



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FACULDADE DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA  
MÉDICA

MARIANA OLIVEIRA ARRUDA

**ANÁLISE RETROSPECTIVA DE ASPECTOS  
CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DE INFECÇÕES  
RESPIRATÓRIAS AGUDAS VIRAIS EM  
CRIANÇAS ATENDIDAS EM UM SERVIÇO DE  
EMERGÊNCIA DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO  
DE FORTALEZA**

FORTALEZA-CE

2011

MARIANA OLIVEIRA ARRUDA

**ANÁLISE RETROSPECTIVA DE ASPECTOS  
CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DE INFECÇÕES  
RESPIRATÓRIAS AGUDAS VIRAIS EM  
CRIANÇAS ATENDIDAS EM UM SERVIÇO DE  
EMERGÊNCIA DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO  
DE FORTALEZA**

Dissertação submetida ao Curso de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, do Departamento de Patologia e Medicina Legal, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Edna Araújo Moura

Coorientador: Prof. Dr. José Júlio Costa Sidrim

FORTALEZA-CE

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Federal do Ceará

Biblioteca de Ciências da Saúde

---

A819a

Arruda, Mariana Oliveira

Análise retrospectiva de aspectos clínico-epidemiológicos de infecções respiratórias agudas virais em crianças atendidas em um serviço de emergência de um hospital terciário de Fortaleza / Mariana Oliveira Arruda. – 2011.

117f. : il. color., enc. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Fortaleza, 2011.

Área de Concentração: Microbiologia Humana e Animal

Orientação: Profa. Dra. Fernanda Edna Araújo Moura

Coorientação: Prof. Dr. José Júlio Costa Sidrim

1. Infecções Respiratórias. 2. Epidemiologia. 3. Adenovírus humanos. 4. Infecções por Paramyxoviridae. 5. Orthomyxoviridae. I. Título.

CDD 618.922

MARIANA OLIVEIRA ARRUDA

**ANÁLISE RETROSPECTIVA DE ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS  
DE INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS AGUDAS VIRAIS EM CRIANÇAS  
ATENDIDAS EM UM SERVIÇO DE EMERGÊNCIA DE UM HOSPITAL  
TERCIÁRIO DE FORTALEZA**

Dissertação submetida ao Curso de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, do Departamento de Patologia e Medicina Legal, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Data da defesa: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dr<sup>a</sup>. Maria Auxiliadora Bezerra Fechine  
Pós-Doutoranda – Universidade Federal do Ceará

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Raimunda Sâmia Nogueira Brilhante  
Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará

---

Prof. Dr. José Júlio Costa Sidrim  
Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Fernanda Edna Araújo Moura (orientadora)  
Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará

À Deus, minha fonte de forças,  
pela concretização de mais um sonho.  
Aos meus pais, pela oportunidade proporcionada e  
por toda palavra de conforto e ânimo nos momentos difíceis.  
Sem a ajuda de vocês o caminho seria ainda mais longo.  
Aos meus irmãos e meu namorado pelo apoio constantemente.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que me concedeu a vida e me permitiu chegar até aqui, me dando sabedoria, paciência e força para superar os obstáculos e realizar essa conquista.

Aos meus pais, Raimundo Arruda e Eliene Oliveira, pelo exemplo de vida, pelo amor incondicional, carinho, preocupação, conselhos e por confiar que eu seria capaz de concretizar esse sonho. Obrigada por tudo! Amo vocês!

Ao prof. Dr. Valério Monteiro Neto, responsável pelo meu interesse na área de Microbiologia, com quem muito aprendi e tenho enorme admiração, agradeço por todo apoio e incentivo.

À prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Edna Araújo Moura, pela oportunidade e tempo dispensado no desenvolvimento desse trabalho.

Ao prof. Dr. José Júlio Costa Sidrim, coordenador do mestrado, pelo seu empenho, dedicação e competência para o funcionamento desse mestrado, além da disponibilidade em meio a tantos compromissos em me orientar na parte final deste trabalho. Obrigada pela oportunidade, orientação e pelos conhecimentos transmitidos!

Aos professores do PPGMM, com os quais tive a oportunidade e o prazer de aprender, em especial a prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sâmia Brilhante, pela gentileza e simpatia que me recepcionava, por toda palavra de força e sugestões na parte final deste trabalho.

À prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Aparecida Nagao por todo apoio e ajuda nos momentos de desespero, muito grata por tudo que me fizeste.

Ao prof. André Jalles pela valiosa contribuição na análise estatística dos dados.

Aos membros da banca de qualificação e de defesa por terem aceitado gentilmente participar da avaliação desse trabalho.

À uma pessoa especial, Hermínio Mendes, companheiro, amigo, incentivador, agradeço pelo seu amor, dedicação, compreensão, paciência e por estar sempre ao meu lado, mesmo nos momentos mais difíceis, tentando me acalmar com palavras de incentivo, me dando suporte e acreditando na minha capacidade quando algumas vezes eu mesma duvidava. Obrigada por tudo!

As minhas colegas de turma Paula Brito, Thially Gonçalves, Débora Costa pela amizade, carinho e ajuda durante esse tempo, em especial a Kylvia Rocha, por toda palavra de conforto e força que me deu no decorrer do curso, pela sua amizade e por estar sempre disponível para ajudar.

Às alunas de doutorado em especial Joyce Ribeiro pela generosa contribuição e sugestão na parte escrita deste trabalho e a Jakelyne Marques pela disponibilidade em sempre ajudar.

À secretária do PPGMM, Carol, sempre muito prestativa e atenciosa, por sua dedicação e eficiência na resolução de etapas burocráticas, além da sua amizade, carinho e pelas longas conversas.

À equipe do Laboratório de Virologia da UFC pela participação e contribuição nessa pesquisa.

Aos técnicos do Setor de Microbiologia, pelo auxílio concedido para a realização desse trabalho.

À todas as crianças que participaram desse trabalho e aos responsáveis por permitirem a coleta das amostras.

Aos meus irmãos, pela torcida, carinho, apoio incansável em todos os momentos, em especial Viviane Arruda pela leitura e sugestão na parte escrita deste trabalho.

À toda minha família, representada pelas matriarcas, Mariana Campelo Arruda e Eva Oliveira, que apesar da distância sempre me apoiaram, me dando carinho e força para a conclusão deste trabalho.

À tia Maria da Conceição Figueredo Menezes e seu esposo, José de Arimathea Menezes, por terem me recepcionado e me dado apoio durante esse tempo, por todo carinho e preocupação, a minha enorme gratidão! Não poderia deixar de falar da Lili, por toda sua atenção, dedicação e carinho.

Ao tio Ricardo Arruda por todo apoio fornecido na estabilidade em Fortaleza e por tudo que fizeste muito obrigada!

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

À todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização dessa conquista, muito obrigada!

*"Para realizar grandes conquistas,  
devemos não apenas agir,  
mas também sonhar;  
não apenas planejar,  
mas também acreditar."*

Anatole France



## RESUMO

As infecções respiratórias agudas (IRA) são importantes causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, acometendo principalmente crianças menores de cinco anos de idade. Essas infecções podem ser causadas por diferentes microrganismos, porém os vírus são os mais frequentes. Esse estudo teve como objetivo descrever aspectos clínicos e epidemiológicos de IRA de etiologia viral em crianças de zero a 12 anos de idade atendidas em serviço de emergência de um hospital terciário da cidade de Fortaleza-CE, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008. Para tanto foram coletadas 1318 amostras de secreção de nasofaringe das crianças. As amostras foram submetidas à técnica de imunofluorescência indireta para detecção dos seguintes vírus respiratórios: vírus sincicial respiratório (VSR), metapneumovírus humano (MPVh), adenovírus, influenza A e B e parainfluenza 1, 2 e 3. Os resultados desse estudo mostraram que pelo menos um vírus respiratório foi detectado em 383 (29,1%) amostras. O vírus mais prevalente foi o VSR (44,4%), tendo o mesmo apresentado um padrão de sazonalidade definido, com associação a estação chuvosa. A co-infecção ocorreu em 12 (3,1%) amostras e o VSR foi o mais frequentemente associado. A média de idade dos pacientes foi de 23 meses e não houve associação entre o gênero desses pacientes e a positividade dos exames, apesar da maioria das crianças serem do sexo masculino. Entre os diagnósticos clínicos de etiologia viral, houve predomínio de infecção da via aérea superior (IVAS) (51,2%), e em relação ao diagnóstico específico das infecções da via aérea inferior (IVAI), destacou-se a pneumonia. Portanto, os resultados desse estudo ressaltam a importância dos vírus como causadores de IRA em crianças na cidade de Fortaleza, com as maiores taxas ocorrendo entre os meses de março a junho, diferenciando-se da região Sul do país, onde as maiores taxas são encontradas nos meses de julho a outubro.

Palavras chave: Infecção respiratória aguda. Vírus respiratórios. Epidemiologia.

## **ABSTRACT**

Acute respiratory infections (ARI) are important causes of morbidity and mortality worldwide, affecting mainly children under five years old. These infections can be caused by different organisms, but viruses are the most frequent. This study aimed to describe clinical and epidemiological aspects of viral ARI in children 0-12 years of age treated in the emergency department of a tertiary hospital in the city of Fortaleza, from January 2007 to December 2008. Therefore, we collected 1318 samples of nasopharyngeal secretions of children. The samples were subjected to indirect immunofluorescence for detection of the following respiratory viruses: respiratory syncytial virus (RSV), human metapneumovirus (hMPV), adenovirus, influenza A and B and parainfluenza 1, 2 and 3. The results of this study showed that at least one respiratory virus was detected in 383 (29.1%) samples. The most prevalent virus was RSV (44.4%), and presented the same seasonal pattern of a defined association with the rainy season. Co-infection occurred in 12 (3.1%) samples and RSV was the most frequently associated. The average age of patients was 23 months and there was no association between gender of these patients and positivity of the tests, although most children were male. Among the clinical diagnoses of viral etiology, there was predominance of upper respiratory infection diseases (URID) (51.2%), and in relation to the specific diagnosis of the lower respiratory infections diseases (LRID), stood out pneumonia. Therefore, the results of this study highlight the importance of viruses as causes of ARI in children in Fortaleza, with the highest rates occurring between the months March to June, differing from the southern region, where the highest rates are found in the months from July to October.

**Key words:** Acute respiratory infections. Respiratory viruses. Epidemiology.

# ÍNDICE

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
1.1 Contextualização .....	18
1.2 Etiologia das infecções respiratórias agudas .....	20
1.3 Vírus associados à infecção respiratória aguda infantil.....	22
1.3.1 Influenza.....	22
1.3.2 Adenovírus .....	23
1.3.3 Vírus Sincicial Respiratório .....	24
1.3.4 Parainfluenza .....	25
1.3.5 Metapneumovírus humano .....	26
1.4 Principais síndromes clínicas.....	27
1.4.1 Infecção da Via Aérea Superior (IVAS) .....	27
1.4.2 Infecção da Via Aérea Inferior (IVAI).....	28
1.4.2.1 Pneumonia.....	28
1.4.2.2 Bronquiolite .....	29
1.5 Aspectos epidemiológicos .....	30
1.5.1 Transmissão .....	30
1.5.2 Idade.....	30
1.5.3 Sexo.....	31
1.5.4 Sazonalidade .....	31
1.6 Profilaxia e Tratamento .....	33
1.7 Diagnóstico Laboratorial .....	35

1.7.1 Técnica de detecção de antígeno viral .....	35
1.7.2 Isolamento viral em cultura de células.....	36
1.7.3 Técnica de Biologia Molecular.....	37
1.7.4 Diagnóstico laboratorial dos vírus respiratórios pesquisados .....	37
1.7.4.1 Influenza .....	37
1.7.4.2 Adenovírus .....	38
1.7.4.3 Vírus Sincicial Respiratório .....	39
1.7.4.4 Parainfluenza .....	39
1.7.4.5 Metapneumovírus humano.....	39
<b>2 PERGUNTA DE PARTIDA .....</b>	<b>41</b>
<b>3 HIPÓTESES CIENTÍFICAS .....</b>	<b>41</b>
<b>4 OBJETIVOS .....</b>	<b>42</b>
4.1 Geral .....	42
4.2 Específicos.....	42
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>43</b>
5.1 DESCRIÇÃO DO ESTUDO.....	43
5.1.1 Tipo de Estudo.....	43
5.1.2 Local de Estudo .....	43
5.1.3 Definição de Grupos.....	43
5.1.4 Critérios de inclusão.....	44
5.1.5 Critérios de exclusão .....	44
5.1.6 Aspectos éticos .....	44

5.1.7 Ficha Epidemiológica .....	45
5.1.8 Dados de pluviometria .....	45
5.2 MÉTODO DE ESTUDO.....	45
5.2.1 Coleta das amostras clínicas .....	45
5.2.2 Processamento das amostras.....	46
5.2.3 Reação de imunofluorescência indireta.....	47
5.2.4 Análise estatística.....	48
<b>6 RESULTADOS.....</b>	<b>49</b>
6.1 Caracterização da população estudada .....	49
6.1.1 População com infecção da via aérea superior e inferior.....	50
6.2 Frequência das IRA virais .....	52
6.2.1 Co-infecção entre os vírus respiratórios.....	53
6.3 Caracterização da população com IRA viral .....	54
6.3.1 População com infecção da via aérea superior e inferior de etiologia viral.....	56
6.4 Padrão de circulação dos vírus pesquisados .....	58
6.4.1 Relação entre as IRA e os índices pluviométricos .....	59
6.5 Vírus mais frequentemente detectados .....	60
6.5.1 Vírus sincicial respiratório (VSR).....	60
6.5.2 Metapneumovírus humano (MPVh) .....	61
6.5.3 Parainfluenza 3 (PF3) .....	61
<b>7 DISCUSSÃO .....</b>	<b>64</b>

<b>8 CONCLUSÕES</b> .....	72
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	73
<b>ANEXOS</b> .....	90
Anexo I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	91
Anexo II – Ficha epidemiológica.....	92
Anexo III – Soluções e reagentes utilizados .....	94
Anexo IV - Fluxograma representando as etapas de procedimento laboratorial para a realização da técnica de imunofluorescência.....	95
<b>Artigo Científico</b> .....	96

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> – Modelo representativo do aparelho respiratório .....	18
<b>FIGURA 2</b> – Modelo representativo do vírus influenza .....	22
<b>FIGURA 3</b> – Modelo representativo do adenovírus .....	23
<b>FIGURA 4</b> – Modelo representativo do vírus sincicial respiratório .....	24
<b>FIGURA 5</b> – Modelo representativo do parainfluenza .....	25
<b>FIGURA 6</b> – Modelo representativo do metapneumovírus humano.....	26
<b>FIGURA 7</b> – Modelo representativo da coleta de secreção de nasofaringe .....	46
<b>FIGURA 8</b> - Frequência de sinais e sintomas associados às infecções respiratórias agudas na população de estudo.....	50
<b>FIGURA 9</b> – Frequência de sinais e sintomas associados à infecção da via aérea superior (a) e inferior (b) na população total.....	51
<b>FIGURA 10</b> – Frequência do número de casos positivos e negativos para vírus respiratórios durante os dois anos de estudo .....	52
<b>FIGURA 11</b> – Frequência dos tipos de vírus respiratórios nos pacientes estudados durante os anos de 2007 e 2008 .....	53
<b>FIGURA 12</b> – Presença de co-infecção na população com infecção respiratória aguda viral .....	54
<b>FIGURA 13</b> – Sinais e sintomas associados à infecção respiratório aguda viral .....	56
<b>FIGURA 14</b> – Frequência de sinais e sintomas associados a infecção da via aérea superior (a) e inferior (b) de etiologia viral .....	57
<b>FIGURA 15</b> - Distribuição mensal dos casos de infecção respiratória aguda viral em crianças atendidas no Hospital Infantil Albert Sabin durante o período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008.....	59
<b>FIGURA 16</b> – Distribuição mensal dos casos de infecção respiratória aguda viral, não viral e os índices pluviométricos em Fortaleza durante os anos de 2007 e 2008 .....	60
<b>FIGURA 17</b> – Frequência de sinais e sintomas associados às infecções respiratórias agudas causadas pelo vírus sincicial respiratório (a), metapneumovírus humano (b) e parainfluenza 3 (c) .....	63

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b> - Características da população estudada.....	49
<b>TABELA 2</b> – Características da população com infecção da via aérea superior e inferior	51
<b>TABELA 3</b> – Características da população com infecção respiratória aguda de etiologia viral durante os dois anos de estudo .....	55
<b>TABELA 4</b> – Característica da população com infecção da via aérea superior e inferior de etiologia viral .....	57
<b>TABELA 5</b> – Características da população com infecção respiratória aguda causada pelo vírus sincicial respiratório, metapneumovírus humano e parainfluenza 3.....	62



## **LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**

AcM – anticorpo monoclonal

AD - adenovírus

BA – bronquiolite aguda

ECP- efeito citopático

ELISA - ensaio imunoenzimático

FA – influenza A

FB – influenza B

IF - imunofluorescência

IFD – imunofluorescência direta

IFI - imunofluorescência indireta

IgG – imunoglobulina da classe G

IRA - infecções respiratórias agudas

IVAI – infecção da via aérea inferior

IVAS – infecção da via aérea superior

HIAS - Hospital Infantil Albert Sabin

HIF - Hospital Infantil de Fortaleza

LV-UFC – Laboratório de Virologia – Universidade Federal do Ceará

MEM-E - meio essencial mínimo com sais de Earle

MPVh - metapneumovírus humano

OMS - Organização Mundial de Saúde

PBS- tampão salina fosfato

PCR – reação em cadeia da polimerase

PCR-RT – reação em cadeia da polimerase após transcriptase reversa

PF1 – parainfluenza 1

PF2 - parainfluenza 2

PF3 – parainfluenza 3

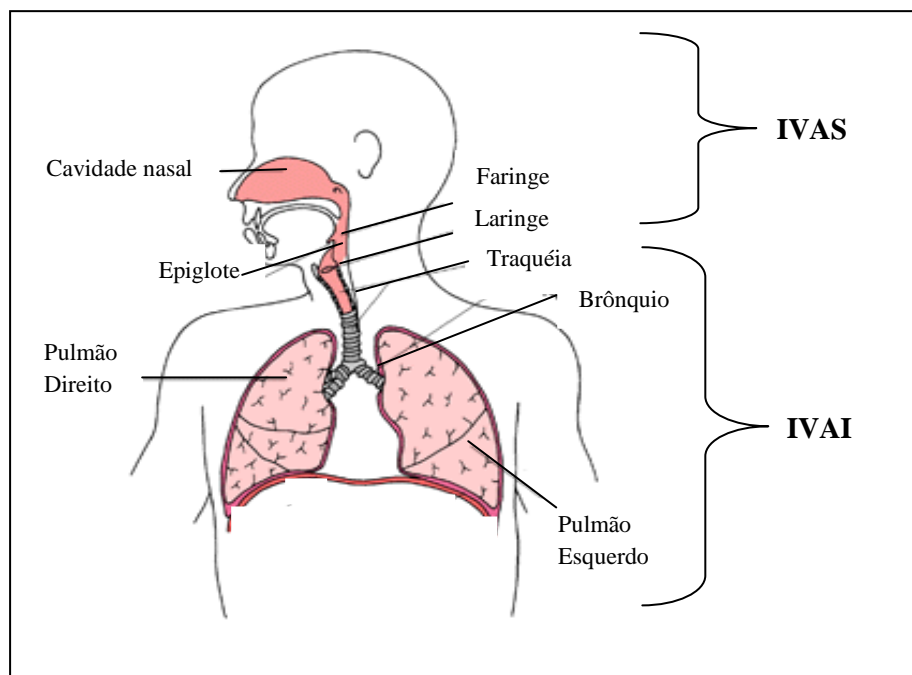
VSR - vírus sincicial respiratório

# 1INTRODUÇÃO

## 1.1 Contextualização

As infecções respiratórias agudas (IRA) são classificadas como infecções do trato respiratório superior, também denominada infecção da via aérea superior (IVAS) e infecções do trato respiratório inferior ou infecção da via aérea inferior (IVAI) (BELLOS et al., 2010).

O trato respiratório superior consiste das vias aéreas desde as narinas até as cordas vocais na laringe, incluindo os seios paranasais e o ouvido médio, enquanto o trato respiratório inferior abrange a traquéia, os brônquios, além dos broquíolos e pulmões (Figura 1) (COUCEIRO; ALBUQUERQUE, 2008).



Fonte: adaptado de [www.naturisima.com/cuerpo-humano](http://www.naturisima.com/cuerpo-humano).

Figura 1. Modelo representativo do aparelho respiratório.

As infecções respiratórias são responsáveis por uma variedade de quadros clínicos que compreendem as manifestações leves, como o resfriado comum até as síndromes respiratórias graves, representadas por bronquiolite e pneumonia (SYRMIS et al., 2004). Diferentes fatores podem levar ao agravamento dessas infecções e

contribuir para o aumento das taxas de hospitalização; dentre esses fatores estão o baixo peso ao nascer, a desnutrição, a falta de imunização, fatores sociais (como a renda familiar limitada, baixo nível de escolaridade dos pais, moradia em condições de aglomeração) e fatores ambientais (como a poluição atmosférica) (CASHAT-CRUZ et al., 2005; DE MELLO et al., 2004). Os grupos de alto risco para doença grave incluem a idade inferior a três meses, os prematuros e crianças com doença cardiopulmonar e/ou imunodeficiências (KAFETZIS, 2004).

As IRA estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade infantil em todo o mundo, atingindo principalmente crianças menores de cinco anos de idade (TCHIDJOU et al., 2010). Estimativas globais indicam que morrem anualmente 10 milhões de crianças nesta faixa etária e que 99% dessas mortes ocorrem nos países em desenvolvimento, sendo a maioria em consequência das IVAI (GONÇALVES-SILVA et al., 2006).

Nos Estados Unidos, a taxa de mortalidade por IRA é bem menor, entretanto, essas infecções continuam sendo um dos motivos mais comuns de visita aos serviços de emergência ou internação de crianças, especialmente em menores de um ano de idade (BRODZINSKI; RUDDY, 2009). Apesar de raramente constituírem causa de morte em países desenvolvidos, produzem custos diretos e indiretos com assistência à saúde (THOMAZELLI et al., 2007). Embora a extensão da IRA seja global, a taxa de morbidade nos países desenvolvidos e em desenvolvimento é semelhante, porém, nos países em desenvolvimento a taxa de mortalidade é superior (BOTELHO et al., 2003).

Na América Latina, a frequência das IRA demonstra ser a principal causa de consulta ambulatorial pediátrica, chegando a representar 40 a 60% dos motivos de consulta (MACEDO et al., 2003). Estima-se que nos países em desenvolvimento, aproximadamente 30% dos óbitos na infância ocorrem em decorrência dessas infecções (GARCÍA-GARCÍA et al., 2010; OLIVEIRA; CARVALHO, 2009), que chegam a ser responsáveis por cerca de um quinto das internações hospitalares no Sistema Único de Saúde (SUS) (FAÇANHA; PINHEIRO, 2004). Nos países como Equador e Peru, as IRA são responsáveis por 20% das mortes relacionadas com esse quadro clínico (BENGUIGUI, 2003).

No Brasil, a IRA é também a maior responsável pela morbimortalidade de crianças com idade inferior a cinco anos, constituindo, a principal causa de

hospitalização nessa faixa etária (GONÇALVES-SILVA et al., 2006). Pesquisas mostram o elevado índice de mortalidade em crianças menores de cinco anos por IRA no Brasil. Segundo dados fornecidos pelo DATASUS, no ano de 2005 ocorreram 3380 óbitos nessa faixa etária, sendo o Estado de São Paulo responsável pelo maior número de óbitos (593), no entanto, no ano de 2007 houve um decréscimo, sendo registrados 2889 óbitos em crianças nessa faixa etária. Vale ressaltar que a Região Nordeste apresentou o maior número de óbitos no ano de 2007 (1050) e dos nove estados dessa região, a Bahia apresentou o maior número de óbitos (237), seguida do Maranhão (184), Pernambuco (181) e Ceará com 140 óbitos. A região Sul apresentou o menor número de óbito (206) (DATASUS, 2009).

Estudos realizados na cidade de Fortaleza ressaltam a importância das IRA como problema de saúde pública nessa localidade, por ser responsável por elevadas taxas de morbidade, principalmente em crianças de zero a 12 anos de idade (MOURA et al., 2009; RIBEIRO, 2008; MOURA et al., 2006).

## **1.2 Etiologia das Infecções Respiratórias Agudas**

Infecções respiratórias agudas são doenças causadas por vírus, bactérias ou fungos, que acometem qualquer segmento do trato respiratório, cujo período de duração geralmente é inferior a sete dias, englobando várias síndromes clínicas, dentre as quais se destacam: resfriado comum, otite, faringite, laringite, pneumonia, bronquiolite e bronquite (SYRMIS et al., 2004).

Além de ainda permanecer como um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo, principalmente nos países em desenvolvimento, geralmente encontram-se associadas a diversos patógenos, sendo os vírus os agentes mais prevalentes (NOHYNEK et al., 2009). Dentre estes podemos citar: vírus sincicial respiratório (VSR), vírus influenza A (FA) e B (FB), parainfluenza 1 (PF1), 2 (PF2) e 3 (PF3), adenovírus (AD) e metapneumovírus humano (MPVh) (SILVA et al., 2010; CHUNG et al., 2007; ARDEN et al., 2006; MACEDO et al., 2003). Atualmente, são reconhecidos mais de duas centenas de vírus identificados como causadores de quadros respiratórios, seja como patógeno principal ou predispondo a infecções bacterianas secundárias em 20% a 30% de casos que evoluem para óbito (MONTO, 2004; MOURA

et al., 2003). Dependendo do país, as IRA podem alcançar taxas entre 17 a 58% em crianças com idade inferior a cinco anos (KAFETZIS, 2004; OLIVEIRA et al., 2004; VAN WOENSEL et al., 2003).

Vários estudos continuam sendo conduzidos na tentativa de determinar a etiologia das infecções do trato respiratório, no entanto em 12% a 39% dos casos nenhum agente conhecido foi encontrado, mas com o advento da biologia molecular a investigação de novos agentes relacionados a essas infecções tornou-se possível e novos vírus foram detectados, como por exemplo, o metapneumovírus humano (MPVh) e o bocavírus humano (SILVA et al., 2010; CHUNG et al., 2007; ARDEN et al., 2006).

Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, o diagnóstico de IRA viral é feito geralmente apenas utilizando critérios clínicos de anamnese e exame físico, análise de leucograma e imagens de radiografias de tórax, sendo limitados os testes laboratoriais para identificação dos vírus causadores dessa infecção, isso pode se dar em função de problemas financeiros e técnicos, ou ainda pelo fato desses patógenos serem subestimados como agentes de infecções respiratórias que necessitam de hospitalização (MOURA et al., 2003).

O conhecimento do perfil das doenças causadas pelos diversos agentes virais responsáveis por essas infecções pode permitir a diferenciação entre infecções bacterianas, evitando muitas vezes, a prescrição desnecessária de antimicrobianos (D'ELIA et al., 2005). No Brasil, por exemplo, alguns estudos de diferentes áreas geográficas têm revelado a importância dos vírus como causadores de IRA e essas afecções tem representado papel importante em termos de demanda por serviços de saúde nas mais diversas instâncias de assistência (ALONSO et al., 2007; THOMAZELLI et al., 2007; MOURA et al., 2006).

Portanto, apesar das bactérias e fungos serem causadores de IRA, os vírus tem sido a causa mais comum dessas infecções, acometendo todas as faixas etárias, embora as crianças sejam mais suscetíveis que os adultos (LINDBLOMA et al., 2010; LESSLER et al., 2009).

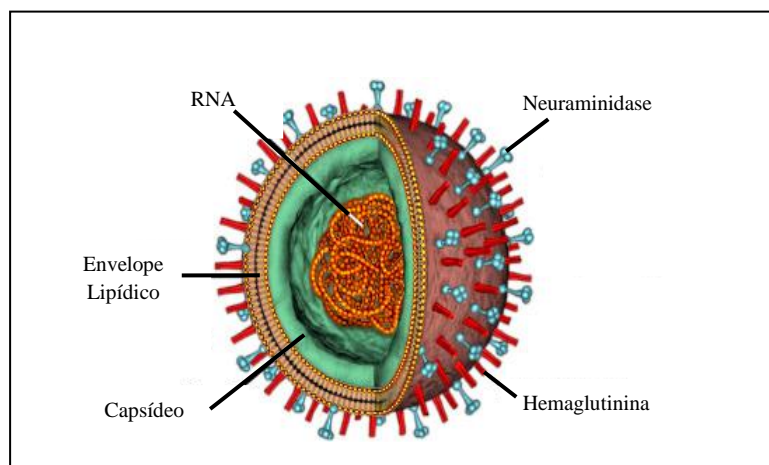
### 1.3 Vírus associados à infecção respiratória aguda infantil

Os vírus são os agentes mais frequentes das IRA em todo o mundo, com mais de 200 tipos identificados como causadores de quadros respiratórios em crianças e recém-nascidos (OLIVEIRA et al., 2004; KAFETZIS, 2004). Dentre estes podemos apontar: influenza A e B, adenovírus, parainfluenza 1, 2 e 3, VSR e MPVh como sendo os encontrados com maior frequência nessas infecções (OLIVEIRA; CARVALHO, 2009; MULLINS et al., 2004) e que representam os principais alvos de diagnóstico durante a investigação laboratorial de infecções agudas do trato respiratório (ARDEN et al., 2006).

