

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

Denise Rossato Silva

**Infecção Viral Respiratória e os Efeitos do Clima e
Poluição Atmosférica em Pacientes Sintomáticos
Respiratórios Atendidos em Sala de Emergência**

Porto Alegre, 2011

Denise Rossato Silva

**Infecção Viral Respiratória e os Efeitos do Clima e
Poluição Atmosférica em Pacientes Sintomáticos
Respiratórios Atendidos em Sala de Emergência**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Pneumologia, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas.

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin

Porto Alegre, 2011

S586i *Silva, Denise Rossato*

Infecção viral respiratória e os efeitos do clima e poluição atmosférica em pacientes sintomáticos respiratórios atendidos em sala de emergência / Denise Rossato Silva ; orient. Paulo de Tarso Roth Dalcin. – 2011.
139 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas. Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Infecções respiratórias 2. Viroses 3. Efeitos do clima 4. Poluição do ar 5. Serviço hospitalar de emergência I. Dalcin, Paulo de Tarso Roth II. Título.

NLM: WC 505

DEDICATÓRIA

**"Os momentos mais felizes da minha vida
foram aqueles, poucos, que pude passar
em minha casa, com a minha família."**

(Thomas Jefferson)

Aos meus pais, Jairo e Olga, e aos meus irmãos, Daniele e Daniel, agradeço pelo apoio em todos os momentos, pela compreensão pela minha ausência quando necessário, e por me ajudarem a seguir em frente e a superar as dificuldades que surgem no caminho.

AGRADECIMENTOS

À Alice Mânica Müller, Ana Cláudia Coelho, Gracieli Nadalon Deponti e Vinícius Pellegrini Viana pela participação fundamental neste projeto, especialmente na inclusão de pacientes e coleta de amostras clínicas.

À Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) pelo financiamento do projeto.

Ao professor da Faculdade de Geografia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Fernando Pohlmann Livi, pela valiosa contribuição na realização deste projeto.

À Greice Helen da Costa Laureano, pela assessoria estatística.

Aos pacientes, por terem aceitado participar desta pesquisa.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

**“O professor medíocre fala.
O bom professor explica.
O professor superior demonstra.
O grande professor inspira”**

(William Arthur Ward)

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin, agradeço pelo exemplo, pela confiança em mim, pelos conselhos e pelas oportunidades que me proporcionou. Acima de tudo, agradeço por ter me inspirado a realizar este e outros projetos.

“Quem quer estudar corretamente a Medicina, deverá proceder da seguinte maneira. Primeiro, deverá considerar os efeitos que cada estação do ano pode produzir, pois as estações não são todas iguais...

...O médico deverá examinar a posição, a direção dos ventos e as saídas do sol. Deve observar também o jeito de viver de cada paciente, sua alimentação, sua estrutura física e o lugar onde mora...

...e com o decorrer do ano e das estações, ele poderá dizer quais epidemias irão atingir a cidade, no verão ou no inverno, e quais indivíduos estarão em perigo... “

(Hipócrates, “Dos Ares, Águas e Lugares”, 400 a.C.)

RESUMO

Base teórica: Infecções virais respiratórias são as causas mais comuns de infecções respiratórias, levando a níveis significativos de morbidade e mortalidade. A prevalência de vírus respiratórios em adultos é amplamente subestimada, já que os dados relevantes dizem respeito a crianças. Variações meteorológicas e poluição do ar provavelmente desempenham um papel nessas infecções. **Objetivos:** Determinar a proporção de visitas à emergência por síndrome gripal (SG) e síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e avaliar a associação entre a frequência de SG/SRAG, a prevalência de vírus respiratórios e fatores meteorológicos/poluição do ar, especialmente na população adulta. **Métodos:** 11.953 hospitalizações (adultos e crianças) por sintomas respiratórios foram correlacionadas com parâmetros meteorológicos e a concentração de poluentes do ar. Em um subgrupo de pacientes adultos (n=410) com sintomas respiratórios iniciados há menos de 5 dias, aspirados de nasofaringe foram coletados e analisados através do teste de imunofluorescência indireta (IFI). Os dados foram analisados usando análise de séries temporais. **Resultados:** SG e SRAG foram diagnosticadas em 3.698 (30,9%) e 2.063 (17,7%) pacientes, respectivamente. Trinta e sete (9,0%) amostras foram positivas pela IFI. Tosse, sibilância, uso de ar condicionado em casa ou no trabalho e casos de SG/SRAG foram mais frequentes em pacientes com IFI positiva do que nos pacientes com IFI negativa. Em um modelo de regressão logística multivariada, a positividade da IFI foi estatisticamente associada com umidade absoluta, uso de ar condicionado em casa ou no trabalho e a presença de mofo em casa. Nos modelos de séries temporais multivariadas, a insolação foi a única covariável independente que foi significativamente associada com a frequência de casos de SG. No modelo para os casos de SRAG, as seguintes variáveis demonstraram ser significativas: temperatura média ($\beta = 0,399$; $p = 0,025$), insolação ($\beta = - 0,392$; $p = 0,007$), umidade relativa ($\beta = - 0,098$; $p = 0,05$) e a concentração média de poluentes ($\beta = - 0,079$; p

= 0,018). **Conclusões:** Encontramos que em adultos admitidos na sala de emergência com queixas respiratórias, pelo menos 9% das infecções foram causadas por vírus respiratórios. As correlações encontradas entre variáveis meteorológicas, poluição do ar, casos de SG/SRAG e vírus respiratórios demonstraram a relevância dos fatores climáticos como contribuintes subjacentes significativos para a prevalência de infecções virais respiratórias em uma região temperada.

ABSTRACT

Background: Respiratory viral infections are the most common causes of respiratory infections, leading to significant levels of morbidity and mortality. The prevalence of respiratory viruses in adults is largely underestimated, as relevant data mostly concern infants and children. Meteorological variations and air pollution are likely to play a key role in these infections. **Objectives:** To determine the proportion of emergency room visits for influenza-like illness (ILI) and severe acute respiratory infection (SARI) and to evaluate the association between ILI/SARI frequency, respiratory virus prevalence and meteorological factors/air pollution, especially in adult population. **Methods:** 11,953 hospitalizations (adults and children) for respiratory symptoms were correlated with meteorological parameters and concentration of air pollutants. In a subset of adult patients (n=410) with respiratory symptoms within 5 days of onset, nasopharyngeal aspirates were collected and analyzed through indirect immunofluorescence (IFI) test. The data were analyzed using time-series analysis. **Results:** ILI and SARI were diagnosed in 3,698 (30.9%) and 2,063 (17.7%) patients, respectively. Thirty seven (9.0%) samples were positive by IFI. Cough, wheezing, use of air conditioning at home or at work, and ILI/SARI cases were more frequent in patients with IFI positive than in patients with IFI negative. In a multivariate logistic regression model, IFI positivity was statistically associated with absolute humidity, use of air conditioning at home or at work, and presence of mold in home. In the multivariate time-series models, sunshine duration was the only independent covariate that was significantly associated with the frequency of ILI cases. In the model for SARI cases, the following variables proved to be significant: mean temperature ($\beta = 0.399$; $p = 0.025$), sunshine duration ($\beta = - 0.392$; $p = 0.007$), relative humidity ($\beta = - 0.098$; $p = 0.05$), and mean concentration of pollutants ($\beta = - 0.079$; $p = 0.018$). **Conclusions:** we found that in adult patients admitted to emergency room with respiratory complaints, at least 9% of infections were caused by respiratory viruses. The

correlations found among meteorological variables, air pollution, ILI/SARI cases, and respiratory viruses demonstrated the relevance of climate factors as significant underlying contributors to the prevalence of respiratory virus infections in a temperate region.

