

ARTIGO DE REVISÃO

VÍRUS RESPIRATÓRIO SINCICIAL HUMANO E METAPNEUMOVÍRUS HUMANO

HUMAN RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS AND HUMAN METAPNEUMOVIRUS

Luciana Helena Antoniassi da Silva^{1,2}, Fernando Rosado Spilki³, Adriana Gut Lopes Riccetto⁴,
Emílio Carlos Elias Baracat⁴, Clarice Weis Arns¹

RESUMO

O Vírus respiratório sincicial humano (hRSV - human respiratory syncytial virus) e o Metapneumovírus humano (hMPV - human metapneumovirus) são os principais agentes etiológicos identificados nas infecções respiratórias agudas (IRAs). As IRAs representam importante causa de morbidade e mortalidade em crianças no mundo todo. hRSV e hMPV são membros da família *Paramyxoviridae*. São vírus envelopados, não-segmentados dotados de genoma de RNA de fita simples com sentido negativo. O hRSV é o agente viral melhor caracterizado neste grupo, associado à doença do trato respiratório inferior. Recentemente foi identificado um novo patógeno humano pertencente à subfamília *Pneumovirinae*, o hMPV, o qual possui similaridades com o hRSV, na sua organização genômica, estrutura viral, antigenicidade e sintomas clínicos. A subfamília *Pneumovirinae* contém dois gêneros: gênero *Pneumovirus* que contém o hRSV, o RSV bovino (bRSV - bovine RSV), bem como os RSV ovino, caprino e o vírus da pneumonia murina, o segundo gênero *Metapneumovirus* que consiste do MPV aviário (aMPV - avian MPV) e hMPV. Neste trabalho, apresentamos uma breve revisão narrativa da literatura sobre aspectos importantes da biologia, epidemiologia e manifestações clínicas das infecções por estes dois vírus respiratórios.

Unitermos: Vírus respiratório sincicial humano; metapneumovírus humano; infecções respiratórias

ABSTRACT

The human respiratory syncytial virus (hRSV) and the human metapneumovirus (hMPV) are the main etiological agents of acute respiratory infections (ARIs). ARIs are an important cause of childhood morbidity and mortality worldwide. The hRSV and hMPV are members of the *Paramyxoviridae* family. They are enveloped, non-segmented viruses, with negative-sense single stranded genomes. The respiratory syncytial virus (hRSV) is the best characterized viral agent of this group, associated with respiratory diseases in the lower respiratory tract. Recently, a new human pathogen belonging to the subfamily *Pneumovirinae* was identified, the human metapneumovirus (hMPV), which is structurally similar to the hRSV in terms of genomic organization, viral structure, antigenicity, and clinical symptoms. The subfamily *Pneumovirinae* contains two genera: genus *Pneumovirus* contains the hRSV, the bovine RSV (bRSV), as well as the ovine and caprine RSV and pneumonia virus of mice, the second genus *Metapneumovirus*, consists of the avian MPV (aMPV) and hMPV. In this study, we present a brief review of the literature on important aspects of the biology, epidemiology, and clinical manifestations of infections by two respiratory viruses.

Keywords: Human respiratory syncytial virus; human metapneumovirus; hMPV; respiratory infections

Rev HCPA 2009;29(2):139-146

O Vírus respiratório sincicial humano (hRSV - human respiratory syncytial virus) e o Metapneumovírus humano (hMPV - human metapneumovirus) são os principais agentes etiológicos identificados nas infecções respiratórias agudas (IRAs). As IRAs representam uma importante causa de morbidade e mortalidade em crianças no mundo todo (1).

O hRSV foi isolado pela primeira vez em 1956 (2). O vírus tem distribuição mundial, sendo reconhecido na população pediátrica como o mais importante agente viral associado à doença do trato respiratório inferior (3). Este agente tem sido relacionado também como causa de doença respiratória na população adulta, principalmente em idosos e indivíduos transplantados de medula óssea (3,4).

Nos países de clima temperado os surtos ocorrem principalmente durante os meses de

inverno (5-8). Nas regiões de clima tropical e subtropical, os surtos têm uma distribuição diferente ao longo do ano. Na Austrália e no Brasil foram relatados surtos de hRSV com início no outono estendendo-se até o inverno, com pico de incidência no mês de Maio (9-13).

O hMPV foi isolado pela primeira vez em 2001 na Holanda a partir de um caso de pneumonia (14). O vírus apresenta como característica o acometimento pulmonar, com padrão semelhante àquele causado pelo hRSV, estando associado principalmente aos casos de bronquiolite e pneumonia (3,14). O início da circulação do vírus na população humana, data de aproximadamente 50 anos atrás (14,15). Desde a sua descoberta o hMPV já foi registrado em muitos países (16-25), incluindo o Brasil (26-28), ocorrendo principalmente em crianças, idosos e indivíduos imunodeficientes (29).

1. Laboratório de Virologia Animal, Instituto de Biologia, Departamento de Genética, Evolução e Bioagentes, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, UNICAMP.

3. Laboratório de Microbiologia Molecular, Instituto de Ciências da Saúde, Centro Universitário Feevale, Campus II, Novo Hamburgo, Rio Grande do Sul, Brasil.