#### 1.3.1 Influenza

Os vírus influenza pertencem à família *Orthomyxoviridae* e estão distribuídos em três principais gêneros: *influenzavirus A*, *influenzavirus B* e *influezavirus C*, no entanto, apenas os tipos A e B têm relevância clínica para humanos (ROBERTSON, 2009).

O virion tem morfologia esférica ou pleomórfica, variando de 80 até 120 nm de diâmetro, com simetria helicoidal e genoma segmentado composto de RNA de fita simples e polaridade negativa (ELLIS et al., 2003). Possui envelope lipídico, onde se projetam as duas importantes glicoproteínas: hemaglutinina cuja principal função é ligar o vírus ao receptor da célula hospedeira e neuraminidase - enzima capaz de destruir os receptores celulares - tendo o papel de liberar os vírus da célula infectada após a replicação viral (Figura 2) (KAMPS et al., 2006).



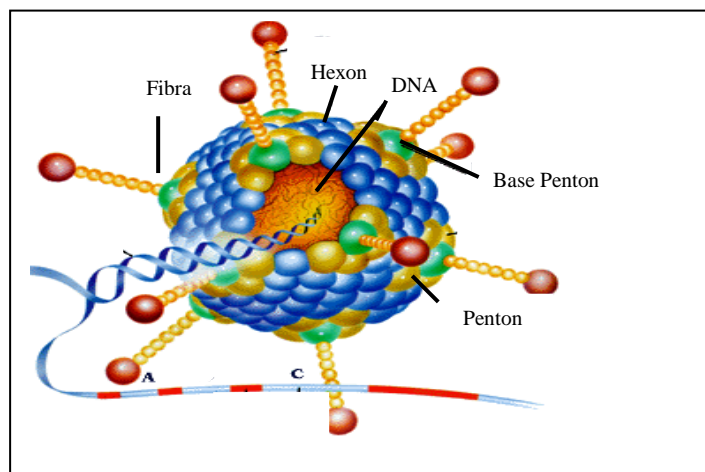
Fonte: adaptado de <http://micro.magnet.fsu.edu/cells/viruses/influenzavirus.html>.

Figura 2. Modelo representativo do vírus influenza.

Cabe assinalar que o vírus influenza, causador da gripe, pode apresentar-se de várias formas clínicas, dependendo principalmente da idade do hospedeiro. Em crianças, a doença pode variar desde uma forma subclínica até uma doença complicada, afetando múltiplos órgãos, além de apresentar manifestações respiratórias clássicas como cefaléia, febre alta, tosse seca, calafrio e dores musculares, podendo ocorrer também o aparecimento de bronquite, bronquiolite e sintomas gastrintestinais (BRASIL, 2009).

### 1.3.2 Adenovírus

Os adenovírus pertencem à família *Adenoviridae* e são divididos filogeneticamente em quatro gêneros distintos: *Mastadenovirus* (vírus que infectam mamíferos), *Aviadenovirus* (vírus que infectam aves), *Atadenovirus* (vírus que infectam ruminantes, répteis e marsupiais) e *Siadenovirus* (vírus que infectam aves, anfíbios e peixes) (DAVISON et al., 2003). Esses vírus possuem simetria icosaédrica regular, variando de 70 a 100 nm de diâmetro, não possuem envelope e o seu genoma viral é composto de DNA de fita-dupla linear e não segmentado, conforme mostra a figura 3 (BENKO; HARRACH, 2003).



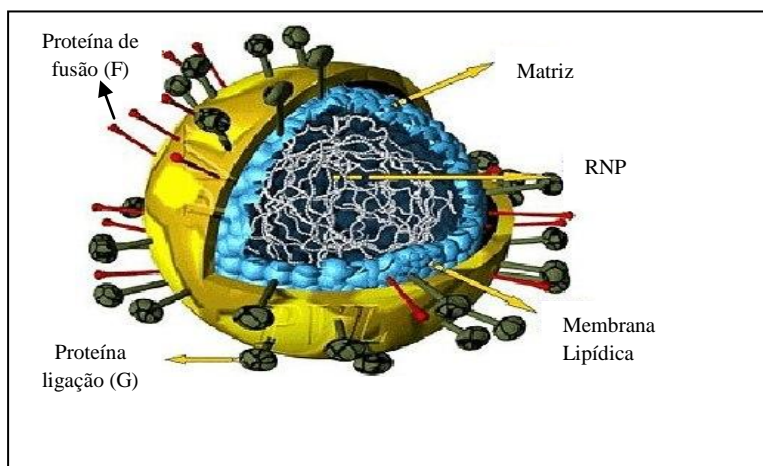
Fonte: adaptado de <http://nobelprize.org/nobelprizes/medicine/laureates/1993/illpres/gene-in-pieces.html>.

Figura 3. Modelo representativo do adenovírus.

Os adenovírus estão associados a diferentes doenças em adultos e crianças, como: infecção respiratória, gastrointestinal, urinárias, oculares e doença do sistema nervoso central (EBNER et al., 2005a), no entanto, as infecções respiratórias são bastante frequentes e representam entre 5 a 15% das causas de IRA em crianças menores de dois anos de idade (MOURA et al., 2007).

### 1.3.3 Vírus Sincicial Respiratório

O VSR é um membro da família *Paramyxoviridae*, subfamília *Paramyxovirinae*, gênero *Pneumovirus*. O virion possui simetria helicoidal, com diâmetro variando entre 150 a 300 nm e seu genoma viral é composto por uma fita simples de RNA não segmentado de polaridade negativa (COUCEIRO; ALBUQUERQUE, 2008). A figura 4 mostra um modelo representativo do vírus.



Fonte: adaptado de [www.bio.warick.ac.uk/easton/images/diagrams/3d.jpg](http://www.bio.warick.ac.uk/easton/images/diagrams/3d.jpg).

Figura 4. Modelo representativo do vírus sincicial respiratório.

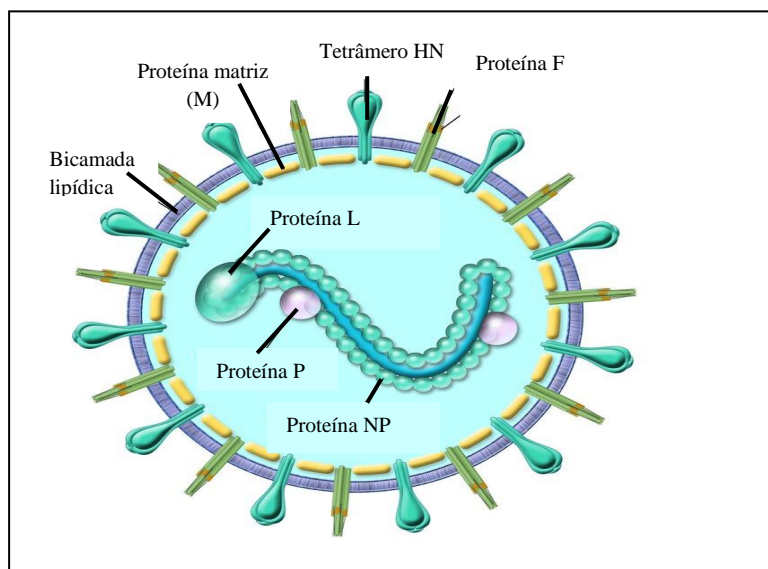
Mundialmente, a infecção pelo VSR ocupa lugar de destaque dentre as IRA, principalmente em crianças menores de dois anos (MOURA et al., 2006; KAFETZIS, 2004; SHEK; LEE, 2003). Seu período epidêmico está associado a um aumento no número de atendimentos em emergências hospitalares devido a IRA e aumento de hospitalizações, principalmente por infecções baixas. Em crianças menores de cinco anos e lactentes é considerado o agente viral mais frequente do trato respiratório



inferior, causando bronquiolite e pneumonia, associado a significativos índices de morbidade e mortalidade (COSTA et al., 2006; MOURA et al., 2006).

### 1.3.4 Parainfluenza

Os vírus parainfluenza pertencem à família *Paramyxoviridae*, subfamília *Paramyxovirinae* e são divididos em dois gêneros distintos: *Paramyxovirus*, composto pelas espécies parainfluenza tipo 1 e tipo 3 e o gênero *Rubulavirus*, composto pelas espécies parainfluenza tipo 2 e tipo 4. Os virions são pleomórficos, envelopados, com diâmetro variando entre 150 e 300 nm, possuem simetria helicoidal e seu genoma é formado de uma fita simples de RNA linear, não segmentado, com polaridade negativa (Figura 5) (COLLINS et al., 2007).



Fonte: adaptado de <http://www.jci.org/articles/view/25669/figure/1>.

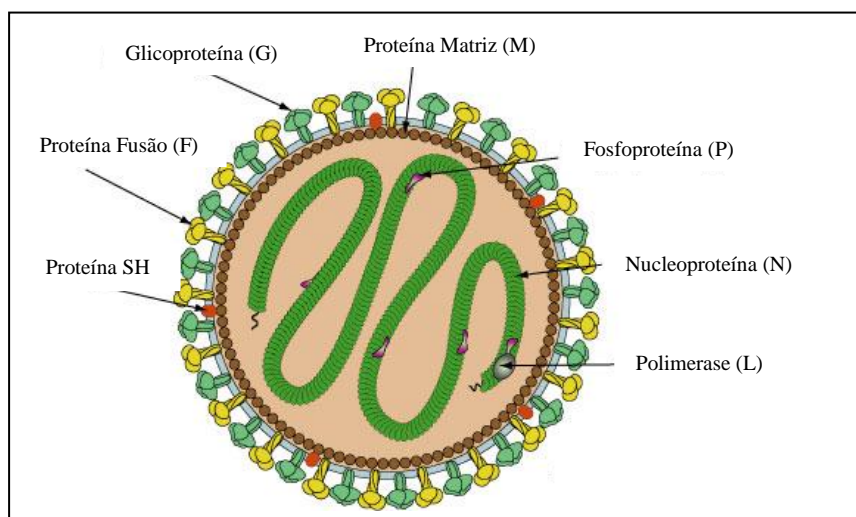
Figura 5. Modelo representativo do parainfluenza.

O vírus parainfluenza causa um espectro de doenças respiratórias tanto na via aérea superior como na inferior. A maioria das crianças menores de dois anos são infectadas pelo tipo 3, enquanto os tipos 1 e 2 infectam principalmente crianças com até cinco anos (WHO, 2009). Depois das infecções pelo VSR, o parainfluenza (tipo 1, 2 e 3) é o segundo maior causador de doenças respiratórias em crianças (KUSEL et al.,

2006), sendo o tipo 3 associado a doença grave e facilmente encontrado em crianças menores de um ano de idade (MOURA et al., 2003).

### 1.3.5 Metapneumovírus humano

O MPVh é classificado dentro da família *Paramyxoviridae*, subfamília *Pneumovirinae* e gênero *Metapneumovirus* (DOMACHOWSKE et al., 2003). As partículas virais são envelopadas, pleomórficas, com cerca de 150 a 600 nm de diâmetro e possuem nucleocapsídeo de simetria helicoidal. O seu genoma viral é constituído de uma fita simples de RNA não segmentado, de polaridade negativa (BIACCHESSI et al., 2003). A figura 6 mostra um modelo representativo do MPVh.



Fonte: adaptado <http://viralzone.expasy.org>

Figura 6. Modelo representativo do metapneumovírus humano.

O MPVh é um patógeno do trato respiratório, descoberto no ano de 2001 e responsável por uma variedade de doenças respiratórias, que variam desde sintomas brandos do trato respiratório superior até doença grave do trato respiratório inferior (BOIVIN et al., 2007; MÜLLER et al., 2007). Os sintomas mais comuns associados as IRA incluem: dispnéia, febre, tosse, coriza e sibilos, porém também podem ser relatados vômitos, diarreia, conjuntivite e otite (WILLIAMS et al., 2006; WOLF et al., 2006).

## **1.4 Principais Síndromes Clínicas**

### **1.4.1 Infecção da Via Aérea Superior (IVAS)**

Trata-se de infecções que acometem o nariz, seios paranasais, orelha média, faringe e laringe, podendo ser causadas tanto por vírus como por bactérias, no entanto, aproximadamente 80% dessas infecções são causadas por vírus e apenas 20% por bactérias (ROSSI; COSTA, 2010) e apresentam um dos problemas mais comuns encontrados em serviços de atendimento médico pediátrico, resultando em morbidade significativa em todo o mundo (PITREZ; PITREZ, 2003).

Em relação aos vírus, na maior parte das ocorrências o agente etiológico mais comum tem sido o rinovírus, no entanto também são relatados: VSR, influenza, parainfluenza, adenovírus e MPVh (CARRANZA-MARTINEZ et al., 2010).

As IVAS possuem uma distribuição ampla na população em geral e uma das principais causas da elevada incidência dessas infecções é a exposição da população aos agentes poluentes (DUARTE et al., 2007), mas pouco frequentemente resultam em hospitalizações. Contudo, é esperado encontrar alta proporção desses casos em atendimentos ambulatoriais, porém reduzido número de internações hospitalares, em que as doenças das vias aéreas inferiores são encontradas em maior proporção.

Essas infecções são frequentemente autolimitadas e de curso benigno, entretanto uma parcela da população acometida pode necessitar de hospitalização em razão do maior comprometimento do estado geral, de complicações secundárias ou da presença de fatores de risco para complicações (PITREZ; PITREZ, 2003).

Os estudos referentes às IVAS tornaram-se importante no ambiente hospitalar e na comunidade, devido à incidência dessas infecções por microrganismos patogênicos em todo o mundo. Poucos estudos associam infecções bacterianas e virais, dificultando a relação dos agentes e sua epidemiologia, sendo assim, o seu diagnóstico é de fundamental importância para o tratamento eficaz dos pacientes e, neste contexto, a investigação microbiológica por meio de exames específicos é um procedimento importante, juntamente com a análise clínica (MOURO et al., 2010).

### **1.4.2 Infecção da via aérea inferior (IVAI)**

Os vírus respiratórios são a causa mais comum de IVAI (SUDBRACK et al., 2007; EBIHARA et al., 2005; IWANE et al., 2004) e podem atingir o trato respiratório inferior causando bronquiolite, bronquite e pneumonia. Destas, a bronquiolite e a pneumonia são as manifestações mais comuns em crianças menores de um ano de idade (KAFETZIS, 2004; SINANIOTIS, 2004).

Nos Estados Unidos aproximadamente 30.000 crianças são hospitalizadas por ano devido a infecção viral do trato respiratório inferior durante o primeiro ano de vida. Nos países em desenvolvimento, o problema é ainda mais preocupante, onde até 1,9 milhões de crianças morrem a cada ano em consequência dessa infecção (HUSTEDT; VAZQUEZ, 2010).

O VSR constitui a principal causa de IVAI (NAIR et al., 2010; VIEGAS et al., 2004), produzindo anualmente surtos epidêmicos de bronquiolite e pneumonia, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento (CALEGARI et al., 2005). No entanto, durante a última década e com a utilização de metodologias moleculares mais sensíveis, novos vírus foram identificados e associados a estas infecções, como o MPVh (ALBUQUERQUE et al., 2009), sendo responsável por uma porcentagem substancial dos casos de IVAI em lactentes e crianças, representando a segunda principal causa de bronquiolite na primeira infância (BOIVIN et al., 2003).

#### **1.4.2.1 Pneumonia**

A pneumonia, infecção do parênquima pulmonar, é uma das principais causas de morbimortalidade na infância, responsável por cerca de dois milhões de mortes em crianças menores de cinco anos mundialmente, onde 70% ocorrem nos países em desenvolvimento (CEVEY-MACHEREL et al., 2009). As proporções de morte por pneumonia variam de 12% nas Américas e Europa, 21% na África e Mediterrâneo Oriental, com uma importância relativamente maior nas regiões com sistemas de saúde mais precário (CARDOSO, 2010).

Nos países desenvolvidos, apesar da baixa mortalidade, a morbidade por pneumonia é elevada (RANGANATHAN; SONNAPPA, 2009). Na Europa e na América do Norte, por exemplo, a incidência anual é de 34 a 40 casos para 1000

crianças menores de cinco anos de idade (CEVEY-MACHEREL et al., 2009). Já nos países em desenvolvimento, tanto a taxa de morbidade quanto de mortalidade são elevadas, e o Brasil é um dos países com o maior número de casos anuais de pneumonia em crianças menores de cinco anos (1.800.000), com uma incidência estimada de 0,11 episódios/criança/ano (CARDOSO, 2010). No ano de 2003, segundo dados do Ministério da Saúde, 3.078 crianças menores de um ano de idade foram internadas por doenças do aparelho respiratório na cidade do Rio de Janeiro, desse total, 134 foram internadas por asma, 662 por bronquite aguda/bronquiolite e 2.087 por pneumonia (DE MELLO et al., 2004).

As pneumonias ocorrem com maior incidência na infância, especialmente em lactentes quando comparada com qualquer outra faixa etária (IBIAPINA et al., 2004). Estima-se atualmente que, aproximadamente 150 milhões de casos de pneumonia ocorrem por ano em crianças menores de cinco anos, dos quais 7 a 13% necessitam de cuidados hospitalares (VERAS et al., 2010).

Os vírus são responsáveis por 40% das pneumonias adquiridas na comunidade e que necessitam de hospitalização, particularmente em crianças menores de dois anos de idade. O diagnóstico de pneumonia viral é baseado em achados clínicos (febre, dificuldade de respirar, taquipnéia) e/ou radiológicos (RANGANATHAN; SONNAPPA, 2009). Recentemente, vários estudos tem demonstrado a frequência de vírus como causadores de pneumonia, entre estes os mais detectados foram o VSR e o MPVh (CEVEY-MACHEREL et al., 2009; FIGUEIREDO, 2009; RENWICK et al., 2007).

A pneumonia, em sua maioria causada por vírus, ainda é responsável por cerca de 21% das mortes em crianças com idade inferior a cinco anos. Estima-se que de cada mil crianças nascidas vivas, 12 a 20 morrem de pneumonia antes do quinto ano de vida (WHO, 2009).

#### **1.4.2.2 Bronquiolite**

A bronquiolite aguda (BA), infecção que provoca a inflamação dos bronquíolos, é mais comum em crianças até dois anos de idade e uma importante causa de internamento nos meses de inverno. Aproximadamente 80% dos casos de BA ocorrem

durante o primeiro ano de vida, com um pico de incidência entre os dois e seis meses de idade (CALOGERO; SLY, 2007).

Com relação aos agentes etiológicos, os mais comumente associados a essa doença são o VSR, parainfluenza, influenza e adenovírus, merecendo destaque o VSR, por ser responsável por cerca de 60-80% dos casos de BA durante os meses de outono e inverno. Na última década, outros vírus também foram associados a essa doença, tais como: enterovírus e MPVh (PITREZ et al., 2005).

Essa infecção viral inicia-se clinicamente com uma fase de coriza e tosse, com ou sem febre e à medida que a doença progride, pode surgir dispnéia. Com o agravamento do quadro respiratório, tornam-se evidentes sinais de dificuldade respiratória como a taquipnéia, tiragem, gemido expiratório e com menos frequência, a cianose (SMYTH; OPENSHAW, 2006; CALEGARI et al., 2005).

## **1.5 Aspectos epidemiológicos**

### **1.5.1 Transmissão**

Os vírus que acometem o trato respiratório são transmitidos pelos mesmos mecanismos: contato direto com pessoas infectadas, aerossóis ou por fômites, embora o papel relativo desses fatores possam variar entre os vírus e em diferentes situações clínicas (MACINTYRE et al., 2009). Muitos fatores contribuem para a gravidade da doença, incluindo características virais, quantidade do inóculo e fatores do hospedeiro, como idade, estado de saúde, condição imunológica, além de fatores socioeconômicos e nutricionais (COUCEIRO; ALBUQUERQUE, 2008).

### **1.5.2 Idade**

A idade é de grande importância para o desenvolvimento e a evolução das infecções virais e geralmente são mais graves em recém-nascidos e idosos, quando comparados com crianças acima de cinco anos de idade e adultos jovens (COUCEIRO; ALBUQUERQUE, 2008). As IRA ocorrem em todas as faixas etárias, desde o recém-nascido até o idoso, com o maior número de casos acometendo crianças com idade inferior a cinco anos (OLIVEIRA et al., 2004). Os adultos apresentam entre um e três

episódios por ano, o que provoca grande absenteísmo no trabalho e prejuízos econômicos individuais para as empresas e para a nação (FAÇANHA; PINHEIRO, 2004). Mundialmente, essas infecções são responsáveis pela maioria das doenças agudas em todas as idades, sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade nos extremos de idade (SHEK; LEE, 2003).

### **1.5.3 Sexo**

Globalmente, as IRA acometem tanto população do sexo feminino quanto do sexo masculino, todavia há uma leve predominância do sexo masculino (SHEK; LEE, 2003). Um estudo realizado por Chung et al. (2007) relata a prevalência de infecção viral maior nos homens do que nas mulheres. No Brasil, nas cidades de Rondônia, Pelotas, Salvador, os estudos não revelaram diferenças significativas na ocorrência de IRA viral segundo o sexo dos pacientes, porém houve predomínio do sexo masculino (OLIVEIRA; CARVALHO 2009; MACEDO et al., 2007; MOURA et al., 2003).

### **1.5.4 Sazonalidade**

A compreensão dos fatores que contribuem para a sazonalidade dos vírus respiratórios é importante para o direcionamento e implementação de estratégias de prevenção (MURRAY et al., 2011).

As infecções respiratórias aparecem com mais frequência nos meses frios e nas estações chuvosas das regiões temperadas e tropicais, respectivamente. Uma hipótese para essa realidade seria que nesse período as pessoas costumam ficar mais tempo dentro de casa e nesses ambientes - pequenos e fechados - existe maior facilidade de transmissão de vírus respiratórios (MURRAY et al., 2011), uma vez que os principais meios de transmissão desses patógenos são por aerossóis, contato com objetos contaminados ou por inalação de gotículas de secreções eliminadas durante a fala, tosse ou espirro.

Em um estudo realizado por Tchidjou et al. (2010), na cidade de Yaoundé/Camarões foi ressaltado uma clara tendência sazonal para IRA, com picos ocorrendo

entre os meses de outubro e novembro. Esses picos foram associados com precipitações mais elevadas, alta umidade relativa e temperaturas mínimas mais baixas, independentemente da sazonalidade ou tendência anual.

O vírus influenza é encontrado em todo o mundo e pode ocorrer em surtos localizados, nacionais e mundiais. Nas regiões temperadas, as epidemias de influenza seguem um padrão sazonal regular, com pico de suas atividades nos meses de inverno (STEEL et al., 2011), porém no hemisfério norte normalmente ocorre entre os meses de dezembro e abril, enquanto que no hemisfério sul ocorre entre os meses de junho e setembro (VIBOUD et al., 2006). Em contraste, nas regiões tropicais a sazonalidade é menos definida, variando de acordo com a localidade (RUSSELL et al., 2008; ALONSO et al., 2007). Acredita-se que a oscilação sazonal nessas regiões esteja relacionada a estação chuvosa (SHEK; LEE, 2003).

O adenovírus é encontrado mundialmente e pode circular de forma esporádica, endêmica ou epidêmica no inverno, primavera e começo do verão (OLIVEIRA; CARVALHO, 2009). Um estudo realizado por Cabello et al. (2006) na cidade do México demonstrou um pico de infecção pelo vírus no verão.

Existem evidências de que a incidência de alguns vírus respiratórios, como por exemplo, o VSR, apresentar tendências sazonais e pode variar com as condições prevalentes no ambiente (SHEK; LEE, 2003). A epidemia do VSR apresenta uma sazonalidade bem definida, ocorrendo anualmente nos meses de outono e inverno, em regiões temperadas, estando associado a temperaturas mais baixas (OMER et al., 2008), enquanto em climas tropicais os surtos são associados à estação chuvosa (RICCETO et al., 2006). Alguns estudos realizados no Brasil revelaram que o período de infecção por VSR varia conforme a região: em Uberlândia e Botucatu ocorrem de fevereiro a julho, porém em Uberlândia a maior incidência se dá nos meses de abril e maio, em Salvador, ocorre de maio a julho (COSTA et al., 2006; BOSSO et al., 2004; MOURA et al., 2003).

Em um estudo realizado no México, foi detectada infecção por parainfluenza em dois picos significativos: um no verão e outro no inverno (CABELLO et al., 2006). O parainfluenza 1 ocorre em epidemias a cada dois anos no outono, o tipo 2 pode aparecer junto com o tipo 1 ou em anos alternados no outono e início do inverno, sendo seu surto



um pouco mais longo; já o parainfluenza 3 pode ocorrer na primavera (HENRICKSON, 2003).

A infecção por metapneumovírus humano ocorre, predominantemente, no final do inverno e início da primavera no hemisfério norte (WILLIAMS et al., 2006), enquanto no hemisfério sul existe uma variação na sua sazonalidade. No Brasil, tem se mostrado relativamente diferente, predominando do outono até o inverno (DO CARMO DEBUR et al., 2007).

### **1.6 Profilaxia e Tratamento**

Controlar as doenças respiratórias tem sido uma prioridade para os países, visto que estas representam uma grande causa de morbimortalidade em todo o mundo. Esforços têm sido direcionados para a prevenção, bem como para o diagnóstico precoce e eficaz (BENGUIGUI, 2003).

Considerando a IRA como um sério problema de saúde pública, a Organização Mundial de Saúde (OMS), juntamente com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e o Fundo das Nações Unidas implantou um programa de prevenção e controle dessas infecções denominado Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na Infância (AIDPI), que foi adotado no ano de 1996 pelo Ministério da Saúde (ALBUQUERQUE, 2006). Este programa visa diminuir a taxa de mortalidade infantil por doenças respiratórias, além de permitir a diferenciação entre crianças que necessitam de internação hospitalar às que precisam de tratamento antimicrobiano, e àquelas que podem ser tratadas em casa, com medidas para aliviar os sintomas (BENGUIGUI, 2003).

A estratégia do programa AIDPI se alicerça em três pilares básicos: o primeiro é a capacitação de recursos humanos no nível primário de atenção, com a consequente melhoria da qualidade da assistência prestada; o segundo é a reorganização dos serviços de saúde e o último é a educação em saúde, na família e na comunidade, de modo que haja uma participação de todos na identificação, condução e resolução dos problemas de saúde dessa família, especialmente os menores de cinco anos de idade (BRASIL, 2003).

A lavagem das mãos é apontada como um dos procedimentos mais importantes para prevenir a transmissão de patógenos do trato respiratório. No entanto, essa prática

simples e eficaz, considerada como um princípio universal de higiene é uma das mais difíceis de ser realizada por parte das crianças e adultos (VICO; LAURENTIL, 2004). A maior escolaridade também é uma intervenção preventiva, uma vez que aplicaria um conjunto de ações relacionadas aos cuidados mais adequados da criança e ao conhecimento de medidas profiláticas, que reduzem a morbidade por doença respiratória (MACEDO et al., 2007).

Devido às epidemias anuais de gripe e o risco de novas pandemias, o monitoramento epidemiológico do vírus influenza é de fundamental importância (FORLEO-NETO et al., 2003). Nas epidemias anuais de influenza, estima-se que três a cinco milhões de pessoas sejam infectadas no mundo. A vacinação ainda permanece como a melhor forma de profilaxia para amenizar o impacto das epidemias anuais de influenza, mas as cepas vacinais precisam ser revisadas todos os anos devido à contínua evolução das proteínas virais (CARRAT; FLAHAULT, 2007).

As infecções do trato respiratório são usualmente autolimitadas e não existe tratamento específico, apenas existem procedimentos de suporte e tratamentos paliativos e antivirais, como a ribavirina no caso do VSR e amantadina e rimantadina no caso do vírus influenza. Entretanto, tem-se demonstrado que a vitamina A possui um importante papel na recuperação da integridade do epitélio respiratório injuriado (OLIVEIRA; CARVALHO, 2009).

De modo geral, as infecções respiratórias costumam ser tratadas com antibióticos, antitérmicos e medicamentos com ação no aparelho respiratório, muitas vezes de forma inadequada, pois na maioria dos casos o agente etiológico é um vírus. Por isso, é importante o reconhecimento do agente causador dessas infecções para possibilitar uma postura terapêutica mais adequada (RODRIGUES et al., 2004), pois o uso inadequado de medicamentos pode acarretar riscos para a criança e, no caso dos antibióticos, também para a comunidade (desenvolvimento de resistência). O manejo destas infecções é, principalmente, de suporte, com cuidados em relação à alimentação, hidratação e assistência ventilatória (WELLIVER, 2004).