Lista de Abreviaturas

- CDC**= Centro de Prevenção e Controle de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention*)
- CO**= monóxido de carbono
- CVF**= capacidade vital forçada
- DPOC**= doença pulmonar obstrutiva crônica
- EIA**= imunoenensaio enzimático (*enzyme immunoassay*)
- HIV**= vírus da imunodeficiência adquirida (*human immunodeficiency virus*)
- IFI**= imunofluorescência indireta
- NO₂**= dióxido de nitrogênio
- O₃**= ozônio
- OMA**= otite média aguda
- OMS**= Organização Mundial da Saúde
- OSEN**= oscilação Sul *El Niño*
- PCR**= reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*)
- PIV**= parainfluenza vírus
- PM₁₀**= material particulado $\leq 10 \mu\text{m}$
- RT-PCR**= reação em cadeia da polimerase me tempo real (*real time - polymerase chain reaction*)
- SARS**= síndrome respiratória aguda grave (*severe acute respiratory syndrome*)
- SE**= semana epidemiológica
- SG**= síndrome gripal
- SO₂**= dióxido de enxofre
- SRAG**= síndrome respiratória aguda grave
- UTI**= unidade de tratamento intensivo
- VEF₁**= volume expiratório forçado no primeiro segundo
- VSR**= vírus sincicial respiratório

Lista de Ilustrações

- Figura 1** – Número de amostras positivas para influenza por subtipo no hemisfério Norte.....31
- Figura 2** – Número de amostras positivas para influenza por subtipo no hemisfério Sul.....31
- Figura 3** – Regiões com óbitos confirmados laboratorialmente em 2009.....32
- Figura 4** – Distribuição de casos de SRAG, segundo classificação epidemiológica para influenza pandêmica (H1N1) 2009 no Brasil (SE 1 a 52/2009).....34

Lista de Tabelas e Quadros

Quadro 1 – Principais vírus respiratórios e síndromes associadas.....	22
Tabela 1 – Taxa de mortalidade e distribuição do total de óbitos confirmados laboratorialmente por região administrativa da OMS em 2009.....	32
Tabela 2 – Distribuição de casos de síndrome gripal (SG) e síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por classificação epidemiológica para influenza pandêmica (H1N1) 2009, segundo região geográfica do Brasil (SE 16 a 28/2009).....	33
Quadro 2 – Características de diferentes testes diagnósticos para vírus respiratórios em idosos.....	37
Quadro 3 – Padrões de qualidade do ar para os principais poluentes segundo a <i>Environmental Protection Agency</i> - EPA, EUA.....	48
Quadro 4 – Principais efeitos respiratórios adversos associados aos poluentes do ar originados da queima de combustíveis fósseis.....	49

SUMÁRIO

1. REVISÃO DA LITERATURA	17
1.1. INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS VIRAIS.....	17
1.1.1. Epidemiologia	17
1.1.2. Apresentação clínica	18
1.1.3. Agentes etiológicos	22
1.1.3.1. Vírus sincicial respiratório.....	23
1.1.3.2. Adenovírus.....	23
1.1.3.3. Parainfluenza vírus.....	24
1.1.3.4. Coronavírus.....	25
1.1.3.5. Rinovírus.....	26
1.1.3.6. Influenza.....	27
1.1.3.6.1. <i>Pandemia de influenza A H1N1 em 2009</i>	29
1.1.4. Transmissão	35
1.1.5. Diagnóstico	36
1.1.6. Tratamento	38
1.1.7. Prevenção	39
1.2. PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO VIRAL RESPIRATÓRIA EM ADULTOS ATENDIDOS EM SALA DE EMERGÊNCIA.....	42
1.3. FATORES CLIMÁTICOS E DOENÇAS RESPIRATÓRIAS.....	43
1.4. POLUIÇÃO DO AR E DOENÇAS RESPIRATÓRIAS.....	47
1.4.1. Poluição interna ou doméstica	52
2. JUSTIFICATIVA	54
3. OBJETIVOS	55
3.1. OBJETIVO GERAL.....	55
3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	55
4. MATERIAL E MÉTODOS	56

REFERÊNCIAS	66
5. ARTIGO EM INGLÊS.....	85
5.1. RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS AND THE EFFECTS OF METEOROLOGICAL PARAMETERS AND AIR POLLUTION IN ADULT PATIENTS WITH RESPIRATORY SYMPTOMS ADMITTED TO THE EMERGENCY ROOM.....	85
6. ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	112
6.1. INFECÇÕES VIRAIS RESPIRATÓRIAS E OS EFEITOS DO CLIMA E POLUIÇÃO DO AR EM PACIENTES ADULTOS COM SINTOMAS RESPIRATÓRIOS ATENDIDOS EM SALA DE EMERGÊNCIA.....	112
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	139

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS VIRAIS

1.1.1. Epidemiologia

As infecções virais são uma causa importante de doença do trato respiratório. O resfriado comum é a síndrome infecciosa mais frequentemente encontrada em seres humanos, e a influenza continua a ser uma causa maior de mortalidade e de importante morbidade ao redor do mundo (1). Estima-se que 10% da população mundial apresentam um episódio de influenza anualmente. Mais de 200.000 pessoas nos Estados Unidos são hospitalizadas por complicações da influenza e 36.000 morrem a cada ano (2). No Brasil, pelo menos 2 mil pessoas morrem ao ano em consequência da gripe sazonal (3).

A incidência das infecções agudas do trato respiratório superior é de 3 a 5,6 casos por pessoa por ano. As taxas são maiores em crianças menores de um ano (6,1 a 8,3 casos por pessoa por ano) e permanecem elevadas até a idade de seis anos, a partir da qual ocorre um decréscimo progressivo na sua incidência. Os adultos têm uma incidência de 3 a 4 casos por pessoa por ano. A síndrome clínica mais frequente é o resfriado comum (4). As infecções do trato respiratório inferior são menos frequentes. Entretanto, aproximadamente um terço das crianças desenvolve infecção do trato respiratório inferior no primeiro ano de vida. Essa incidência cai para 5 a 10% em crianças em idade escolar e reduz para menos de 5% entre adultos saudáveis. Em idosos, a incidência aumenta para aproximadamente 17% (5-7).

As infecções respiratórias virais são responsáveis por uma grande porcentagem de consultas médicas ambulatoriais, pela utilização dos serviços de emergência e por hospitalizações (8). A maior parte dos antibióticos prescritos para adultos na prática médica ambulatorial é para infecções respiratórias. O uso indevido dessas medicações para as infecções respiratórias virais é muito grande e contribui para o incremento da resistência

bacteriana aos antibióticos. O pronto reconhecimento da síndrome viral permite o uso de estratégia clínica prática que orienta o manejo dessa situação clínica, evitando o uso desnecessário de antibióticos (9).

As infecções virais respiratórias também causam um grande impacto econômico. A morbidade das infecções virais do trato respiratório contribui para 30%-40% do absenteísmo no trabalho em adultos e para 60%-80% do absenteísmo escolar em crianças (4).

Com exceção da influenza, as infecções respiratórias virais do trato respiratório não são uma causa maior de mortalidade direta nos países desenvolvidos, mas é estimado que, nos países em desenvolvimento, elas contribuam com 20%-30% dos 4,5 milhões de mortes anuais por infecção respiratória (10).

Vários vírus podem causar infecções respiratórias, como o vírus sincicial respiratório (VSR), o influenza, o parainfluenza (PIV), o adenovírus, o coronavírus e o rinovírus. O VSR e o vírus influenza A são dois dos patógenos virais mais comumente identificados em idosos e pacientes de alto risco hospitalizados por sintomas respiratórios agudos nos meses de inverno (11-13), acarretando custos consideráveis, devido ao aumento do número e da duração das hospitalizações (14;15).

1.1.2. Apresentação clínica

As doenças causadas pelos vírus respiratórios são classificadas em diferentes síndromes clínicas: resfriado comum, faringite, crupe (laringotraqueobronquite aguda), laringite, bronquite aguda, bronquiolite, síndrome de influenza símile e pneumonia. Cada uma dessas síndromes está mais associada a determinados vírus (por exemplo, o resfriado comum com o rinovírus). A maioria dos vírus respiratórios tem o potencial de causar mais de uma síndrome clínica e características clínicas de mais de uma síndrome podem estar presentes em um mesmo paciente. Embora a caracterização do quadro clínico possa aumentar a probabilidade epidemiológica de que um grupo de vírus e não outro esteja

envolvido, ela não é suficiente para estabelecer um diagnóstico etiológico específico por si só (1;4).

O resfriado comum apresenta-se como uma doença leve e autolimitada. Os sintomas principais são coriza, espirros, congestão nasal e dor de garganta. A tosse pode tornar-se um sintoma proeminente a partir do quarto ou quinto dia da doença. Sintomas sistêmicos são raros e febre não é usual. A duração média da doença é de uma semana, embora 25% dos casos possam ter uma duração de até duas semanas. Os principais vírus causadores do resfriado comum são: rinovírus (40% dos casos), coronavírus (10% - 20% dos casos), PIV, VSR, influenza e adenovírus (16;17).

A faringite é a condição inflamatória da faringe cujo principal sintoma é a dor de garganta. Os vírus são os responsáveis pela maior parte das faringites. Ocorre com maior frequência como parte do resfriado comum, apresentando-se com um desconforto faríngeo leve a moderado. Os vírus que causam faringite podem ser divididos em dois grupos: aqueles que mais frequentemente estão associados a exsudato faríngeo ou amigdaliano (adenovírus, herpes simplex vírus, Epstein-Barr vírus) e aqueles que geralmente não estão associados a exsudato (rinovírus, coronavírus, PIV, influenza e VSR) (1). Embora o principal patógeno tratável nas faringites seja o estreptococo do grupo A (*Streptococcus pyogenes*), que requer tratamento antimicrobiano específico para prevenir complicações supurativas e não supurativas, esse agente é responsável por apenas 15% - 30% das faringites em crianças e por 5% - 10% das faringites em adultos. As faringites se constituem em uma das principais causas de uso inadequado de antibióticos (18).

