
A criança febril sem causa aparente tem realmente uma virose?

Silvana Beres CASTRIGNANO

Núcleo de Doenças Respiratórias – Centro de Virologia –
Instituto Adolfo Lutz

Febre sem uma causa aparente é comum em crianças abaixo de três anos de idade. Embora infecção viral seja a suspeita principal na maioria dos casos, geralmente não são realizados testes para detecção de vírus. É importante que se invista na pesquisa para compreensão das causas dessa febre, e, se confirmado que na maioria dos casos a infecção é viral, talvez haja uma diminuição de tratamento de crianças febris com antibióticos de amplo espectro. A partir desta problemática, comum também no Brasil, um grupo de pesquisadores da Washington University School of Medicine, dos Estados Unidos da América, fez estudos bem delineados e abrangentes, utilizando técnicas diversas em amostras de pacientes com idades entre 2 a 36 meses, atendidos no pronto-socorro com temperatura maior ou igual a 38°C sem causa aparente e para os quais, por critérios clínicos, havia sido indicada coleta de sangue para exame laboratorial.

Em um dos artigos, amostras de sangue e de *swab* da nasofaringe foram testadas por um amplo painel de reações em cadeia pela polimerase (PCR) específicas para vírus¹. Foram dois os grupos controle da mesma faixa etária, um de crianças afebris submetidas a cirurgias ambulatoriais e outro de pacientes com febre e infecção bacteriana provável ou comprovada. A definição de positividade de uma criança para um vírus era o encontro do mesmo em sua amostra de sangue ou secreção nasofaríngea.

Os autores detectaram um ou mais vírus em 76% das 75 crianças com febre sem causa aparente, 40% de 15 crianças com febre e infecção bacteriana definida ou provável e 35% de 116 crianças afebris. Os vírus predominantes foram adenovírus, herpesvírus humano 6, enterovírus e parechovírus, que estavam presentes em 57% das crianças febris sem causa aparente, 13% das crianças com febre e infecção bacteriana definida ou provável e 7% das crianças afebris. Antibioticoterapia foi receitada para 51% das crianças com infecção viral e sem evidência de infecção bacteriana.

Outra abordagem do assunto foi feita através do estudo do viroma humano de crianças febris por causa desconhecida e afebris, analisando amostras de *swabs* nasofaríngeos e de plasma, totalizando 176 amostras². Utilizaram, para essa avaliação, a tecnologia de sequenciamento de nova geração (plataformas 454 e Illumina). Analisando os dados com ferramentas de bioinformática foi possível detectar 25 gêneros de vírus, incluindo achados esperados de alguns patógenos conhecidos como adenovírus, enterovírus e herpesvírus humanos 6 e 7, assim como vírus cuja patogenicidade é desconhecida. Também foram encontrados vírus inesperados, achado possibilitado pelas características da técnica, que é independente do conhecimento prévio de quais vírus poderiam estar naquela amostra. No entanto, técnicas de PCR específicas algumas vezes foram mais sensíveis

do que o sequenciamento de nova geração para detecção de um vírus em particular. Em média, as amostras de nasofaringe e de plasma de crianças febris tinham 1,5 a 5 vezes mais sequências virais, respectivamente, do que amostras de crianças afebris. As amostras de crianças febris também continham maior diversidade viral do que amostras de pacientes sem febre. E os dados indicaram que as maiores diferenças entre o viroma das crianças febris e afebris estavam nas amostras de plasma.

Um terceiro artigo avaliou a possibilidade de distinção entre infecção viral e bacteriana pela análise do perfil de expressão gênica dos leucócitos do sangue periférico, baseado no fato de que vírus e bactérias acionam programas transcricionais específicos da resposta imune do hospedeiro³. Foi utilizada técnica de *microarray* (microarranjos) para comparação de amostras de 30 crianças febris positivas para adenovírus, herpesvírus humano 6 ou enterovírus ou com infecção bacteriana aguda e 35 crianças afebris. Os resultados mostraram que o perfil transcricional distinguiu crianças com infecção bacteriana daquelas com infecção viral com melhor acurácia do que a contagem tradicional de glóbulos brancos no sangue periférico. Além disso, os perfis de expressão gênica diferenciaram crianças febris positivas para vírus tanto em relação aos controles assintomáticos infectados com o mesmo vírus quanto em relação às crianças afebris nas quais vírus não foram detectados.

Estudos que tratam de um assunto tão comum e que preocupa pediatras e pais no mundo todo — febre sem causa aparente em crianças jovens — merecem ser divulgados, ainda mais quando apresentam um bom desenho e avaliação de amplos parâmetros como no conjunto dos artigos aqui apresentados. Estes estudos investigaram presença de vírus por detecção específica (com PCR), estudo do viroma (com sequenciamento de nova geração) e a resposta imune do hospedeiro através do estudo do perfil transcricional (com *microarray*)

e compararam os resultados obtidos em grupos de pacientes com grupos controle. Os próprios autores citaram alguns vieses que podem ter existido em relação à seleção dos sujeitos das pesquisas e de suas amostras^{1,2,3}, mas que não diminuem a importância dos resultados. Os artigos ajudam a ampliar a visão sobre o assunto, incluindo a contribuição que o uso de novas tecnologias pode trazer. Os resultados mostraram que realmente é provável que muitos dos episódios de febre sem causa aparente nessa faixa etária sejam devidos a vírus, pois as crianças febris apresentaram maior positividade de vírus patogênicos e maior quantidade de sequências virais e diversidade viral em relação aos grupos controle. Os resultados também indicaram que a detecção de um vírus em uma criança febril não necessariamente prova ser o agente responsável pela doença; e que a decisão de suspensão de antibioticoterapia não pode ser feita com base unicamente no achado de um vírus, já que pacientes com doenças bacterianas podem ter vírus detectados concomitantemente em suas amostras biológicas, inclusive no sangue. Sem dúvida, os autores pavimentaram o caminho para que mais estudos sejam feitos com o fim de estabelecer a variedade de patógenos virais associados a febre nessas crianças pequenas, e a possibilidade de ajuda que o perfil transcricional poderá trazer na diferenciação entre infecções virais e bacterianas. Com a melhor compreensão do papel dos vírus na febre sem causa aparente haverá uma tendência à diminuição da prescrição desnecessária de antibióticos.

REFERÊNCIAS

1. Colvin JM, Muenzer JT, Jaffe DM, Smason A, Deych E, Shannon WD, et al. Detection of viruses in young children with fever without an apparent source. *Pediatrics*. 2012; 130(6):e1445-62.
2. Wylie KM, Mihindukulasuriya KA, Sodergren E, Weinstock GM, Storch GA. Sequence analysis of the human virome in febrile and afebrile children. *PLoS One*. 2012; 7(6):e27735.
3. Hu X, Yu J, Crosby SD, Storch GA. Gene expression profiles in febrile children with defined viral and bacterial infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(31):12792-7.