## **1.7 Diagnóstico Laboratorial**

O diagnóstico das infecções virais emergiu nas últimas décadas como uma importante ferramenta na medicina, contribuindo de forma efetiva na identificação do patógeno e no direcionamento do tratamento das doenças (LJUNGMAN, 2010). As características clínicas das infecções respiratórias podem ser produzidas por uma variedade de patógenos virais, não sendo suficientes apenas os achados clínicos como diagnóstico específico (COUCEIRO; ALBUQUERQUE, 2008).

Por muitos anos, os diagnósticos dessas infecções foram baseados em isolamento viral em cultura de célula e detecção antigênica, no entanto na última década o grande destaque tem sido os métodos moleculares de diagnóstico, por apresentarem boa sensibilidade, especificidade e rapidez (BHARAJ et al., 2009; KIM et al., 2008; KUYPERS et al., 2006), constituindo uma ferramenta importante no diagnóstico laboratorial, pois levou a um aumento significativo na detecção de vírus associados a IRA (POZO et al., 2008).

Apesar de ter sido considerado padrão ouro no diagnóstico laboratorial, o isolamento viral em cultura de células não é um teste rápido e, portanto, seu valor clínico é limitado. Assim, testes de detecção rápida do antígeno, como a técnica de imunofluorescência (IF) são amplamente utilizados em laboratórios de rotina, porém têm se mostrado menos sensível e específico quando comparado com métodos moleculares (TEMPLETON et al., 2004).

Dessa forma, a detecção precisa de vírus respiratórios é importante para orientar a terapia antiviral, prevenir a disseminação nosocomial, a vigilância e, em alguns casos, diminuir os custos hospitalares e tempo de permanência (KUYPERS et al., 2006). Os principais espécimes clínicos utilizados para o diagnóstico são os aspirado ou lavado nasofaríngeo e swab de orofaringe e/ou nasofaringe (HENRICKSON, 2003).

### **1.7.1 Técnica de detecção de antígeno viral**

A IF e o ensaio imunoenzimático (ELISA) são testes rápidos para detecção de antígenos em secreções nasais. A IF, que pode ser tanto direta (IFD) como indireta (IFI), envolve a utilização de anticorpos específicos, marcados com fluoróforos que se ligam a antígenos virais presentes nas amostras. Entre essas técnicas de diagnóstico

rápido, a IFI tem sido demonstrada como a mais indicada para a investigação da etiologia viral em casos de IRA, sendo também considerada como o método mais adequado para Laboratórios de Saúde Pública de pequeno porte (BRASIL, 2005). As desvantagens incluem a dependência de um observador experiente, capaz de reconhecer a presença de células positivas e a necessidade de um número adequado de células para examinar cada espécime (KUYPERS et al., 2006).

Até o momento, os testes de detecção de antígenos têm sido utilizado com mais frequência para a detecção dos vírus respiratórios, por serem mais rápidos e baratos, entretanto têm atuação limitada em termos de número de vírus detectados e sensibilidade (FREYMUTH et al., 2006).

### **1.7.2 Isolamento viral em cultura de células**

O isolamento viral em cultura de célula foi empregado por laboratórios de pesquisa no início do ano 1960, porém teve grande avanço na década de 70, com a disponibilidade de reagentes altamente purificados e linhagens de células preparadas comercialmente, expandindo drasticamente o diagnóstico virológico. Esse método depende da visualização ao microscópio da proliferação viral, fato que frequentemente exige longos períodos de incubação, resultando em menor utilidade para o diagnóstico em virologia clínica. A evidência de proliferação viral é conhecida como efeito citopático (ECP), que consiste basicamente de alterações morfológicas nas células que podem ser sugestivas do vírus que está sendo isolado (LELAND; GINOCCHIO, 2007).

Este método foi o grande propulsor da virologia clínica no passado, sendo tradicionalmente considerado o padrão-ouro para vírus respiratórios (HENRICKSON, 2003), porém vem sendo substituído nos laboratórios por metodologias que não dependem da detecção de vírus viáveis na amostra, fato esse que contribui para o menor desempenho desta técnica em comparação com novas metodologias. Apesar desse método ser adequado para o diagnóstico, possui importantes limitações, como por exemplo, exige infra-estrutura laboratorial adequada, intensa mão de obra, com pessoas especializadas e normalmente necessita de vários dias para ser concluído, o que dificulta o manejo clínico do paciente (KAMPS et al., 2006). Alguns autores sugere a

substituição do padrão-ouro de isolamento viral pelas técnicas de detecção de genoma viral (TEMPLETON et al., 2006).

### **1.7.3 Técnicas de Biologia Molecular**

Com o advento da biologia molecular foi possível aumentar a sensibilidade, especificidade e rapidez no diagnóstico de infecções respiratórias virais (TEMPLETON et al., 2004). A PCR e PCR-RT (reação em cadeia da polimerase após transcriptase reversa) são técnicas que permitem a detecção do ácido nucléico viral, até mesmo em baixa quantidade de excreção viral (MULLINS et al., 2004) e, recentemente têm contribuído substancialmente para o diagnóstico rápido de doenças agudas do trato respiratório (ROVIDA et al., 2005).

Vários estudos têm mostrado que esses métodos são mais sensíveis do que a IF e o isolamento em cultura de célula para diagnóstico de infecções por vírus respiratórios e apresentam algumas vantagens, já que são menos afetados pela qualidade da amostra e transporte e podem detectar simultaneamente múltiplos patógenos respiratórios, além de fornecer uma interpretação objetiva dos resultados (BHARAJ et al., 2009; FREYMUTH et al., 2006; KUYPERS et al., 2006).

Na comparação com o isolamento em cultura de célula e técnicas de detecção rápida de antígenos, os métodos moleculares apresentam sensibilidade e especificidade quase 100%, representando o novo “padrão” para diagnóstico de infecção respiratória viral. Estudos que comparam os ensaios moleculares com isolamento viral têm demonstrado sensibilidade significativamente aumentada (12 a 30%) das técnicas moleculares (HENRICKSON, 2004).

### **1.7.4 Diagnóstico laboratorial dos vírus respiratórios pesquisados**

#### **1.7.4.1 Influenza**

A confirmação laboratorial de influenza e o diagnóstico precoce são instrumentos importantes para o controle da propagação da doença e para melhoria do tratamento, permitindo a utilização de terapia específica (BESSELAAR et al., 2004). Estudos têm demonstrado que a IF é um teste útil para detecção do vírus influenza, pois

além de ser uma técnica rápida, possui boa sensibilidade e em raros casos, a sensibilidade tem sido inferior a 50% (LELAND; GINOCCHIO, 2007).

Habib-Bein et al. (2003) encontraram concordância de 92% entre as técnicas de IF, isolamento viral e PCR-RT em tempo real, nas 238 amostras do trato respiratório investigada, sendo a sensibilidade da IF de 98,7% e da PCR-RT em tempo real de 95,3% em relação ao isolamento em cultura de célula.

A técnica de IF para detecção do vírus influenza tem relatado uma sensibilidade de 70 a 100%, com especificidade em torno de 80 a 100%, porém apresenta subjetividade na interpretação dos resultados. As limitações apresentadas aos métodos de isolamento em cultura de células e IF levaram ao desenvolvimento de métodos moleculares para o diagnóstico de infecções respiratórias virais, aumentando a sensibilidade e garantindo um avanço na virologia clínica. Em um estudo recente do Center for Disease Control (CDC), a precisão de teste de detecção rápida de antígeno para influenza sazonal comparado com a PCR-RT apresentou uma sensibilidade média em torno de 27%, demonstrando que os testes moleculares são mais sensíveis e específicos (TAKAHASHI et al., 2010).

#### **1.7.4.2 Adenovírus**

A IF tem sido uma técnica muito utilizada para a detecção de vírus respiratórios, no entanto, apresenta baixa sensibilidade para o diagnóstico de adenovírus (WONG et al., 2008). O isolamento viral nas culturas celulares é considerado sensível para detecção desses vírus, entretanto é um método demorado, levando no mínimo 15 dias para se obter o isolamento viral, não permitindo assim, um retorno imediato ao paciente (MARINHEIRO, 2009; HEIM et al., 2003). Já as técnicas moleculares, como a PCR e suas variações, permitem detecção viral a partir da amplificação de um pequeno número de cópias do material genético, sendo considerada uma técnica rápida e sensível, possibilitando o diagnóstico laboratorial direto na amostra clínica (EBNER et al., 2005).

Nos últimos anos, tem ocorrido um crescente progresso das técnicas de biologia molecular para o diagnóstico de adenovírus, podendo ser considerada atualmente o novo padrão ouro utilizado em testes laboratoriais de rotina. Técnicas moleculares tem contribuído significativamente para a rápida identificação do agente viral associado a

infecções respiratórias agudas, permitindo a rápida adoção de medidas terapêuticas e estratégias preventivas para evitar a propagação da doença (STROPARO et al., 2010). Um estudo realizado por Wong et al. (2008) demonstrou aumento na taxa de positividade para adenovírus quando detectados por técnicas moleculares.

#### **1.7.4.3 Vírus Sincicial Respiratório**

A técnica de IF é amplamente utilizada para detecção de VSR nas células epiteliais da nasofaringe, porque é mais rápida e menos trabalhosa que o isolamento viral, no entanto requer uma amostra rica em células e um bom microscopista para realizar a interpretação dos resultados (BORDLEY et al., 2004). Em estudos realizados por Reis et al. (2008) foi demonstrado que a técnica de PCR-RT é mais sensível que a IF e o isolamento viral para detecção do VSR em amostras de aspirado de nasofaringe de recém-nascidos e lactentes, além de ser mais rápida que o isolamento viral, que só permitiu o diagnóstico após o terceiro dia de inoculação.

#### **1.7.4.4 Parainfluenza**

A detecção de antígenos virais em espécimes clínicos segundo o método de IF apresenta níveis menores de sensibilidade para o vírus parainfluenza quando comparado ao isolamento em cultura e a técnica de biologia molecular (KUYPERS et al., 2006). A sensibilidade da IF para detecção do vírus parainfluenza humano comparado à cultura de células tem sido verificada entre uma faixa de 70 a 83% (TAKAHASHI et al., 2010). Fatores como tipo de amostra, coleta, processamento e reagentes ajuda a explicar a variabilidade relatada na sensibilidade dessa técnica em relação a esses vírus. Apesar de menos sensível que a cultura celular convencional, a IF tem sido uniformemente específica, com custo menor e mais rápida do que a cultura celular convencional, permitindo o diagnóstico viral em poucas horas (FÉ et al., 2008).

#### **1.7.4.5 Metapneumovírus humano**

O MPVh, provavelmente, teve sua identificação após muitos anos, devido à sintomatologia não ser distinta de outras doenças respiratórias e à dificuldade no

isolamento em cultura de célula, pois além de sua replicação ser muito lenta, não cresce eficientemente em linhagens de células tradicionalmente utilizadas para isolamento viral (VAN DEN HOOGEN et al., 2001).

Até pouco tempo atrás, os testes moleculares eram os únicos amplamente utilizados para a detecção do MPVh, tornando a rotina de diagnóstico limitada, porém recentemente novas metodologias surgiram a partir do desenvolvimento de anticorpos monoclonais específicos para esses vírus (BURIK, 2006). Alguns estudos têm demonstrado uma variação entre 73 a 96% na sensibilidade da imunofluorescência para o MPVh quando comparada à técnica de PCR-RT e especificidade entre 94 e 98% (GERNA et al., 2007; EBIHARA et al., 2005; PERCIVALLE et al., 2005).

Apesar da PCR-RT ser a técnica de diagnóstico mais sensível para detecção do MPVh, nem todos os laboratórios dispõem desses métodos moleculares para estabelecer de maneira urgente o diagnóstico de infecção por esses vírus. Por este motivo uma das possibilidades é utilizar técnicas simples, ao alcance de muitos laboratórios, como a imunofluorescência, que é uma ferramenta com sensibilidade e especificidade adequadas para fazer diagnóstico de MPVh diretamente de amostras clínicas, além de permitir resultados em poucas horas (CALICÓ et al., 2009; INGRAM et al., 2006).



## **2 PERGUNTA DE PARTIDA**

Quais são as características clínico-epidemiológicas das infecções respiratórias agudas causadas por vírus respiratórios em crianças atendidas em um setor de emergência do Hospital Infantil Albert Sabin no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008?

## **3 HIPÓTESES CIENTÍFICAS**

1. As manifestações clínicas observadas nas crianças acometidas por infecções respiratórias agudas virais no Hospital Infantil Albert Sabin durante o período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008 são semelhantes às observadas em outros estudos relatados na literatura.
2. Alguns vírus causadores de IRA apresentam um padrão de circulação bem definido, conforme já demonstrado em outros estudos realizados em regiões tropicais e regiões temperadas.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Geral**

Descrever aspectos clínicos e epidemiológicos de IRA de etiologia viral em crianças atendidas em um serviço de emergência de um hospital terciário de Fortaleza-CE, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008.

### **4.2 Específicos**

- Identificar o total de IRA virais na população de estudo;
- Identificar a frequência de infecções causadas pelo vírus sincicial respiratório, influenza A, influenza B, parainfluenza 1, parainfluenza 2, parainfluenza 3, adenovírus e metapneumovírus humano;
- Verificar o padrão de circulação dos vírus pesquisados;
- Descrever as características clínicas e epidemiológicas das IRA causadas pelos diferentes vírus pesquisados.

## **5 MATERIAL E MÉTODOS**

### **5.1 DESCRIÇÃO DO ESTUDO**

#### **5.1.1 Tipo de Estudo**

Este estudo caracterizou-se como sendo do tipo descritivo, transversal, observacional e retrospectivo, realizado no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008.

#### **5.1.2 Local de Estudo**

O estudo foi realizado no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), localizado na cidade de Fortaleza-CE, Brasil.

Esse hospital é um órgão da administração pública estadual, subordinado à Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, inaugurado em 26 de dezembro de 1952. A princípio foi denominado Hospital Infantil de Fortaleza (HIF), considerado nessa época pioneiro no atendimento às crianças e, em 17 de julho de 1977 foi feita uma alteração pelo governo que resultou na substituição de HIF para HIAS (SESA, 2010).

No ano de 2006, o HIAS foi certificado pelos Ministérios da Educação e da Saúde como Hospital de Ensino, de acordo com a Portaria Interministerial N° 337, de 14 de fevereiro e contratualizado em 12 de dezembro do mesmo ano pela portaria N° 3145. Hoje, com nível de atenção terciária, constitui-se um verdadeiro complexo hospitalar, composto por 287 leitos credenciados ao Sistema Único de Saúde (SUS), sendo reconhecido como Centro de Referência Nacional para a Promoção da Saúde da Criança e do Adolescente (SESA, 2010).

#### **5.1.3 Definição de Grupos**

Os critérios para definição de caso de IRA são os contemplados pelo “Programa de Assistência e Controle de IRA” (BRASIL, 1994), obedecendo ao padrão anatômico das vias aéreas, tendo como limite a epiglote. Logo, todas as síndromes clínicas com

localização acima da epiglote constituíram o grupo denominado de IVAS e aquelas localizadas abaixo da epiglote foram denominadas IVAI.

Vale salientar que foi definida como infecção respiratória a presença de um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas: coriza, tosse seca ou cheia, espirro, obstrução nasal, dor em região da orofaringe e dispnéia.

Os diagnósticos clínicos foram agrupados em IVAS (inclui: resfriado comum, gripe, faringite, faringoamigdalite, rinosinusite); bronquiolite viral aguda; pneumonia; bronquite; hiperreatividade brônquica (inclui: asma, crise asmática, broncoespasmo, bebê chiador, associadas ou não a IVAS) e laringotraqueobronquite.

A população geral foi definida como as 1318 amostras coletadas de crianças com IRA independente dos achados laboratoriais, ou seja, até então, não se conhecia o agente etiológico causador dessa infecção. Enquanto o outro grupo foi composto por 383 amostras coletadas de crianças com IRA cujo agente etiológico detectado através da técnica de imunofluorescência indireta foram os vírus pesquisados, a saber: VSR, MPVh, adenovírus, influenza A e B, parainfluenza 1, 2 e 3.

#### **5.1.4 Critérios de inclusão**

Foram incluídos neste estudo crianças de zero a 12 anos de idade, de ambos os sexos, diagnosticadas clinicamente com IRA e cujo início dos sintomas não tivesse ultrapassado sete dias, sendo atendidos no setor de emergência do HIAS em Fortaleza, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008.

#### **5.1.5 Critérios de exclusão**

Foram excluídos do estudo crianças de zero a 12 anos de idade atendidas na emergência do HIAS que não tiveram o consentimento dos pais ou responsáveis e amostras coletadas com dados incompletos na ficha epidemiológica.

#### **5.1.6 Aspectos éticos**

Este estudo foi previamente submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HIAS, tendo sido aprovado e, posteriormente, implementado. Os pais ou responsáveis

pelas crianças que participaram do estudo foram informados da realização do estudo e do motivo da coleta de espécime clínico da via aérea, sendo a colheita realizada com consentimento prévio dos mesmos.

### **5.1.7 Ficha epidemiológica**

Durante o período de estudo, os pais ou responsáveis pelas crianças foram informados sobre os objetivos do trabalho e os procedimentos necessários para a coleta. Ao concordarem, assinavam um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo I) e, em seguida, eram entrevistados para o preenchimento de uma ficha epidemiológica contendo informações sobre a criança, seus antecedentes clínicos e história da doença atual (Anexo II).

Desta forma, na ficha epidemiológica, os dados pessoais, tais como sexo, idade, endereço, histórico do paciente, histórico familiar, sinais e sintomas apresentados foram fornecidos pelos pais ou responsáveis das crianças incluídas no estudo, enquanto os dados referentes a exame físico, exames realizados, diagnóstico e tratamento instituído foram obtidos do médico que prestou atendimento à criança ou através das fichas de atendimento e revisão dos prontuários. Essas informações foram repassadas para um banco de dados e armazenadas no computador do Laboratório de Virologia (LV) do departamento de Patologia da Universidade Federal do Ceará (UFC).

### **5.1.8 Dados de pluviometria**

A média mensal do índice pluviométrico na cidade de Fortaleza foi obtida através da Fundação Cearense de Meteorologia (FUNCEME).

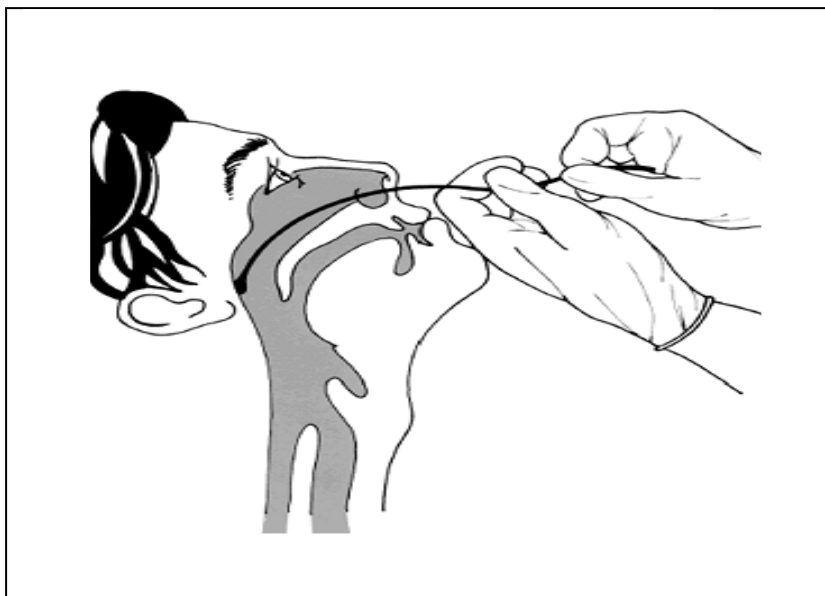
## **5.2 MÉTODO DE ESTUDO**

### **5.2.1 Coleta das amostras clínicas**

As amostras clínicas utilizadas para pesquisa de vírus foram o aspirado de nasofaringe, coletado imediatamente após a identificação da criança com IRA.

A coleta foi realizada de segunda a sexta-feira no HIAS por membros do LV, utilizando-se uma sonda de aspiração traqueal nº 6 acoplada a uma seringa de 20 mL, conforme a técnica de Gardner, McQuillin (1980).

A sonda era introduzida em uma das narinas até a altura da nasofaringe, aproximadamente metade da distância compreendida entre o nariz e o ouvido da criança (Figura 7), caso não fosse coletado material suficiente repetia-se o procedimento na outra narina.



Fonte: [smart-nurse.blogspot.com/2010-09-01-archive.html](http://smart-nurse.blogspot.com/2010-09-01-archive.html).

Figura 7. Modelo representativo da coleta de secreção de nasofaringe.

Após a coleta, a secreção de nasofaringe era mantida dentro da própria seringa devidamente acondicionada em gelo e identificada com o nome da criança. O material era transportado ao LV-UFC, permanecendo sob refrigeração (4°C) até seu processamento, que deveria ocorrer no máximo até três horas após a coleta.

### 5.2.2 Processamento das amostras

As amostras coletadas foram separadas em duas alíquotas: uma para detecção viral por imunofluorescência e outra foi estocada para estudos futuros. As amostras de secreção de nasofaringe foram diluídas em um tubo para centrifugação tipo falcon de poliestireno contendo 2 mL de Meio Essencial Mínimo com sais de Earle (MEM-E)

(Anexo III), adicionado de penicilina-estreptomicina, glutamina e bicarbonato de sódio, conforme descrito previamente (MOURA et al., 2003a). Para a quebra do muco e liberação das células presentes nessas secreções utilizou-se uma pipeta, conectada a uma pêra de aspiração através de movimentos de sucção e ejeção. Em seguida, colocou-se uma alíquota desse material diluído em um criotubo identificado com o número do paciente e armazenou-se em freezer a  $-70^{\circ}\text{C}$  para posterior análise. O restante da secreção diluída foi centrifugado a 1500 rpm por 10 minutos, sendo o sobrenadante transferido para outro criotubo e armazenado também a  $-70^{\circ}\text{C}$  para estudos posteriores.

O sedimento foi suspenso em tampão salina fosfato (PBS) em quantidade variável de acordo com o volume do sedimento disponível e essa suspensão celular homogeneizada foi então, transferida para lâminas de imunofluorescência, sendo três lâminas preparadas para cada amostra a ser analisada: uma utilizada para triagem de casos positivos e negativos, utilizando-se apenas os orifícios centrais, a outra lâmina foi utilizada para imunofluorescência específica em casos positivos na triagem, utilizando-se os orifícios laterais e, por fim, a última lâmina foi utilizada como reserva e estocada em freezer a  $-70^{\circ}\text{C}$  para casos onde a repetição da IFI se tornasse necessária.

### 5.2.3 Reação de Imunofluorescência Indireta

Logo após o processamento, as lâminas foram acondicionadas em estufa a  $37^{\circ}\text{C}$  para a secagem e depois fixadas em acetona a  $4^{\circ}\text{C}$  por 10 minutos. Após a evaporação da acetona, as lâminas foram submetidas à técnica de imunofluorescência indireta (Anexo IV), enquanto as lâminas reservas foram mantidas em freezer a  $-70^{\circ}\text{C}$  (QUEIRÓZ et al., 2002).

Após o processamento das amostras e posterior fixação das lâminas, era então, realizada a técnica IF para detecção de antígenos virais, utilizando-se, para tanto, anticorpos monoclonais (AcM) específicos para influenza A e B, parainfluenza 1, 2 e 3, VSR, adenovírus e MPVh, conforme as recomendações do fabricante. Para o diagnóstico de vírus por IF foi utilizado o kit comercial Respiratory Panel 1 Viral Screening & Identification, da Chemicon®, Temecula, CA, Estados Unidos.

Na lâmina de triagem, adicionou-se  $8\mu\text{L}$  de um *pool* AcM da classe IgG de camundongos contra os vírus identificados pelo kit, em um dos orifícios centrais e, no

outro orifício, 8 $\mu$ L do anticorpo obtido de camundongo não infectado, representando o controle negativo da reação. As lâminas foram incubadas em câmara úmida, a 37°C, por 30 minutos e, a seguir, lavadas primeiramente com PBS com Tween por dois minutos e logo após com PBS sem Tween por dois minutos e submetidas à secagem na estufa (37°C) por aproximadamente cinco a 10 minutos. Em seguida, foi acrescentado o mesmo volume do segundo anticorpo (anticorpo de cabra anti-IgG de camundongo conjugado ao isotiocianato de fluoresceína) nos mesmos orifícios. O tempo e as condições de incubação foram idênticos ao da etapa anterior. Após a secagem final das lâminas, essas foram montadas com lamínulas, utilizando-se o óleo de montagem do próprio kit. A leitura foi realizada em microscópio de fluorescência marca Olympus Modelo BX-40. Considerou-se como resultado positivo a presença de células epiteliais com fluorescência intracitoplasmática e ou nuclear no orifício onde foi adicionado o AcM (QUEIRÓZ et al., 2002).

As amostras positivas na etapa de triagem foram submetidas a uma nova IFI, para a identificação específica do vírus respiratório presente na amostra. Nessa etapa, utilizou-se uma lâmina específica, adicionando-se em cada orifício lateral 8 $\mu$ L de AcM específicos contra cada um dos vírus pesquisados, sendo que no último orifício foi realizado o controle negativo, utilizando-se anticorpo de camundongo normal. A metodologia empregada seguiu as mesmas fases descritas na etapa de triagem (QUEIRÓZ et al., 2002). As amostras foram consideradas positivas quando apresentaram células epiteliais com fluorescência intracitoplasmática e ou nuclear no orifício onde foram adicionados os AcM correspondentes.

#### **5.2.4 Análise Estatística**

A análise estatística dos dados obtidos foi realizada através do teste t-Student para comparação entre as idades das crianças com infecção respiratória aguda total e crianças com infecção respiratória aguda viral. O teste Exato de Fisher e o teste Qui-Quadrado foram utilizados para análise da associação entre as manifestações clínicas e os vírus detectados e, finalmente, para distribuição mensal dos vírus e distribuição dos gêneros das crianças de acordo com a detecção viral, foi utilizado o teste Exato de Fisher. O nível de significância adotado foi 5%.



## 6 RESULTADOS

### 6.1 Caracterização da população estudada

Durante o período de realização dessa pesquisa, compreendido entre janeiro de 2007 a dezembro de 2008, foram incluídas 1318 crianças diagnosticadas clinicamente com infecção respiratória aguda na população de estudo.

No ano de 2007 foram coletadas 618 amostras de secreção respiratória, correspondendo a 46,9% do total de amostras coletadas durante os dois anos de estudo, sendo o máximo de 95 e o mínimo de 19 amostras coletadas por mês, enquanto no ano de 2008 foram coletadas 700 (53,1%) amostras de aspirado de nasofaringe, com máximo de 92 e mínimo de 35 amostras coletadas por mês.

Em relação às características demográficas da população de estudo, houve predomínio do sexo masculino (57,8%) e, quanto à faixa etária, a idade das crianças variou de zero a 144 meses, sendo que a maior ocorrência de IRA foi observada em crianças entre sete a 12 meses de idade (29,7%). Referente ao tipo de IRA, um percentual de 50,2% das crianças apresentavam infecção da via aérea inferior (IVAI) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características da população estudada.

Características	Casos	
	N	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	762	57,8
Feminino	556	42,2
<b>Idade (meses)</b>		
0-6	242	18,4
7-12	392	29,7
13-24	357	27,1
25-36	155	11,8
37-48	62	4,7
49-60	31	2,3
≥ 61	79	6
<b>Tipo de IRA*</b>		
IVAS	655	49,7
IVAI	662	50,2

Legenda: \* Uma amostra não foi informada sobre o tipo de infecção respiratória aguda; IRA = Infecção Respiratória Aguda; IVAS = Infecção da Via Aérea Superior; IVAI = Infecção da Via Aérea Inferior.

Os sinais e sintomas mais frequentes encontrados nas crianças foram: tosse (94,8%), coriza (87,6%), febre (77,8%), dispnéia (76,5%) e obstrução nasal (75,5%), entretanto também foram observadas outras manifestações clínicas, como pode ser visualizado na figura 8.