A otite média aguda (OMA) é a infecção do ouvido médio caracterizada por dor de ouvido e febre. Embora a infecção bacteriana desempenhe importante papel etiológico, a infecção viral também pode causar OMA ou pode anteceder e predispor à infecção bacteriana. Vírus respiratórios têm sido identificados em 75% dos casos de OMA em crianças, sendo os vírus mais frequentes o rinovírus, o VSR e o coronavírus (19).

A laringite viral tem por sintoma cardinal a rouquidão e dificuldade em falar. O paciente tem dor ao tossir e ao tentar remover secreções das vias aéreas. Tosse e faringite

podem estar presentes. Os principais vírus envolvidos são influenza, PIV e adenovírus (1;18).

O crupe (laringotraqueobronquite aguda) é uma condição clínica caracterizada por edema subglótico que ocorre em crianças na faixa etária dos 3 meses aos 3 anos, com pico de incidência no segundo ano de vida. Apresenta-se com rouquidão, tosse intensa e estridor inspiratório. Os sintomas desenvolvem-se agudamente e podem ser acompanhados por febre, taquipneia e sibilância. O principal agente etiológico envolvido é o PIV tipo 1 a 3. Ainda, a síndrome pode ser causada pelo vírus da influenza e VSR e, menos frequentemente, pelo adenovírus, rinovírus, enterovírus e *Mycoplasma pneumoniae* (18).

A bronquite aguda é uma inflamação da árvore traqueobrônquica, usualmente associada a uma infecção viral generalizada. A tosse é o seu sintoma mais proeminente e, inicialmente, é não-produtiva, tornando-se, posteriormente, produtiva com expectoração mucóide. Mais tardiamente no curso da doença, a expectoração torna-se mucopurulenta ou purulenta. Muitos pacientes apresentam sintoma de envolvimento traqueal com uma dor retroesternal em queimação, associada com a respiração e intensificada com o tossir. Os principais vírus associados com essa síndrome são influenza, coronavírus, VRS, rinovírus e adenovírus. Ainda, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Bordetella pertussis* podem causar essa síndrome (18;20).

A bronquiolite é uma doença inflamatória aguda das pequenas vias aéreas, caracterizada por obstrução bronquiolar, alçapamento aéreo, hiperinsuflação pulmonar e atelectasia. Ocorre tipicamente em crianças abaixo dos dois anos de idade. Após alguns dias de sintomas leves de infecção do trato respiratório superior, o paciente tipicamente desenvolve tosse e sibilância que podem ser acompanhadas de taquipneia, retrações intercostais e supraesternal, batimento de asas do nariz e alteração na ausculta pulmonar. O curso natural da doença não-complicada é de 7 a 10 dias, mas pode se prolongar por semanas nos casos mais graves. O agente etiológico mais frequente é o VSR, isolado em mais de 75% das crianças menores de dois anos com bronquiolite. Outros agentes

etiológicos incluem o PIV tipo 1 e 3, influenza B, adenovírus tipo 1,2 e 5, *Mycoplasma pneumoniae*, rínovírus, enterovírus e herpes simplex vírus (1;21).

Os vírus respiratórios são uma causa importante de pneumonia tanto em crianças quanto em adultos. As pneumonias virais ocorrem mais frequentemente nos extremos de idade: em crianças pequenas e em idosos. As características clínicas e radiológicas em geral não são suficientes para estabelecer o diagnóstico da etiologia viral ou bacteriana. As exceções incluem as pneumonias por sarampo e por varicela, nas quais a erupção cutânea contribui para o diagnóstico. Em adultos, o vírus da influenza é o principal agente etiológico. Além disso, VSR, adenovírus, PIV e varicella vírus são relatados. Em crianças, os principais agentes etiológicos envolvidos são VSR, PIV, adenovírus e vírus da influenza (1;22).

A síndrome clínica de influenza símile ou gripe é caracterizada pelo surgimento abrupto de febre, calafrios, prostração, mialgias, cefaleia e de sintomas do trato respiratório superior e inferior (uma ou mais das síndromes anteriormente descritas). A febre é elevada, atingindo 39° C a 40° C e dura entre um e cinco dias. Os sintomas sistêmicos podem dominar os primeiros dias da síndrome, enquanto os sintomas respiratórios, principalmente a tosse, dominam a fase mais tardia. Os agentes etiológicos mais importantes da síndrome são os vírus da influenza A e B. Entretanto, a síndrome pode ocorrer devido à infecção por outros vírus, como adenovírus, PIV e VSR. Agentes como o *Mycoplasma pneumoniae* e a *Chlamydia pneumoniae* também podem ser causadores desta síndrome (1;23).

As infecções respiratórias virais são importantes como desencadeantes da exacerbação da asma. Os principais agentes envolvidos nessas infecções são os rínovírus. Outros vírus associados com essas exacerbações são VRS, parainfluenza e influenza A (24).

A exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), evento caracterizado por uma deterioração aguda no estado de saúde do paciente com piora da capacidade de exercício e da capacidade funcional, tem como principal causa etiológica a infecção respiratória. Com os avanços das técnicas diagnósticas, tem sido possível identificar com maior acurácia os microrganismos relacionados com esses episódios. Em um estudo, vírus

respiratórios foram detectados no escarro ou no lavado nasal em 56% dos pacientes com exacerbação da DPOC. Os vírus mais frequentes foram picornavírus (36%), influenza A (25%) e VSR (22%) (25).

1.1.3. Agentes etiológicos

Os vírus mais frequentemente envolvidos nas infecções respiratórias são rinovírus, vírus sincicial respiratório (VSR), coronavírus, adenovírus, PIV e influenza (4).

O Quadro 1 descreve os principais grupos virais e as respectivas síndromes de infecções do trato respiratório associadas.

Quadro 1. Principais vírus respiratórios e síndromes associadas.

Grupo	Síndromes clínicas
Adenovírus	Resfriado comum, faringite, bronquite, bronquiolite, febre faringoconjuntival, doença respiratória aguda em recrutas militares, pneumonia
Coronavírus	Resfriado comum, faringite, laringite, bronquite, SARS
Vírus da influenza	Influenza, resfriado comum, faringite, laringite, crupe, bronquite, bronquiolite, pneumonia
Vírus parainfluenza	Resfriado comum, faringite, laringite, crupe, bronquite, bronquiolite, pneumonia
VSR	Resfriado comum, faringite, crupe, bronquite, bronquiolite, pneumonia
Rinovírus	Resfriado comum, laringite, bronquite

Fonte: adaptado de Dalcin, PTR et al (26). VSR=vírus sincicial respiratório; SARS=síndrome respiratória aguda grave (*severe acute respiratory syndrome*).

1.1.3.1. Vírus sincicial respiratório (VSR)

O VSR tem sido associado com uma variedade de síndromes clínicas como doença do trato respiratório alto, bronquite aguda, exacerbação da DPOC e pneumonia (11-13). É o patógeno mais comum em infecções do trato respiratório inferior em crianças em países desenvolvidos. Baixas condições socioeconômicas são reconhecidas como um importante fator de risco para pneumonia e bronquiolite por VSR (27-29).

Até recentemente, o impacto das infecções por VSR em adultos não era tão claro quanto em crianças. Atualmente, o VSR tem sido reconhecido como causa de síndrome gripal em pessoas de todas as idades (15). Além disso, tem sido considerado como uma das principais causas do excesso de mortalidade no inverno entre os idosos (30-32). Em adultos saudáveis, a infecção por VSR pode resultar em absenteísmo do trabalho em 38% dos casos e a duração média da doença pode ser até três dias maior do que a infecção por influenza (33).

A infecção por VSR pode ser particularmente grave em idosos e em adultos com doenças cardiopulmonares. Um estudo de coorte sugeriu que até 3% das hospitalizações por doenças cardiovasculares podem ser atribuíveis a infecções por VSR em adultos maiores de 65 anos (34). O VSR é associado com uma maior frequência de broncoespasmo comparado com o vírus da influenza A, mesmo em população com alta incidência de DPOC (11). É possível que a infecção pelo VSR possa se espalhar para as vias aéreas inferiores devido ao tropismo pelas células epiteliais, causando edema, alterações inflamatórias e consequente obstrução ao fluxo aéreo (35).