4. Hospital das Clínicas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Pediatria, UNICAMP.

Contato: Clarice Weis Arns. E-mail: arns@unicamp.br (Campinas, SP, Brasil).

CLASSIFICAÇÃO E ESTRUTURA

Ambos, hRSV e hMPV, são membros da família *Paramyxoviridae*, subfamília *Pneumovirinae*. São vírus envelopados, não-segmentados dotados de genoma de RNA de fita simples com sentido negativo. O hRSV é o agente viral melhor caracterizado neste grupo (30). O hMPV foi identificado como pertencente à subfamília *Pneumovirinae*, a mesma do hRSV, devido às suas similaridades na sua organização genômica, estrutura viral, antigenicidade e sintomas clínicos (30). A subfamília *Pneumovirinae* é dividida em dois gêneros: 1) *Pneumovirus*, incluindo o hRSV, o RSV bovino (bRSV - bovine RSV), os RSV ovino e caprino e o vírus da pneumonia murina e 2) *Metapneumovirus*, inclui o MPV aviário (aMPV - avian MPV) e o hMPV. O gênero *Metapneumovirus* difere do *Pneumovirus* pois não apresenta as proteínas não estruturais NS1 e NS2, e difere na ordem dos genes F e M2 (3).

Os membros da subfamília *Pneumovirinae* são vírus pleomórficos de tamanho variável (3). As partículas virais são compostas do nucleocapsídeo e de um envelope lipoprotéico, derivado da membrana plasmática da célula hospedeira (3). Sua superfície possui três glicoproteínas: a proteína de ligação ao receptor celular (G), a proteína de fusão (F) e a proteína hidrofóbica pequena (*small hydrophobic*; SH). As glicoproteínas F e G estão intimamente relacionadas com a proteína de matriz (M) localizada na camada interna do envelope viral (3,30).

ORGANIZAÇÃO GENÔMICA

O genoma dos pneumovírus consiste de aproximadamente 15.000 nucleotídeos (nt) e o genoma dos metapneumovírus é um pouco menor, contendo 13.000 nt. Em ambos a transcrição do genoma se processa no sentido reverso (3'→5'), característico dos vírus RNA fita simples de polaridade negativa. A região 3' do RNA genômico do hRSV consiste de uma região extragênica de 44 nt, conhecida como *leader*, onde se localiza o promotor viral havendo também uma região *trailer* de 155 nt na extremidade 5' (3,31). O genoma dos pneumovírus codifica dez proteínas distintas, em contraste, os metapneumovírus codificam apenas oito proteínas distintas (3). Cada um destes **RNA mensageiros** (mRNAs) subgenômicos contém uma única fase aberta de leitura (ORF - open reading frame), exceto o gene M2, que contém as ORFs M2-1 e M2-2 (3). Regiões intergênicas de 56 nt estão presentes entre os genes dos *Pneumovirus*- NS1, NS2, N, P, M, SH, G, F - à exceção dos genes M2 e L, no qual o gene L sobrepõe em 68 nt o gene M2 (3).

PROTEÍNAS VIRAIS

A proteína F é uma glicoproteína transmembrana inserida no envelope viral sendo responsável pela fusão, penetração e formação de sincícios, portanto determinando características estreitamente associadas ao efeito citopático do vírus (3). A proteína F dos pneumovírus apresenta características semelhantes às aquelas descritas para membros da família *Paramyxoviridae* (32,33). A proteína F é sintetizada na forma de um precursor inativo F0, posteriormente clivado por proteases celulares semelhantes à furina, no compartimento trans-Golgi, dando origem ao heterodímero F2 e F1, que consiste de subunidades protéicas ligadas por pontes dissulfeto (3). A clivagem libera o peptídeo de fusão ($_{131}\text{KKRKRR}_{136}$), um fragmento hidrofóbico localizado na porção amino-terminal da subunidade F1, o qual está diretamente envolvido à inserção da proteína na membrana celular (3,34-36). A subunidade F2 demonstrou-se como o determinante de especificidade nas infecções por vírus respiratórios sinciciais (37). Adjacente à região do peptídeo de fusão, existem duas regiões contendo sequências repetidas de sete aminoácidos (aa) denominadas HR-N e HR-C. Estas regiões repetidas são necessárias para o processo de fusão viral (33,38,39). As regiões HR-N e HR-C são consideradas candidatas como alvo para o desenvolvimento de drogas direcionadas contra a proteína F, inibindo a ligação de peptídeos à região HR-C e prevenindo a mudança conformacional necessária para a fusão do envelope viral à membrana celular (40).

A proteína F também interage com uma proteína da família Ras chamada RhoA (41), uma pequena GTPase que possui inúmeras funções biológicas, tais como: secreção de interleucinas (IL) pró-inflamatórias, especificamente IL-1 β ; IL-6 e IL-8; interferência com a reorganização da actina no citoesqueleto; modulação da expressão gênica; alterações na morfologia, mobilidade e proliferação celular (41). A interação da proteína F do hRSV com RhoA induz a formação de sincícios em células Hep-2 infectadas (41).

