



Infecções respiratórias virais na criança

João Antunes¹, Marta Chambel¹, Luís Miguel Borrego¹, Sara Prates¹, Virgínia Loureiro²

1. Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central

2. Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar de Lisboa Central

Resumo

Introdução: Os vírus respiratórios são uma importante causa de morbilidade e constituem a principal causa de dificuldade respiratória na infância. Os agentes mais frequentes são o vírus sincicial respiratório (VSR) e rínovirus humano (RV). Outras agentes menos comuns incluem os vírus *influenza*, *parainfluenza*, *adenovirus* e os mais recentemente identificados *coronavírus*, *metapneumovirus* humano e *bocavirus* humano. O objectivo foi descrever as infecções por vírus respiratórios numa amostra de crianças internadas.

Métodos: Foi feita uma revisão dos pedidos de pesquisa de vírus respiratório em crianças abaixo dos 5 anos, internadas por infecção respiratória entre 1 de Outubro de 2010 e 15 de Fevereiro de 2012 e dos respectivos processos clínicos.

Resultados: Foi realizada pesquisa de vírus respiratórios por imunofluorescência directa em 664 crianças, com resultados positivos em 268 (40.4%): VSR (n=240, 89.6%), *metapneumovirus* (n=10), *influenza A* (n=7), *parainfluenza* (n=6), *adenovirus* (n=2) e 3 casos de co-infecção. O maior número de casos positivos ocorreu entre Dezembro 2010 e Janeiro 2011 (n=263, 39.6% do total de casos positivos) e Dezembro 2011 e Janeiro 2012 (n=183, 27.6% do total de casos positivos). A maioria das crianças apresentava infecções adquiridas na comunidade (n=605, 91.1%), com dificuldade respiratória em 422 casos (69.8%). Os restantes casos correspondiam a infecções nosocomiais (n=59, 8.9%). A infecção por VSR foi mais frequente em crianças abaixo dos seis meses (65.2%, p<0.0001) e associou-se de forma estatisticamente significativa a dificuldade respiratória (96.3%, p<0.0001), hipoxémia e corticoterapia sistémica (35.6%, p=0.0001). A maioria das crianças com sibilância recorrente apresentava dificuldade respiratória (91.9%, p<0.0001).

Discussão: Nas infecções respiratórias na infância com necessidade de internamento destaca-se a preponderância de infecções por VSR, com padrão sazonal típico (com pico de incidência nos meses de Inverno) e o maior risco de internamento em infecções por VSR abaixo dos 6 meses de idade.

Palavras-chave: corticoterapia sistémica, infecção respiratória, vírus respiratórios, vírus *sincicial respiratório*.

Acta Pediatr Port 2013;44(1):9-14

Viral respiratory infections in children

Abstract

Background: Respiratory viruses are a major cause of morbidity in young children and constitute the leading cause of wheezing during early childhood. The most common agents are *respiratory syncytial virus* (RSV), human *rhinovirus* (RV). Less common causes include *influenza*, *parainfluenza* and *adenovirus* and the more recently identified *coronavirus*, human *metapneumovirus* and human *bocavirus*. The aim of this study was to characterize respiratory virus infections in a sample of hospitalized children.

Methods: We reviewed all requests of respiratory virus detection in children below 5 years, admitted with respiratory infection between 1st October 2010 and 15th February 2012 and respective clinical charts.

Results: A total of 664 children were enrolled and respiratory virus infection was confirmed by immunofluorescence/antigen detection in 258 children (40.4%): RSV (n=240, 89.6%), *metapneumovirus* (n=10), *influenza A* (n=7), *parainfluenza* (n=6), *adenovirus* (n=2) and 3 cases of co-infection. Most positive cases were diagnosed during December 2010 and January 2011 (n=263, 39.6% of all positive results) and December 2011 and January 2012 (n=183, 27.6% of all positive results). Most children had community-acquired infections (n=605, 91.1%) with respiratory distress in 422 patients (69.8%). The remaining patients had hospital-acquired infection (n=59, 8.9%). Respiratory syncytial virus infection was more frequent in children below 6 months of age (65.2%; p<0.0001) and it was statistically associated with respiratory distress (96.3%; p<0.0001), hypoxemia and systemic corticosteroids administration (35.6%, p=0.0001). Most children with recurrent wheezing episodes had respiratory distress (91.9%; p<0.0001).