1.1.3.2. Adenovírus

As infecções por adenovírus podem ocorrer ao longo de todo o ano. Infecções do trato respiratório causadas por este vírus podem se manifestar de várias formas como faringite, tonsilite exsudativa, febre faringoconjuntival e pneumonia (36). Até 10% das

pneumonias em crianças podem ser atribuíveis ao adenovírus (37;38). Além disso, está documentada a participação do adenovírus em quadros respiratórios agudos em pacientes com doenças pulmonares crônicas, como a asma (39;40). Este vírus pode causar doença grave em recém-nascidos, idosos e pacientes com comorbidades (36).

Otite média aguda é outra apresentação comum da infecção por adenovírus, especialmente em crianças com menos de um ano de idade. Menos frequentemente, o adenovírus pode causar uma síndrome semelhante à coqueluche, bronquiolite, coriza sem febre e exantema (37;38).

Em adultos jovens, o adenovírus pode causar uma doença respiratória aguda, caracterizada por febre, faringite, tosse, disfonia e conjuntivite, especialmente em condições de fadiga e aglomeração, como em campos de treinamento militar (41). Embora o adenovírus possa causar surtos, como os descritos em recrutas militares, a infecção geralmente não necessita hospitalização e raramente requer internação em unidade de tratamento intensivo (42).

1.1.3.3. Parainfluenza vírus (PIV)

Infecções por PIV ocorrem ao longo de todo o ano, com predomínio de alguns sorotipos na primavera ou outono. Nos Estados Unidos, o PIV-1 causa surtos bianualmente no outono de anos ímpares. Já o PIV-2 causa epidemias anualmente no outono. O PIV-3 é o subtipo com comportamento menos previsível, mas pode causar surtos na primavera (43;44). Em países tropicais, o PIV não apresenta distribuição sazonal (45). O sorotipo mais prevalente, tanto em adultos quanto em crianças, é o PIV-3. O PIV-1 e PIV-2 são detectados menos frequentemente em adultos, e são mais associados com infecção do trato respiratório superior, assim como o PIV-4, embora esse último seja raramente diagnosticado (46-48).

Em crianças, mais de 50% das infecções por PIV são infecções do trato respiratório superior, das quais 30 a 50% são complicadas por otite média aguda. Cerca de 15% das

infecções por PIV envolvem o trato respiratório inferior (49;50). O PIV é a causa mais comum de infecção viral do trato respiratório inferior após o VSR e possivelmente o metapneumovírus, sendo responsável por 20 a 40% dessas infecções (49;51;52). O PIV-1 é a causa mais comum de crupe ou laringotraqueobronquite em crianças. O PIV-2 também pode causar laringotraqueobronquite, embora mais leve. O PIV-3 pode mimetizar a infecção por VSR, causando pneumonia e bronquiolite nos primeiros 6 meses de vida. O PIV-4 está associado com sintomas leves de trato respiratório superior (51).

Em adultos, o PIV pode causar laringotraqueobronquite aguda, pneumonia e traqueobronquite, sendo responsável por aproximadamente 2 a 6% dos casos de pneumonia adquirida na comunidade (53-55). Muitos fatores são descritos como predisponentes a esta infecção como desnutrição, aglomerações de pessoas, deficiência de vitamina A, fumaça de cigarro e toxinas no ambiente. As infecções do trato respiratório inferior causadas por este vírus ocorrem mais frequentemente em adultos imunocomprometidos (transplantados de medula óssea), naqueles com doenças crônicas (doença cardíaca e pulmonar, como asma) e em idosos (6;56-58).

1.1.3.4. Coronavírus

O coronavírus é responsável por até um terço das infecções do trato respiratório superior em adultos (59). Em crianças, tem sido implicado como uma importante causa de OMA (60). Cinco tipos de coronavírus infectam humanos: HCoV-229E e HCoV-OC43, identificados nos anos 60, SARS-CoV identificado em março de 2003 durante a epidemia de síndrome respiratória aguda grave (SARS, do inglês *severe acute respiratory syndrome*), e HCoV-NL63 e HCoV-HKU1, identificados em 2004 e 2005, respectivamente (61). Em climas temperados, as infecções por coronavírus ocorrem no inverno, com pequenos picos no outono ou primavera (62;63).

Nos pacientes idosos, o coronavírus é causa importante de doença semelhante à influenza, exacerbações agudas de bronquite crônica e pneumonia. A frequência de

infecções por coronavírus nessa faixa etária é semelhante ou até maior que a frequência de infecção por rinovírus (64-66). Além disso, o coronavírus também é associado com exacerbações de asma em adultos e crianças (40).

1.1.3.5. Rinovirus

O rinovírus, membro da família dos picornavírus (67), é responsável por mais de 50% das infecções do trato respiratório (68). Ocorre em todas as faixas etárias, durante todas as estações do ano. Entretanto, em climas temperados, é mais prevalente no outono e na primavera (69;70). Complicações associadas à infecção por este vírus incluem otite média, sinusite, exacerbações de asma e de outras doenças pulmonares (71).

Em pacientes adultos com exacerbação de asma que procuram atendimento médico em emergência, mais de 50% tem um vírus detectado como causa da exacerbação (72), sendo que 64% dos vírus identificados são rinovírus (71;73;74). Estes vírus podem desencadear exacerbações de asma através da infecção direta das vias aéreas inferiores ou indiretamente, afetando as vias aéreas superiores e levando à estimulação de mecanismos inflamatórios, imunológicos ou neurogênicos que têm um impacto adverso nas vias aéreas inferiores (75). Além disso, infecções por rinovírus podem aumentar a obstrução de vias aéreas inferiores em pacientes com DPOC e fibrose cística (76). Rinovírus têm sido implicados em cerca de 40% das exacerbações de DPOC (68). Em crianças com fibrose cística, picornavírus são detectados em 43% das infecções do trato respiratório superior e destes, 41% são identificados como rinovírus (77).

O rinovírus é a causa mais frequente do resfriado comum, que é uma doença respiratória leve do trato respiratório superior, caracterizada por congestão nasal, rinorreia, odinofagia, febre baixa, cefaleia e mal-estar. O resfriado comum está associado com um grande ônus econômico devido à perda de produtividade e aos gastos com o tratamento. Anualmente, as ausências da escola e trabalho devido ao resfriado comum nos Estados Unidos causam 26 e 23 milhões de dias perdidos, respectivamente (78). Em média, um

adulto tem de 2 a 3 episódios de resfriado comum ao ano, enquanto uma criança pode chegar a ter 8 a 12 episódios (79;80).

Mais de 200 subtipos de vírus podem causar o resfriado comum. O rinovírus, que inclui mais de 100 subtipos, é responsável por 30 a 50% dos casos. Coronavírus são responsáveis por 10 a 15% dos casos; o influenza, por 5 a 15%, e o VSR e o parainfluenza, por cerca de 5% dos casos cada (79;80).

1.1.3.6. Influenza

Os vírus da influenza são membros da família de vírus *Orthomyxoviridae*. São subdivididos nos tipos A, B e C. A influenza A e a B são mais comuns e causam doença mais grave que o tipo C. A influenza A tem maior variabilidade e ainda pode ser classificada de acordo com suas glicoproteínas de superfície, a hemaglutinina e a neuraminidase (81). Três tipos de hemaglutininas (H1-H3) e duas neuraminidases (N1-N2) são conhecidas por causar doença em humanos. Atualmente, apenas os vírus H1N1 e H3N2 têm causado surtos anuais de influenza (23).

Devido à sua alta variabilidade e capacidade de adaptação, o vírus da influenza é capaz de causar epidemias anuais recorrentes e pandemias em uma média de três vezes por século (82). No Brasil, verifica-se que a influenza apresenta picos de atividade entre os meses de maio a setembro (83).

Dois tipos de variação antigênica tornam os indivíduos suscetíveis a novas cepas virais, apesar de vacinação ou infecção prévia por outros tipos de vírus influenza: as menores (*antigenic drift*) e as maiores (*antigenic shift*). O primeiro tipo pode ocorrer com os vírus da influenza A e B e deve-se a mutações pontuais nos genes da hemaglutinina e neuraminidase. Nas variações maiores, exclusivas da influenza A, ocorre o surgimento de uma nova hemaglutinina (ou uma nova hemaglutinina e uma neuraminidase), através da transmissão para o homem de subtipos de influenza que normalmente infectam aves ou porcos. Com o surgimento de um vírus com infectividade e virulência que sobrepuja a

imunidade da população, a doença dissemina-se rapidamente, levando a milhões de mortes, como nas pandemias conhecidas como Gripe Espanhola (1918-1919) – que causou quatro vezes mais mortes que a Primeira Guerra Mundial -, a gripe Asiática (1957) e a de Hong Kong (1968) (81).