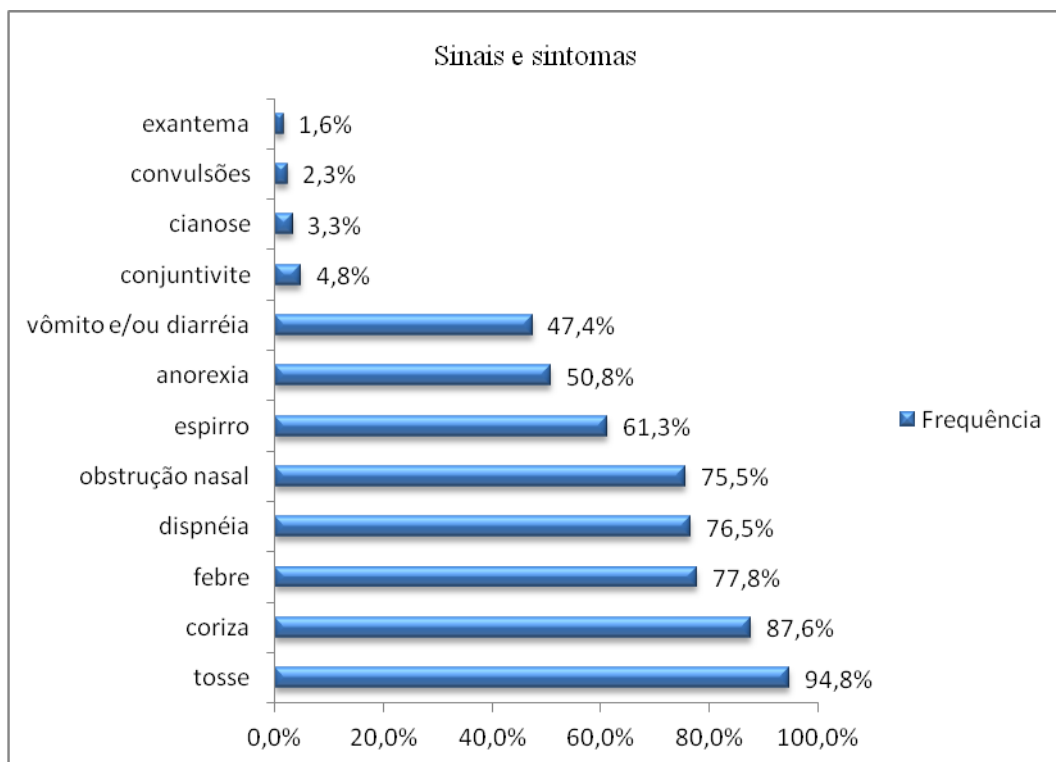


Figura 8. Frequência de sinais e sintomas associados a infecções respiratórias agudas na população de estudo.

### 6.1.1 População com infecção da via aérea superior (IVAS) e inferior (IVAI)

Do total de amostras coletadas durante o período de estudo, 655 (49,7%) foram diagnosticadas clinicamente com infecção da via aérea superior (IVAS) e 662 (50,2%) com infecção da via aérea inferior (IVAI). O sexo masculino foi o mais prevalente tanto nas IVAS (54%) como nas IVAI (61,6%), representando mais da metade da população acometida por estas infecções. Em relação à faixa etária das crianças, o grupo mais atingido foi de crianças entre sete e 12 meses de idade em ambas as infecções (Tabela 2).

Tabela 2. Características da população com infecção da via aérea superior e inferior.

Características	Tipo de IRA			
	IVAS	%	IVAI	%
<b>Sexo</b>				
Masculino	354	54	408	61,6
Feminino	301	46	254	38,4
<b>Idade (meses)</b>				
0-6	110	16,8	132	20
7-12	207	31,6	185	28
13-24	180	27,5	177	26,7
25-36	85	13	69	10,4
37-48	22	3,3	40	6
49-60	13	2	18	2,7
≥ 61	38	5,8	41	6,2

Legenda: IRA – infecção respiratória aguda; IVAS – infecção da via aérea superior; IVAI – infecção da via aérea inferior.

Não foi observada diferença entre as manifestações clínicas das IVAS e das IVAI (Figura 9). Pode ser verificado que tanto nas IVAS como nas IVAI, o sintoma tosse foi o mais frequente, sendo que o segundo e terceiro sintomas mais frequentes nas IVAS foram coriza (90,4%) e febre (80%) respectivamente, enquanto nas IVAI foram dispnéia (85,5%) e coriza (84,9%).

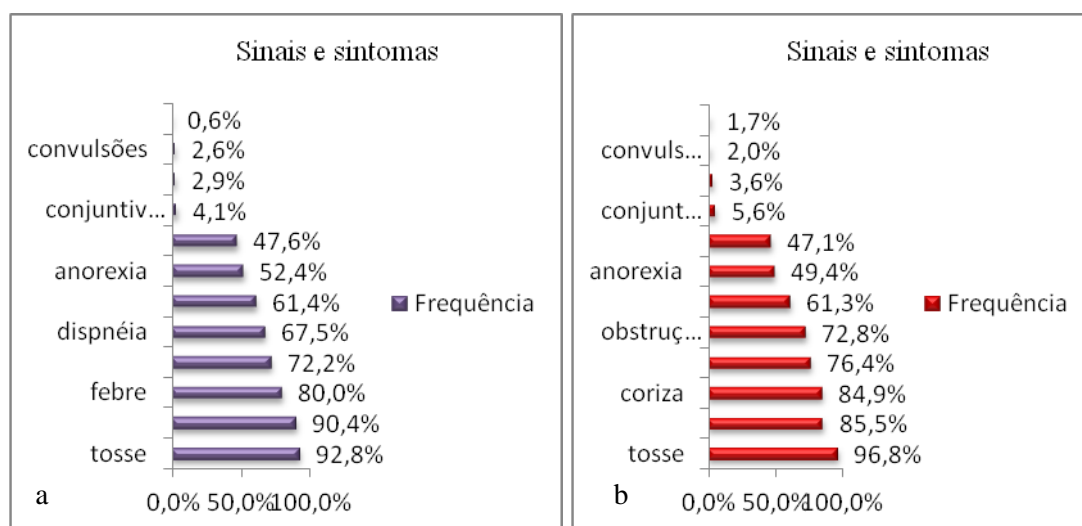


Figura 9 – Frequência de sinais e sintomas associados à infecção da via aérea superior (a) e inferior (b) na população total.

## 6.2 Frequência das IRA virais

Das 1318 amostras coletadas durante o período de estudo e submetidas à técnica de imunofluorescência, 383 (29,1%) foram positivas para pelo menos um dos vírus respiratórios pesquisados, representando menos da metade dos casos analisados. Apesar do maior número de coletas ter ocorrido no ano de 2008, a taxa de positividade para vírus respiratórios foi maior no ano de 2007, conforme mostra a figura 10.

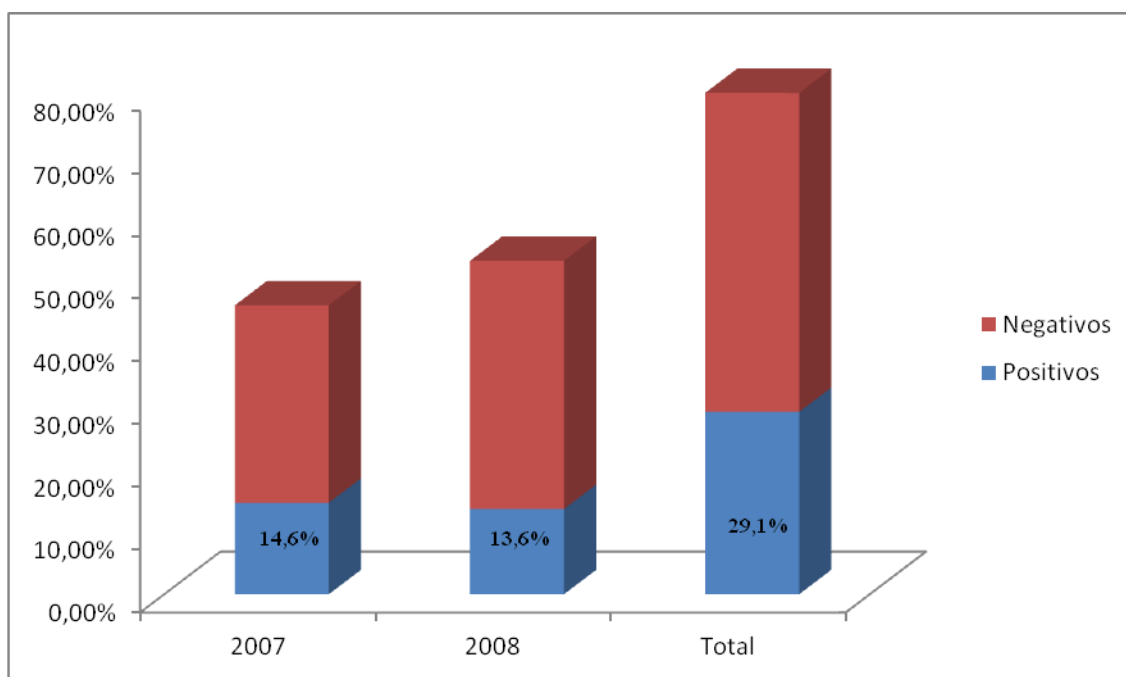
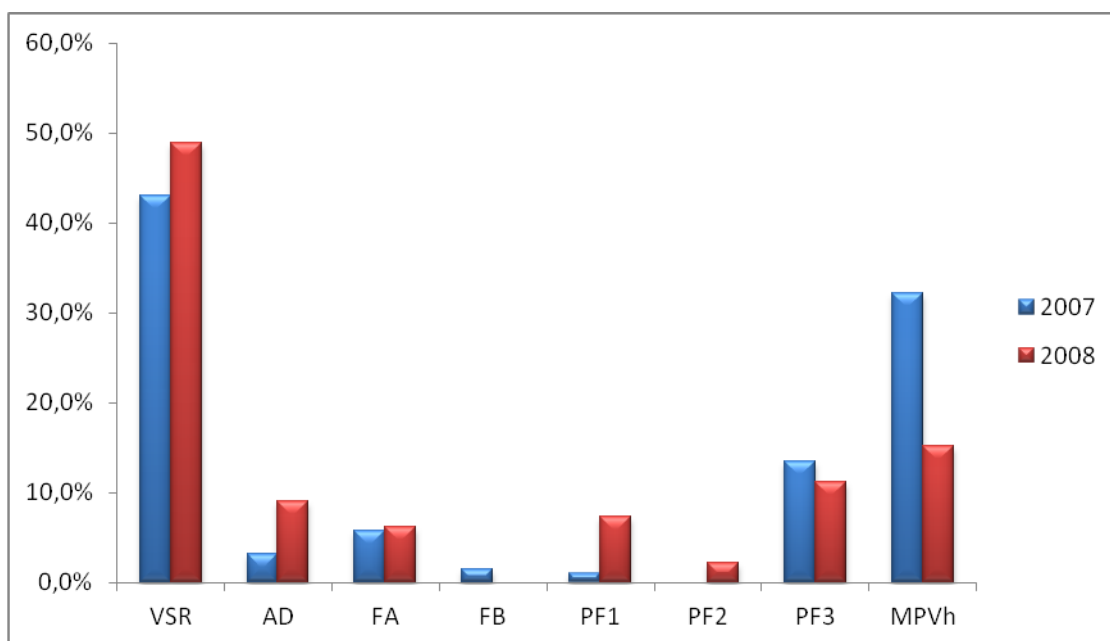


Figura 10. Frequência do número de casos positivos e negativos para vírus respiratórios durante os dois anos de estudo.

Do total de amostras positivas ( $n = 383$ ) para vírus respiratórios nos aspirados de nasofaringe, os mais frequentes foram o VSR com um total de 170 (44,4%) amostras positivas, seguido pelo MPVh com um total de 89 (23,2%) amostras positivas e parainfluenza 3 com 46 (12%) amostras positivas. Também foram detectadas 22 (5,7%) amostras positivas tanto para adenovírus como para influenza A, 15 (3,9%) para parainfluenza 1. Foram observados em uma frequência bem menor, parainfluenza 2 com um total de 4 amostras positivas (1%) e influenza B com um total de 3 (0,8%) amostras positivas.

Conforme citado, dos oito vírus respiratórios pesquisados por imunofluorescência, todos foram detectados na população de estudo, sendo o VSR o mais frequente tanto no ano de 2007 como no ano de 2008, seguido pelo MPVh, que também foi encontrado nos dois anos, porém com menor frequência no ano de 2008. Vale ressaltar que não foi detectado nenhuma amostra positiva para influenza B no ano de 2008, bem como, também não foi verificada positividade para parainfluenza 2 no ano de 2007 (Figura 11).



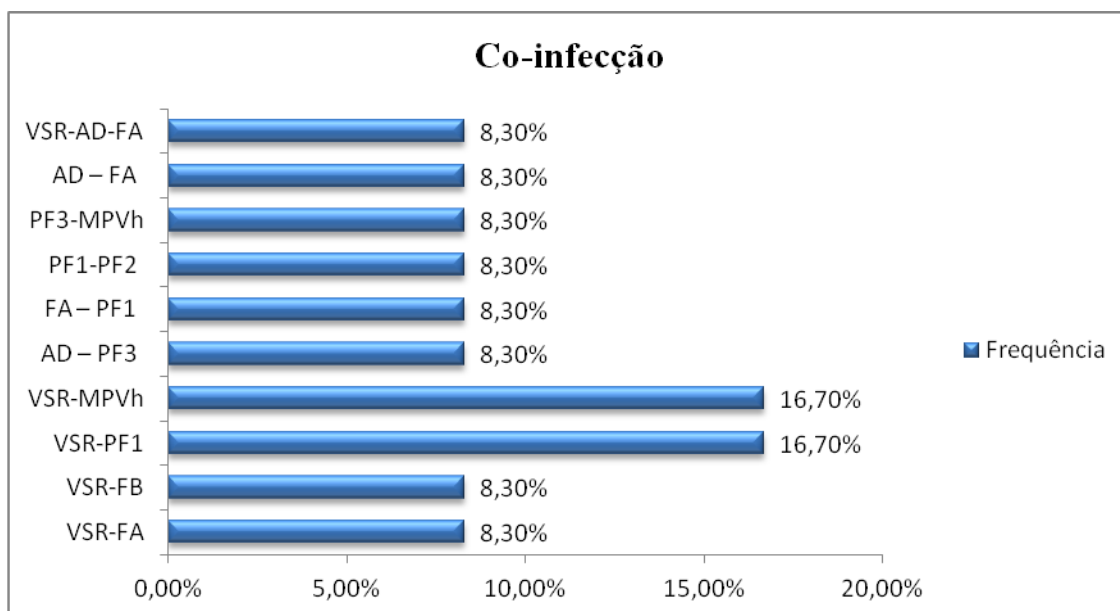
**Legenda:** VSR - vírus sincicial respiratório; AD - adenovírus; FA - influenza A; FB - influenza B; PF1 - parainfluenza 1; PF2 - parainfluenza 2; PF3 - parainfluenza 3; MPVh - metapneumovírus humano.

Figura 11. Frequência dos tipos de vírus respiratórios nos pacientes estudados durante os anos de 2007 e 2008.

### 6.2.1 Co-infecção entre os vírus respiratórios

Das 383 amostras positivas para vírus respiratórios por imunofluorescência, em 12 (3,1%) foram detectadas a presença simultânea de dois ou três vírus, sendo o VSR o mais frequentemente associado. As co-infecções mais observadas foram entre VSR-parainfluenza 1 (16,7%) e VSR-MPVh (16,7%). No que se refere à presença

simultânea de três vírus, em apenas uma amostra (8,3%) foi observada essa associação, sendo detectados VSR – adenovírus - influenza A (Figura 12).



**Legenda:** VSR – vírus sincicial respiratório; FA – influenza A; FB – influenza B; PF1 - parainfluenza 1; MPVh – metapneumovírus humano; AD – adenovírus; PF3 – parainfluenza 3; PF2 – parainfluenza 2.

Figura 12. Presença de co-infecção na população com infecção respiratória aguda viral.

### 6.3 Caracterização da população com IRA viral

Em relação às características das crianças com IRA de etiologia viral, o sexo masculino foi mais prevalente (58,5%), contudo, não houve diferença estatisticamente significativa nos percentuais de casos positivos ( $p = 0,7592$ ). No que se refere à faixa etária, não houve diferença significativa nas idades entre os casos positivos e negativos ( $p = 0,2947$ ), porém as crianças entre sete e 12 meses de idade (33,4%) foram as mais acometidas. Em termo de diagnóstico clínico, 51,2% das crianças apresentavam IVAS e 48,8% foram diagnosticadas com IVAI (Tabela 3).

Tabela 3. Característica da população com infecção respiratória aguda de etiologia viral durante os dois anos de estudo.

Características	Casos	
	N	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	224	58,5
Feminino	159	41,5
<b>Idade (meses)</b>		
0-6	80	21
7-12	128	33,4
13-24	89	23,2
25-36	40	10,4
37-48	16	4,2
49-60	9	2,3
≥ 61	21	5,5
<b>Diagnóstico clínico</b>		
IVAS	196	51,2
IVAI	187	48,8

Legenda: IVAS – infecção da via aérea superior; IVAI – infecção da via aérea inferior.

Os principais sinais e sintomas apresentados pelas crianças com infecção respiratória aguda de etiologia viral foram: tosse (96,9%), coriza (90,1%), febre (81,3%), dispnéia (78,2%) e obstrução nasal (76,2%) (Figura 13).

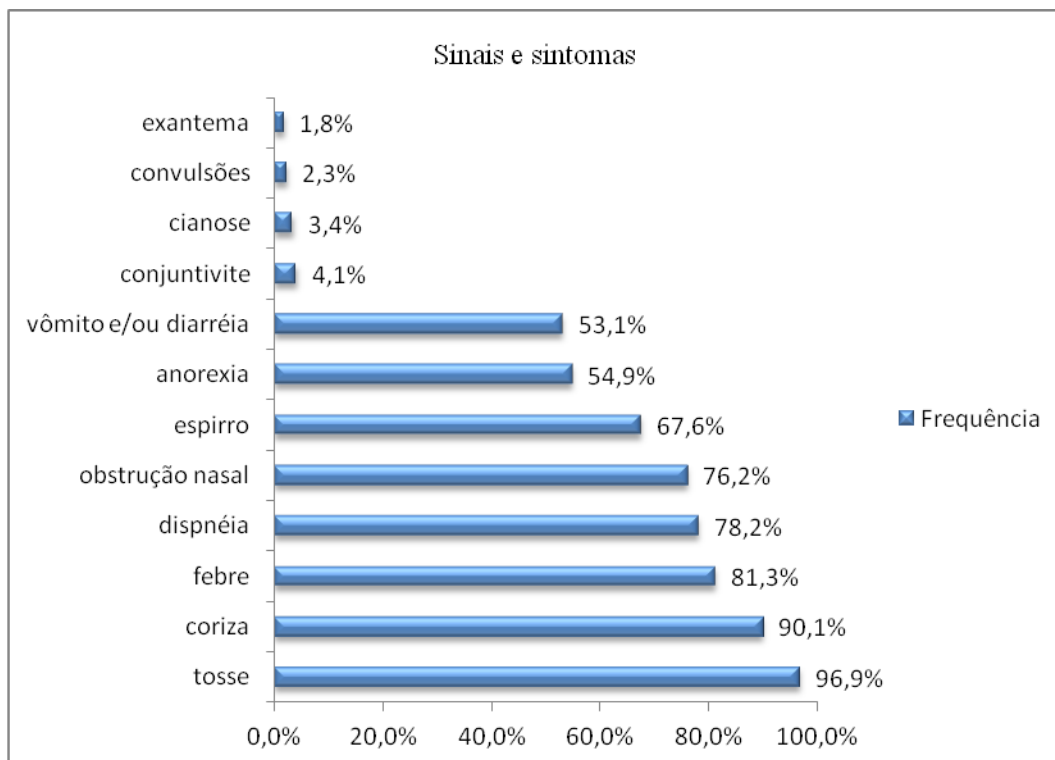


Figura 13. Sinais e sintomas associados à infecção respiratória aguda viral.

### 6.3.1 População com infecção da via aérea superior e inferior de etiologia viral

Do total de amostras positivas,  $n = 383$  (29,1%) para vírus respiratórios nos aspirados de nasofaringe, a infecção da via aérea superior foi diagnosticada em 196 (51,2%) crianças, enquanto que na população geral foi verificada em 49,7% das crianças. Dos pacientes com infecção da via aérea superior de etiologia viral, 55,1% eram do sexo masculino e a faixa etária mais acometida foi de crianças entre sete a 12 meses de idade (36,7%). Em relação à infecção da via aérea inferior de etiologia viral (48,8%), 62% eram do sexo masculino e 38% do sexo feminino. A faixa etária entre sete e 12 meses foi a mais acometida por essa infecção (30%) (Tabela 4).



Tabela 4 – Características da população com infecção da via aérea superior e inferior de etiologia viral.

Características	Tipo de IRA			
	IVAS	%	IVAI	%
<b>Sexo</b>				
Masculino	108	55,1	116	62
Feminino	88	44,9	71	38
<b>Idade (meses)</b>				
0-6	34	17,3	46	24,6
7-12	72	36,7	56	30
13-24	48	24,5	41	21,9
25-36	22	11,2	18	9,6
37-48	5	2,6	11	5,9
49-60	1	0,5	8	4,3
≥ 61	14	7,2	7	3,7

Legenda: IRA – infecção respiratória aguda; IVAS – infecção da via aérea superior; IVAI – infecção da via aérea inferior.

As principais manifestações clínicas observadas em crianças com IVAS de etiologia viral foram: tosse (96,4%), seguida por coriza (93,4%) e febre (81,7%) (Figura 14a), essa mesma sequência dos sintomas foi encontrada nas IVAS da população total. Enquanto que os principais sinais e sintomas observados nas IVAI de etiologia viral foram: tosse (98,4%), coriza (87,7%) e dispnéia (84,5%) (Figura 14b).

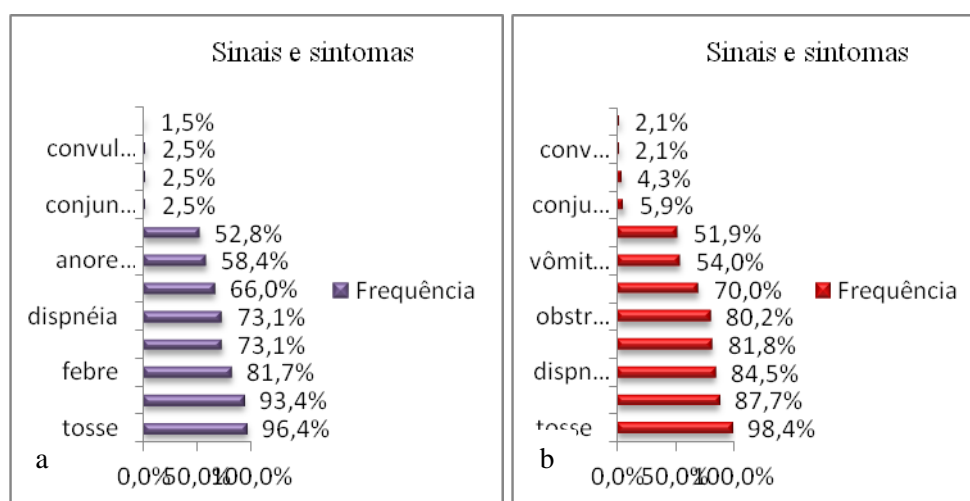


Figura 14 – Frequência de sinais e sintomas associados a infecção da via aérea superior (a) e inferior (b) de etiologia viral.

#### **6.4 Padrão de circulação dos vírus pesquisados**

Durante o período de estudo os primeiros casos de infecção respiratória viral foram detectados inicialmente no mês de janeiro de 2007, sendo notado um pico de positividade nos meses de abril e maio desse ano e um pico nos meses de maio e junho no ano de 2008.

Dentre os vírus pesquisados, o VSR foi o único que apresentou um padrão regular de ocorrência ao longo dos anos, sendo detectado inicialmente no mês de março do ano de 2007 e no mês de abril no ano de 2008, com pico no mês de maio nos dois anos e deixaram de ser detectados a partir do mês de agosto nos dois anos de estudo.

O segundo vírus mais prevalente nas IRA desse estudo foi o MPVh, sendo detectado durante todo o ano de 2007, com um pico em abril e outro em outubro. Entretanto, no ano de 2008 foi verificada uma frequência bem menor, com ocorrência do vírus apenas no primeiro semestre do ano, com um pico em janeiro e outro em março.

O terceiro vírus mais frequente foi o parainfluenza 3, detectado com pouca frequência no primeiro semestre do ano de 2007, ocorrendo nesse período apenas no mês de março e os demais casos foram observados a partir de julho, enquanto no ano de 2008 foi detectado com uma frequência maior ao longo dos meses, não sendo verificado a presença desse vírus nos meses de agosto, setembro e novembro.

O padrão de circulação dos vírus respiratórios pesquisados está ilustrado logo abaixo na figura 15. Os demais vírus analisados, devido ao reduzido número de casos positivos verificado, não houve evidências de um padrão de circulação durante o período estudado.

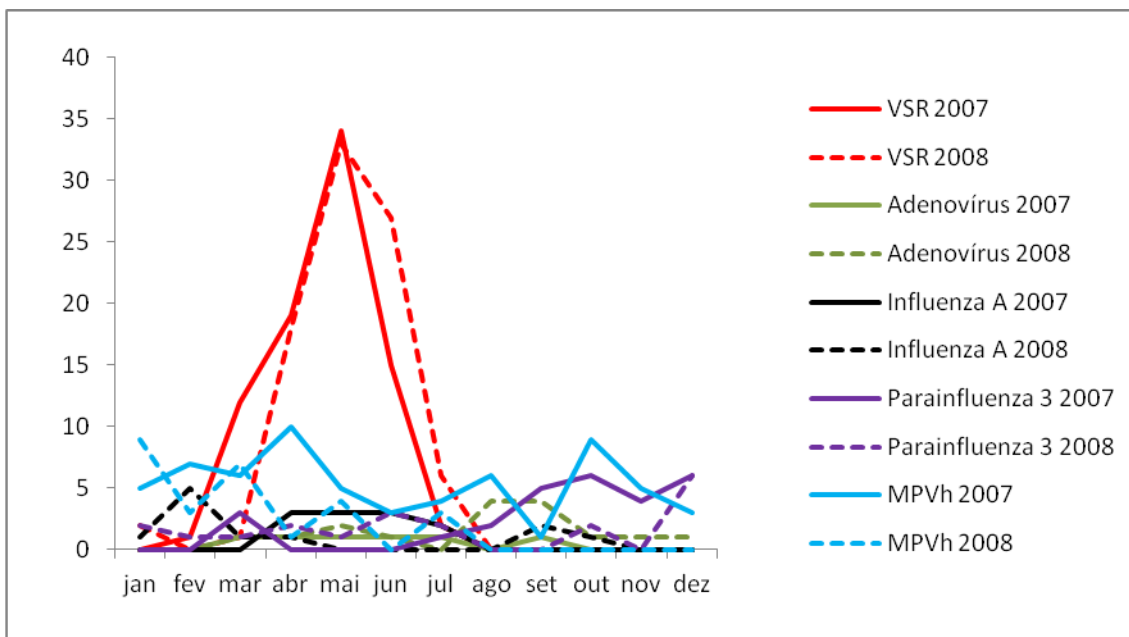


Figura 15. Distribuição mensal dos casos de infecção respiratória aguda viral em crianças atendidas no Hospital Infantil Albert Sabin durante o período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008.

#### 6.4.1 Relação entre as IRA e os índices pluviométricos

Referente à sazonalidade dos vírus pesquisados, foi observado que tanto no ano de 2007 como no ano de 2008 houve uma associação entre o período chuvoso e o aumento de casos de infecção respiratória aguda viral, o mesmo não foi verificado em relação à infecção respiratória aguda não viral. A figura 16 mostra a distribuição do total de casos de IRA viral e não viral e os índices pluviométricos da cidade de Fortaleza.

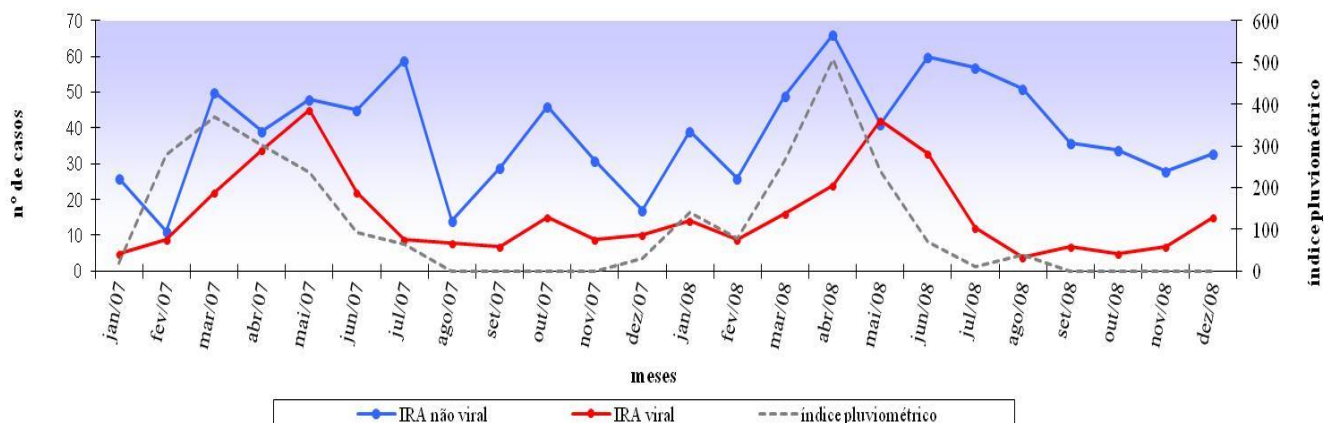


Figura 16. Distribuição mensal dos casos de infecção respiratória aguda viral, não viral e os índices pluviométricos em Fortaleza durante os anos de 2007 e 2008.