Recebido: 07.15.2012

Aceite: 26.05.2013

Correspondência:

João Antunes

jdiasantunes@hotmail.com

Discussion: In childhood respiratory infections requiring hospitalization, RSV appears to be the most frequent agent, with a typical seasonal pattern (with a peak of incidence in winter months) and higher risk of admission in children below 6 months of age.

Key words: systemic corticosteroids, respiratory infection, respiratory virus, respiratory syncytial virus.

Acta Pediatr Port 2013;44(1):9-14

Introdução

Os vírus respiratórios são uma importante causa de morbidade na criança. As infecções respiratórias constituem a principal causa de internamento na criança em países desenvolvidos, e a principal causa de morte em países em via de desenvolvimento^{1,2}.

Em 2002, 18% da mortalidade em crianças abaixo dos cinco anos foi causada por infecções respiratórias, seguindo-se a gastroenterite (15%) e malária (11%)³. Cerca de 22% (Reino Unido) a 26.7% (Bélgica) dos internamentos em Pediatria e 33.5% (Itália) a 59% (Reino Unido) das consultas de Medicina Geral em crianças são também atribuídos a infecções respiratórias⁴⁻⁶.

Estima-se que todas as crianças sejam infectadas por vírus respiratórios logo nos primeiros anos de vida, com sintomas das vias aéreas inferiores (dificuldade respiratória, tosse severa ou “pieira”) em cerca 30-50% dos casos^{7,8}. Os vírus respiratórios constituem a principal causa de dificuldade respiratória na infância, estimando-se que sejam o factor causal em 90% dos episódios⁹. Estes agentes caracterizam-se por um período de incubação relativamente curto (1 a 14 dias) e modo de transmissão de indivíduo a indivíduo, por contacto directo com secreções contaminadas e auto-inoculação da mucosa nasal ou conjuntival ou por gotículas emitidas com a tosse ou estertutos, através do ar¹⁰⁻¹³.

Os vírus respiratórios mais frequentes na comunidade são *rinovírus* humano (RV) e o *vírus sincicial respiratório* (VSR). Outros agentes menos comuns incluem os vírus *influenza*, *parainfluenza*, *adenovírus* e os mais recentemente identificados *coronavírus*, *metapneumovírus* humano e *bocavírus* humano¹⁴⁻¹⁷.

Cerca de 1/3 dos internamentos por bronquiolite são causados por infecção por VSR, 1/3 por outros vírus ou co-infecção e 1/3 por agente não identificado¹⁵. A infecção por *rinovírus* ocorre durante todo o ano, com picos no final da Primavera e Setembro, em climas temperados e constitui a principal causa de bronquiolite com internamento fora do período de Inverno¹⁸.

A relação entre sibilância viral e asma é ainda pouco consensual e discute-se o papel dos diferentes vírus no prognóstico a longo prazo ou como indicadores de maior susceptibilidade individual na evolução para asma. A avaliação do impacto relativo de cada agente viral nos episódios de sibilância na infância e eventual progressão para asma é comprometida pela circulação concomitante de múltiplos vírus respiratórios durante surtos epidémicos¹⁹.

A infecção por VSR tem sido assumida como um importante factor de risco para desenvolvimento de asma na infância^{20,21}.

A infecção por VSR parece associar-se sobretudo à sibilância precoce e transitória e a sibilância persistente parece estar mais associada a infecção por rinovírus^{21,22}.