A proteína G foi identificada como a responsável pela adesão do vírus à célula hospedeira, pela observação de que anticorpos específicos contra a mesma inibem esse processo (3,42). A glicoproteína G é uma proteína transmembrana tipo II, ou seja, possui uma região hidrofóbica localizada próxima à sua porção amino-terminal, sendo esta localizada no citoplasma, enquanto seu fragmento carboxi-terminal permanece exposto externamente à membrana (43). A proteína G do hRSV codifica um polipeptídeo formado por 289 a 298 resíduos

de aminoácidos (aa). Seu peso molecular estimado é de 32 kDA, aumentando para 90 kDA na sua forma madura devido à intensa glicosilação do tipo *mucin-like* (ligação de glicídios por ligações glicosídicas do tipo O) existente nas regiões amino e carboxi-terminal da proteína (3,44). O ectodomínio é altamente variável, as regiões *mucin-like* são separadas por uma região conservada de 13 aa (164 a 176) incluindo quatro resíduos de cisteína (C¹⁷³, C¹⁷⁶, C¹⁸², C¹⁸⁶) são conservados em praticamente todas as amostras de hRSV (3,44). A proteína G não é essencial à replicação viral *in vitro*; todavia, a mesma parece desempenhar importante papel na infecção *in vivo* (45).

A proteína SH é uma proteína pequena, integral de membrana, inserida no envelope viral, sua região C-terminal é voltada ao compartimento interno do envelope, correspondente à face citoplasmática da membrana (3). A mesma pode ser encontrada em quatro formas diferentes: SH₀, SH_G, SH_P e SH_T (3). Tais conformações, exceto SH_T, são encontradas nas células infectadas associadas entre si na forma de hexa-oligômeros (46), os quais se acumulam nas membranas do complexo de Golgi formando estruturas do tipo *lipid-raft* e a expressão de tais proteínas é capaz de alterar a permeabilidade de membrana. A função exata da proteína SH ainda permanece desconhecida; entretanto, a expressão da mesma em sistemas heterólogos induz a um desequilíbrio osmótico na célula que a expressa, sugerindo que a proteína SH forme canais de membrana, modificando também as propriedades do complexo de Golgi (46).

A proteína de matriz (M) é pequena, não-glicosilada, interna à partícula viral, tendo como função promover a associação do nucleocapsídeo com o envelope viral nascente (3,30). Esta proteína possui um domínio hidrofóbico localizado na porção C-terminal da molécula, este domínio é responsável pela interação da mesma com membranas da célula hospedeira (47).

As proteínas N, P e L são proteínas do nucleocapsídeo, responsáveis pela replicação do RNA viral. A proteína N se liga fortemente ao RNA genômico e antígenômico na formação do nucleocapsídeo resistente a RNAses (3). A proteína possui regiões específicas na sua sequência de aa que apresentam identidade com as proteínas homólogas do aMPV e hMPV (30,33).

A proteína P é uma fosfoproteína que atua como chaperonina para a forma solúvel da proteína N (3). A fosforilação da proteína P se deve ao alto teor de serina, e é aceito que a proteína também atue como co-fator para a polimerase viral após sua fosforilação (3). Na ausência de fosforilação, a polimerase produz uma série de curtos oligonucleotídeos a partir da extremidade 3' do genoma, sugerindo que a proteína P funcional é necessária para converter a polimerase em um complexo estável (3). A proteína L é a

polimerase viral, componente do complexo RNA polimerase RNA – dependente, possuindo 2.165 aa constituintes no hRSV e 2.000 aa constituintes para o hMPV (14). A proteína M2-1 funciona como um fator de alongação durante o processo de transcrição viral (3). A proteína M2-2 tem como função a regulação da síntese do RNA viral (3).

As proteínas não-estruturais NS1 e NS2 estão presentes somente nos membros do gênero *Pneumovirus*, tendo como papel inibir a ação de interferons (IFNs) alfa (α) e beta (β) pela célula hospedeira, por meio do bloqueio da ativação do fator regulatório 3 do IFNs e da inibição da expressão de Stat2, diminuindo a resposta da célula à ação do IFNs (48).

REPLICAÇÃO VIRAL

A adsorção desses vírus à célula é mediada pela ligação da proteína G a receptores celulares, os quais ainda não foram identificados; evidências sugerem que se trate de um ou mais glicosaminoglicanos (GAGs) encontrados na matriz extracelular (3,49,50). Após a ligação da proteína G, a proteína F promove a fusão do envelope viral à membrana celular da célula hospedeira através de um mecanismo no qual se envolve principalmente a porção hidrofóbica amino-terminal de F1. O processo de fusão introduz o nucleocapsídeo viral dentro do citoplasma da célula hospedeira. A replicação se inicia com a transcrição do genoma viral pela polimerase (3). Durante o processo de transcrição ocorre a síntese de mRNAs antígenômicos, que são cópias complementares completas do genoma viral, com adição de um sítio CAP na extremidade 5'.