## 6.5 Vírus mais frequentemente detectados

### 6.5.1 Vírus Sincicial Respiratório (VSR)

Dos oito vírus analisados, o VSR foi detectado em maior frequência, estando associado com 44,4% dos casos de infecção respiratória aguda nas crianças deste estudo.

Quanto às características da população com IRA viral causada pelo VSR, pode ser verificado na tabela 5, que tanto as crianças do sexo feminino como as do sexo masculino foram acometidas por este vírus, tendo uma leve predominância do sexo masculino (57,1%). Referente ao diagnóstico clínico, esses vírus foram mais associados à IVAI (57,1%) e entre o diagnóstico específico das IVAI, esse vírus foi o principal responsável pela bronquiolite (20,7%).

Os seguintes sintomas: obstrução nasal ( $p = 0,0024$ ), espirro ( $p = 0,0003$ ) e dispnéia ( $p = 0,0138$ ) foram mais observados em casos positivos de VSR do que entre os casos negativos ou nos demais vírus analisados. O sintoma vômito e/ou diarreia foi observado mais em casos positivos do que em casos negativos ( $p = 0,0344$ ), não havendo diferença significativa na presença do sintoma entre os casos positivos de VSR e os demais casos positivos ( $p = 0,8819$ ) (Figura 17a).

### 6.5.2 Metapneumovírus humano (MPVh)

Referente às características da população com IRA associada ao MPVh, o sexo masculino (65,2%) foi o mais acometido e quanto a faixa etária, as crianças entre sete a 12 meses de idade (36%) continuaram sendo o grupo mais atingido. Em relação ao diagnóstico clínico, 57,3% das crianças foram diagnosticadas com IVAS (Tabela 5).

Com relação às manifestações clínicas observadas nas crianças com infecção respiratória aguda causada pelo MPVh, não foi observada diferença quando comparado aos sintomas encontrados nos outros vírus pesquisados (Figura 17b).

### 6.5.3 Parainfluenza 3

O terceiro vírus mais frequente nas crianças foi o parainfluenza 3 (12%). Na análise das 46 crianças com diagnóstico de infecção respiratória aguda causada pelo parainfluenza 3 foi observado uma predominância do sexo masculino (58,7%) e, de acordo com a região anatômica, verificou-se que 52,2% apresentavam IVAS e 47,8% IVAI. Entre o diagnóstico clínico específico para IVAI, foi observado que este vírus não foi encontrado causando bronquiolite, enquanto a pneumonia foi verificada em maior percentual (50%) (Tabela 5).

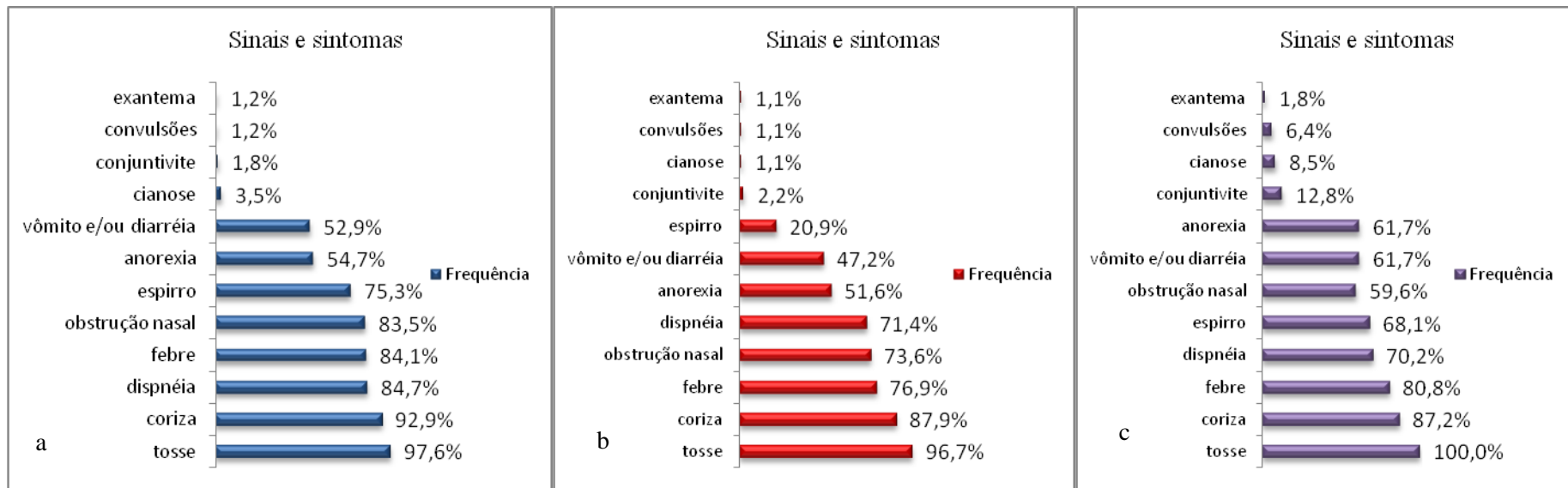
Os sinais e sintomas espirro ( $p = 0,0545$ ), conjuntivite ( $p = 0,0125$ ), anorexia ( $p = 0,0525$ ) e vômito e/ou diarreia ( $p = 0,0061$ ) foram mais observados em casos positivos para parainfluenza 3 do que entre os casos negativos ou nos demais vírus pesquisados (Figura 17c), sendo o sintoma obstrução nasal mais observado nos demais casos positivos, assim como nos casos negativos do que entre os casos positivos para esse vírus ( $p = 0,0054$ ).

Tabela 5 – Características da população com infecção respiratória aguda causada pelos vírus sincicial respiratório, metapneumovírus humano e parainfluenza 3.

Características	Vírus						
	VSR	%	MPVh	%	PF3	%	
<b>Sexo</b>							
Masculino	97	57,1	58	65,2	27	58,7	
Feminino	73	42,9	31	34,8	19	41,3	
<b>Idade (meses)</b>							
0 -6	37	21,8	20	22,5	8	17,4	
7- 12	62	36,5	32	36	12	26,1	
13- 24	41	24,1	13	14,6	15	32,6	
25- 36	15	8,9	9	10,1	5	10,9	
37- 48	5	2,9	5	5,6	2	4,3	
49- 60	5	2,9	1	1,1	-	-	
≥ 61	5	2,9	9	10,1	4	8,7	
<b>Diagnóstico clínico</b>							
IVAS	73	42,9	51	57,3	24	52,2	
IVAI	97	57,1	38	42,7	22	47,8	
Bronquiolite	20	20,7	5	13,2	-	-	
Pneumonia	32	32,9	14	36,8	11	50	
H.B	40	41,2	12	31,6	8	36,4	
Outros*	5	5,2	7	18,4	3	13,6	

Legenda: IVAS – infecção da via aérea superior; IVAI – infecção da via aérea inferior; H.B – hiperreatividade brônquica; \*Bronquite e Laringotraqueobronquite.

Figura 17 - Frequência de sinais e sintomas associados às infecções respiratórias agudas causadas pelos vírus sincicial respiratório (a), metapneumovírus humano (b) e parainfluenza 3 (c).



## 7 DISCUSSÃO

As IRA são consideradas uma das principais causas de morbimortalidade em crianças com idade inferior a cinco anos, sendo responsáveis por quatro milhões de óbitos a cada ano, a maioria destes ocorrendo em países em desenvolvimento. Nesses países, as IRA representam um problema de saúde pública contemporâneo, suscitando priorização dos serviços de saúde, formuladores de políticas e pesquisadores das áreas de doenças transmissíveis e de inovações tecnológicas em saúde (ALBERNAZ et al., 2003; CARDOSO, 2010).

No Brasil, a partir da década de 90, observa-se, de um modo geral, um declínio da mortalidade por IRA em todas as regiões do país, praticamente com estabilização a partir de então. Esse declínio observado deve-se a existência de diversas estratégias utilizadas pelo governo, como o Programa de Saúde da Família, o Programa de Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na Infância (AIDPI), que contribuem para a diminuição das taxas de mortalidade em menores de cinco anos. Apesar disso, o índice de óbitos em crianças por IRA no país ainda continua elevado. Segundo dados fornecidos pelo Ministério da Saúde, através do Sistema de Informação de Atenção Básica (DATASUS), foram registrados 2.289 óbitos por IRA em crianças menores de cinco anos de idade no ano de 2007, estando à região Nordeste em primeiro lugar dentre as regiões brasileiras, em relação ao número de óbitos por IRA (DATASUS, 2009).

As IRA, seja de vias aéreas superiores ou inferiores, podem ser causadas por vírus ou bactérias. Aproximadamente 80% das IRA são de etiologia viral e apenas 20% são de etiologia bacteriana. Nos países desenvolvidos, estas infecções são responsáveis por 75% do total de doença aguda, sendo 80% associados somente a agentes virais (MAHONY, 2008). Devido à importância dos vírus como agentes mais frequentes de IRA na infância, torna-se importante a realização de estudos sobre a etiologia viral nessas infecções, permitindo uma contribuição para um maior conhecimento regional das IRA virais, em especial aquelas que ocorrem em crianças da cidade de Fortaleza.

No presente estudo, a taxa de positividade de IRA viral correspondeu a aproximadamente 30% dos espécimes clínicos analisados por IFI, sendo o VSR o mais frequentemente detectado (44,4%). Essa taxa, no entanto, foi inferior ao de D'Elia et al. (2005), que também utilizaram a técnica de IFI para detecção de vírus respiratórios em crianças menores de um ano de idade. Nesse estudo, realizado em um hospital do Rio de



Janeiro, os pesquisadores obtiveram 57,3% de positividade viral. Já estudos que empregaram tanto a cultura viral quanto a técnica de imunofluorescência como método de diagnóstico, a positividade viral variou entre 50 e 70% dos espécimes analisados (FREYMUTH et al., 2006). Ao analisarmos trabalhos que utilizam a PCR como método de identificação viral, as taxas de positividade também são elevadas. Pilger et al. (2011) estudando infecções respiratórias em crianças com até 24 meses de idade, detectaram por meio da técnica de PCR em tempo real a presença de pelo menos um vírus respiratório em 90% das amostras coletadas de ANF.

De um modo geral, as porcentagens de detecção viral diferem entre os estudos devido a alguns fatores, como: métodos empregados para a identificação do vírus, número de vírus pesquisados, período da coleta e faixa etária do grupo escolhido. Além disso, a realização da coleta de forma adequada, bem como o transporte adequado das mesmas é de fundamental importância para obtenção de altas porcentagens de identificação viral.

Entre os vírus pesquisados nesse estudo, o VSR (44,4%) e o MPVh (23,2%) foram encontrados em maior frequência como causadores de IRA em crianças, seguido pelo parainfluenza 3 (12%), adenovírus e influenza A. Esses resultados assemelham-se aos dados existentes na literatura, que apontam o VSR e o MPVh como os principais agentes etiológicos de IRA na infância (THOMAZELLI et al., 2007; ORDÁS et al., 2006). É interessante ressaltar a baixa taxa de detecção encontrada do vírus influenza durante esse período de estudo, pois nos anos anteriores (2001 a 2005) os dois vírus mais prevalentes nessas infecções eram sempre o VSR e o vírus influenza A. Em 2006 e 2007, a segunda posição passou a ser assumida pelo MPVh, deixando o influenza A na terceira posição dentre os vírus mais detectados. Já no período desse estudo (2007-2008), o vírus influenza A apresentou taxa de detecção de apenas 6,4% ocupando a quarta posição juntamente com o adenovírus. Em Madagascar, um estudo realizado durante os anos de 2008 e 2009 detectou o vírus influenza A (27,3%) como principal causador de IRA (RAZANAJATOVO et al., 2011), o mesmo sendo verificado em outros estudos (NIANG et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2004). O vírus detectado em menor frequência nesse estudo foi o influenza B (0,8%), estando de acordo com um estudo realizado na cidade de Maceió em que esse vírus foi encontrado em apenas três amostras do total de 207 amostras positivas para vírus (OLIVEIRA et al., 2004).

Casos de co-infecção foram observados em 3,1% das amostras analisadas, sendo inferior aos resultados obtido por Razanajatovo et al. (2011), que detectaram associação entre vírus em 29,4% dos pacientes infectados e superior aos resultados obtido por Rodrigues et al. (2004), que detectaram 2% de co-infecção nos pacientes estudados. As associações mais frequentemente observadas foram entre o VSR e o MPVh, bem como entre o VSR e o vírus parainfluenza 1. Esta primeira associação já é relatada com frequência na literatura e está relacionada ao padrão de circulação semelhante entre esses dois vírus (THOMAZELLI et al., 2007; SEMPLÉ et al., 2005; CUEVAS et al., 2003). De modo análogo ao que ocorre com a positividade geral das amostras, o número de pacientes com co-infecção viral é também influenciado pelos métodos empregados e o número de agentes pesquisados, de tal modo que observamos taxas variando de 2 a 17% (RODRIGUES et al., 2004; CALVO et al., 2008).

A faixa etária mais acometida por IRA viral foram crianças menores de dois anos de idade, com as maiores taxas de incidência em crianças entre sete e 12 meses de idade. Esses dados corroboram com um estudo realizado por Pecchini et al. (2008), em que 67,2% da população incluída no estudo eram menores de um ano de idade. Estudos têm mostrado que a imaturidade imunológica é considerada um dos fatores primordiais para o favorecimento da gravidade e elevada incidência dessas infecções nessa faixa etária (ALBERNAZ et al., 2003).

Quanto ao gênero dos pacientes com IRA viral, houve predomínio do sexo masculino (58,5%), estando de acordo com vários estudos relatados na literatura, como o de Thomazelli et al. (2007), em que 56,5% das crianças pertenciam ao sexo masculino e o de Nascimento et al. (2010) em que 65% dos pacientes com infecção respiratória viral eram do sexo masculino. Fatores relacionados ao menor calibre da via aérea entre os meninos e a maior exposição ao meio ambiente são os prováveis responsáveis pela maior ocorrência dessas infecções neste gênero (IWANE et al., 2004). Resultados diferentes foram obtidos em um estudo realizado por Oliveira et al. (2004), em que houve predomínio do sexo feminino (58,4%) em relação ao sexo masculino (41,6%).

Do total de crianças com IRA viral nesse estudo, a maioria foi diagnosticada com IVAS. Os sintomas de IVAS são caracterizados por um início repentino, com secreções nasais que podem tornar-se purulenta, obstrução nasal, tosse, cansaço, febre e espirros, o que diminui após 72h. Todos os sinais e sintomas são geralmente

autolimitados, com duração de sete a 10 dias (CARRANZA-MARTINEZ et al., 2010). A porcentagem de IVAS encontrada nesse estudo (51,2%) assemelha-se a um estudo realizado no México durante os anos de 2006 e 2007, no qual foram analisadas 880 crianças diagnosticadas clinicamente com IRA com faixa etária entre seis meses e cinco anos de idade e cuja prevalência de IVAS foi de 49% (CARRANZA-MARTINEZ et al., 2010). Países em desenvolvimento, como o Brasil, por exemplo, apresentam escasso conhecimento sobre a etiologia, epidemiologia e consequências clínicas das IVAS. As dificuldades observadas na prática clínica em relação ao diagnóstico diferencial e etiológico de determinadas IVAS ocorre devido a dois fatos: o mesmo agente etiológico pode ser responsável pela ocorrência de diversos quadros clínicos, e um mesmo conjunto de sintomas inespecíficos pode estar presente no início de muitas doenças (MIRANDA, 2005).

Diferentemente das IVAS, o diagnóstico de IVAI costumam ser específicos e geralmente estão associados a quadros clínicos de pneumonia, bronquiolite e asma. Em crianças, as IVAI representam uma preocupação para os profissionais de saúde em todo o mundo, principalmente devido à alta morbidade, bem como a elevada mortalidade, especialmente nos países em desenvolvimento, onde as taxas de incidência são consideravelmente mais significativas (SCAUCHAT; DOWELL, 2004). No presente estudo, 48,8% das crianças apresentaram IVAI, sendo o VSR o principal agente causal, estando de acordo com alguns estudos relatados na literatura (YOSHIDA et al., 2010; VAN DER ZALM et al., 2009; CHUNG et al., 2007; D'ELIA et al., 2005; MACEDO et al., 2003). O Parainfluenza 3 foi o segundo agente causal de IVAI, seguido pelo MPVh, que foi detectado em 42,7% dos casos. Essa prevalência do MPVh foi superior as obtidas por Pilger et al. (2011), da Silva et al. (2008), do Carmo Debur et al. (2007), Kuypers et al. (2005). O MPVh tem sido relatado como importante causador dessas infecções, principalmente nos primeiros 36 meses de vida (PRINCIPI et al., 2006).

Dentre os diagnósticos específicos de IVAI, deve ser destacado a pneumonia e a bronquiolite, por representarem um grave problema de saúde pública mundial (MARGUET et al., 2009; RUDAN et al., 2008). Uma estimativa global da incidência de pneumonia em crianças menores de cinco anos equivale a cerca de 150,7 milhões de novos casos a cada ano (HART; CUEVAS, 2007), sendo que destes, dois milhões evoluem para óbito (MULHOLLAND, 2007). No Brasil, as internações hospitalares de

crianças por pneumonia correspondem a mais de 960 mil casos por ano (ALMEIDA; FERREIRA FILHO, 2004). Deve ser ressaltado que ainda existe uma escassez de dados referentes a pneumonia em países em desenvolvimento, especialmente em áreas tropicais e subtropicais, e é provável que os agentes causadores, a distribuição sazonal e outros aspectos da epidemiologia desta doença diferem nas várias áreas geográficas desses países, sendo relevante estudos sobre esta enfermidade nas diferentes áreas para definição de estratégias de controle e prevenção (OLSEN et al., 2010). Dentre os agentes virais causadores de pneumonia, estudos demonstram que o VSR é o principal responsável por estas infecções, seguido do parainfluenza e MPVh (MARGUET et al., 2009; NOLTE, 2008), estando de acordo com os resultados deste estudo. Os principais fatores de risco que contribuem para a incidência de pneumonia em crianças são a falta de aleitamento materno, desnutrição, poluição do ar, baixo peso ao nascer, aglomeração e a falta de imunização (RUDAN et al., 2008). Também podem ser citados a pobreza e fatores ambientais, como amplitude térmica e umidade (NASCIMENTO et al., 2004). Em relação à bronquiolite aguda viral, esta é a IVAI mais frequente nos dois primeiros anos de vida, sendo uma das principais causas de hospitalização de lactentes em todo o mundo (CALEGARI et al., 2005; STRALIOTTO et al., 2004). No Brasil, o VSR é identificado em cerca de 60% das crianças com diagnóstico de bronquiolite, sendo que 70-90% dessas crianças têm menos de um ano de idade, no entanto, outros vírus como influenza, parainfluenza e MPVh também podem ser encontrados causando essas infecções (MANOHA et al., 2007; COSTA et al., 2006 CALEGARI et al., 2005; KING et al., 2004), estando de acordo com este estudo, onde o principal responsável por estas infecções foi o VSR (20,7%), seguido do MPVh (13,2%), porém nenhum caso de bronquiolite foi detectado pelo parainfluenza 3.

Ao analisar os sintomas clínicos presentes nas crianças com IRA deste estudo, os mais frequentes foram tosse (94,8%), seguido por coriza (87,6%), febre (77,8%) e dispnéia (76,5%), sendo estes os mais comuns em infecções respiratórias, independente do agente etiológico. Em um estudo semelhante, sobre vigilância epidemiológica de oito vírus respiratórios realizado na região Sudeste do Brasil, porém utilizando como técnica de detecção viral a reação em cadeia da polimerase ao invés da imunofluorescência, os sintomas respiratórios prevalentes nas crianças foram similares ao presente estudo: tosse (86%), febre (69%) e rinite (42,1%) (THOMAZELLI et al., 2007).

Em relação à circulação dos diversos vírus nesse período de estudo, foi verificado um aumento crescente dos casos de IRA nos meses de março a maio, com pico no mês de maio, ocorrendo um decréscimo destes casos a partir do mês de junho. Esses resultados corroboram com um estudo também realizado na cidade de Fortaleza, durante os anos de 1996 a 2001, onde foram analisados 2.050.845 casos de IRA, com o maior número de notificações nos meses de maio e junho. A partir de março, os casos apresentaram tendência crescente até junho e, a partir daí, decresceram (FAÇANHA; PINHEIRO, 2004). Na região Norte do Brasil, estudos têm mostrado picos de detecção viral em diferentes meses do ano. No trabalho de Oliveira e Carvalho (2009) foi evidenciado, nos anos de 2007 e 2008, taxas de positividade maiores nos meses de julho, agosto, outubro e novembro. Já no estudo de Rodrigues et al. (2004), realizado na cidade de Belém, os meses de dezembro, março, abril, maio e junho foram os meses de maior número de inclusão dos casos, sendo que o mês de maio evidenciou o maior número de resultados positivos. Ao compararmos o presente estudo com estudos realizados na região Sul do Brasil, pode-se verificar que, as internações por IRA nesta região ocorrem entre os meses de julho e outubro, com as maiores taxas no mês de setembro (17%), sendo esse período relacionado aos meses mais frios desta região (MACEDO et al., 2003). Esse resultado difere do presente estudo em que os meses de janeiro e setembro apresentaram os menores números de casos detectados. Portanto, a constatação de que o número de casos de IRA, em média, começa a crescer no mês de março e a diminuir a partir de junho sugere que o comportamento destas no município de Fortaleza é diferente do observado na região Sul do país.

Quanto à circulação de cada vírus específico, detectado nos diferentes meses do ano, o VSR foi o único vírus que apresentou sazonalidade característica durante o período de estudo. Alguns vírus respiratórios, como influenza e VSR, apresentam um padrão de sazonalidade bem característico, com ocorrência regular geralmente restrita a alguns períodos do ano. No hemisfério norte, os picos das epidemias de influenza, geralmente ocorrem entre os meses de janeiro e abril, mas podem começar no início de dezembro e perdurar até o final de maio (CDC, 2010), enquanto no hemisfério sul, os surtos ocorrem entre maio e setembro. Nos países de clima tropical, a epidemiologia deste vírus é diferente, podendo ocorrer em qualquer época do ano, porém as epidemias tendem acontecer após mudanças nos padrões climáticos, como por exemplo, durante a

estação de chuvas (KAMPS et al., 2006). No Brasil, o vírus influenza apresenta sazonalidade bem definida nas regiões Sul e Sudeste, onde as epidemias anuais ocorrem de maio a setembro (DE MELLO et al., 2009). Na região Nordeste, o vírus influenza também ocorre em períodos epidêmicos regulares, geralmente observados entre os meses de março a maio, conforme demonstrado em um estudo realizado na cidade de Fortaleza que analisou a atividade deste vírus durante os anos de 2001 a 2007 (MOURA et al., 2009). No entanto, nesse estudo, devido ao reduzido número de detecção deste vírus, não foi possível determinar um padrão de sazonalidade, diferentemente do VSR, que apresentou sazonalidade bem definida ao longo dos dois anos, onde os períodos epidêmicos ocorreram durante o primeiro semestre, com pico nos meses de abril, maio e junho. Esses resultados corroboram com um estudo realizado também na cidade de Fortaleza, que analisou a atividade do VSR durante quatro anos consecutivos (MOURA et al., 2006) e um estudo realizada na cidade de Campinas, que avaliou os riscos associados e a incidência deste vírus em crianças hospitalizadas (RICCETTO et al., 2006). Vários estudos têm demonstrado uma associação entre a ocorrência anual dos períodos epidêmicos do VSR e as estações chuvosas (OMER et al., 2008; CABELLO et al., 2006; RICCETTO et al., 2006; BOSSO et al., 2004; ROBERTSON et al., 2004; CUEVAS et al., 2003; MOURA et al., 2003), estando de acordo com o presente estudo, uma vez que a estação chuvosa em Fortaleza ocorre durante o primeiro semestre do ano. O MPVh foi o segundo vírus mais frequente nesse estudo e não apresentou um padrão de sazonalidade definido, sendo que no ano de 2007 ocorreu durante todos os meses, enquanto no ano de 2008 foi restrito apenas no primeiro semestre. Alguns estudos têm descrito que a circulação do MPVh ocorre durante todo o ano, com picos de atividade que coincidem ou ocorrem logo após o período epidêmico do VSR e influenza (WILLIAMS et al., 2006; MAHALINGAM et al., 2006; CUEVAS et al., 2003). Essa similaridade de padrões sazonais entre MPVh e VSR pode explicar os casos frequentes de co-infecção entre esses dois vírus (MANOHA et al., 2007; WOLF et al., 2006; GERNA et al., 2005). O terceiro vírus mais frequente foi o parainfluenza 3, sendo esse o tipo de maior incidência no Brasil e seu modelo de sazonalidade ainda não é bem definido. Algumas regiões mostram picos bem definidos no final do inverno, justamente quando diminui a incidência do VSR, enquanto outras detectam o parainfluenza 3 durante todo ano (THOMAZELLI et al., 2007; COSTA et al., 2006). Surtos de infecção

por este vírus ocorrem anualmente, especialmente na primavera e no verão. No Brasil, em um estudo realizado em Salvador, este vírus circulou o ano todo sem uma sazonalidade marcante (MOURA et al., 2003). A distribuição sazonal das infecções causadas pelos vírus parainfluenza nos países em desenvolvimento ainda não está bem esclarecida (WHO, 2009). Alguns estudos têm demonstrado que o parainfluenza 2 ocorre em menor frequência quando comparado ao parainfluenza 1 e parainfluenza 3, sendo geralmente detectados nos anos pares (FRY et al., 20; MONTANO, 2004), o que também foi verificado nesse estudo, uma vez que não foi detectado durante o ano de 2007. Algumas infecções causadas por esse vírus têm ocorrido bianualmente com o parainfluenza 1 ou em anos alternados (HENRICKSON, 2003).

A quantidade de informações disponíveis na cidade de Fortaleza sobre os vírus respiratórios, suas características clínico-epidemiológicas e medidas de prevenção e controle ainda é pequena. Acreditamos que a divulgação e o avanço de pesquisas sobre esses vírus contribuirão para um melhor entendimento da importância dos agentes virais como causadores de IRA infantis em nossa região, principalmente para a comunidade científica e para os profissionais de saúde. Além disso, o trabalho fornece dados sobre a epidemiologia e aspectos clínicos dessas infecções na cidade de Fortaleza.

## 8 CONCLUSÕES

- Os vírus respiratórios foram detectados em aproximadamente 30% do total de amostras de pacientes com infecções respiratórias agudas analisadas;
- O VSR foi responsável pelo maior número de casos de IRA viral na população de estudo, sendo o vírus mais frequentemente detectado seguido pelo MPVh, que ocupou a segunda posição;
- O VSR foi o único que mostrou comportamento sazonal, sendo observados picos no mês de maio durante os dois anos de estudo e o seu período epidêmico estava associado à estação chuvosa em Fortaleza;
- O VSR, o PF3 e o MPVh foram os vírus mais frequentemente associados às infecções respiratórias de vias aéreas inferiores.
- As principais manifestações clínicas observadas nas crianças desse estudo foram tosse, coriza, febre e dispnéia, sendo semelhante às observadas em outros estudos relatos da literatura.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERNAZ, EP; MENEZES, AMB; CÉSAR, JA; VICTORA, CG; BARROS, FC; HALPERN, R. Risk factors associated with hospitalization for bronchiolitis in the post-neonatal period. **Rev. Saúde Pública**, v. 37, n. 4, p. 485-493, 2003.

ALBUQUERQUE, MCM; PENA, GPA; VARELLA, RB; GALLUCCI, G; ERDMAN, D; SANTOS, N. Novel respiratory virus infections in children, Brazil. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 15, n. 5, p. 1-7, 2009.

ALBUQUERQUE, AMV. **Estudo dos problemas respiratórios em crianças de 0 a 12 anos no Hospital Municipal Materno Infantil do município de Cacoal – RO dos anos de 2002 a 2004**. 2006, 52 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade de Brasília, 2006.

ALMEIDA, JRD; FERREIRA FILHO, OF. Community-acquired pneumonia in elderly patients: adherence to Brazilian guidelines for the treatment of pneumonia. **Bras. Pneumol.**, v. 30, n. 3, p. 229-236, 2004.

ALONSO, WJ; VIBOUD, C; SIMONSEN, L; HIRANO, EW; DAUFENBACH, LZ; MILLER, MA. Seasonality of influenza in Brasil: a traveling wave from the Amazon to the subtropics. **Am. J. Epidemiol.**, v. 165, n. 12, p. 1434-1442, 2007.

ARDEN, KE; MCERLEAN, P; NISSEN, MD; SLOOTS, TP; MACKAY, IM. Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocavirus during acute respiratory tract infections. **J. Med. Virol.**, v.78, n.9, p.1232-1240, 2006.