O período de incubação da influenza é de 1 a 2 dias, podendo chegar até 4 dias. Os sintomas clássicos são febre, calafrios, mialgias, odinofagia e tosse não-produtiva. A febre (38-40°C) inicia-se em 24 horas e pode durar entre 1 e 5 dias. Também podem ocorrer rinorreia, cefaleia, náuseas e diarreia. Crianças podem apresentar doença respiratória indistinguível da doença causada por outros vírus respiratórios, como VSR ou PIV. Em adultos e crianças saudáveis, os sintomas começam a melhorar dentro de 2 a 5 dias, mas a doença pode durar cerca de 1 semana ou mais (81).

A maioria dos casos é de uma doença autolimitada (81). Entretanto, a influenza também pode causar pneumonia e exacerbações de doenças cardíacas e pulmonares. O vírus da influenza é responsável por até 25% das exacerbações de doenças pulmonares crônicas (84). As crianças com menos de 1 ano, os adultos com mais de 65 anos e aqueles com comorbidades ou imunossuprimidos são os que apresentam maior risco de desenvolver complicações da influenza. A incidência de complicações é significativamente maior nas infecções causadas pela influenza A (85).

Pneumonia é a complicação mais comum da influenza. A pneumonia por influenza (ou pneumonia viral primária) é a forma mais grave, embora seja a menos comum. Os pacientes com pneumonia por influenza geralmente tem mais de 45 anos e apresentam comorbidades cardíacas. Além dos sintomas clássicos de influenza, podem também desenvolver dispneia e cianose. As radiografias de tórax revelam infiltrados difusos que mimetizam congestão pulmonar (85).

Os casos de infecção por influenza podem ser complicados por pneumonia bacteriana também, contribuindo para aproximadamente 25% das mortes associadas com influenza. Quatro a quatorze dias após resolução quase completa da infecção por influenza ocorre o surgimento de febre, dispneia, tosse produtiva e consolidação pulmonar. Os

principais patógenos envolvidos são *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e eventualmente outros bacilos Gram-negativos (85).

Outras complicações importantes da influenza incluem miosite e rabdomiólise, que têm sido raramente relatadas, mais comumente em crianças (85). O envolvimento do sistema nervoso central também é mais comum em crianças. Complicações neurológicas incluem encefalopatia (síndrome de Reye), encefalomielite, mielite transversa, meningite asséptica, distúrbios neurológicos focais e síndrome de Guillain-Barré (86).

1.1.3.6.1. Pandemia de influenza A H1N1 em 2009

No período de março a abril de 2009, foi observado que os casos de síndrome gripal (SG) não reduziram conforme o esperado para os meses de março a maio no hemisfério Norte e, além disso, foram identificados surtos de SG em algumas localidades da região central do México. Nos Estados Unidos, no final de março deste mesmo ano, foram identificados dois casos com quadro clínico similar, sem qualquer vínculo, cujos resultados laboratoriais indicavam influenza A. Com os métodos disponíveis não foi possível uma subtipagem do vírus, sugerindo a possibilidade de uma mutação. Em meados de abril, o Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC) identificou o agente etiológico, denominado de influenza A pandêmica (H1N1) 2009. Em 11 de junho de 2009, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a fase pandêmica 6, ou seja, havia a disseminação da infecção entre humanos, no nível comunitário, em diferentes continentes do mundo (87).

No Brasil, o primeiro caso de influenza A (H1N1) foi confirmado em 7 de maio de 2009, durante a semana epidemiológica (SE) 17. No Rio Grande do Sul, o primeiro caso foi confirmado na SE 18, em Santo Ângelo. Em Porto Alegre, no dia 17 de junho de 2009 foi confirmado o primeiro caso (87).

A pandemia foi dividida em duas fases epidemiológicas e operacionais distintas no Brasil: a fase de contenção (da SE 16 a SE 28), em que os casos estavam relacionados a

viagens internacionais ou contato com pessoas doentes, e a fase de mitigação (a partir da SE 29), após a declaração da transmissão sustentada do vírus em todo o país (87).

A definição de caso suspeito de influenza A (H1N1) inicialmente adotada no Brasil foi: febre > 38°C, tosse e contato próximo com pessoa infectada ou história de viagem a países com casos documentados nos últimos 10 dias. Após a SE 28, com as evidências de transmissão sustentada dentro do país, não se fazia mais necessária a história de contato ou de viagem recente. A investigação laboratorial era restrita aos casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), definida como a presença de febre > 38°C, tosse e dispnéia ou óbito (88).

Os casos confirmados de influenza A (H1N1) mostraram uma distribuição por idade diferente dos casos da influenza sazonal, com os idosos não sendo muito afetados e a maior concentração de casos em adultos jovens. Houve dois picos de incidência: um em crianças até 5 anos de idade (3,8/100.000 habitantes) e outro em indivíduos entre 20 e 29 anos de idade (4,6/100.000 habitantes). Pessoas maiores de 60 anos tiveram a menor incidência (1,1/100.000 habitantes). Noventa e quatro por cento dos casos estiveram concentrados nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, regiões que sabidamente apresentam climas temperados e invernos mais frios. O pico da pandemia ocorreu na SE 31, cerca de quatro semanas após o pico na Argentina, Chile e Uruguai (88).

Em 2009, nos hemisférios norte e sul houve predominância da circulação do vírus da influenza pandêmica (H1N1), a partir da SE 20 (Figuras 1 e 2). No mundo, a taxa de mortalidade por influenza A (H1N1) em 2009 foi de 19,4/100.000 habitantes, com a maior concentração de óbitos nas Américas e na Europa (Tabela 1 e Figura 3) (87).

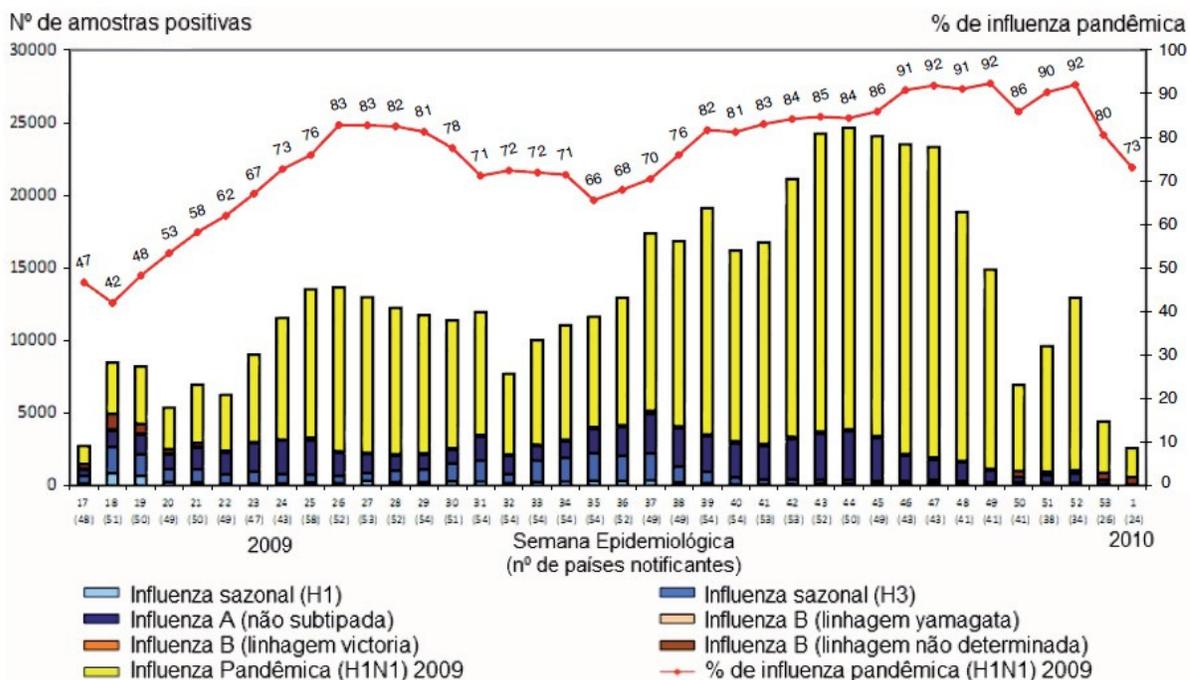


Figura 1. Número de amostras positivas para influenza por subtipo no hemisfério Norte. Fonte: Boletim eletrônico epidemiológico – SVS/MS (87).