A montagem dos nucleocapsídeos acontece no citoplasma, em etapas distintas. No início, ocorre uma associação da proteína N aos genomas ou antígenomas, formando o complexo ribonucleoproteína (RNP), subsequentemente as proteínas P e L se associam ao complexo formando o nucleocapsídeo. A proteína M direciona os nucleocapsídeos às regiões da membrana celular onde se localizam as glicoproteínas virais, já modificadas durante o seu transporte através do retículo endoplasmático e complexo de Golgi. O nucleocapsídeo alcança a superfície viral realizando então o processo de brotamento da partícula viral, com a liberação do vírus, processo no qual este adquire o envelope protéico na superfície da célula hospedeira (50).

VARIABILIDADE GENÉTICA DO hRSV

A variabilidade antigênica entre os isolados de hRSV foi observada primordialmente ao comparar os isolados Long (1956) e CH 18537 (1962) através da reação de neutralização cruzada (51). Diferenças antigênicas entre vírus

isolados no mesmo ano em diferentes países sugerem a circulação simultânea de diversas variantes antigênicas pelo mundo (52). O uso de anticorpos monoclonais (Mab) contra epítopos das proteínas F, G e N do hRSV permitiu observar a existência de variações antigênicas e estabelecer a divisão em dois grandes subgrupos relatados por Anderson et al. (1985) (53). Mufson et al. (1985) (54) identificou as amostras A2 e Long como pertencentes ao subgrupo A e CH18537 e SW8/60 ao subgrupo B. As principais diferenças encontradas entre os isolados foram observadas na glicoproteína G.

A glicoproteína G das amostras referência do subgrupo A foram comparadas entre si, apresentando 6% de diferenças em suas sequências de aa, enquanto a comparação entre os subgrupos A e B apresentaram 44 a 47% de diferenças. A mesma comparação foi realizada com as amostras referência do subgrupo B, no qual apresentaram 2% de diferenças em suas sequências de aa (55). Estudos subsequentes demonstraram que 51% das mudanças de nt resultaram em mudanças de aa (55), sugerindo uma possível pressão seletiva positiva para as diferenças observadas na proteína G (55,56). Análises filogenéticas de sequências de nt do gene da proteína G revelaram que os 28 subtipos se organizam em dois subgrupos principais, chamados A e B (55).

EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO hRSV

A transmissão do hRSV ocorre através do contato direto com secreções de pessoas infectadas ou objetos contaminados. O hRSV está associado à bronquiolite e pneumonia durante os primeiros anos de vida, ocorrendo mais frequentemente entre 6 semanas de vida e 9 meses, com pico de incidência entre 2 e 7 meses, período que há diminuição dos títulos de anticorpos maternos. Após infecção natural pelo hRSV, a proteção contra reinfecções é de curta duração e as reinfecções são frequentemente observadas em crianças menores de 2 anos. Reinfecções em adultos também ocorrem, porém com sinais clínicos brandos. No Brasil, nas cidades do Rio de Janeiro, Porto Alegre e Ribeirão Preto foram observados os padrões de circulação do hRSV e co-circulação de ambos os grupos, alternância de predominância dos subgrupos A e B de ano para ano (12,57,58). Na cidade de Salvador, análises filogenéticas revelaram a presença dos dois subgrupos e os genótipos GA2, GA5 e GA7 (subgrupo A), SAB3 e GB3 (subgrupo B) circulantes no Brasil (56,59). Com base nos dados de sequências de nt dos genes G e F do hRSV, foi identificada a circulação do subgrupo A e B e os genótipos GA2, GA5 e SSA1 (subgrupo A) (13,56). O genótipo SAA1 foi identificado pela primeira vez no sul da África (60). Os genótipos GA2 e GA5 predomi-

nantes durante o período estudado, e a ocorrência destes foi observada também em países vizinhos ao Brasil, como Argentina e Uruguai (61,62).

As sequências analisadas como pertencentes ao subgrupo B foram identificadas em 3 genótipos distintos dentro desse subgrupo, notadamente GB3 (SAB3) e BA (BAIII). O genótipo do subgrupo B identificado como BA foi isolado pela primeira vez na Argentina, tendo como principal característica deste genótipo a duplicação de 60 nt na posição após o resíduo 792 do gene G (63).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA INFECÇÃO PELO hRSV

O vírus replica-se nas células do trato respiratório, causando um processo inflamatório que inclui destruição do epitélio, edema e aumento de produção de muco. Após um período de incubação médio de 3-5 dias, o quadro clínico inicia-se com sintomas das vias aéreas superiores, e progride com o acometimento das vias aéreas inferiores, sendo a bronquiolite a doença mais frequente. Quadros clínicos mais graves são caracterizados por apnéia ou insuficiência respiratória grave, predominantemente obstrutiva, e ocorrem principalmente em crianças menores de 6 meses, prematuras e nas portadoras de doenças prévias, como cardiopatias congênitas, pneumopatias e imunodeficiências (3).

EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO hMPV

A presença do hMPV tem sido descrita mundialmente com incidência do vírus em 1,5% a 41% dos casos estudados (16,64). Estudos realizados no Brasil, na cidade de Aracaju, observou que 17% dos casos de infecções virais estudados foram causadas pelo hMPV e 7% dos casos apresentaram co-infecção com o hRSV (26). Na cidade de Curitiba, observou-se a presença do hMPV em 6,4% dos casos estudados (27). Na cidade de Campinas observou-se a presença do hMPV em 5,6% das amostras estudadas (28).