BELLOS, A; MULHOLLAND, K; O'BRIEN, KO; QAZI, SA; GAYER, M; CHECCHI, F. The burden of acute respiratory infections in crisis-affected populations: a systematic review. **Confl. Health**, v. 4, p. 3, 2010.

BENIGUI, Y. Acute respiratory infections control in the context of the IMCI strategy in the Americas. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, v.3, n.1, p. 25-36, 2003.

BENKO, M; HARRACH, B. Molecular evolution of adenoviruses. **Curr. Trop. Microbiol. Immunol.**, v. 272, p. 3-35, 2003.

BESSELAAR, TG; BOTHA, L; MCANERNEY, JM; SCHOUB, BD. Antigenic and molecular analysis of influenza A (H3N2) virus strains isolated from a localized influenza outbreak in South Africa in 2003. **J. Med. Virol.**, v. 73, n. 1, p. 71-78, 2004.

BIACCHESE, S; SKIADOPOULOS, MH; BOIVIN, G; HANSON, CT; MURPHY, BR; COLLINS, PL; BUCHHOLZ, UJ. Genetic diversity between human metapneumovirus subgroups. **Virology**, v. 315, p. 1-9, 2003.

BHARAJ, P; SULLENDER, WM; KABRA, SK; MANI, K; CHERIAN, J; TYAGI, V; CHAHAR, HS; KAUSHIK, S; DAR, L; BROOR, S. Respiratory viral infections detected by multiplex PCR among pediatric patients with lower respiratory tract infections seen at an urban hospital in Delhi from 2005 to 2007. **J. Virol.**, v. 6, p.89, 2009.

BOIVIN, G; DE SERRES, G; CÔTÉ, S; GILCA, R; ABED, Y; ROCHETTE, L; BERGERON, MG; DÉRY, P. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 9, n. 6, p. 634-640, 2003.

BOIVIN, G; DE SERRES, G; HAMELIN, ME; CÔTÉ, S; ARGOUIN, M; TREMBLAY, G; MARANDA-AUBUT, R; SAUVAGEAU, C; OUAKKI, M; BOULIANNE, N; COUTURE, C. An outbreak of severe respiratory tract infection due to human metapneumovirus in a long-term care facility. **Clin. Infect. Dis.**, v. 144, n.9, p. 1159-1160, 2007.

BORDLEY, WC; VISWANATHAN, M; KING, VJ; SUTTON, SF; JACKMAN, AM; STERLING, L; LOHR, KN. Diagnosis and testing in bronchiolites. A systematic review. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v. 158, n. 119-126, 2004.

BOSSO, PA; CANDEIAS, JMG; PADUAN, KS; RICCHETTI, MQ; MIRANDA, AFM DE; RUGOLO, LMS; DURIGON, EL; VENTURA, AM. Human respiratory syncytial virus detection in children admitted at a community hospital in Botucatu, SP, Brazil. **Braz. J. Microbiol.**, v. 35, n. 4, p. 348-352, 2004.

BOTELHO, C; CORREIA, AL; da SILVA, AMC; MACEDO, AG; SILVA, COS. Fatores ambientais e hospitalizações em crianças menores de cinco anos com infecção respiratória aguda. **Cad. Saúde Pública**, v. 19, n. 6, p.1771-1780, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de normas para assistência e controle das infecções respiratórias agudas na infância. 3ª Ed. Brasília, 1994.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. AIDPI – Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na Infância. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Influenza. 6 ed. Brasília, p. 434-443, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de manejo clínico e vigilância epidemiológica da influenza. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

BRODZINSKI, H, RUDDY, RM. Review of new and newly discovered respiratory tract viruses in children. **Pediatr. Emerg. Care**, v. 25, n.5, p. 352-360, 2009.

BURIK, JA. Human metapneumovirus: important but not currently diagnosable. **Ann. Intern. Med.**, v.144, n.5, p. 374-375, 2006.

CABELLO, C; MANJARREZ, ME; OLVERA, R; VILLALBA, J; VALLE, L; PARAMO, I. Frequency of viruses associated with acute respiratory infections in children younger than five years of age at a locality of Mexico City. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 101, n.1, p. 21-24, 2006.

CALEGARI, T; QUEIROZ, DAO; YOKOSAWA, J; SILVEIRA, HL; COSTA, LF; OLIVEIRA, TFM; LUIZ, LN; OLIVEIRA, RC, DINIZ, FC; ROSSI, LMG, CARVALHO, CJ, LIMA, AC; MANTESE, OC. Clinical epidemiological evaluation of respiratory syncytial virus infection in children attended in a Public Hospital in Midwestern Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.**, v.9, n.2, p. 156-161, 2005.

CALICÓ, I; LOWAK, M; BAS, A; BETBESÉ, MT; FUENTES, F; LOAIZA, N. A comparative study of direct immunofluorescence, enzyme immunoassay, and culture for diagnosing metapneumovirus infection. **Enferm. Infec. Microbiol. Clin.**, v. 27, n.6, p. 322-325, 2009.

CALOGERO, C; SLY, PD. Acute viral bronchiolitis: to treat or not to treat – that is the question. **J. Pediatr.**, v.151, n.3, p. 266-270, 2007.

CALVO, C; GARCIA-GARCIA, ML; BLANCO, C; VAZQUEZ, MC; FRIAS, ME; PEREZ-BRENA, P; CASAS, I. Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain. **J. Clin. Virol.** V. 42, n. 3, p. 268 – 272, 2008.

CARDOSO, AM. The persistence of acute respiratory infections as Public Health problem. **Cad. Saúde Pública**, v. 26, n.7, p. 1270-1271, 2010.

CARRANZA-MARTINEZ, MI; NEWTON-SANCHEZ, O; FRANCO-PAREDES, C; VILLASEÑOR-SIERRA, A. Clinical outcomes in Mexican children with febrile acute upper respiratory tract infections: no impact of antibiotic therapy. **Int. J. Infect. Dis.**, v. 14, n. 9, p. 759-763, 2010.

CARRAT, F; FLAHAULT, A. Influenza vaccine: the challenge of antigenic drift. **Vaccine**, v. 25, p. 6852-6862, 2007.

CASHAT-CRUZ, M; MORALES-AGUIRRE, JJ; MENDOZA-AZPIRI, M. Respiratory tract infections in children in developing countries. **Semin. Pediatr. Infect. Dis.**, v.16, n.2, p.84-92, 2005.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). The flu season, 2010. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/flu/about/season/flu-season.htm>>. Acesso em: 12 de set. 2010.

CEVEY-MACHEREL M, GALETTO-LACOUR A, GERVAIX A, SIEGRIST CA, BILLE J, BESCHER-NINET B, KAISER L, KRAHENBUHL JD, GEHRI M. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. **Eur. J. Pediatr.**, v. 168, p. 1429–1436, 2009.

CHUNG, JY; HAN, TH; KIM, SW; KIM, CK; HWANG, ES. Detection of viruses identified recently in children with acute wheezing. **J. Med. Virol.**, v. 79, n. 8, p. 1238-1243, 2007.

COLLINS, PL; McINTOSH, K; CHANOCK, RM. Parainfluenza viruses. In: FIELDS, BN. **Fields Virology**. 5. ed. Philadelphia: Lippincott, v. 1, p. 1-34, 2007.

COSTA, LF; YOKOSAWA, J; MANTESE, OC; OLIVEIRA, TFM; SILVEIRA, HL; NEPOMUCENO, LL; MOREIRA, LS; DYONISIO, G; ROSSI, LMG; OLIVEIRA, RC; RIBEIRO, LZG; QUEIRÓZ, DAO. Respiratory viruses in children younger than five years old with acute respiratory disease from 2001 to 2004 in Uberlândia, MG, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 3, p. 301-306, 2006.

COUCEIRO, JNSS; ALBUQUERQUE, MCM. Viroses respiratórias. In: SANTOS, NSO; ROMANOS, MTV; WIGG, DM. **Introdução à Virologia Humana**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

CUEVAS, LE; NASSER, AMB; DOVE, W; GURGEL, RQ; GREENSILL, J; HART, CA. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus, Brazil. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 9, n. 12, p. 1626-1628, 2003.

DATASUS – MS. Banco de dados do Sistema Único de Saúde: Informações de saúde. 2009. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>> Acesso em: 20 dez. 2010.

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.**, v. 42, p. 78-81, 2008.

DAVISON, AJ; BENKO, M; HARRACH, B. Genetic content and evolution of adenoviruses. **J. Gen. Virol.**, v. 84, p. 2895-2908, 2003.

D'ELIA, C; SIQUEIRA, MM; PORTES, SA; SANT'ANNA, CC. Respiratory syncytial virus – associated lower respiratory tract infections in hospitalized infants. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 38, n. 1, p. 7-10, 2005.

DE MELLO, RR; DUTRA, MVP; LOPES, JMA. Respiratory morbidity in the first year of life of preterm infants discharged from a neonatal intensive care unit. **J. Pediatr.**, v. 80, n. 6, p.503-510, 2004.

DE MELLO, WA; DE PAIVA, TM; ISHIDA, MA; BENEGA, MA; DOS SANTOS, MC; VIBOUD, C; MILLER, MA; ALONSO, WJ. The Dilemma of Influenza Vaccine Recommendations when Applied to the Tropics: The Brazilian Case Examined Under Alternative Scenarios. **PLoS One**, v. 4, n. 4, p. 5095, 2009.

DO CARMO DEBUR M, BORDIGNON J, DUARTE DOS SANTOS CN, VIDAL LR, NOGUEIRA MB, DE ALMEIDA SM, RABONI SM. Acute respiratory infection by human metapneumovirus in children in Southern Brazil. **J. Clin. Virol.**, v. 39, p. 59-62, 2007.

DOMACHOWSKE, JB. Human metapneumovirus: a newly described respiratory pathogen of humans. **Clin. Microbiol. Newslett**, v. 25, n. 3, p. 17-20, 2003.

DUARTE, HN; SATO, FRL; DE MORAES, M. Pericoronitis and upper airways infection: a review. **Rev. Clin. Pesq. Odontol.**, v. 3, n. 2, p.125-132, 2007.

EBIHARA, T; ENDO, R; MA, X; ISHIGURO, N; KIKUTA, H. Detection of human metapneumovirus antigens in nasopharyngeal secretions by an immunofluorescent-antibody test. **J. Clin. Microbiol.**, v. 43, n.3, p 1138-1141, 2005.

EBNER, K; SUDA, M; WATZINGER, F; LION, T. Molecular detection and quantitative analysis of the entire spectrum of human adenoviruses by a two-reaction real-time PCR assay. **J. Clin. Microbiol.**, v. 43, p. 3049-3053, 2005.

EBNER, K; PINSKER, W; LION, T. Comparative sequence analysis of the hexon gene in the entire spectrum of human adenovirus serotypes: phylogenetic, taxonomic, and clinical implications. **J. Virol.**, v. 79, n. 20, p. 12635-12642, 2005a.

ELLIS, JS; ALVAREZ-AGUERO, A; GREGORY, V. Influenza AH1N2 viruses, United Kingdom, 2001-02 Influenza Season. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 18, n. 1, 2003.

FAÇANHA, MC; PINHEIRO, AC. Distribution of acute respiratory diseases in Fortaleza from 1996 to 2001, Brazil. **Rev. Saúde Pública**, v. 38, n. 3, p. 346-350, 2004.

FÉ, MMM; MONTEIRO, AJ; MOURA, FEA. Parainfluenza Virus Infections in a Tropical City: Clinical and Epidemiological Aspects. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 12, n. 3, p.192-197, 2008.

FIGUEIREDO, LTM. Viral pneumonia: epidemiological, clinical, pathophysiological and therapeutic aspects. **J. Bras. Pneumol.**, v. 35, n. 9, p. 899-906, 2009.

FORLEO-NETO E, HALKER E, SANTOS VJ, PAIVA TM, TONIOLO-NETO J. Influenza. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 36, n. 2, p. 267-74, 2003.

FREYMUTH, F; VABRET, A; CUVILLON-NIMAL, D; SIMON, S; DINA, J; LEGRAND, L; GOUARIN, S; PETITJEAN, J; ECKART, P; BROUA, J. Comparison of multiplex PCR assay and conventional techniques for the children admitted to Hospital with an acute respiratory illness. **J. Med. Virol.**, v. 78, n. 11, p. 1498-1504, 2006.

FRY, AM; CURNS, AT; HARBOUR, K; HUTWAGNER, L; HOLMAN, RC; ANDERSON, LJ. Seasonal trends of human parainfluenza virus infections: United States, 1990-2004. **Clin. Infect. Dis.**, v. 43, n. 8, p. 1016-1022, 2006.

GARCÍA-GARCÍA, ML; CALVO, C; FALCÓN, A; POZO, F; PÉREZ-BREÑA; DE CEA, JM; CASAS, I. Role of Emerging Respiratory Viruses in Children With Severe Acute Wheezing. **Pediatr. Pulmonol.**, v. 45, n. 6, p. 585–591, 2010.

GARDNER, PS; McQUILLIN, J. **Rapid virus diagnosis: application of immunofluorescence.** 2. ed. London: Butterworth, p. 317, 1980.

GERNA, G; CAMPANINI, G; ROVIDA, F; SARASINI, A; LILLERI, D; PAOLUCCI, S; MARCHI, A; BALDANTI, F; REVELLO, MG. Changing circulation rate of human metapneumovirus strains and types among hospitalized pediatric patients during three consecutive winterspring seasons. **Brief Report Arch Virol.**, v. 150, p. 2365–2375, 2005.

GERNA, G; SARASINI, A; PERCIVALLE, E; CAMPANINI, G; ROVIDA, F; MARCHI, A; BALDANTI, F. Prospective study of human metapneumovirus infection: diagnosis, typing and virus quantification in nasopharyngeal secretions from pediatric patients. **J. Clin. Virol.**, v. 40, n. 3, p. 236-240, 2007.

GONÇALVES-SILVA, RMV; VALENTE, JG; LEMOS-SANTOS, MGF; SICHIERI, R. Tabagismo no domicílio e doença respiratória em crianças menores de cinco anos. **Cad. Saúde Pública**, v. 22, n. 3, p. 579-586, 2006.

HABIB-BEIN, NF; BECKWITH, WH; MAYO, D; LANDRY, ML. Comparation of SmartCycler real time reverse transcription-PCR assay in a public health laboratory with direct immunofluorescence and cell culture assay in a medical center for detection of influenza A virus. **J. Clin. Microbiol.**, v. 41, n. 8, p. 3597-3601, 2003.

HART, CA; CUEVAS, LE. Acute respiratory infections in children. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, v. 7, n. 1, p. 23-29, 2007.

HEIM, A; EBNE, C; HARSTE, G; PRING-AKERBLOM, P. Rapid and quantitative detection of human adenovirus DNA by real-time PCR. **J. Med. Virol.**, v. 70, p. 228-239, 2003.

HENRICKSON, KJ. Advances in the laboratory diagnosis of viral respiratory disease. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 23, n. 1, p. 6-10, 2004.

HENRICKSON, KJ. Parainfluenza viruses. **Clin. Microbiol. Rev.**, v.16, n. 2, p. 242-264, 2003.

HUSTEDT, JW; VAZQUEZ, M. The changing Face of Pediatric respiratory tract Infections: How Human Metapneumovirus and Human Bocavirus Fit into the overall Etiology of respiratory tract Infections in Young children. **Yale J. Biol. Med.**, v. 83, n. 4, p.193-200, 2010.

IBIAPINA, CC; ALVIM, CG; ROCHA, FG; COSTA, GA; SILVA, PCA. Childhood community acquired pneumonia: etiology, diagnosis and treatment. **Rev. Med. Minas Gerais**, v. 14, n. 1, p. 19-25, 2004.

INGRAM, RE; FENWICK, F; McGUCKIN, R; TEFARI, A; TAYLOR, C; TOMS, GL. Detection of human metapneumovirus in respiratory secretions by reverse-transcriptase polymerase chain reaction, indirect immunofluorescence, and virus isolation in human bronchial epithelial cells. **J. Med. Virol.**, p. 1223-1231, 2006.

IWANE, MK; EDWARDS, KM; SZILAGYI, PG; WALKER, FJ; GRIFFIN, MR; WEINBERG, GA; COULEN, C; POEHLING, KA; SHONE, LP; BALTER, S; HALL, CB; ERDMAN, DD; WOOTEN, K; SCHWARTZ, B. The New Vaccine Surveillance Network. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus e parainfluenza viruses among young children. **Pediatrics.**, v.113, n. 6, p. 1758-1764, 2004.

KAFETZIS, DA. Prophylaxis, therapy and prevention of viral respiratory infections. **Pediatr. Respir. Rev.**, v. 5, n. 1, p. 185-189, 2004.

KAMPS, BS; HOFFMANN, C; PREISER, W. Influenza report 2006. Flying Publisher. Disponível em: < <http://www.influenzareport.com> > Acesso em: 12 set. 2010.

KIM, SR; KI, CS; LEE, NY. Rapid detection and identification of 12 respiratory viruses using a dual priming oligonucleotide system-based multiplex PCR assay. **J. Virol. Meth.**, 2008.

KING, VJ; VISWANATHAN, M; BORDLEY, WC; JACKMAN, AM; SUTTON, SF; LOHR, KN; CAREY, TS. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v. 158, n. 2, p. 127-137, 2004.

KUSEL, MMH; de KLERK, NH; HOLT, P; KEBADZE, T; JOHNSTON, SL; SLY, PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 25, n. 8, p. 680-686, 2006.

KUYPERS, J; WRIGHT, N; FERRENBURG, J; HUANG, ML; CENT, A; COREY, L; MORROW, R. Comparison of real-time PCR assay with fluorescent-antibody assay for diagnosis of respiratory virus infection in children. **J. Clin. Microbiol.**, v. 44, n. 7, p. 2382-2388, 2006.

KUYPERS, J; WRIGHT, N; LAWRENCE, C; MORROW, R. Detection and quantification of human metapneumovirus in pediatric specimens by real-time RT-PCR. **J. Clin. Virol.**, v. 33, n. 4, p. 299-305, 2005.

LELAND, DS; GINOCCHIO, CC. Role of cell culture for virus detection in the age of technology. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 20, n. 1, p. 49-78, 2007.

LESSLER, J; REICH, NG; BROOKMEYER, R; PERL, TM; NELSON, KE; CUMMINGS DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. **Lancet Infect. Dis.**, v. 9, n.5, p. 291-300, 2009.

LINDBLOMA, A; BHADRIB, V; SÖDERHÄLLC, S; ÖHRMALMA, L; WONGA, M; NORBECKA, O; LINDAUD, C; ROTZÉN-ÖSTLUND, M; ALLANDERD, T; CATCHPOOLEE, D; DALLA-POZZA, L; BROLIDENA, K; TOLFVENSTAMA, T. Respiratory viruses, a common microbiological finding in neutropenic children with fever. **J. Clin. Virol.**, v. 47, n. 3, p. 234-237, 2010.



LJUNGMAN, P. Molecular monitoring of viral infections after hematopoietic stem cell transplantation. **Int. J. Hematol.**, v. 91, n. 4, p. 596-601, 2010.

MACEDO, SEC; MENEZES, AMB; ALBERNAZ, E; POST, P; KNORST, M. Risk factors for acute respiratory disease hospitalization in children under one year of age. **Rev. Saúde Pública**, v. 41, n. 3, p. 351- 358, 2007.

MACEDO, SEC; MENEZES, AMB; POST, P; ALBERNAZ, E; KNORST, M. Respiratory syncytial virus infection in children with less than one year of age hospitalized for acute respiratory diseases in Pelotas, RS. **J. Pneumol.**, v. 29, n. 1, p. 4-9, 2003.

MACINTYRE, CR; CAUCHEMEZ, S; DWYER, DE; SEALE, H; CHEUNG, P; BROWNE, G; FASHER, M; WOOD, J; GAO, Z; BOOY, R; FERGUSON, N. Face Mask Use and Control of Respiratory Virus Transmission in Households. **Emerg. Infect. Dis.**, v.15, n. 2, p. 233-241, 2009.

MAHALINGAM, S; SCHWARZE, J; ZAID, A; NISSEN, M; SLOOTS, T; TAURO, S; STORER, J; ALVAREZ, R. Perspective on the host response to human metapneumovirus infection: what can we learn from respiratory syncytial virus infections? **Microbes Infect.**, v. 8, p. 285 – 293, 2006.

MAHONY, JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 21, p. 7160747, 2008.

MANOHA, C; ESPINOSA, S; AHO, SL; HUET, F; POTHIER, P. Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children. **J. Clin. Virol.**, v. 38, p. 221–226, 2007.

MARGUET, C; LUBRANO, M; GUEUDIN, M; LE ROUX, P; DESCHILDRE, A; FORGET, C; COUDERC, L; SIRET, D; DONNOU, MD; BUBENHEIM, M; VABRET, A; FREYMUTH, F. In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses. **PloS One**, v. 4, n. 2, p. 1-6, 2009.

MARINHEIRO, JC. **Variabilidade genética de adenovírus humano da espécie B associados a casos de infecção respiratória aguda, em São Paulo, de 1995 a 2006.** Tese (Doutorado). 2009. Universidade de São Paulo, 2009.

MIRANDA, JA. Infecções virais das vias aéreas superiores. **Rev. Port. Clin. Geral**, v. 21, p. 391 – 399, 2005.

MONTO, A.S. Occurrence of respiratory virus: time, place and person. **Pediatric Infect. Dis. J.**, v. 23, n. 1, p. 58-64, 2004.

MOURA, FEA; BORGES, LC; PORTES, SAR; RAMOS, EAG; SIQUEIRA, MM. Respiratory syncytial virus infections during an epidemic period in Salvador, Brazil. Viral antigenic group analysis and description of clinical and epidemiological aspects. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 98, p. 739-743, 2003a.

MOURA, FEA; BORGES, LC; SOUZA, LSD; RIBEIRO, DH; SIQUEIRA, MM; RAMOS, EAG. Estudo de infecções respiratórias agudas virais em crianças atendidas em um centro pediátrico em Salvador (BA). **J. Bras. Patol. Med. Lab.** v. 39, n. 4, p. 275-282, 2003.

MOURA, FEA; NUNES, IFS; SILVA, JRGB; SIQUEIRA, MM. Short report: Respiratory syncytial vírus infections in Northeastern Brazil: seasonal trends and general aspects. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 74, n.1, p. 165-167, 2006.

MOURA, FEA; PERDIGÃO, ACB; SIQUEIRA, MM. Seasonality of influenza in the tropics: a distinct pattern in northeastern Brazil. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 81, n. 1, p. 180-183, 2009.

MOURA, PO; ROBERTO, AF; HEIN, N; BALDACCI, E; VIEIRA, SE; EZENBERG, B; PERRINI, P; STEWIEN, KE; DURIGON, EL; MUHNERT, DU; HARSI, CM. Molecular epidemiology of human adenovirus isolated from children hospitalized with acute respiratory infection in São Paulo, Brazil. **J. Med. Virol.**, v. 79, n. 2, p. 174-181, 2007.

MOURO, A; HIDAL, LBT; MARTINO, MDV; PASTERNAK, J. Prevalence of upper respiratory tract infections at a tertiary care hospital in the city of São Paulo. **Einstein**, v. 8 (2 Pt 1), p.197-199, 2010.

MULHOLLAND, K. Childhood pneumonia mortality - a permanent global emergency. **Lancet.**, v. 370, n. 9583, p. 285-289, 2007.

MÜLLER, A; KUPFER, B; VEHRESSCHILD, J; CORNELY, O; KAISER, R; SEIFERT, H; VIAZOV, S; TILLMAN, RL; FRANZEN, C; SIMON, A; SCHILDGEN, O. Fatal pneumonia associated with human metapneumovirus (hMPV) in a patient with myeloid leukemia and adenocarcinoma in the lung. **Eur. J. Med. Res.**, v.12, n.4, p. 183-184, 2007.

MULLINS, JA; ERDMAN, DD; WEINBERG, GA; EDWARDS, K; HALL, CB; WALKER, FJ; IWANE, M; ANDERSON, LJ. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 10, n. 4, p. 700-705, 2004.

MURRAY, EL; KLEIN, M; BRONDI, L; MCGOWAN, JE; VAN MELS, C; BROOKS, WA; KLEINBAUM, D; GOSWAMI, D; RYAN, PB; BRIDGES, CB. Rainfall, household crowding, and acute respiratory infections in the tropics. **Epidemiol. Infect.**, v. 4, p. 1-9, 2011.

NAIR, H; NOKES, DJ; GESSNER, BD; DHERANI, M; MADHI, SA; SINGLETON, RJ; O'BRIEN, KL; ROCA, A; WRIGHT, PF; BRUCE, N; CHANDRAN, A; THEODORATOU, E; SUTANTO, A; SEDYANINGSIH, ER; NGAMA, M; MUNYWOKI, PK; KARTASASMITA, C; SIMÕES, EAF; RUDAN, I; WEBER, M; CAMPBELL, H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. **Lancet**, v. 375, n. 9725, p. 1545–1555, 2010.

NASCIMENTO, LFC; MARCITELLI, R; AGOSTINHO, FS; GIMENES, CS. Análise hierarquizada dos fatores de risco para pneumonia em crianças. **J. Bras. Pneumol.**, v. 30, n. 5, p. 445 – 451, 2004.

NASCIMENTO, MS; SOUZA, AV; FERREIRA, AVS; RODRIGUES, JC; ABRAMOVICI,S;DA SILVA FILHO, LVF. High Rate of Viral Identification and Coinfections in Infants with Acute Bronchiolitis. **Clinics**, v. 65, n.11, p.1133-1137, 2010.

NIANG, MN; DIOP, OM; SARR, FD; GOUDIABY, D; MALOU-SOMPY, H; NDIAYE, K; VABRET, A; BARIL, L. Viral Etiology of Respiratory Infections in Children Under 5 Years Old Living in Tropical Rural Areas of Senegal: The EVIRA Project. **J. Med. Virol.**, v. 82, p.866–872, 2010.

NOHYNEK, H; MADHI, S; GRIJALVA, CG. Childhood bacterial respiratory diseases: past, present, and future. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 28 (10 Suppl), p.S127-132, 2009.

NOLTE, FS. Molecular diagnostics for detection of bacterial and viral pathogens in community-acquired pneumonia. **Clin. Infect. Dis.**, v. 47, n. 3, p. S123-126, 2008.

OLIVEIRA, JF; SÁ, JPO; CRUZ, MEM. Influenza A and B identification and monitoring in the population of Maceió. **Ciênc. Saúde Coletiva.**, v.9, n.1, p.241-246, 2004.

OLIVEIRA, LF; CARVALHO, TS. Epidemiology of respiratory virus in the municipality of Porto Velho – RO. **Saber Científico**. Porto Velho, v. 2, n. 1, p. 69-80, 2009.

OLSEN, SJ; THAMTHITIWAT, S; CHANTRA, S; CHITTAGANPITCH, M; FRY, AM; SIMMERMAN, JM; BAGGETT, HC; PERET, TCT; ERDMAN, D; BENSON, R; TALKINGTON, D; THACKER, L; TONDELLA, ML; WINCHELL, J; FIELDS, B; NICHOLSON, WL; MALONEY, S; PERUSKI, LF; UNGCHUSAK, K; SAWANPANYALERT, P; DOWELL, SF. Incidence of respiratory pathogens in persons hospitalized with pneumonia in two provinces in Thailand. **Epidemiol. Infect.**, v. 138, p. 1811–1822, 2010.

OMER, SB; SUTANTO, A; SARWO, H; LINEHAN, M; DJELANTIK, IG; MERCER, D; MONIAGA, V; MOULTON, LH; WIDJAYA, A; MULJATI, P; GESSNER, BD; STEINHOFF, MC. Climatic, temporal, and geographic characteristics of respiratory syncytial virus disease in a tropical island population. **Epidemiol. Infect.**, v. 136, n. 10, p. 1319-27, 2008.

ORDÁS, J; BOGA, JA; ALVAREZ-ARGÜELLES, M; VILLA, L; RODRÍGUEZ-DEHLI, C; OÑA, M DE; RODRÍGUEZ, J; MELÓN, S. Role of Metapneumovirus in Viral Respiratory Infections in Young Children. **J. Clin. Microbiol.**, v. 44, n. 8, p. 2739-2742, 2006.

PECCHINI, R; BEREZIN, EN; FELÍCIO, MCC; PASSOS, SD; SOUZA, MCO; LIMA, LRAV;3, UEDA, M; MATSUMOTO, TK; DURIGON, EL. Incidence and clinical characteristics of the infection by the respiratory syncytial virus in children admitted in Santa Casa de São Paulo Hospital. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 12, n. 6, p. 476-479, 2008.

PERCIVALLE, E; SARASINI, A; VISAI, L; REVELLO, MG; GERNA, G. Rapid detection of human metapneumovirus strains in nasopharyngeal aspirates and shell vial cultures by monoclonal antibodies. **J. Clin. Microbiol.**, v. 43, n. 7, p. 3443-3446, 2005.