Os factores de risco para infecção respiratória grave estão particularmente bem caracterizados no contexto da infecção por VSR: idade inferior a 6 meses, prematuridade e baixo peso ao nascer, sexo masculino, exposição tabágica ou poluentes ambientais e ausência de aleitamento materno²³. Cardiopatia congénita cianótica, sobretudo com hipertensão pulmonar, displasia broncopulmonar e imunodeficiência são também factores de risco para infecção grave ou fatal por VSR²⁴. A idade precoce constitui um factor de risco por várias razões, nomeadamente imaturidade do sistema imunitário, com défice da resposta de interferão tipo I (compromisso da imunidade inata) e ausência de memória imunológica, diâmetro reduzido das vias aéreas e baixas reservas energéticas com fadiga respiratória mais fácil²³.

Estes dados reforçam a importância do seguimento destas crianças de modo a estudar o impacto deste tipo de infecções na função respiratória e implicações prognósticas da infecção por diferentes vírus.

Objectivo

Estudo de infecções por vírus respiratórios numa amostra de crianças internadas com infecção respiratória abaixo dos 5 anos de idade.

Métodos

Foram avaliados todos os pedidos de pesquisa de vírus respiratório em crianças abaixo dos 4 anos, internadas por infecção respiratória (sintomas respiratórios com necessidade de internamento, com ou sem alterações radiológicas associadas), entre 1 de Outubro de 2010 e 15 de Fevereiro de 2012. Foram pesquisados os seguintes vírus por imunofluorescência directa (IFD): VSR, *metapneumovírus* humano, *influenza* A e B, *parainfluenza* 1,2 e 3 e *adenovírus*.

Foram recolhidos dados demográficos, antecedentes pessoais (prematuridade e cardiopatia congénica) e terapêutica instituída (corticoterapia sistémica) através do estudo complementar dos respectivos processos clínicos.

A análise estatística foi realizada em GraphPad Prism 5 para Windows (GraphPad Software, Inc.) e os testes utilizados foram teste exacto de Fisher como medida de contingência e teste de Mann Whitney para comparação de médias de amostras independentes. Foi adoptado um intervalo de confiança de 95%.

Resultados

Foram incluídas 664 crianças com idades compreendidas entre os 12 dias e os 4 anos (mediana 6 meses), 393 do sexo masculino (59.2%) e 319 crianças abaixo dos 6 meses de idade (48.0%).

A pesquisa de vírus respiratórios por IFD foi positiva em 268 crianças (40.4%): VSR (n=240, 89.6%), *metapneumovírus* (n=10), *influenza A* (n=7), *parainfluenza* (n=6), *adenovírus* (n=2) e ainda 3 casos de co-infecção (1 caso com *influenza A* e *metapneumovírus*, 1 caso com *parainfluenza* e *metapneumovírus* e 1 caso com *influenza A* e VSR), (Quadro I).

Quadro I. Total de crianças incluídas no estudo (n=664)

Aspectos clínicos	Vírus Sincicial Respiratório	Outros vírus	Sem agente isolado	Total (%)
Infecção da comunidade	233	25	347	605 (91.1)
Com dificuldade respiratória	207	17	198	422
Sem dificuldade respiratória	26	8	149	183
Infecção nosocomial	7	3	49	59 (8.9)
Total (%)	240 (36.1)	28 (4.2)	396 (59.7)	664

O maior número de casos positivos ocorreu no período de Dezembro de 2010 a Janeiro de 2011 (39.6% do total de casos positivos) e Dezembro 2011 a Janeiro 2012 (27.6% do total de casos positivos), (Figura 1).

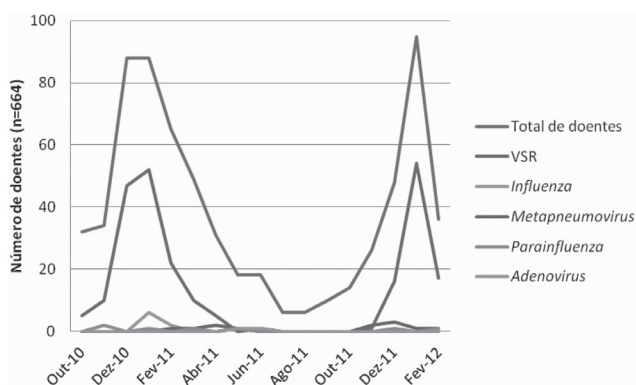


Figura 1. Pesquisa de vírus respiratórios entre Outubro de 2010 e Fevereiro de 2012 (n=664).