Baseado em sequências do genoma e análises filogenéticas foram identificados dois genótipos, denominados A e B, e estes apresentam ainda dois subgrupos cada: A1, A2 e B1, B2, respectivamente (65). A predominância dos genótipos circulantes do hMPV na comunidade pode ser determinada por variações nas sequências dos aa dos genes das proteínas de superfície G e F (66).

Com base nas sequências de nt do gene F do hMPV, foi identificada a presença do subgrupo B1 na cidade de Campinas (28), semelhante ao que foi relatado em 2004 na Austrália (67), e com base nas análises filogenéticas das sequências de nucleotídeos no Sul da África foi

observado o aparecimento do subgrupo B1 em 2002 (67).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA INFECÇÃO PELO hMPV

Os sintomas clínicos observados em crianças infectadas com hMPV são similares aos observados na infecção pelo hRSV (68). Crianças infectadas pelo hMPV apresentam um aumento dos níveis de IL-8 nas secreções respiratórias (18). Alguns estudos têm relatado a associação do hMPV com a potencialização de crises de asma em crianças e adultos requerendo a hospitalização (69).

TERAPÊUTICA E PREVENÇÃO

O tratamento universal das infecções pelo hRSV está baseado nas medidas de suporte, como a administração de oxigênio e hidratação cuidadosa, e uso de broncodilatadores. A terapêutica com broncodilatadores é mais efetiva no estágio inicial da infecção, momento em que as pequenas vias aéreas não são obstruídas com secreções e debris celulares (70). Em alguns casos, são utilizados corticosteróides sistêmicos e inalatórios e drogas antivirais (71). O agente antiviral mais utilizado, a ribavirina, está associada a benefícios clínicos limitados, que não são capazes de justificar seu uso, uma vez que há alto custo e dificuldades consideráveis na sua administração, principalmente nos pacientes em ventilação mecânica (72). A ribavirina é um antiviral que inibe a síntese das proteínas estruturais dos vírus, diminuindo a sua replicação e a resposta da imunoglobulina E.

A terapêutica medicamentosa específica para o hRSV atualmente se volta para a possibilidade de profilaxia da infecção, pelo uso de anticorpos monoclonais e vacinas.

A administração de gamaglobulina hiperimune e anticorpos monoclonais foram utilizados como base para a profilaxia de lactentes com alto risco para a infecção pelo hRSV, uma vez que os anticorpos contra as proteínas F e G são os responsáveis pela proteção das vias aéreas inferiores (73). Estes produtos foram aprovados para uso em 1996 (imunoglobulina específica) e 1998 (anticorpo monoclonal).

A imunoglobulina específica é eficaz na prevenção da doença, deve ser administrada em doses mensais e tem alto custo. Apresenta porém, os inconvenientes de risco de transmissão de doenças e interferência no esquema vacinal das crianças.

O uso de palivizumab, anticorpo monoclonal humanizado IgG 1, contém anticorpos monoclonais que se ligam à proteína de F de superfície do hRSV e que têm alta atividade contra os vírus dos subgrupos A e B do hRSV, é pro-

duzida através de técnicas de engenharia genética.

Comparando os resultados obtidos com o uso de imunoglobulina específica, verificou-se que o uso de anticorpos monoclonais é mais seguro e mais confortável para a criança. Embora haja fortes restrições ao uso de palivizumab como profilaxia devido ao seu custo (74), considerando o uso restrito para prematuros extremos (menores de 32 semanas) (75), os custos parecem ser muito maiores do que os benefícios obtidos. Os serviços europeus têm recomendado seu uso somente para prematuros com doenças pulmonares graves, como broncodisplasia pulmonar (76).

As vacinas contra o hRSV têm uma longa história. De 1960 a 1980, vários tipos de vacinas falharam em proteger as crianças de maneira segura e eficaz, algumas levando até a resultados trágicos, como a primeira vacina contra hRSV contendo vírus inativados pela formalina, quando algumas crianças imunizadas com a vacina desenvolveram doença grave e com sequelas, após infecção natural pelo hRSV. As vacinas em desenvolvimento são as de subunidades, combinadas ou não com adjuvantes imunes, vacinas com vírus vivo atenuado, vacinas com vírus vivo modificado por engenharia genética e vacinas de polipeptídeos. Há também pesquisas com vacinas intranasais, que vêm obtendo bons resultados em animais (77,78).

É importante ressaltar que a mais efetiva medida de controle de infecções hospitalares pelo hRSV e hMPV é a lavagem cuidadosa das mãos, para evitar que os profissionais de saúde e familiares transmitam o hRSV às crianças de alto risco. A lavagem das mãos associada ao uso de avental, luvas e óculos de proteção, que protegem os olhos e o nariz pode reduzir as chances de infecção intra-hospitalar (79,80).