PILGER, DA; CANTARELLI, VC; AMANTEA, SL; LEISTNER-SEGAL, S. Detection of human bocavirus and human metapneumovirus by real-time PCR from patients with respiratory symptoms in Southern Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 106, n.1, p. 56-60, 2011.

PITREZ, PMC; PITREZ, JLB. Acute upper respiratory tract infections – outpatient diagnosis and treatment. **J. Pediatr.**, v. 79, n. 1, p. 77 – 86, 2003.

PITREZ, PMC; STEIN, RT; STUERMER, L; MACEDO, IS; SCHMITT, VM; JONES, MH; ARRUDA, E. Rhinovirus and acute bronchiolitis in young infants. **J. Pediatr.**, v. 81, n. 5, p. 417-420, 2005.

POZO, F; CASAS, I; RUIZ, G; FALCÓN, A; BREÑA-PEREZ, P. Aplicación de los métodos moleculares al diagnóstico y el estudio epidemiológico de las infecciones respiratorias causadas por virus. **Enfermedades Infecciosas e Microbiología Clínica**, v. 26, Suppl. 9, p. 15-25, 2008.

PRINCIPI, N; BOSIS, S; ESPOSITO, S. Human metapneumovirus in paediatric patients. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 12, p. 301-308, 2006.

QUEIRÓZ, DAO; DURIGON, EL; BOTOSSO, VF; EJZEMBERG, B; VIEIRA, SE; MINEO, JR; YAMASHITA, C; HEIN, N; LOPES, CL; CAHARO, AL; STEWIEN, KE. Immune response to respiratory syncytial virus in Young Brazilian children. **Braz. J. Med.**, v. 35, p. 1183-1193, 2002.

RANGANATHAN, SC; SONNAPPA, S. Pneumonia and Other Respiratory Infections, **Pediatr. Clin. N. Am.**, v. 56, p. 135-156, 2009.

RAZANAJATOVO, NH; RICHARD, V; HOFFMANN, J; REYNES, JM; RAZAFITRIMO, GM; RANDREMANANA, RV; HERAUD, JM. Viral Etiology of Influenza-Like Illnesses in Antananarivo, Madagascar, July 2008 to June 2009. **PLoS ONE**, v. 6, n. 3, 2011.

REIS, AD; FINK, MC; MACHADO, CM; PAZ, JDEP; OLIVEIRA, RR; TATENO, AF; MACHADO, AF; CARDOSO, MR; PANNUTI, CS; CHIADO, RDGV. Comparison of direct immunofluorescence, conventional cell culture and polymerase chain reaction techniques for detecting respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates from infants. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.**, v. 50, n. 1, p.37-40, 2008.

RENWICK, N; SCHWEIGER, B; KAPOOR, V; LIU, Z; VILLARI, J; BULLMANN, R; MIETHING, R; BRIESE, T; LIPKIN, WI. A recently identified rhinovirus genotype is associated with severe respiratory-tract infection in children in Germany. **J. Infect. Dis.**, v. 196, n. 12, p.1754–1760, 2007.

RIBEIRO, JF. **Perfil clínico-epidemiológico das infecções respiratórias agudas causadas por metapneumovírus humano em crianças atendidas no Hospital Infantil Albert Sabin-Fortaleza/CE**. 2008. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, 2008.

RICCETTO, AG; RIBEIRO, JD; SILVA, MT; ALMEIDA, RS; ARNS, CW; BARACAT, EC. Respiratory syncytial virus (RSV) in infants hospitalized for acute lower respiratory tract disease: incidence and associated risks. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 10, n. 5, p.357-61, 2006.

ROBERTSON, M. Influenza: one or two more questions. **J. Biol.**, v. 8, n. 5, p. 45, 2009.

ROBERTSON, SE; ROCA, A; ALONSO, P; SIMOES, EAF; KARTASASMITA, CB; OLALEYE, DO; ODAIBO,GN; COLLINSON, M; VENTER, M; ZHU, Y; WRIGHT, PF. Respiratory syncytial virus infection: denominator-based studies in Indonesia, Mozambique, Nigeria and South Africa. **Bull. World Health Organ.**, v. 82, n. 12, p. 914-922, 2004.

RODRIGUES, OG; ROZOV, T; DA SILVA, EMK; KOPELMAN, BI. Infecções virais em crianças portadoras de doença respiratória aguda, atendidas em um Centro de Saúde Escola, em Belém, Pará, Brasil. **Pediatria** (São Paulo), v. 26, n. 1, p. 13-20, 2004.

ROSSI, LM; COSTA, HOO. Upper respiratory tract infections (URTI) in children: etiologic agents and antibioticotherapy. **Acta Orl/Técnicas em Otorrinolaringologia**, v. 28, n. 1, p. 14-18, 2010.

ROVIDA, F; PERCIVALLE, E; ZAVATTONI, M; TORSELLINI, M; SARASINI, A; CAMPANINI, G; PAOLUCCI, S; BALDANTI, F; REVELLO, MG; GERNA, G. Monoclonal Antibodies Versus Reverse Transcription-PCR for Detection of Respiratory Viruses in a Patient Population With Respiratory Tract Infections Admitted to Hospital. **J. Med. Virol.**, v. 75, p. 336-347, 2005.

RUDAN, I; BOSCHI-PINTO, C; BILOGLAV, Z; MULHOLLAND, K; CAMPBELL, H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 86, n. 5, p. 408 - 416, 2008.

RUSSELL, CA; JONES, TC; BARR, IG; COX, NJ; GARTEN, RJ; GREGORY, V; GUST, ID; HAMPSON, AW; HAY, AJ; HURT, AC; de JONG, JC; KELSO, A; KLIMOV, AI; KAGEYAMA, T; KOMADINA, N; LAPEDES, AS; LIN, YP; MOSTERIN, A; OBUCHI, M; ODAGIRI, T; OSTERHAUS, AD; RIMMELZWAAN, GF; SHAW, MW. The global circulation of seasonal influenza A (H3N2) viruses. **Science.**, v. 320, n. 5874, p. 340-346, 2008.

SCAUCHAT, A; DOWELL SF. Pneumonia in children in the developing world: new challenges, new solutions. **Semin. Pediatr. Infect. Dis.**, v. 15, n. 3, p. 181 - 189, 2004.

SEMPLE, MG; COWELL, A; DOVE, W; GREENSILL, J; MCNAMARA, PS; HALFHIDE, C; SHEARS, P; SMYTH, RL; HART, CA. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus strongly associated with severe bronchiolitis. **J. Infect. Dis.**, v. 191, n. 3, p. 382-386, 2005.

SESA. SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ. Disponível em: < www. hias.ce.gov.br > Acesso em: 20 dez. 2010.

SHEK, LPC; LEE, BW. Epidemiology and seasonality of respiratory tract virus infections in the tropics. **Paediatr. Respiratory Rev.**, v. 4, n. 2, p. 105-111, 2003.

SILVA, AK; DE MELLO, WA; DOS SANTOS, MC; DE SOUSA, RCM. Ocorrência de Human Bocavirus associado com infecções respiratórias agudas em crianças até 2 anos de idade na Cidade de Belém, Pará State, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saúde**, v. 1, n.1, p. 87-92, 2010.

SINANOTIS, CA. Viral pneumoniae in children: incidence and aetiology. **Paediatr. Resp. Rev.**, v. 5, n.1, p.197- 200, 2004.

SMYTH, RL; OPENSHAW, PJ. Bronchiolitis. **Lacent**, v. 368, n. 9532, p. 312-322, 2006.

STEEL, J; PALESE, P; LOWEN, AC. Transmission of a 2009 pandemic influenza virus shows a sensitivity to temperature and humidity similar to that of an H3N2 seasonal strain. **J. Virol.**, v. 85, n. 3, p. 1400-1402, 2011.

STRALIOTTO, SM; SIQUIERA, MM; MACHADO, V; MAIA, TM. Respiratory viruses in the pediatric intensive care unit: prevalence and clinical aspects. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 8, p. 883-887, 2004.

STROPARO, E; CRUZ, CR; DEBUR, MDOC; VIDAL, LR; NOGUEIRA, MB; ALMEIDA, SM; PEREIRA, LA; ROTTA, I; RABONI, SM. Adenovirus respiratory infection: significant increase in diagnosis using PCR comparing with antigen detection and culture methods. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 52, n. 6, p. 317-321, 2010.

SUDBRACK, S; PONZI, D; MASSUCO, L; CORAL, C; STEIN, RT; PITREZ PMC. Prevalence of respiratory virus in infants with acute bronchiolitis and recurrent wheezing in an emergency room in south Brazil. **Sci. Med.**, v. 17, n. 3, p. 124-129, 2007.

SYRMIS, MW; WHILEY, DM; THOMAS, M; MACKAY, IM; WILLIAMSON, J; SIEBERT, DJ; NISSEN, MD; SLOOTS, TP. A sensitive, specific and effective multiplex reverse transcriptase-PCR assay for the detection of seven common respiratory viruses in respiratory samples. **J. Mol. Diagn.**, v. 6, p. 125-131, 2004.

TAKAHASHI, H; OTSUKA, Y; PATTERSON, BK. Diagnostic tests for influenza and other respiratory viruses: determining performance specifications based on clinical setting. **J. Infect. Chemother.**, v. 16, n. 3, p.155-161, 2010.

TCHIDJOU, HK; VESCIO, F; BOROS, S; GUEMKAM, G; MINKA, E; LOBE, M; CAPPELLI, G; COLIZZI, V; TIETCHE, F; REZZA, G. Seasonal Pattern of Hospitalization from Acute Respiratory Infections in Yaounde, Cameroon. **J. Trop. Pediatr.**, v. 56, n. 5, p. 317-320, 2010.

TEMPLETON, KE; FORDE, CB; LOON, AM; CLAAS, EC; NIESTERS, HG; WALLACE, P; CARMAN, WF. A multi-centre pilot proficiency programme to assess the quality of molecular detection of respiratory viruses. **J. Clin. Virol.**, v. 35, n. 1, p. 51-58, 2006.

TEMPLETON, KE; SCHELTINGA, SA; BEERSMA, FC; KROES, ACM; CLAAS, ECJ. Rapid and sensitive method using multiplex real-time PCR for diagnosis of infections by influenza A and influenza B viruses, respiratory syncytial virus, and parainfluenza viruses 1, 2, 3 and 4. **J. Clin. Microbiol.**, v. 42, n. 4, p. 1564-1569, 2004.

THOMAZELLI, LM; VIEIRA, S; LEAL, AL; SOUSA, TS; OLIVEIRA, DB; GOLONO, MA; GILLIO, AE; STWIEN, KE; ERDMAN, DD; DURIGON, EL. Surveillance of eight respiratory viruses in clinical samples of pediatric patients in southeast Brazil. **J. Pediatr.**, v. 83, n.5, p. 422-428, 2007.

VAN DEN HOOGEN, BG; DE JONG, JC; GROEN, J; KUIKEN, T; DE GROOT, R; FOUCHIER, RAM.; OSTERHAUS, ADME. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. **Nat. Med.**, v. 7, n. 6, p. 719-724, 2001.

VAN DER ZALM, MM; VITERWAAL, CS; WILBRINK, B; DE JONG, BM; VERHEIJ, TJ; KIMPEN, JL; VAN DER ENT, CK. Respiratory pathogens in respiratory tract illnesses during the first years of life: a birth cohort study. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 28, n.6, p. 472-476, 2009.

VAN WOENSEL, JB; KIMPEN, JL; VAN ASLDEREN. Viral lower respiratory tract infection in infants and young children. **BMJ**, v. 327, n. 7405, p. 336-340, 2003.

VERAS, TN; SANDIM, G; MUNDIM, K; PETRAUSKAS, R; CARDOSO, G; D'AGOSTIN, J. Epidemiological profile of pediatric patients with pneumonia. **Scientia Med.**, v. 20, n. 4, 2010.

VIBOUD, C; ALONSO, WJ; SIMONSEN, L. Influenza in the tropical regions. **PLoS. Med.**, v. 3, n. 4, p. 89, 2006.

VICO, ESR; LAURENTIL, R. Mortality among children enrolled in public day care centers in Brazil. **Rev. Saúde Pública**, v. 38, n. 1, p. 38-44, 2004.



VIEGAS, M; BARRERO, PR; MAFFEY, AF; MISTCHENKO AS. Respiratory viruses seasonality in children under five years of age in Buenos Aires, Argentina a five-year analysis. **J. Infect.**, v. 49, n. 3, p. 222-228, 2004.

WELLIVER, RC. Respiratory syncytial virus infection: therapy and prevention. **Paediatr. Respir. Rev.**, v. 5, Supl A, p. 127-133, 2004.

WILLIAMS JV, WANG CK, YANG CF, TOLLEFSON SJ, HOUSE FS, HECK JM, CHU, M; BROWN, JB; LINTAO, LD; QUINTO, JD; CHU, D; SPAETE, RR; EDWARDS, KM; WRIGHT, PF; CROWE Jr, JE. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. **J. Infect. Dis.**, v. 193, p. 387–395, 2006.

WOLF, DG; GREENBERG, D; KALKSTEIN, D; SHEMER-AVNI, Y; GIVON-LAVI, N; SALEH, N; GOLDBERG, MD; DAGAN, R. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 25, n. 4, p. 320-324, 2006.

WONG, S; PABBARAJU, K; PANG, XL; LEE, BE; FOX, JD. Detection of a broad range of human adenoviruses in respiratory tract samples using a sensitive multiplex real-time PCR assay. **J. Med. Virol.**, v. 80, n. 5, p. 856-65, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Acute respiratory infections. 2009. Disponível em: <[http://: www.who.in/vaccine\\_research/diseases/ari/en](http://www.who.in/vaccine_research/diseases/ari/en)> Acesso em: 20 dez. 2010.

YOSHIDA, LM; SUZUKI, M; YAMAMOTO, T; NGUYEN, HA; NGUYEN, CD; NGUYEN, AT; OISHI, K; VU, TD; LE, TH; LE, MQ; YANAI, H; KILGORE, PE; DANG, DA; ARIYOSHI, K. Viral pathogens associated with acute respiratory infections in central vietnamese children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 29, n. 1, p. 75-77, 2010.

## **ANEXOS**

## **Anexo I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **Projeto: Perfil clínico-epidemiológicos de infecções respiratórias agudas virais em crianças atendidas em um serviço de emergência de um hospital terciário de Fortaleza**

Os vírus respiratórios são os principais agentes causadores de doença respiratória aguda em crianças, razão pela qual estamos fazendo uma pesquisa para conhecer as principais características dessas viroses respiratórias em crianças atendidas no setor de emergência do Hospital Infantil Albert Sabin.

Neste estudo, colhemos o material para exame pela aspiração de uma pequena quantidade de secreção através das narinas da criança. Além disso, preenchemos uma ficha com as informações fornecidas pelos pais ou responsável pela criança e pelo médico que prestou atendimento. Os pais ou responsável ficam presente na sala durante a coleta. Esse procedimento geralmente não dói, mas pode causar desconforto à criança, e ela pode chorar durante a coleta. Raramente, pode ocorrer aspiração de secreção com sangue por pequeno trauma na mucosa nasal. O responsável pela criança ou o médico poderão ter acesso ao resultado do exame.

Em caso de dúvida ou solicitação do resultado, o (a) senhor (a) pode entrar em contato com a professora Dra. Fernanda Edna Araújo Moura, telefone 3366-8637.

Esclarecemos que a participação neste estudo é voluntária, e que a pessoa pode desistir de participar a qualquer momento, sem prejudicar o atendimento no hospital. As informações obtidas na pesquisa são confidenciais e só serão divulgadas em eventos e publicações científicas da área da saúde, sem dizer o nome dos pacientes e as amostras clínicas não serão utilizadas para nenhum outro estudo.

Eu, \_\_\_\_\_, declaro que, após ter sido esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, concordo em deixar o menor de idade \_\_\_\_\_ participar deste projeto de pesquisa, sendo eu o seu responsável legal.

Fortaleza, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Responsável pela Criança

Coordenadora do projeto: Dra. Fernanda Edna Araújo Moura –Tel. 33668637  
End. Eletrônico: fernandaedna@terra.com.br  
(1ª Via – Pesquisador; 2ª Via – Paciente)

## Anexo II – Ficha Epidemiológica

**Projeto: Perfil clínico-epidemiológicos de infecções respiratórias agudas virais em crianças atendidas em um serviço de emergência de um hospital terciário de Fortaleza**

### DADOS PESSOAIS

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_ Pessoa p/ Contato: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: ( ) Feminino ( ) Masculino

Local de atendimento: ( ) Ambulatório ( ) Emergência ( ) Observação ( ) Enfermaria

Prontuário: \_\_\_\_\_ Leito: \_\_\_\_\_ Bloco: \_\_\_\_\_

### HISTÓRICO DO PACIENTE

Não Mamou ( ) Mamou < 6 Meses ( ) Mamou > 6 meses ( ) Ainda Mama ( )

Vacinação: Em Dia ( ) Atrasada ( )

1ª Vez que Cansa: Sim ( ) Não ( ) Idade em que Cansou pela 1ª vez: \_\_\_\_\_

Internação Anterior por Problema Respiratório: Sim ( ) Não ( ) N° de vezes \_\_\_\_\_

A criança está faltando aula pela doença atual? Sim ( ) Não ( ) N° de dias \_\_\_\_\_

Ausência no trabalho pela doença atual? Sim ( ) Não ( ) N° de dias \_\_\_\_\_

Doenças Associadas: Sim ( ) Não ( ) Qual \_\_\_\_\_

### HISTÓRICO FAMILIAR

História de Cansaço na Família: ( ) Sim ( ) Não Identificar parentesco: \_\_\_\_\_

Outro Familiar com IRA: Sim ( ) Não ( ) Quantas: \_\_\_\_\_

### EXAME FÍSICO E ASPECTOS CLÍNICOS

Peso: \_\_\_\_\_ Temperatura: \_\_\_\_\_ FR: \_\_\_\_\_

Queixa Principal: \_\_\_\_\_

**Tempo de Início dos Sintomas:** \_\_\_\_\_

Coriza ( ) Obstrução Nasal ( ) Espirros ( ) Tosse ( ) Dor de garganta ( )  
 Febre ( ) Dor no corpo ( ) Rouquidão ( ) Anorexia ( ) Vômitos ( )  
 Diarréia ( ) Convulsões ( ) Estridor ( ) Exantema ( ) Conjuntivite ( ) Dor  
 de ouvido ( ) Cianose ( ) Batimento da asa do nariz ( ) Dispneia ( )

Ausculata Pulmonar: Roncos ( ) Sibilos ( ) Estertores ( ) Normal ( )  
 Não realizada ( ) Tiragem Intercostal ( ) Tiragem Supraesternal / subcostal ( )

Orofaringe: ( ) Não examinada ( ) Normal ( ) Hiperemia ( ) Hipertrofia de amígdalas  
 ( ) Pontos purulentos na orofaringe ( ) Vesículas

**Raio X** do tórax: Sim ( ) Não ( )

( ) Normal ( ) Condensação ( ) Infiltrado intersticial ( ) Hiperinsuflação

Outros: \_\_\_\_\_

### **TRATAMENTO INSTITUÍDO PELO MÉDICO**

Antitérmico ( ) Antibiótico ( ) Aerossol ( ) Salbutamol ( ) Corticóide ( )  
 Sol. fisiológica nasal ( ) Cateter de O<sub>2</sub> ( ) Oxi-Hood ( ) Ventilação Mecânica ( )  
 Adrenalina ( ) Fisioterapia respiratória ( )

Outros \_\_\_\_\_

Criança encaminhada para internamento em outro hospital: ( ) Sim ( ) Não

Prescrição de medicação para tratamento em casa: ( ) Sim ( ) Não

**Data de admissão:** \_\_\_\_\_ **Data da alta:** \_\_\_\_\_ **Dias de internação:** \_\_\_\_\_

**Hipótese diagnóstica:** \_\_\_\_\_

**Diagnóstico na folha da alta hospitalar:** \_\_\_\_\_

**Óbito:** ( ) Sim ( ) Não

### Anexo III – Soluções e reagentes utilizados

#### Solução de PBS 10X concentrada

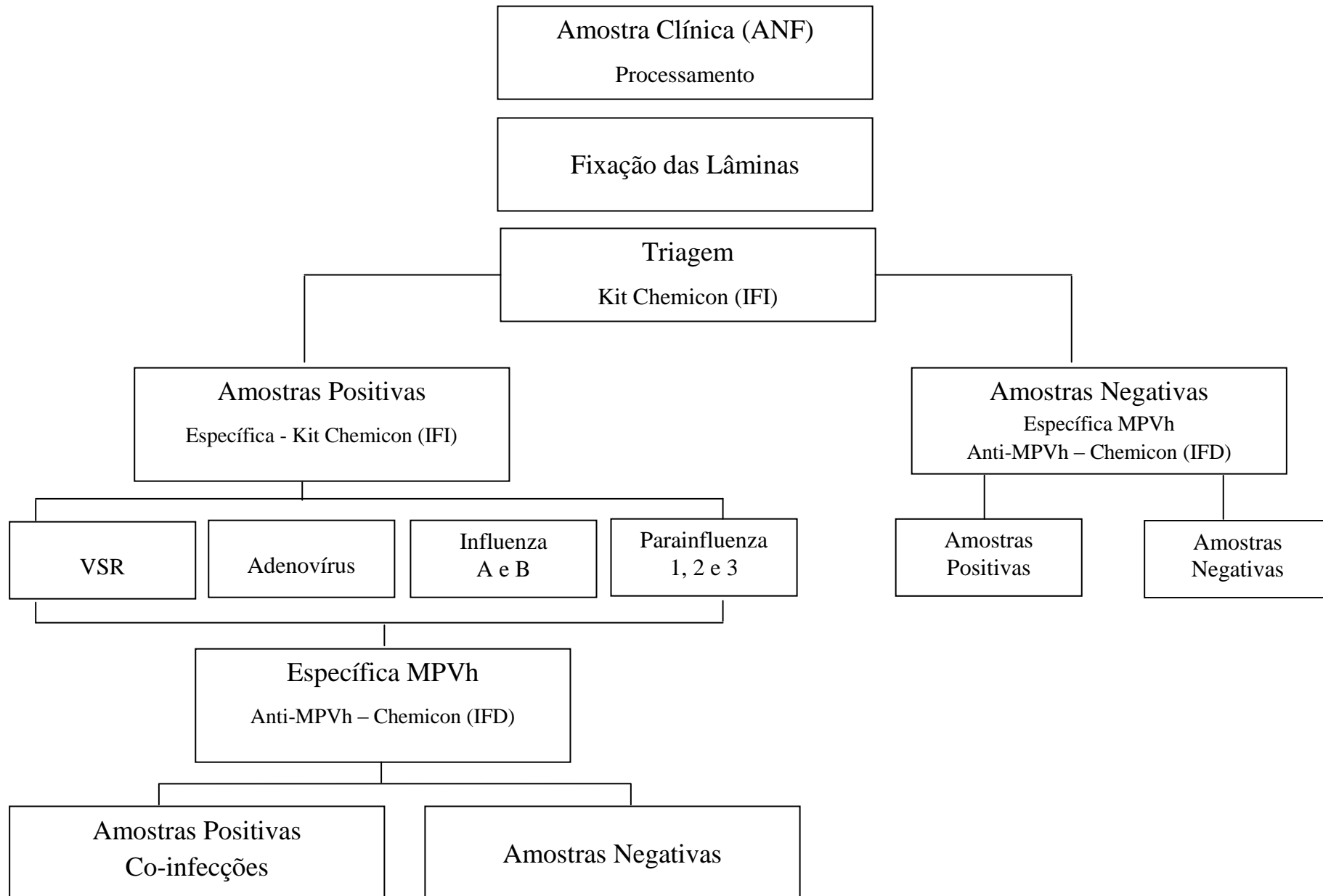
NaCl -----	80g
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> -----	2g
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> -----	21g
KCl -----	2g
Água destilada qsp -----	1000mL

Dissolver as substâncias em água destilada. Ajustar o pH para 7,2. Esterilizar por autoclavação. Diluir esta solução em água destilada estéril a 1/10.

#### Meio Essencial Mínimo (MEM)

MEM (Gibco) com sais de Earle -----	9,4g
Água Milli-Q qsp -----	1000 mL
L-glutamina a 2% (Gibco) - pH 7,3 -----	10 mL
Solução de penicilina-estreptomicina (Gibco), 10000U//mL de penicilina G sódica e 10000µg/mL de sulfato de estreptomicina -----	10 mL
Bicarbonato de sódio PA a 7,5% estéril -----	29,3 mL

Dissolver o MEM em 950,7mL de água Milli-Q e esterilizar por autoclavação a 121°C por 15 minutos. Após o resfriamento, adicionar assepticamente a glutamina, a penicilina-estreptomicina e o bicarbonato

**Anexo IV – Fluxograma representando as etapas de procedimento laboratorial para a realização da técnica de imunofluorescência**

## **ARTIGO CIENTÍFICO**



**Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical – Artigo Original**

**Perfil clínico e epidemiológico de crianças com infecção respiratória aguda viral em um hospital terciário no nordeste do Brasil**

Mariana Oliveira Arruda<sup>1</sup>, Joyce Fonteles Ribeiro<sup>1</sup>, Raimunda Sâmia Nogueira Brilhante<sup>1</sup>, André Jalles Monteiro<sup>2</sup>, José Júlio Costa Sidrim<sup>1\*</sup>, Fernanda Edna Araújo Moura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Rua Coronel Nunes de Melo, s/n, Rodolfo Teófilo. CEP: 60430270, Fortaleza-CE, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Estatística e Matemática Aplicada, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE, Brasil.

**\*Autor Correspondente:** José Júlio Costa Sidrim. Rua Coronel Nunes de Melo, 1315; Rodolfo Teófilo. Telefone (85) 33668319. Fax (85) 3295-1736. E-mail: sidrim@ufc.br

**Palavras-Chave:** infecção respiratória aguda, vírus respiratórios, epidemiologia.

**Título Corrente:** Epidemiologia de infecção respiratória aguda viral em crianças

**Resumo.** As infecções respiratórias agudas (IRA) são importantes causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, acometendo principalmente crianças menores de cinco anos de idade. Essas infecções podem ser causadas por diferentes microrganismos, porém os vírus são os mais frequentes. Esse estudo teve como objetivo identificar os vírus causadores de IRA em crianças de zero a 12 anos atendidas em serviço de emergência de um hospital terciário de Fortaleza-CE, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008 e descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos dessas infecções. Para tanto foram coletadas 1318 amostras de secreção de nasofaringe das crianças. As amostras foram submetidas à técnica de imunofluorescência indireta para detecção dos seguintes vírus respiratórios: vírus sincicial respiratório (VSR), metapneumovírus humano (MPVh), adenovírus, influenza A e B e parainfluenza 1, 2 e 3. Os resultados desse estudo mostraram que pelo menos um vírus respiratório foi detectado em 383 (29,1%) amostras. O vírus mais prevalente foi o VSR (44,4%), tendo o mesmo apresentado um padrão de sazonalidade definido, com associação a estação chuvosa. A co-infecção ocorreu em 12 (3,1%) amostras e o VSR foi o mais frequentemente associado. As crianças de sete a 12 meses de idade foram as mais acometidas e não houve associação entre o gênero dos pacientes e a positividade dos exames, apesar da maioria das crianças serem do sexo masculino. Em relação ao diagnóstico clínico de etiologia viral não houve diferença estatisticamente significativa entre infecção da via aérea superior (IVAS) e infecção da via aérea inferior (IVAI). As principais manifestações clínicas observadas nas crianças desse estudo foram tosse, coriza, febre e dispnéia. Portanto, os resultados desse estudo ressaltam a importância dos vírus como causadores de IRA em crianças na cidade de Fortaleza, com as maiores taxas ocorrendo entre os meses de março a junho, diferenciando-se da região Sul do país, onde as maiores taxas são encontradas nos meses de julho a outubro.

## **Introdução**

As infecções respiratórias agudas (IRA) estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade infantil em todo o mundo, atingindo principalmente crianças menores de cinco anos de idade<sup>1,2</sup>.

As IRA podem ser causadas por diferentes microrganismos: bactérias, vírus e fungos, sendo os vírus responsáveis por 50 a 90% dos casos em crianças<sup>3</sup>. Dentre estes podemos citar: vírus sincicial respiratório (VSR), vírus influenza A e B, parainfluenza 1, 2 e 3, adenovírus e metapneumovírus humano (MPVh)<sup>4,5</sup>.

No Brasil, alguns estudos de diferentes áreas geográficas têm revelado a importância dos vírus como causadores de IRA e essas afecções tem representado papel importante em termos de demanda por serviços de saúde nas mais diversas instâncias de assistência<sup>6,7,8</sup>.

Tendo em vista que a maioria dos estudos de IRA virais são realizados nas Regiões Sul e Sudeste do país, o presente estudo teve como objetivo identificar os vírus causadores de IRA em crianças de zero a 12 anos atendidas em serviço de emergência de um hospital terciário de Fortaleza-CE, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008 e descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos dessas infecções.