A infecção por VSR foi mais frequente em crianças abaixo dos 6 meses (65.2% do total de crianças com pesquisa de VSR positiva apresentava idade inferior a 6 meses, comparativamente com crianças infectadas por VSR e idade superior a 6 meses; $p < 0.0001$ e RR 1.67).

A maioria dos doentes apresentava infecções adquiridas na comunidade (n=605, 91.1%). Os restantes casos correspondiam a infecções nosocomiais (n=59, 8.9%).

Os dados clínicos referentes a antecedentes pessoais, hipoxémia ou tratamento não estão disponíveis para crianças com infecção nosocomial pelo que a restante análise estatística compreenderá apenas crianças com infecção respiratória adquirida na comunidade.

Das infecções adquiridas na comunidade, com internamento a partir do Serviço de Urgência (n=605), 422 (69.8%) crianças apresentavam dificuldade respiratória (VSR, n=207; outros vírus respiratórios, n=17 e sem agente identificado, n=198).

Os casos restantes (n=183, 30.2%) apresentavam sobretudo febre, tosse persistente ou vômitos, sem dificuldade respiratória (VSR, n=26; outros vírus respiratórios, n=8 e sem agente identificado, n=149), (Quadros II e III).

A maioria das crianças infectadas por VSR apresentava dificuldade respiratória (88.8%; $p < 0.0001$ e RR 3.453). A prevalência de infecção por outros vírus não difere significativamente nos grupos de crianças com ou sem dificuldade respiratória (4.0% e 4.4%, respectivamente).

Relativamente aos antecedentes pessoais, 99 crianças tinham episódios prévios de sibilância e dificuldade respiratória. Foi encontrada associação estatisticamente significativa entre história de sibilância recorrente e internamento por dificuldade respiratória (91.9% das crianças com sibilância recorrente apresentavam dificuldade respiratória; $p < 0.0001$ e RR 1.405). Não foi encontrada qualquer associação estatística entre história pessoal de prematuridade ou cardiopatia congénita e infecção por vírus respiratórios.

A mediana dos valores de saturação periférica de oxigénio (no Serviço de Urgência) é significativamente inferior no grupo de crianças com pesquisa positiva para VSR (grupo com infecção por VSR: mediana 94%, 69-100%; grupo com infecção por outros vírus ou sem agente identificado: mediana 95%, 72-100%; $p < 0.001$), (Figura 2).

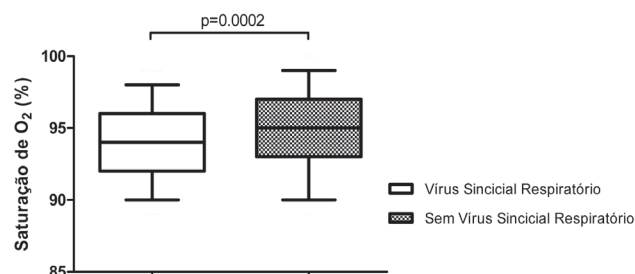


Figura 2. Saturação de O₂ em crianças com infecção adquirida na comunidade (n=605).

A utilização de corticoterapia sistémica no Serviço de Urgência e/ou em ambulatório previamente ao internamento, foi mais frequente em crianças infectadas com VSR (35.6% das crianças positivas para VSR, contra 21.0% das crianças com infecção por outros agentes ou sem agente etiológico identificado; $p = 0.0001$ e RR 1.699).