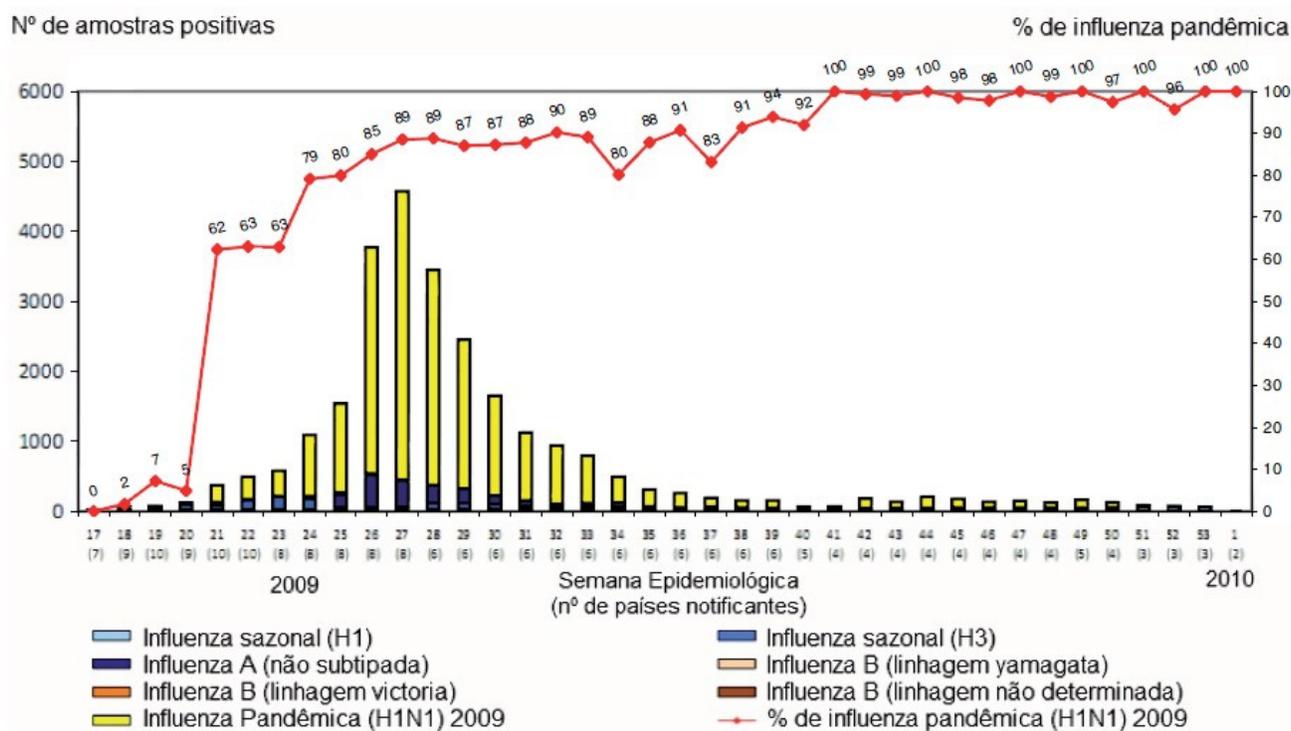


Figura 2. Número de amostras positivas para influenza por subtipo no hemisfério Sul. Fonte: Boletim eletrônico epidemiológico – SVS/MS (87)

Tabela 1. Taxa de mortalidade e distribuição do total de óbitos confirmados laboratorialmente por região administrativa da OMS em 2009.

Regiões da OMS	Nº países	População (milhões)	Taxa de mortalidade (10.000 hab.)	Óbitos	
				n ¹	%
América	35	894.944	76,9	6.880	53,8
Europa	53	887.456	28,8	2.554	20,0
Sudeste asiático	11	1.721.048	6,8	1.165	9,1
Pacífico ocidental	27	1.763.400	7,7	1.361	10,6
Mediterrâneo oriental	21	540.283	13,1	708	5,5
África	46	773.792	1,7	131	1,0
Mundo	193	6.580.923	19,4	12.799	100

Fonte: Boletim eletrônico epidemiológico – SVS/MS (87).

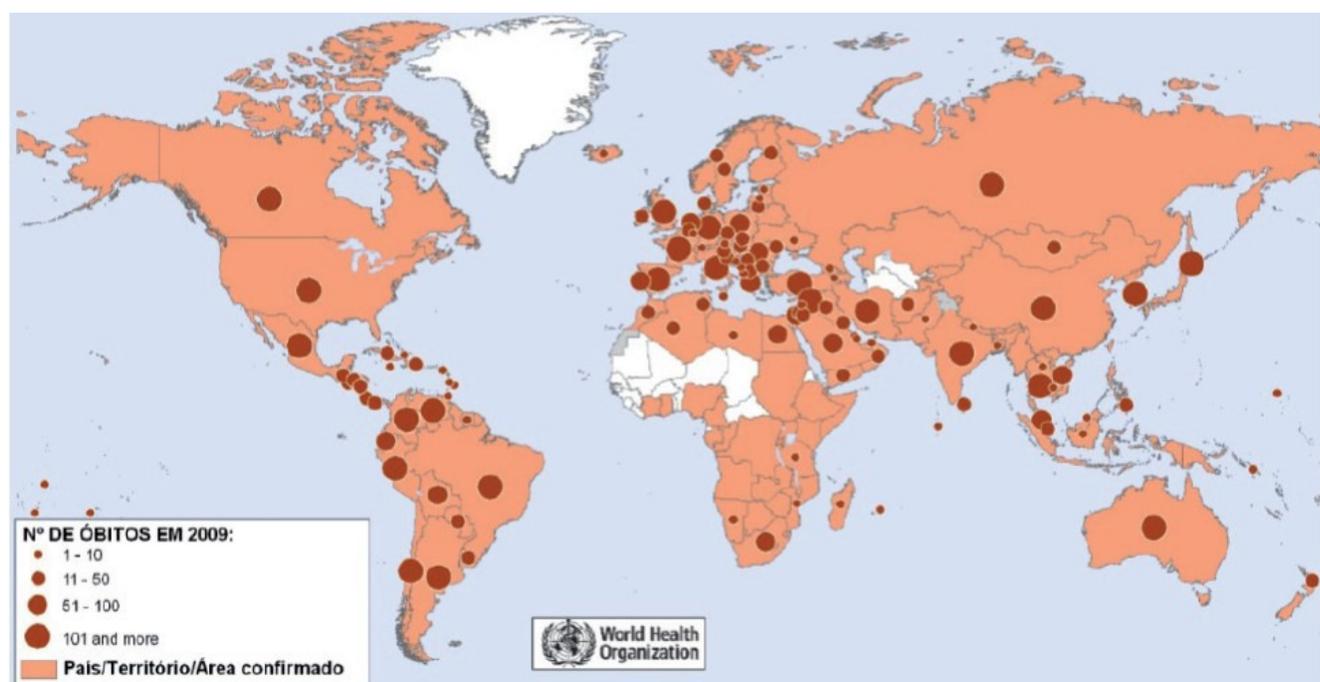


Figura 3. Regiões com óbitos confirmados laboratorialmente em 2009. Fonte: Boletim eletrônico epidemiológico – SVS/MS (87)

No Brasil, na fase de contenção (SE 16 a SE 28), a região com maior frequência de casos foi a Sudeste, com 54,2%, seguida da região Sul, com 36,5% (Tabela 2). Do total de casos confirmados, 35% apresentavam SRAG, e destes, 14,5% evoluíram para óbito. Houve um predomínio de indivíduos do sexo masculino, na faixa etária de 20 a 29 anos. Na fase de mitigação (a partir da SE 29), houve um predomínio de casos na região Sul, com 55,7% dos registros. Considerando-se os casos de SRAG, observa-se que o pico da epidemia foi alcançado na SE 31 (de 2 a 8 de agosto de 2009) (Figura 4). Nesta fase, houve um predomínio dos casos no sexo feminino, com acometimento de maior proporção de gestantes. A taxa de incidência de SRAG foi de 23,3/100.000 habitantes, sendo a maior incidência observada em menores de 2 anos e no grupo de 20 a 29 anos. A região Sul apresentou a maior taxa de mortalidade (3/100.000 habitantes). A maior frequência de óbitos concentrou-se na faixa entre 30 e 39 anos. Ao todo, aproximadamente 10 a 30% dos pacientes necessitaram internação em unidades de tratamento intensivo (UTI), sendo que um terço destes pacientes eram previamente hígidos (87).

Tabela 2. Distribuição de casos de síndrome gripal (SG) e síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por classificação epidemiológica para influenza pandêmica (H1N1) 2009, segundo região geográfica do Brasil (SE 16 a 28/2009).