PERSPECTIVAS FUTURAS

Ainda não existem vacinas capazes de prevenir e conferir proteção às infecções pelo hRSV e hMPV, e os tratamentos ainda não são seguros e eficazes. O desenvolvimento de procedimentos efetivos para imunização a estes vírus deve ser prioritário, bem como o aperfeiçoamento das terapias para recuperação de pacientes infectados. Os fatores celulares e imunológicos do hospedeiro e do vírus ainda não estão completamente esclarecidos, bem como ainda falta conhecimento adequado sobre as proteínas alvo candidatas para o desenvolvimento de drogas e os mecanismos de replicação. Estudos neste sentido sem dúvida complementarão um quadro geral de conhecimento destes vírus e ajudarão na construção de um cenário mais claro da ação destes agentes e seus efeitos nos seres humanos.

Agradecimentos

FAPESP processo n° 2007/0003-4. Danielle B. L. de Oliveira, Viviane F. Botosso, André V.L. de Freitas, Adriana G.L. Riccetto, Fernando R. Spilki e Clarice W. Arns. CWA e FRS são bolsistas de produtividade CNPq.

REFERÊNCIAS

- Ljubin-Sternak S, Santak M, Cepin-Bogović J, et al. Detection of genetic lineages of human metapneumovirus in Croatia during the winter season 2005/2006. *J Med Virol.* 2008;80(7):1282-7.
- Blount RE Jr, Morris JA, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1956;92(3):544-9.
- Collins PL, Chanock RM, Murphy BR. Respiratory syncytial virus. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001. p. 1443-86.
- Falsey AR, Wash EE. Respiratory syncytial virus infections in adults. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(3):371-84.
- Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, et al. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis.* 1990;162(6):1283-90.
- Tsutsumi H, Onuma M, Suga K, et al. Occurrence of respiratory syncytial virus subgroup A and A strains in Japan, 1980 to 1987. *J Clin Microbiol.* 1988;26(6):1171-4.
- Cane PA. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus. *Rev Med Virol.* 2001;11(2):103-16.
- Carballal G, Videla CM, Espinosa MA, et al. Multi-centered study of viral acute lower respiratory infections in children from four cities of Argentina, 1993-1994. *J Med Virol.* 2001;64(2):167-74.
- Hierholzer JC, Tannock GA, Hierholzer CM, et al. Subgrouping of respiratory syncytial virus strains from Australia and Papua New Guinea by biological and antigenic characteristics. *Arch Virol.* 1994;136(1-2):133-47.
- Nascimento JP, Siqueira MM, Suttmoller F, et al. Longitudinal study of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro: occurrence of respiratory viruses during four consecutive years. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1991;33(4):287-96.
- Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DA, et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2001;43(3):125-31.
- Cintra OA, Owa MA, Machado AA, et al. Occurrence and severity of infections caused by subgroup A and B respiratory syncytial virus in children in southeast Brazil. *J Med Virol.* 2001;65(2):408-12.
- da Silva LH, Spilki FR, Riccetto AG, de Almeida RS, Baracat EC, Arns CW. Genetic variability in the G protein gene of human respiratory syncytial virus isolated from the Campinas metropolitan region, Brazil. *J Med Virol.* 2008;80(9):1653-60.
- van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001;7(6):719-24.
- Mahalingman S, Schwarze J, Zaid A, et al. Perspective on the host response to human metapneumovirus infection: what can we learn from respiratory syncytial virus infections? *Microbes Infect.* 2006;8(1):285-93.
- Nissen MD, Siebert DJ, Mackay IM, Sloots TP, Withers SJ. Evidence of human metapneumovirus in Australian children. *Med J Aust.* 2002;176(4):188.
- Peret TC, Boivin G, Li Y, et al. Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. *J Infect Dis.* 2002;185(11):1660-3.
- Jartti T, van den Hoogen B, Garofalo RP, Osterhaus AD, Ruuskanen O. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet.* 2002;360(9343):1393-4.
- Njenga MK, Lwamba HM, Seal BS. Metapneumoviruses in birds and humans. *Virus Res.* 2003;91(2):163-9.
- Freymounth F, Vabret A, Legrand L, et al. Presence of new human metapneumovirus in French children with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis.* 2003;22(1):92-4.
- Stockton J, Stephenson I, Fleming D, Zambon M. Human metapneumovirus as a cause of community-acquired respiratory illness. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(9):897-901.
- Ordás J, Boga JA, Alvarez-Argüelles M, et al. Role of metapneumovirus in viral respiratory infections in young children. *J Clin Microbiol.* 2006;44(8):2739-42.
- Carr MJ, McCormack GP, Crowley B. Human metapneumovirus-associated respiratory tract infections in the Republic of Ireland during the influenza season of 2003-2004. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(5):366-71.
- Takao S, Shimozone H, Kashiwa H, et al. Clinical study of pediatric cases of acute respiratory diseases associated with human metapneumovirus in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2003;56(3):127-9.
- Escobar C, Luchsinger V, de Oliveira DB, Durigon E, Chnaiderman J, Avendaño LF. Genetic variability of human metapneumovirus isolated from Chilean children, 2003-2004. *J Med Virol.* 2009;81(2):340-4.
- Cuevas LE, Nasser AM, Dove W, Gurgel RQ, Grensill J, Hart CA. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(12):1626-8.
- do Carmo Debur M, Bordignon J, Duarte dos Santos CN, et al. Acute respiratory infection by human metapneumovirus in children in southern Brazil. *J Clin Virol.* 2007;39(1):59-62.