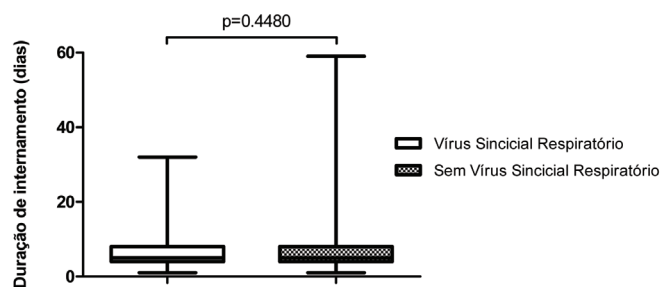
Quadro II. Crianças com infecção adquirida na comunidade e dificuldade respiratória (n=422)

Antecedentes pessoais	Vírus Sincicial Respiratório	Outros vírus	Sem agente isolado	Total (%)
Sibilância recorrente	31	3	57	91 (21.6)
Cardiopatía congénita	7		14	21 (5.0)
Prematuridade	3	4	8	15 (3.6)
Idade inferior a 6 meses	137	3	87	227 (53.8)

Quadro III. Crianças com infecção adquirida na comunidade sem dificuldade respiratória (n=183)

Antecedentes pessoais	Vírus Sincicial Respiratório	Outros vírus	Sem agente isolado	Total (%)
Sibilância recorrente	1	0	7	8 (4.4)
Cardiopatía congénita	2	1	3	6 (3.3)
Prematuridade	0	0	3	3 (1.6)
Idade inferior a 6 meses	15	4	51	70 (38.3)

Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre infecção por vírus respiratórios e sexo, recurso ao Serviço de Urgência e/ou médico assistente nos dias anteriores ao internamento, duração do internamento ou necessidade de assistência em Unidade de Cuidados Intensivos (Figura 3).

**Figura 3.** Duração de internamento em crianças com infecção adquirida na comunidade (n=605).

Discussão

Tal como em estudos prévios, o VSR foi o principal agente identificado, com pico sazonal durante o Inverno e associação significativa a quadros de dificuldade respiratória com hipoxémia mais acentuada. Contudo, não foi encontrada qualquer associação com sexo masculino, recurso ao Serviço de Urgência e/ou médico assistente nos dias anteriores ao internamento, e outros parâmetros de gravidade da infecção como duração do internamento ou necessidade de assistência em Unidade de Cuidados Intensivos.

À semelhança de outros estudos, num número significativo de casos não foi identificado qualquer vírus. Isto poderá dever-se à baixa sensibilidade do teste diagnóstico e/ou presença de agentes virais não pesquisados (ie. *rinovírus* humano) ou ainda desconhecidos²⁵.

Os vírus respiratórios causam manifestações clínicas heterogêneas e pouco distintas. De facto, os diferentes agentes podem cursar com sintomas semelhantes, tanto das vias aéreas superiores e inferiores como sintomas não-respiratórios²⁶. No presente estudo demonstrou-se uma clara associação entre

vírus respiratórios, nomeadamente VSR, e dificuldade respiratória com hipoxémia. Os episódios de sibilância viral podem ser provocados por diferentes agentes, nomeadamente vírus *influenza*, *parainfluenza*, *adenovírus*, *metapneumovírus* humano, *rinovírus* humano e VSR; destes, o VSR é o agente mais frequentemente associado a bronquiolites graves e com necessidade de internamento, seguindo-se o *rinovírus* humano e *vírus influenza*. A coinfeção viral é frequente (ocorre em cerca de 20% dos doentes) mas de impacto aparentemente variável¹⁴⁻¹⁷. No entanto, um número significativo de crianças não apresentava sinais de dificuldade respiratória.

Apesar da inexistência de padrões clínicos específicos, o diagnóstico etiológico assume um papel cada vez mais relevante na abordagem da criança com sibilância viral. A identificação dos agentes virais implicados poderá vir a desempenhar um papel relevante na avaliação do prognóstico das infecções virais respiratórias na infância e assume já hoje um papel importante na caracterização epidemiológica dos vírus presentes na comunidade e melhoria das medidas de saúde pública adoptadas

O tratamento depende do compromisso respiratório (saturação periférica de O₂ e gases no sangue) e da gravidade clínica (sinais de fadiga respiratória).