Região	Confirmado			Em investigação			Descartado			TOTAL GERAL
	SRAG	SG	TOTAL	SRAG	SG	TOTAL	SRAG	SG	TOTAL	
Sudeste	729	1.484	2.213	116	281	397	1.001	3.393	4.394	7.004
Sul	750	1.102	1.852	176	305	481	620	1.759	2.379	4.712
Nordeste	37	162	199	19	53	72	68	330	398	669
Centro-Oeste	24	87	111	6	16	22	47	205	252	385
Norte	16	43	59	3	1	4	20	66	86	149
Brasil	1.556	2.878	4.434	320	656	976	1.756	5.753	7.509	12.919

Fonte: Boletim eletrônico epidemiológico – SVS/MS (87)

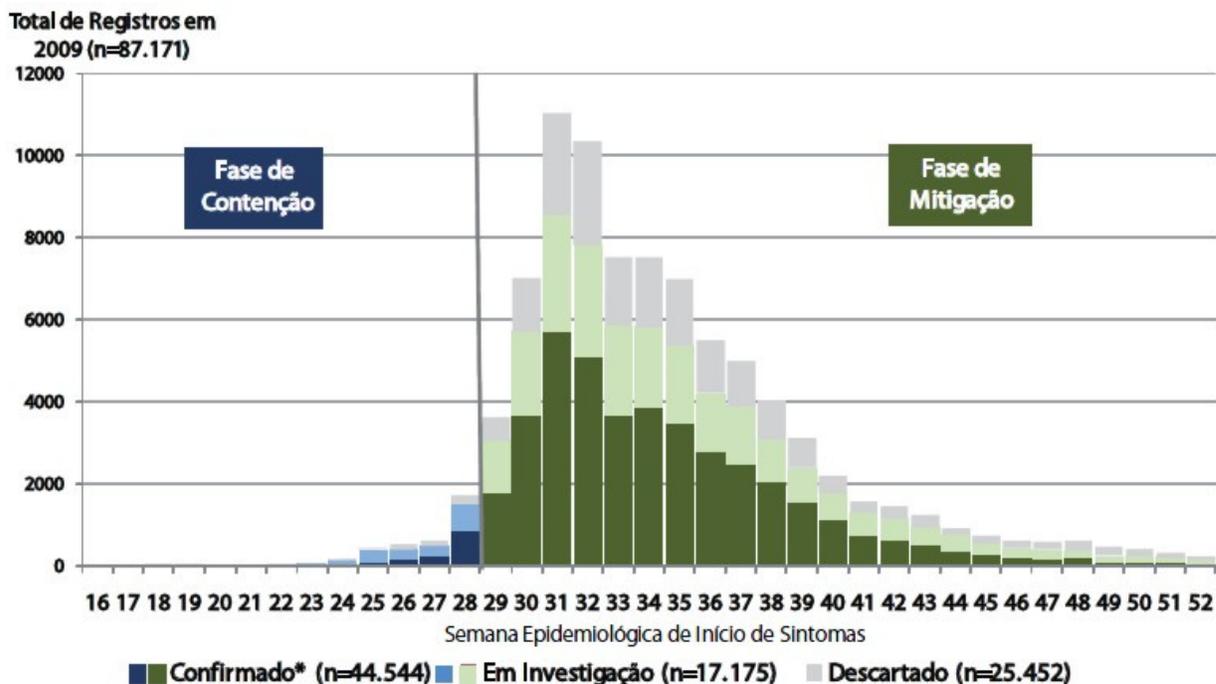


Figura 4. Distribuição de casos de SRAG, segundo classificação epidemiológica para influenza pandêmica (H1N1) 2009 no Brasil (SE 1 a 52/2009). Fonte: Boletim eletrônico epidemiológico – SVS/MS (87)

A taxa de mortalidade dos casos de SRAG no Brasil foi de 11,2%. Embora os óbitos tenham sido frequentes em indivíduos sem comorbidades, a presença de comorbidades aumentou o risco de morte em cerca de duas vezes (88). Os fatores de risco mais comumente associados com SRAG por influenza A (H1N1) foram: recém-nascidos e crianças até 2 anos de idade; gestantes; doença pulmonar, cardíaca, renal ou hepática crônica; desordens metabólicas; hemoglobinopatias; imunossupressão; crianças em tratamento com aspirina, obesidade grave e população indígena (89).

No Brasil, foram notificados cerca de 40.000 casos graves e 1.705 óbitos por influenza A (H1N1) em 2009. Só no Rio Grande do Sul foram confirmados 3.600 casos e 297 óbitos no mesmo ano. A situação epidemiológica da influenza A (H1N1), no Brasil e no mundo, caracterizou-se por uma pandemia com predominância de casos clinicamente leves e com baixa letalidade. A pandemia foi fortemente influenciada pelo clima. Nas regiões tropicais, ocorreram casos e alguns surtos isolados, sem causar impacto no sistema de

saúde. Em áreas de clima temperado, a chegada do inverno acelerou a transmissão, produzindo picos epidêmicos que duraram semanas, lotando as salas de emergência e as unidades de tratamento intensivo (UTI) (90).

A pandemia de gripe A chegou ao fim em 10 de agosto de 2010, conforme declarado pela OMS, 14 meses após a emissão de um alerta máximo para a aparição do vírus - que causou a primeira pandemia do século XXI, deixando um total de 18.500 mortos (91).

1.1.4. Transmissão

As formas de transmissão dos vírus respiratórios incluem contato direto, fômites contaminados e gotículas de secreção transportadas pelo ar. O rinovírus e o VSR disseminam-se, pelo menos em parte, pelo contato direto das mãos com a pele contaminada do paciente e com as superfícies ambientais, seguido da autoinoculação do vírus na mucosa nasal ou conjuntiva. Já o vírus da influenza pode disseminar-se por distâncias maiores através de pequenas partículas de aerossóis (diâmetro médio < 5 µm), mas mesmo assim o contato direto, os fômites e as grandes partículas são também importantes na transmissão. A maioria dos vírus respiratórios pode se disseminar por meio de aerossóis de grandes partículas (> 5 µm) através de curtas distâncias (< 1 m). O adenovírus pode ainda ser transmitido pela via fecal-oral (1;4;8).

Os fatores que aumentam a transmissão dos vírus respiratórios incluem tempo de exposição, contato próximo, agrupamento de pessoas, tamanho familiar e falta de imunidade pré-existente (incluindo aleitamento materno). A infectividade geralmente precede o surgimento dos sintomas clínicos, o que facilita a transmissão. As crianças em idade escolar geralmente introduzem a infecção na família e, geralmente, eliminam maiores cargas virais que os adultos. Pacientes imunocomprometidos geralmente eliminam vírus por mais tempo (8).

1.1.5. Diagnóstico

Grande parte das infecções virais do trato respiratório, como o resfriado comum, faringite, laringite e bronquite são doenças autolimitadas com apresentação clínica sem gravidade. Uma vez realizada a identificação sindrômica, em geral não há necessidade de se prosseguir na busca do diagnóstico etiológico. Do ponto de vista clínico, a necessidade de buscar a identificação de um possível agente viral é determinada pela gravidade do quadro clínico ou por situações de imunossupressão (1;4).

Na busca do diagnóstico etiológico, a obtenção de uma amostra de secreção respiratória pode ser feita, preferencialmente, através de aspirado nasofaríngeo. Também pode ser obtida através de lavado nasofaríngeo, *swab* da garganta ou *swab* da orofaringe. Em situações especiais, amostras obtidas por técnicas mais invasivas, como aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar, biópsia transbrônquica ou biópsia pulmonar, podem contribuir na identificação viral (10)

O diagnóstico viral depende da sensibilidade da técnica empregada, do tipo de amostra avaliada e de fatores relacionados ao indivíduo, como idade e presença de comorbidades. Muitas amostras podem ter resultados negativos devido a patógenos não descobertos ainda, carga viral reduzida na amostra, presença de inibidores virais na amostra e coleta e/ou manejo da amostra inadequados. Os principais métodos disponíveis para o diagnóstico viral são: cultura; sorologia; imunofluorescência direta e indireta; imunoenaios enzimáticos (EIA); ensaios para neuraminidase e amplificação do ácido nucléico (PCR) (92).