28. da Silva LH, Spilki FR, Riccetto AG, de Almeida RS, Baracat EC, Arns CW. Variant isolates of human metapneumovirus subgroup B genotype 1 in Campinas, Brazil. *J Clin Virol.* 2008;42(1):78-81.
29. Boivin G, Abed Y, Pelletier G, et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis.* 2002;186(9):1330-4.
30. Easton AJ, Domachowske JB, Rosenberg HF. Animal pneumoviruses: molecular genetics and pathogenesis. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(2):390-412.
31. Mink MA, Stec DS, Collins PL. Nucleotide sequences of the 3' leader and 5' trailer regions of human respiratory syncytial virus genomic RNA. *Virology.* 1991;185(2): 615-24.
32. Morrison TG. Structure, function, and intracellular processing of paramyxovirus membrane proteins. *Virus Res.* 1988;10(2-3):113-35.
33. van den Hoogen BG, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus. *Virology.* 2002;295(1):119-32.
34. Earp LJ, Delos SE, Park HE, White JM. The many mechanisms of viral membrane fusion proteins. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2004;285:25-66.
35. Ruiz-Argüello MB, Martín D, Wharton SA, et al. Thermostability of the human respiratory syncytial virus fusion protein before and after activation: implications for the membrane-fusion mechanism. *J Gen Virol.* 2004;85(Pt 12):3677-87.
36. Schickli JH, Kaur J, Ulbrandt N, Spaete RR, Tang RS. An S101P substitution in the putative cleavage motif of the human metapneumovirus fusion protein is a major determinant for trypsin-independent growth in vero cells and does not alter tissue tropism in hamsters. *J Virol.* 2005;79(16):10678-89.
37. Schelender J, Zimmer G, Herrler G, Conzelmann KK. Respiratory syncytial virus (RSV) fusion protein subunit F2, not attachment protein G, determines the specificity of RSV infection. *J Virol.* 2003;77(8):4609-16.
38. Chambers P, Pringle CR, Easton AJ. Heptad repeat sequences are located adjacent to hydrophobic regions in several types of virus fusion glycoproteins. *J Gen Virol.* 1990;71(Pt 12):3075-80.
39. Lamb RA. Paramyxovirus fusion: a hypothesis for changes. *Virology.* 1993;197(1):1-11.
40. Lamberts DM, Barney S, Lambert AL, et al. Peptides from conserved regions of paramyxovirus fusion (F) proteins are potent inhibitors of viral fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(5):2186-91.
41. Pастey MK, Crowe JE Jr, Graham BS. RhoA interacts with the fusion glycoprotein of respiratory syncytial virus and facilitates virus-induced syncytium formation. *J Virol.* 1999;73(9):7262-70.
42. Levine S, Klaiber-Franco R, Paradiso PR. Demonstration that glycoprotein G is the attachment protein of respiratory syncytial virus. *J Gen Virol.* 1987;68(Pt 9):2521-4.
43. Langedijk JP, de Groot BL, Berendsen HJ, van Oirschot JT. Structural homology of the central conserved region of the attachment protein G of respiratory syncytial virus with the fourth subdomain of 55-kDa tumor necrosis factor receptor. *Virology.* 1998;243(2):293-302.
44. Hacking D, Hull J. Respiratory syncytial virus – viral biology and the host response. *J Infect.* 2002;45(1):18-24.
45. Karger A, Schmidt U, Buchholz UJ. Recombinant bovine respiratory syncytial virus with deletions of the G or SH genes: G and F proteins bind heparin. *J Gen Virol.* 2001;82(Pt 3):631-40.
46. Perez M, García-Barreno B, Melero JA, Carrasco L, Guinea R. Membrane permeability changes induced in *Escheria coli* by the SH protein of human respiratory syncytial virus. *Virology.* 1997;235(2):342-51.
47. Ghildyal R, Mills J, Murray M, Vardaxis N, Meanger J. Respiratory syncytial virus matrix protein associates with nucleocapsids in infected cells. *J Gen Virol.* 2002;83(Pt 4):753-7.
48. Valarcher JF, Furze J, Wyld S, Cook R, Conzelmann KK, Taylor G. Role of alpha/beta interferons in the attenuation and immunogenicity of recombinant bovine respiratory syncytial viruses lacking NS proteins. *J Virol.* 2003;77(15):8426-39.
49. Techaarpornkul S, Collins PL, Peeples ME. Respiratory syncytial virus with the fusion protein as its only viral glycoprotein is less dependent on cellular glycosaminoglycans for attachment than complete virus. *Virology.* 2002;294(2):296-304.
50. Kingsbury DW. Paramyxoviridae and their replication. In: Fields BN, editor. *Virology.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1990. p. 945-962.
51. Coates HV, Kendrick L, Chanock RM. Antigenic differences between two strains of respiratory syncytial virus. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1963;112:958-64.
52. Doggett JE, Taylor-Robinson D. Serological studies with respiratory syncytial virus. *Arch Gesamte Virusforsch.* 1965;15(5):601-8.
53. Anderson LJ, Hierholzer JC, Tsou C, et al. Antigenic characterization of respiratory syncytial virus strains with monoclonal antibodies. *J Infect Dis.* 1985;151(4):626-33.
54. Mufson MA, Orvell C, Rafnar B, Norrby E. Two distinct subtypes of human respiratory syncytial virus. *J Gen Virol.* 1985;66(Pt 10):2111-24.
55. Sullender WM. Respiratory syncytial virus genetic and antigenic diversity. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(1):1-15.
56. Botosso VF, Zanotto PM, Ueda M, et al. Positive selection results in frequent reversible amino acid replacements in the G protein gene of human respiratory syncytial virus. *PLoS Pathog.* 2009;5(1):e1000254.