## **Metodologia**

### **Tipo e Local de Estudo**

Este estudo caracterizou-se como sendo do tipo descritivo, transversal, observacional e retrospectivo, realizado no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008. O estudo foi realizado no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), localizado na cidade de Fortaleza-CE, na região Nordeste do Brasil, que presta atendimento de nível

terciário à população carente desta cidade e áreas adjacentes. Este estudo foi realizado após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do HIAS (Protocolo n° 011/08).

### **População-alvo**

Foram incluídos neste estudo crianças na faixa etária de zero a 12 anos de idade, de ambos os sexos, diagnosticadas clinicamente com IRA com até sete dias de seu início e que foram admitidos à emergência do HIAS.

Considerou-se como IRA a presença de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: coriza, tosse, espirro, obstrução nasal, dor em região da orofaringe e dispnéia.

Utilizou-se como critério de exclusão crianças na faixa etária entre zero a 12 anos de idade que não tiveram o consentimento dos pais ou responsáveis e as amostras coletadas com dados incompletos na ficha epidemiológica.

### **Ficha epidemiológica**

Durante o período de estudo, os pais ou responsáveis pelas crianças foram informados sobre os objetivos do trabalho e os procedimentos necessários para a coleta. Ao concordarem, assinavam um termo de consentimento livre e esclarecido e, em seguida, eram entrevistados para o preenchimento de uma ficha epidemiológica contendo informações sobre a criança, seus antecedentes clínicos e história da doença atual.

Desta forma, na ficha epidemiológica, os dados pessoais, tais como sexo, idade, endereço, histórico do paciente, histórico familiar, sinais e sintomas apresentados foram fornecidos pelos pais ou responsáveis das crianças incluídas no estudo, enquanto os dados referentes a exame físico, exames realizados, diagnóstico e tratamento instituído

foram obtidos do médico que prestou atendimento à criança ou através das fichas de atendimento e revisão dos prontuários.

### **Coleta de amostras**

As amostras clínicas utilizadas para pesquisa de vírus respiratórios foi o aspirado de nasofaringe, sendo estes obtidos por aspiração conforme metodologia de Gardner e McQuillin<sup>9</sup>. Após a coleta as amostras foram mantidas a 4° C e transportadas em prazo máximo de até 3 h para o Laboratório de Virologia da Universidade Federal do Ceará para serem processadas.

### **Detecção viral**

A análise da presença de vírus respiratórios foi realizada através do método de imunofluorescência indireta, utilizando anticorpos monoclonais específicos para influenza A e B, parainfluenza 1, 2 e 3, adenovírus, vírus sincicial respiratório (VSR) e metapneumovírus humano (MPVh) (Chemicon), segundo as instruções do fabricante.

### **Análise estatística**

A análise estatística dos dados obtidos foi realizada através do teste T-Student para comparação entre a idade das crianças, o teste Exato de Fisher e o teste Qui-Quadrado foram utilizados para análise da associação entre as manifestações clínicas e os vírus detectados, sendo que o teste Exato de Fischer também foi utilizado para distribuição dos gêneros das crianças de acordo com a detecção viral e para a distribuição mensal dos vírus. O nível de significância adotado foi 5%.

## Resultados

Durante o período de realização dessa pesquisa, foram incluídas 1318 crianças diagnosticadas clinicamente com infecção respiratória aguda na população de estudo. Em relação às características demográficas da população, o sexo masculino foi mais prevalente (58,5%), contudo, não houve diferença estatisticamente significativa nos percentuais de casos positivos ( $p = 0,7592$ ). No que se refere à faixa etária, não houve diferença significativa nas idades entre os casos positivos e negativos ( $p = 0,2947$ ), porém as crianças entre sete e 12 meses de idade foram as mais acometidas (Tabela 1).

Das 1318 amostras coletadas durante o período de estudo e submetidas à técnica de imunofluorescência, 383 (29,1%) foram positivas para pelo menos um dos vírus respiratórios pesquisados, sendo os mais frequentes o VSR com um total de 170 (44,4%) amostras positivas, seguido pelo MPVh com um total de 89 (23,2%) amostras positivas e parainfluenza 3 com 46 (12%) amostras positivas. Também foram detectadas 22 (5,7%) amostras positivas tanto para adenovírus como para influenza A, 15 (3,9%) para parainfluenza 1. Foram observados em uma frequência bem menor, parainfluenza 2 com um total de 4 amostras positivas (1%) e influenza B com um total de 3 (0,8%) amostras positivas (Figura 1). Das 383 amostras positivas para vírus respiratórios, em 12 (3,1%) foram detectadas a presença simultânea de dois ou três vírus, sendo o VSR o mais frequentemente associado (Figura 2).

Os principais sinais e sintomas apresentados pelas crianças com IRA de etiologia viral foram: tosse (96,9%), coriza (90,1%), febre (81,3%), dispnéia (78,2%) e obstrução nasal (76,2%) (Figura 3). Os sintomas: obstrução nasal ( $p = 0,0024$ ), espirro ( $p = 0,0003$ ) e dispnéia ( $p = 0,0138$ ) foram mais observados em casos positivos de VSR do que entre os casos negativos ou nos demais vírus analisados, enquanto espirro ( $p =$

0,0545), conjuntivite ( $p = 0,0125$ ), anorexia ( $p = 0,0525$ ) e vômito e/ou diarreia ( $p = 0,0061$ ) foram mais observados em casos positivos para parainfluenza 3 do que entre os casos negativos ou nos demais vírus pesquisados.

Durante o período de estudo os primeiros casos de infecção respiratória viral foram detectados inicialmente no mês de janeiro de 2007, sendo notado um pico de positividade nos meses de abril e maio desse ano e um pico nos meses de maio e junho no ano de 2008. Dentre os vírus pesquisados, o VSR foi o único que apresentou um padrão regular de ocorrência ao longo dos anos, sendo detectado inicialmente no mês de março do ano de 2007 e no mês de abril no ano de 2008, com pico no mês de maio nos dois anos e deixaram de ser detectados a partir do mês de agosto nos dois anos de estudo. O segundo vírus mais prevalente nas IRA desse estudo foi o MPVh, sendo detectado durante todo o ano de 2007, com um pico em abril e outro em outubro. Entretanto, no ano de 2008 foi verificada uma frequência bem menor, com ocorrência do vírus apenas no primeiro semestre do ano, com um pico em janeiro e outro em março. O terceiro vírus mais frequente foi o parainfluenza 3, detectado com pouca frequência no primeiro semestre do ano de 2007, ocorrendo nesse período apenas no mês de março e os demais casos foram observados a partir de julho, enquanto no ano de 2008 foi detectado com uma frequência maior ao longo dos meses, não sendo verificado a presença desse vírus nos meses de agosto, setembro e novembro. O padrão de circulação dos vírus respiratórios pesquisados está ilustrado logo abaixo na figura 4. Os demais vírus analisados, devido ao reduzido número de casos positivos verificado, não houve evidências de um padrão de circulação durante o período estudado.

## Discussão

As IRA são responsáveis por quatro milhões de óbitos a cada ano, a maioria ocorrendo em países em desenvolvimento<sup>10</sup>. No Brasil, a partir da década de 90, observa-se um declínio da mortalidade por IRA em todas as regiões, sendo esse declínio observado devido à existência de estratégias utilizadas pelo governo, como o Programa de Saúde da Família, o Programa de Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na Infância (AIDPI) que contribuem para a diminuição das taxas de mortalidade em menores de cinco anos. Apesar disso, o índice de óbitos em crianças por IRA no país ainda continua elevado. Segundo dados fornecidos pelo Ministério da Saúde, através do Sistema de Informação de Atenção Básica (DATASUS), foram registrados 2.289 óbitos por IRA em crianças menores de cinco anos de idade no ano de 2007, estando à região Nordeste em primeiro lugar dentre as regiões brasileiras, em relação ao número de óbitos por IRA<sup>11</sup>.

Com relação ao gênero dos pacientes com IRA viral, houve predomínio do sexo masculino (58,5%), estando de acordo com vários estudos relatados na literatura<sup>7,12</sup>. Fatores relacionados ao menor calibre da via aérea entre os meninos são os prováveis responsáveis pela maior ocorrência dessas infecções neste gênero<sup>13</sup>. A faixa etária mais acometida por IRA viral foram crianças menores de dois anos de idade, esses dados corroboram com um estudo realizado por Pecchini et al<sup>14</sup>, em que 67,2% da população incluída no estudo eram menores de um ano de idade. Estudos têm mostrado que a imaturidade imunológica é considerada um dos fatores primordiais para o favorecimento da gravidade e elevada incidência dessas infecções nessa faixa etária<sup>15</sup>. Quanto ao tipo de IRA, não houve predominância de infecção da via aérea superior (IVAS) ou inferior (IVAI). Países em desenvolvimento apresentam escasso



conhecimento sobre a etiologia, epidemiologia e consequências clínicas das IVAS. As dificuldades observadas na prática clínica em relação ao diagnóstico diferencial e etiológico de determinadas IVAS ocorre devido a dois fatos: o mesmo agente etiológico pode ser responsável pela ocorrência de diversos quadros clínicos e um mesmo conjunto de sintomas inespecíficos pode estar presente no início de muitas doenças<sup>16</sup>. Diferentemente das IVAS, o diagnóstico de IVAI costumam ser específicos e geralmente estão associados a quadros clínicos de pneumonia, bronquiolite e asma. Em crianças, as IVAI representam uma preocupação para os profissionais de saúde em todo o mundo, principalmente devido à alta morbidade, bem como a elevada mortalidade, especialmente nos países em desenvolvimento, onde as taxas de incidência são consideravelmente mais significativas<sup>17</sup>.

No presente estudo, a taxa de positividade de IRA viral correspondeu a aproximadamente 30% dos espécimes clínicos analisados por imunofluorescência, entre os vírus pesquisados nesse estudo, o VSR (44,4%) e o MPVh (23,2%) foram encontrados em maior frequência como causadores de IRA em crianças, estando de acordo com dados existentes na literatura<sup>7,18</sup>. Casos de co-infecção foram observados em 3% das amostras analisadas, sendo inferior aos resultados obtido por Razanajatovo et al<sup>19</sup>, que detectaram associação entre vírus em 29,4% dos pacientes infectados e superior aos resultados obtido por Rodrigues et al<sup>20</sup>, que detectaram 2% de co-infecção nos pacientes estudados. As associações mais frequentemente observadas foram entre o VSR e o MPVh bem como entre o VSR e o vírus parainflueza 1. Esta primeira associação já é relatada com frequência na literatura e está relacionada ao padrão de circulação semelhante entre esses dois vírus<sup>7,21-24</sup>.

Quanto à circulação de cada vírus específico detectado nos diferentes meses do ano, o VSR foi o único que apresentou sazonalidade bem definida ao longo dos dois anos de estudo, onde os períodos epidêmicos ocorreram durante o primeiro semestre, com pico nos meses de abril, maio e junho. Esses resultados corroboram com um estudo realizado também na cidade de Fortaleza, que analisou a atividade do VSR durante quatro anos consecutivos<sup>8</sup> e um estudo realizada na cidade de Campinas, que avaliou os riscos associados e a incidência deste vírus em crianças hospitalizadas<sup>25</sup>. Vários estudos têm demonstrado uma associação entre a ocorrência anual dos períodos epidêmicos do VSR e as estações chuvosas<sup>24,25,26-30</sup>, estando de acordo com o presente estudo, uma vez que a estação chuvosa em Fortaleza ocorre durante o primeiro semestre do ano. O MPVh foi o segundo vírus mais frequente nesse estudo e não apresentou um padrão de sazonalidade definido, sendo que no ano de 2007 ocorreu durante todos os meses, enquanto no ano de 2008 foi restrito apenas no primeiro semestre. Alguns estudos têm descrito que a circulação do MPVh ocorre durante todo o ano, com picos de atividade que coincidem ou ocorrem logo após o período epidêmico do VSR e influenza<sup>24,31,32</sup>. O terceiro vírus mais frequente foi o parainfluenza 3, sendo esse o tipo de maior incidência no Brasil e seu modelo de sazonalidade ainda não é bem definido. Algumas regiões mostram picos bem definidos no final do inverno, justamente quando diminui a incidência do VSR, enquanto outras detectam o parainfluenza 3 durante todo ano<sup>7,33,26</sup>. A distribuição sazonal das infecções causadas pelos vírus parainfluenza nos países em desenvolvimento ainda não está bem esclarecida<sup>34</sup>.

Devido à importância dos vírus como agentes mais frequentes de IRA na infância, torna-se importante a realização de estudos sobre a etiologia viral nessas

infecções, permitindo uma contribuição para um maior conhecimento regional dessas infecções em especial aquelas que ocorrem em crianças da cidade de Fortaleza.

### **Conclusão**

Os resultados do presente estudo apontam a importância dos vírus como causadores de infecções respiratórias agudas na população infantil de Fortaleza-CE, bem como contribui para aumentar os dados epidemiológicos escassos dessas infecções no Nordeste do Brasil, além de ser útil para o planejamento e implementação de algumas estratégias de prevenção.

## Referências Bibliográficas

1. Murray EL, Klein M, Brondi L, Mcgowan JE, Van Mels C, Brooks WA et al. Rainfall, household crowding, and acute respiratory infections in the tropics. *Epidemiol Infect* 2011; 4:1-9.
2. Tchidjou HK, Vescio F, Boros S, Guemkam G, Minka E, Lobe M et al. Seasonal Pattern of Hospitalization from Acute Respiratory Infections in Yaounde, Cameroon. *J Trop Pediatr* 2010; 56: 317-320.
3. Nohynek H, Madhi S, Grijalva CG. Childhood bacterial respiratory diseases: past, present, and future. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: S127-132.
4. Silva AK, De Mello WA, Dos Santos MC, De Sousa RCM. Ocurrence of Human Bocavirus associated with acute respiratory infections in children up to 2 years old in the City of Belém, Pará State, Brazil. *Rev Pan-Amaz Saúde* 2010; 1: 87-92.
5. Chung JY, Han TH, Kim SW, Kim CK, Hwang ES. Detection of viruses identified recently in children with acute wheezing. *J Med Virol* 2007; 79: 1238-1243.
6. Alonso WJ, Viboud C, Simonsen L, Hirano EW, Daufenbach LZ, Miller, MA. Seasonality of influenza in Brasil: a traveling wave from the Amazon to the subtropics. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1434-1442.
7. Thomazelli LM, Vieira S, Leal AL, Sousa TS, Oliveira DB, Golono MA et al. Surveillance of eight respiratory viruses in clinical samples of pediatric patients in southeast Brazil. *J Pediatr* 2007; 83: 422-428.

8. Moura FEA, Nunes IFS, Silva JRGB, Siqueira MM. Short report: Respiratory syncytial vírus infections in Northeastern Brazil: seasonal trends and general aspects. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74: 165-167.
9. Gardner, PS; McQuillin, J. Rapid virus diagnosis: application of immunofluorescence. 2. ed. London: Butterworth, 1980. p. 317.
10. Cardoso, AM. The persistence of acute respiratory infections as Public Health problem. *Cad Saúde Pública* 2010; 26: 1270-1271.
11. Datasus – MS. Banco de dados do Sistema Único de Saúde: Informações de saúde. 2009. Disponível em: < [http://:www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br) > Acesso em: 20 dez. 2010.
12. Nascimento MS, Souza AV, Ferreira AVS, Rodrigues JC, Abramovici S, Da Silva Filho LVF. High Rate of Viral Identification and Coinfections in Infants with Acute Bronchiolitis. *Clinics* 2010; 65: 1133-1137.
13. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA et al. The New Vaccine Surveillance Network. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus e parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004; 113: 1758-1764.
14. Pecchini R, Berezin EM, Felício MCC, Passos SD, Souza MCO, Lima LRAV et al. Incidence and clinical characteristics of the infection by the respiratory syncytial virus in children admitted in Santa Casa de São Paulo Hospital. *Braz J Infect Dis* 2008; 12: 476-479.
15. Albernaz EP, Menezes AMB, César JA, Victora CG, Barros FC, Halpern R. Risk factors associated with hospitalization for bronchiolitis in the post-neonatal period. *Rev. Saúde Pública* 2003; 37: 485-493.

16. Miranda JA. Infecções virais das vias aéreas superiores. *Rev Port Clin Geral* 2005; 21: 391 – 399.
17. Scauchat A, Dowell SF. Pneumonia in children in the developing world: new challenges, new solutions. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004; 15: 181 – 189.
18. Ordás J, Boga JA, Alvarez-Argüelles M, Villa L, Rodríguez-Dehli C, Oña MDE et al. Role of Metapneumovirus in Viral Respiratory Infections in Young Children. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2739-2742.
19. Razanajatovo NH, Richard V, Hoffmann J, Reynes JM, Razafitrimo GM, Rendremanana RV et al. Viral Etiology of Influenza-Like Illnesses in Antananarivo, Madagascar, July 2008 to June 2009. *PLoS ONE* 2011; 6: e17579.
20. Rodrigues OG, Rozov T, Da Silva EMK, Kopelman BI. Infecções virais em crianças portadoras de doença respiratória aguda, atendidas em um Centro de Saúde Escola, em Belém, Pará, Brasil. *Pediatrics (São Paulo)* 2004; 26: 13-20.
21. Manoha C, Espinosa S, Aho SL, Huet F, Pothier P. Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children. *J Clin Virol* 2007; 38: 221–226.
22. Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, Saleh N et al. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 320-324.
23. Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, Mcnamara PS, Halfhide C et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory

- syncytial virus strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005; 191: 382-386.
24. Cuevas LE, Nasser AMB, Dove W, Gurgel RQ, Greensill J, Hart CA. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1626-1628.
25. Riccetto AG, Ribeiro JD, Silva MT, Almeida RS, Arns CW, Baracat EC. Respiratory syncytial virus (RSV) in infants hospitalized for acute lower respiratory tract disease: incidence and associated risks. *Braz J Infect Dis* 2006; 10: 357-361.
26. Moura FEA, Borges LC, Souza LSD, Ribeiro DH, Siqueira MM, Ramos EAG. Estudo de infecções respiratórias agudas virais em crianças atendidas em um centro pediátrico em Salvador (BA). *J Bras Patol Med Lab* 2003; 39: 275-282.
27. Bosso PA, Candeias JMG, Paduan KS, Ricchetti MQ, Miranda AFM, Rugolo LMS et al. Human respiratory syncytial virus detection in children admitted at a community hospital in Botucatu, SP, Brazil. *Braz J Microbiol* 2004; 35: 348-352.
28. Robertson SE, Roca A, Alonso P, Simoes EAF, Kartasmita CB, Olaleye DO et al. Respiratory syncytial virus infection: denominator-based studies in Indonesia, Mozambique, Nigeria and South Africa. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 914-922.
29. Cabello C, Manjarrez ME, Olvera R, Villalba J, Valle L, Paramo I. Frequency of viruses associated with acute respiratory infections in children younger than five years of age at a locality of Mexico City. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006;101: 21-24.

30. Omer SB, Sutanto A, Sarwo H, Linehan M, Djelantik IG, Mercer D et al. Climatic, temporal, and geographic characteristics of respiratory syncytial virus disease in a tropical island population. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 1319-1327.
31. Williams JV, Wang CK, Yang CF, Tollefson SJ, House FS, Heck JM et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *J Infect Dis* 2006; 193: 387–395.
32. Mahalingam S, Schwarze J, Zaid A, Nissen M, Sloots T, Tauro S et al. Perspective on the host response to human metapneumovirus infection: what can we learn from respiratory syncytial virus infections? *Microbes Infect* 2006; 8: 285 – 293.
33. Costa LF, Yokosawa J, Mantese OC, Oliveira TFM, Silveira HL, Nepomuceno LL et al. Respiratory viruses in children younger than five years old with acute respiratory disease from 2001 to 2004 in Uberlândia, MG, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; 101: 301-306.
34. World Health Organization (WHO). Acute respiratory infections. 2009. Disponível em: <[http://: www.who.in/vaccine\\_research/diseases/ari/en](http://www.who.in/vaccine_research/diseases/ari/en)> Acesso em: 20 dez. 2010.

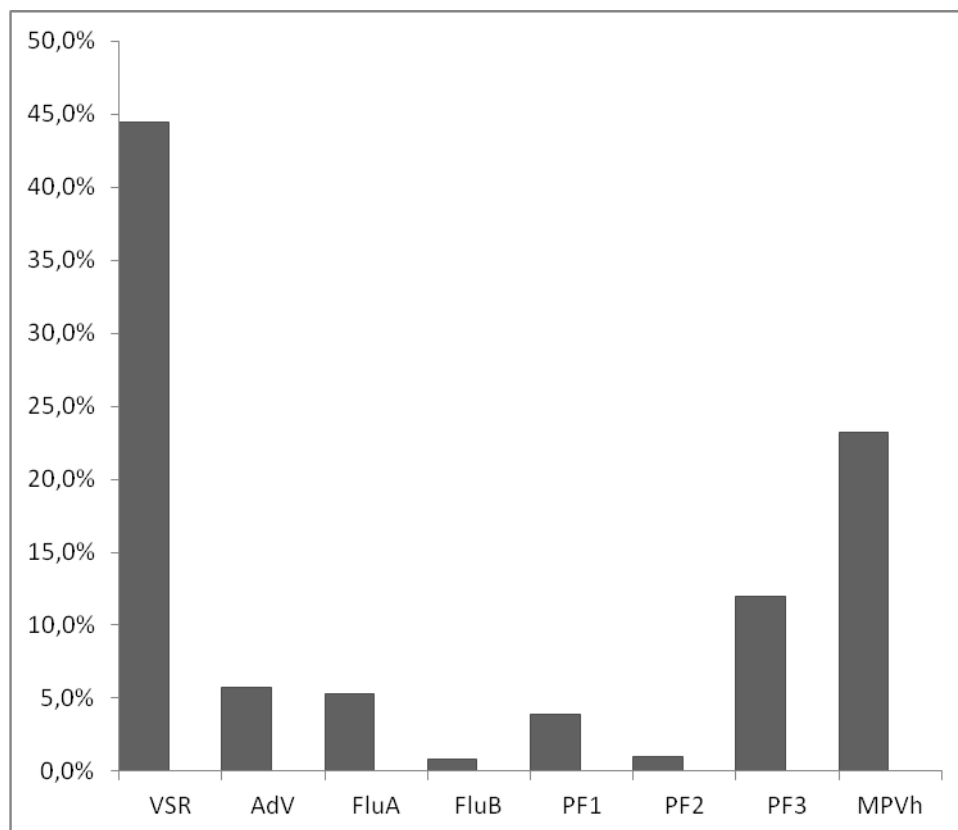


Tabela 1. Características da população estudada.

Características	IRA total		IRA total	
	N	%	N	%
<b>Sexo</b>				
Masculino	762	57,8	224	58,5
Feminino	556	42,2	159	41,5
<b>Idade (meses)</b>				
0-6	242	18,4	80	21
7-12	392	29,7	128	33,4
13-24	357	27,1	89	23,2
25-36	155	11,8	40	10,4
37-48	62	4,7	16	4,2
49-60	31	2,3	9	2,3
≥ 61	79	6	21	5,5
<b>Tipo de IRA*</b>				
IVAS	655	49,7	196	51,2
IVAI	662	50,2	187	48,8

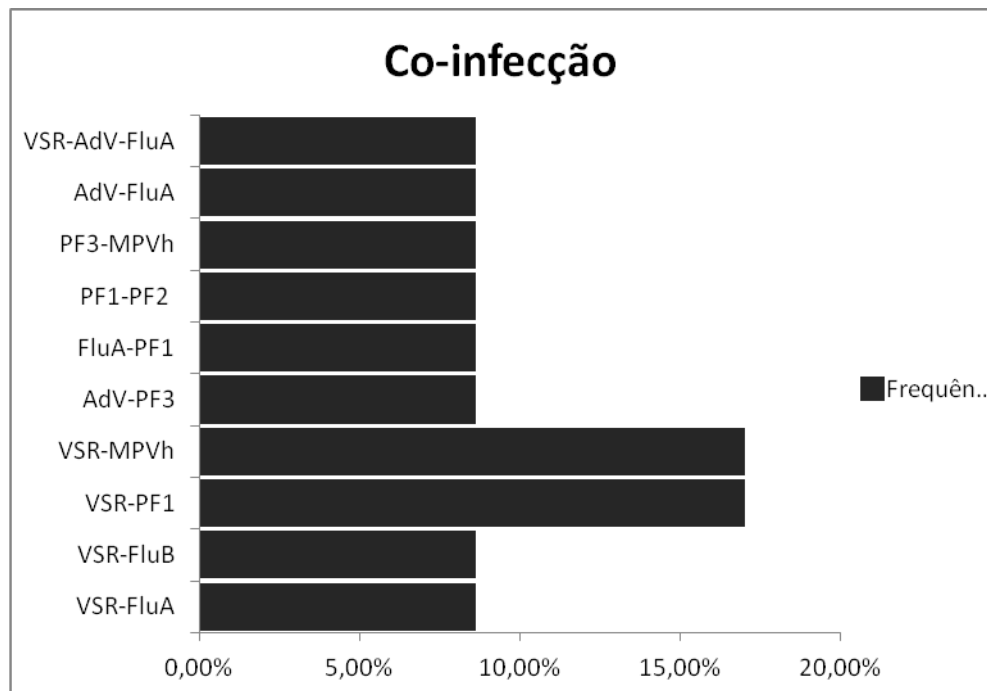
Legenda: \*Uma amostra não foi informada sobre o tipo de IRA; IRA – infecção respiratória aguda; IVAS – infecção da via aérea superior; IVAI – infecção da via aérea inferior.

Figura 1. Frequência dos tipos de vírus respiratórios nos pacientes estudados durante os anos de 2007 e 2008.



**Legenda:** VSR – vírus sincicial respiratório; AdV – adenovírus; FluA – influenza A; PF1 – parainfluenza 1; PF2 – parainfluenza 2; PF3 – parainfluenza 3; MPVh – metapneumovírus humano.

Figura 2. Presença de co-infecção na população com infecção respiratória aguda viral.



**Legenda:** VSR – vírus sincicial respiratório; AdV – adenovírus; FluA – influenza A; PF1 – parainfluenza 1; PF2 – parainfluenza 2; PF3 – parainfluenza 3; MPVh – metapneumovírus humano.

Figura 3. Sinais e sintomas associados a infecção respiratória aguda viral.

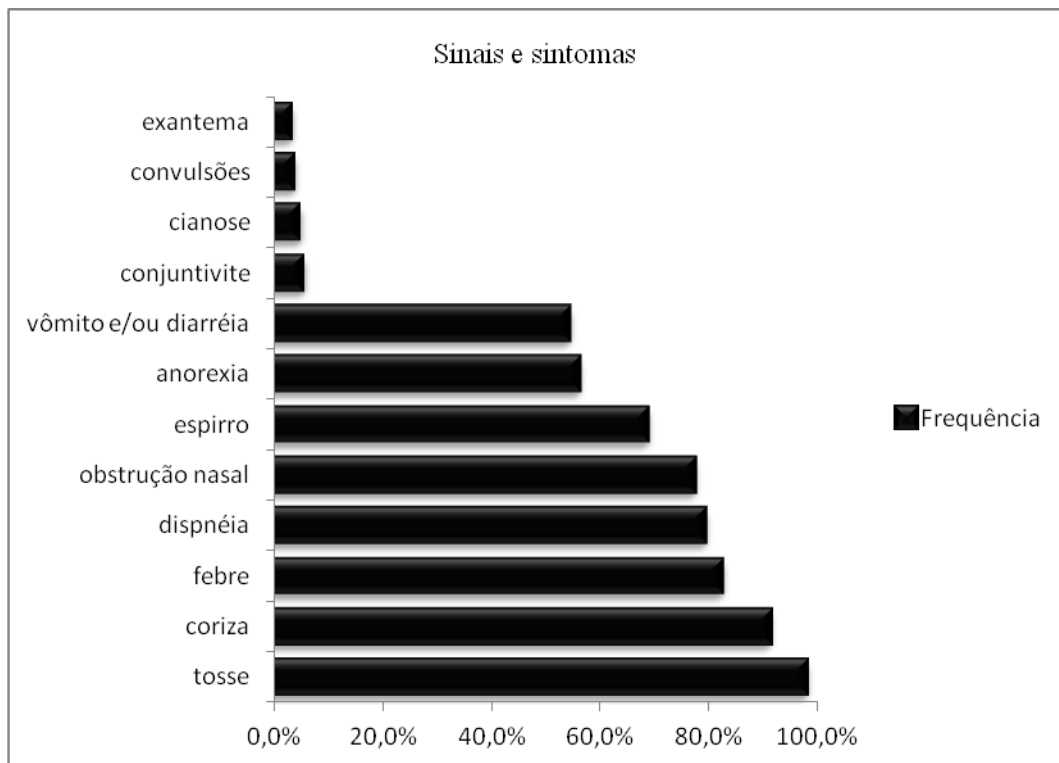


Figura 4. Distribuição mensal de vírus respiratórios em crianças com infecção respiratória aguda atendidas no Hospital Infantil Albert Sabin durante o período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008.