A utilização de corticóides sistémicos (CS) em episódios de sibilância viral tem sido questionada por estudos recentes. Quando comparado com placebo em diversos estudos, não se verificou diferença significativa em 'score' de sintomas ou admissões hospitalares, duração do internamento ou resolução de sintomas após alta^{27,28}. Estes dados têm levado alguns autores a considerar excessiva a utilização de CS no passado²⁹. A associação entre infecção por VSR e prescrição de CS nos primeiros dias de doença poderá dever-se a uma maior exuberância do quadro clínico ou ter sido motivada pelos antecedentes de sibilância recorrente (mais frequentes no grupo com infecção a VSR). A ocorrência de episódios prévios poderá ter justificado a maior utilização de CS em esquema de crise, por iniciativa parental no ambulatório ou mesmo por indicação médica.

A presença de comorbilidades, nomeadamente cardiopatía congénita, displasia broncopulmonar ou sibilância recorrente, justificam também particular atenção⁸. Relativamente aos

factores de risco pesquisados, constatou-se associação entre sibilância recorrente na infância e dificuldade respiratória.

As principais limitações no estudo epidemiológico das infecções por vírus respiratórios resultam da sensibilidade das técnicas de diagnóstico utilizadas (IFD ou em estudos mais recentes técnicas de biologia molecular), grupo etário restrito e predomínio de doentes internados (quadros mais graves), tipo de vírus pesquisados, duração do estudo e padrão sazonal das infecções virais²⁶. No presente estudo foram apenas pesquisados os vírus *influenza A e B*, *parainfluenza 1, 2 e 3*, *metapneumovírus* humano, *adenovírus* e VSR. Este facto coloca algumas limitações na interpretação dos resultados, nomeadamente no que diz respeito ao impacto dos *rinovírus*.

Relativamente ao diagnóstico etiológico, estão disponíveis diferentes técnicas laboratoriais: proliferação do vírus em culturas celulares, testes serológicos, detecção de antigénios virais por IFD e técnicas de biologia molecular por PCR simples ou amplificação multiplex, de elevada sensibilidade mas superior custo económico⁸. O isolamento viral em culturas celulares requer entre 3 a 5 dias e os resultados variam entre laboratórios devido à relativa labilidade de alguns vírus¹⁰⁻¹². Da mesma forma, a principal desvantagem da pesquisa serológica reside na morosidade do processo (até 2 semanas, respectivamente). Por estes motivos, ambas as técnicas são hoje pouco utilizadas na rotina clínica⁸. A utilização de IFD para pesquisa de antigénios virais nas secreções respiratórias (secreções nasofaríngeas, brônquicas e lavados broncoalveolares) consiste na utilização de anticorpos monoclonais específicos para cada vírus, conjugados com fluorocromo e constitui um método rápido de identificação viral⁸, e tem uma sensibilidade de 80 a 90%, comparativamente com exame cultural¹².

O desenvolvimento de técnicas de biologia molecular, nomeadamente testes de amplificação de ácidos nucleicos representa um importante desenvolvimento nesta área. Existem já testes disponíveis para todos os vírus respiratórios, tradicionais ou emergentes. A tecnologia de amplificação *multiplex* permitirá no futuro a transição dos testes de diagnóstico tradicionais para as técnicas de biologia molecular. Este facto permitirá resultados rápidos e sensíveis, para um painel significativamente mais alargado de vírus.

O diagnóstico virológico é desnecessário na maioria dos casos, nomeadamente em quadros ligeiros, pois não se correlaciona com a gravidade ou duração do episódio e não tem implicações terapêuticas relevantes⁸. Mais recentemente, a relação entre infecção e doença tem sido questionada pela presença de RNA viral em crianças assintomáticas³⁰.

No entanto, a confirmação da etiologia viral permitirá suspender a pesquisa de outras causas de doença, instituir medidas de controlo de infecção adequadas (ie. isolamento, máscara, luvas, batas descartáveis), minimizando o risco de transmissão nosocomial, instituir terapêutica dirigida nomeadamente oseltamivir para vírus *influenza* e, em crianças de risco, reforçar as medidas de vigilância clínica⁸.