57. Siqueira MM, Nascimento JP, Anderson LJ. Antigenic characterization of respiratory syncytial virus group A and B isolates in Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Microbiol.* 1991;29(3):557-9.
58. Straliotto SM, Nestor SM, Siqueira MM. Respiratory syncytial virus groups A and B in Porto Alegre, Brazil, from 1990 to 1995 and 1998. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96(2):155-8.
59. Moura FE, Blanc A, Frabasile S, et al. Genetic diversity of respiratory syncytial virus isolated during an epidemic period from children of northeastern Brazil. *J Med Virol.* 2004;74(1):156-60.
60. Venter M, Mashi SA, Tiemessen CT, Schoub BD. Genetic diversity and molecular epidemiology of respiratory syncytial virus over four consecutive seasons in South Africa: identification of new subgroup A and B genotypes. *J Gen Virol.* 2001;82(Pt 9):2117-24.
61. Frabasile S, Delfraro A, Facal L, et al. Antigenic and genetic variability of human respiratory syncytial viruses (group A) isolated in Uruguay and Argentina: 1993-2001. *J Med Virol.* 2003;71(2):305-12.
62. Galiano M, Palomo C, Videla CM, Arbiza J, Melero JA, Carballal G. Genetic and antigenic variability of human respiratory syncytial virus (groups A and B) isolated over seven consecutive seasons in Argentina (1995-2001). *J Clin Microbiol.* 2005;43(5):2266-73.
63. Trento A, Galiano M, Videla C, et al. Major changes in the G protein of human respiratory syncytial virus isolates introduced by a duplication of 60 nucleotides. *J Gen Virol.* 2003;84(Pt 11):3115-20.
64. Maggi F, Pifferi M, Vatteroni M, et al. Human metapneumovirus associated with respiratory tract infections in a 3-year study of nasal swabs from infants in Italy. *J Clin Microbiol.* 2003;41(7):2987-91.
65. Mackay IM, Bialasiewicz S, Jacob KC, et al. Genetic diversity of human metapneumovirus over 4 consecutive years in Australia. *J Infect Dis.* 2006;193(12):1630-3.
66. Mahalingam S, Schwarze J, Zaid A, et al. Perspective on the host response to human metapneumovirus infection: what can we learn from respiratory syncytial virus infections? *Microbes Infect.* 2006;8(1):285-93.
67. Ludewick HP, Abed Y, van Niekerk N, Boivin G, Klugman KP, Madhi SA. Human metapneumovirus genetic variability, South Africa. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(7):1074-8.
68. Kahn JS. Epidemiology of Human Metapneumovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):546-57.
69. Williams JV, Crowe JF Jr, Enriquez R, et al. Human metapneumovirus infection plays an etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. *J Infect Dis.* 2006;192(7):1149-53.
70. de Carvalho WB, Johnston C, Fonseca MC. Bronquiolite aguda, uma revisão atualizada. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(2):182-8.
71. Panitch, HB. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: supportive care and therapies designed to overcome airway obstruction. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(2 Suppl):S83-7; discussion S87-8.
72. Jafri, HS. Treatment of respiratory syncytial virus: antiviral therapies. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(2 Suppl):S89-92; discussion S92-3.
73. McNamara PS, Smyth RL. The pathogenesis of respiratory syncytial virus disease in childhood. *Br Med Bull.* 2002;61:13-28.
74. Wegner S, Vann JJ, Liu G, et al. Direct cost analyses of palivizumab treatment in a cohort of at-risk children: evidence from the North Carolina Medicaid Program. *Pediatrics.* 2004;114(6):1612-9.
75. Romero, JR. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(2 Suppl):S46-54.
76. Navér L, Eriksson M, Ewald U, Linde A, Lindroth M, Schollin J. Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden. *Acta Paediatr.* 2004;93(11):1470-3.
77. Piedra PA. Clinical experience with respiratory syncytial virus vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(2 Suppl):S94-9.
78. Mohapatra SS. Mucosal gene expression vaccine: a novel vaccine strategy for respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(2 Suppl):S100-3; discussion S103-4.
79. Rodriguez WJ. Management strategies for respiratory syncytial virus infections in infants. *J Pediatr.* 1999;135(2 Pt 2):45-50.
80. Bricks LF. Prevention of respiratory syncytial virus infections. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2001;56(3):79-90.

Recebido: 22/03/2009

Aceito: 29/06/2009