. Baum S. G.. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Mandell, Douglas and Bennett, 4th edition, 1995; 1382-7.
2. Lucas A., Amaral I., Lopes R., Pinto L. M.. Pneumopatas e Adenovirus. *Rev Port Pediatr* 1988; 19: 61-6.
3. Comitê de Enfermedades Infecciosas, Academia Americana de Pediatria – Adenovirus (Infecciones). In: Peter G., Halsey N. A., Marcuse E. K., Pickering L. K. eds. *Red Book, 1997, Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas*. 24.ª Ed. Illinois, 1997: 148-50.
4. Glezen, W. P. – Diagnosis of Viral respiratory illness, In: *Disorders of the Respiratory Tract in Children*, Chernick V, Kendig E. V., W. B. Saunders Company, 6th edition, 1998; 511-7.
5. Glezen W. P. – Viral Pneumonia, In: *Disorders of the Respiratory Tract in Children*, Chernick V, Kendig E. V., W. B. Saunders Company, 6th edition, 1998; 518-37.
6. Wohl M. E. B. – Bronchiolitis. In: *Disorders of the Respiratory Tract in Children*, Chernick V, Kendig E. V., W. B. Saunders Company, 6th edition, 1998; 473-84.
7. Amaral I., Recursos e Percursos da Pneumologia Pediátrica. *Avanços em Pneumologia*, Monografia Beecham 1995: 241-7.
8. Frenkel, L. M., Cherry, J. D. – Adenovirus. In: Oskey F. A., De Angelis C. D., Feigin R. D., Warshaw J B, eds. *Princípios e Prática de Pediatria*. Editora Guanabara Koogan, 1992: 1238-40.
9. Brwon M. A., Lemen R. J. – Bronchiectasis, *Disorders of the Respiratory Tract in Children*, Chernick V., Kendig E. V., W. B. Saunders Company, 6th edition, 1998; 538-52.
10. Simila S., Linna O., Lanning P. e all – Chronic Lung Damage Caused by Adenovirus type 7: a 10 year follow-up study. *Chest*, 1981; 80: 127.
11. Orenstein D. M. – Bronchiolitis. In: *Nelson – Textbook of Pediatrics*, Beharman RE, Kliegman R. M., Arvin A. M., eds. 15th edition. W. B. Saunders Company, 1996; 1211-2.
12. Orenstein D. M. – Bronchiolitis Obliterans. In: *Nelson – Textbook of Pediatrics*, Beharman R. E., Kliegman R. M., Arvin A. M., eds. 15th edition, W. B. Saunders Company, 1996; 1213.

13. McIntosh K. – Adenoviruses. In: *nelson – Textbook of Pediatrics*, Beharman R. E., Kliegman R. M., Arvin A. M., eds. 15th edition, W. B. Saunders Company, 1996; 906-7.
14. Cherry J. D. – Adenoviruses. In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, Feigin, Cherry, eds. W. B. Saunders Company, 4th edition, 1998; 1666-84.
15. Lee H. J.. Isolation of Adenovirus Type 7 From The Urine of Children With Acute Hemorrhagic Cystitis. *The Ped Infec Dis Journ*, 1996; 15(7): 633-4.
16. Chiou C. C., Soong W. J., Hwang B. e all. Congenital Adenoviral Infection. *Pediatr Infect Dis J*, 1994; 13: 664-5.
17. Garcia J. Epidemiologie des Infections Bronchopulmonaires aigues de l'enfant. *Rev Prat*, 1996; 46 (17): 2056-61.
18. Ferdman R. M., Ross L. Adenovirus Viremia in Human Immunodeficiency Virus – Infected Children. *The Ped Inf Dis J*, 1997; 16(4): 413-5.