Conclusões

Os resultados reportados são concordantes com dados de estudos anteriores, nomeadamente a preponderância de infecções por VSR relativamente aos restantes vírus pesquisados, o padrão sazonal típico, com pico de infecção nos meses de Inverno e o maior risco de internamento por infecção a VSR em crianças abaixo dos 6 meses. Adicionalmente, a infecção por VSR parece associar-se a hipoxémia mais acentuada e maior consumo de corticóides sistémicos. A sibilância recorrente na infância parece constituir um factor de risco para internamento por dificuldade respiratória.

Referências

1. 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.
2. Weber MW, Mulholland EK, Greenwood BM. Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries. *Trop Med Int Health* 1998; 3:268-80.
3. World Health Organization. 2005. *Burden of Disease Project*. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
4. Massin MM, Montesanti J, Gerard P, Lepage P. Spectrum and frequency of illness presenting to a pediatric emergency department. *Acta Clin Belg* 2006; 61:161-5.
5. Nicholson KG, McNally T, Silverman M, Simons P, Stockton JD, Zambon MC. Rates of hospitalisation for *influenza*, *respiratory syncytial virus* and human *metapneumovirus* among infants and young children. *Vaccine* 2006; 24:102-8.
6. Sauro, A., F. Barone, G. Blasio, L. Russo, and L. Santillo. Do influenza and acute respiratory infective diseases weigh heavily on general practitioners' daily practice? *Eur J Gen Pract* 2006; 12:34-6.
7. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332:133-8.
8. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:74-98.
9. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:667-72.
10. American Academy of Pediatrics. Adenovirus infections. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:190-2.
11. American Academy of Pediatrics. Parainfluenza viral infections. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:454-5.
12. American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:524-8.
13. Douglas RG. Pathogenesis of rhinovirus common colds in human volunteers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1970; 79:563-71.
14. Matricardi PM, Illi S, Grüber C, Keil T, Nickel R, Wahn U et al.

- Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J* 2008; 32:585-92.
15. Carroll KN, Hartert TV. The impact of respiratory viral infection on wheezing illnesses and asthma exacerbations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28:539-61.
 16. Meissner HC, Rennels MB. Unpredictable patterns of viral respiratory disease in children. *Pediatrics* 2004; 113:1814-6.
 17. Gern JE. Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:97-103.
 18. Miller EK, Lu X, Erdman DD, Poehling KA, Zhu Y, Griffin MR, et al. Rhinovirus-associated hospitalizations in young children. *J Infect Dis* 2007; 195:773-81.
 19. Van Woensel JB, van Aalderen WM, Kimpen JL. Viral lower respiratory tract infection in infants and young children. *BMJ* 2003; 327:36-40.
 20. 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.
 21. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(2):137-41.
 22. Singh AM, Moore P, Gern J, Lemanske R, Hartert T. Bronchiolitis to asthma, a review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:108-19.
 23. Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr* 2003; 143:118-26.
 24. Jackson DJ, Lemanske RF. The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30(4):513-22.
 25. Fox JD. Respiratory virus surveillance and outbreak investigation. *J Clin Virol* 2007; 40:24-30.
 26. Mahony JB. Detection of Respiratory Viruses by Molecular Methods. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21(4):716-47.
 27. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent- initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1433-8.
 28. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A, Grigg J. Oral prednisolone for preschool children with acute virus- induced wheezing. *N Engl J Med* 2009; 360:329-38.
 29. Bush A. Practice imperfect - Treatment for wheezing preschoolers. *N Eng J Med* 2009; 360(4):409-10.
 30. Wright PF, Deatly AM, Karron RA, Belshe RB, Shi JR, Gruber WC, et al. Comparison of results of detection of rhinovirus by PCR and viral culture in human nasal wash specimens from subjects with and without clinical symptoms of respiratory illness. *J Clin Microbiol* 2007; 45:2126-9.