A cultura viral costumava ser o padrão-ouro, mas nos últimos 10 anos tem sido substituída pelos métodos moleculares. Os resultados podem demorar de 2 a 12 dias. Tem sensibilidade diminuída em relação aos métodos moleculares (VSR [75%], influenza [80%], PIV 1 e 3 [95%], PIV 2 [75%]). Além disso, para o adenovírus, rinovírus e metapneumovírus a sensibilidade é muito ruim (92). Pacientes idosos podem ter menor carga viral nas secreções respiratórias, reduzindo a sensibilidade das culturas (Quadro 2). Em um estudo

com influenza confirmada sorologicamente, a cultura identificou metade das infecções (93), e estudos com o PCR como padrão-ouro mostram uma sensibilidade da cultura entre 21 e 50% nessa população (13). O diagnóstico por cultura do VSR é ainda mais difícil que o da influenza, com a sensibilidade variando de 17 a 39%, comparado com testes sorológicos e PCR. Isto se deve parcialmente à grande labilidade do VSR (13;93;94). Coronavírus e metapneumovírus são difíceis de crescer em cultura, independentemente da idade do paciente (95).

Quadro 2. Características de diferentes testes diagnósticos para vírus respiratórios em idosos.

Vírus	Cultura	EIA	IFI	PCR	Sorologia
Influenza A	++	+	+	+++	++ ^a
Influenza B	++	+	+	+++	++ ^a
VSR	+	+/-	+/-	+++	+++
Metapneumovírus	+/-	0	+/-	+++	+++
Parainfluenza	+	0	+/-	+++	+++
Coronavírus	0	0	0	+++	+++
Adenovírus	+	0	+/-	+++	+ ^b
Rinovírus	+	0	0	+++	0 ^c

Fonte: adaptado de Talbot HK et al (96). EIA=elisa imunoensaio; IFA= imunofluorescência indireta; PCR=reação em cadeia da polimerase; VSR=vírus sincicial respiratório. 0: não disponível; +/-: disponível, mas com pouca sensibilidade; +: sensibilidade razoável; ++: boa sensibilidade; +++: ótima sensibilidade.

^a Interpretação é complicada devido à vacinação.

^b Disponível apenas para alguns sorotipos (4, 7 e 14).

^c Como há mais de 100 sorotipos, a sorologia não é factível.

O diagnóstico sorológico não é útil na tomada de decisão clínica, já que é necessário aguardar duas a quatro semanas para o aumento dos títulos. Além disso, 10 a 30% dos pacientes com infecção respiratória viral documentada têm sorologia negativa (6;97).

Testes rápidos baseados em antígenos como o EIA e o ensaio para neuraminidase são baratos e de fácil utilização. Os resultados do EIA podem estar disponíveis em menos de 15 minutos. Entretanto, têm pouca sensibilidade e especificidade, especialmente em épocas de baixa prevalência viral e em algumas populações, como imunodeprimidos e idosos. Isto ocorre porque a maioria dos testes rápidos requer uma quantidade mínima de vírus para que o teste seja positivo (92;96;97).

Os testes de imunofluorescência também são considerados testes rápidos, visto que os resultados ficam disponíveis em algumas horas. Podem ser usado especialmente para adenovírus, influenza A e B, VSR e PIV 1 a 3. A sensibilidade (S) e especificidade (E) para os diferentes tipos de vírus, comparado com a cultura são: influenza A (S: 40-90%; E: 92-99,7%), VSR (S: 80-90%; E: 90-98%), PIV (S: 31-100%; E: 95-99%) e adenovírus (S: 22-67%; E: 91-96%) (92).

Os métodos moleculares (PCR) apresentam sensibilidade e especificidade de aproximadamente 100%, por isso o PCR é considerado atualmente o novo padrão-ouro. É um teste mais caro, que envolve equipamento especial e pessoal treinado para sua execução. O PCR pode ser realizado para vírus individuais ou podem ser usados kits que avaliam vários vírus simultaneamente (92). Outro método de amplificação molecular é o PCR em tempo real (RT-PCR). Esse exame é mais rápido, mas envolve custos maiores. Comparado com os testes diagnósticos convencionais (imunofluorescência e cultura), o RT-PCR aumenta a acurácia diagnóstica de 24 a 43% e de 3,5 a 36% em crianças e adultos, respectivamente (98). O RT-PCR também se mostrou mais sensível que a imunofluorescência em crianças, especialmente para o diagnóstico de adenovírus e PIV (99).

1.1.6. Tratamento

Em geral, o manejo das infecções respiratórias virais baseia-se no tratamento sintomático da congestão nasal, da tosse ou da dor (1;4).

O tratamento da bronquiolite é fundamentalmente de suporte, incluindo hidratação, oxigenoterapia, sucção nasal e, até mesmo, intubação endotraqueal e ventilação mecânica nos casos mais graves. Estratégias terapêuticas como adrenalina, broncodilatadores beta₂-agonistas, corticosteroides e ribavirina ainda possuem pouca fundamentação para o seu emprego na rotina clínica (21;100).

O crupe em geral é uma doença autolimitada. Nos casos mais graves, a atenção deve se concentrar na necessidade de manter a via aérea. A administração de heliox (mistura de hélio e oxigênio), a nebulização com adrenalina, o uso de corticosteroides, a intubação endotraqueal e a ventilação mecânica podem contribuir no suporte clínico dos casos mais graves (21).

A influenza possui tratamento antiviral efetivo. Existem duas classes de antivirais disponíveis para o tratamento da influenza: os fármacos clássicos (amantadina e rimantadina) e os inibidores da neuraminidase (zanamivir e oseltamivir). Os primeiros são ativos apenas contra influenza A e não são mais recomendados para uso nos Estados Unidos, devido ao surgimento de resistência. Já os inibidores da neuraminidase são ativos contra influenza A e B (101). O oseltamivir é aprovado para uso em crianças acima de 1 ano. O zanamivir é aprovado para crianças acima de 7 anos e não deve ser usado em pacientes com doença respiratória crônica (asma e DPOC) pela possibilidade de broncoespasmo e diminuição da função pulmonar (3). O principal benefício do tratamento é a redução em 2 a 3 dias na duração dos sintomas. Para isto, o tratamento deve ser iniciado dentro de 48 horas após o início dos sintomas em pessoas com diagnóstico de influenza confirmado laboratorialmente. Existem poucos dados sobre a habilidade destas drogas antivirais na prevenção de complicações relacionadas à influenza (101).

1.1.7. Prevenção

Grande parte da transmissão viral ocorre por contato direto das mãos e, portanto, a adesão a uma prática adequada de lavar as mãos pode contribuir significativamente para

reduzir a disseminação das infecções virais. Medidas rigorosas de controle de infecção devem ser instituídas para os pacientes hospitalizados, a fim de evitar a transmissão nosocomial da doença (10).

Na prática clínica, a vacinação é disponível apenas para o vírus da influenza A e B. Uma vacina com vírus vivo atenuado tem sido empregada, de forma muito restrita, para prevenir infecção por adenovírus 4 e 7 em recrutas militares (4;23).

Existem duas estratégias disponíveis para a prevenção da influenza: a vacinação e o uso de drogas antivirais. A imunização anual com vacina de vírus inativados tem sido a principal medida para a prevenção da influenza. Quando existe coincidência entre as variantes virais em circulação no ano e aquelas contidas na vacina, a infecção é prevenida em até 90% dos casos. Em idosos e portadores de doenças crônicas, o nível de anticorpos induzido é menor, mas ainda há proteção contra complicações e hospitalizações (entre 30% e 70%). De acordo com as recomendações da OMS, a composição da vacina é modificada a cada ano, com base nas cepas capazes de causar epidemias no ano subsequente. A vacina é uma formulação trivalente, contendo cepas de influenza A (H1N1), influenza A (H3N2) e influenza B (101).

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda e distribui gratuitamente a vacina para: todas as pessoas com mais de 60 anos de idade; indivíduos que estão recebendo tratamento por tempo prolongado com ácido acetil salicílico e, portanto, estão em risco para o desenvolvimento da síndrome de Reye; indivíduos com doença pulmonar crônica (asma, DPOC, pneumonite alveolar, doença respiratória resultante de exposição ocupacional ou ambiental, bronquiectasias, sarcoidose, granulomatose de Wegener, broncodisplasia, fibrose cística); indivíduos com cardiopatia crônica; indivíduos com asplenia anatômica ou funcional; indivíduos com diabetes mellitus; indivíduos com doenças de depósito (Doença de Gaucher, Doença de Niemann-Pick, Mucopolissacaridose, Glicogenose, Doença de Tay-Sachs, Doença de Sandhoff, Doença de Wilson, Síndrome de Lesch-Nyhan); indivíduos com doenças neurológicas; indivíduos com hepatopatia crônica de qualquer etiologia; indivíduos com imunossupressão (imunodeficiências congênitas, imunossupressão por câncer,

terapêutica ou infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida [HIV]); comunicantes domiciliares de imunodeprimidos; transplantados de órgãos sólidos ou medula óssea; doadores de órgãos sólidos ou medula óssea; indivíduos com nefropatia crônica ou síndrome nefrótica; profissionais da saúde; indivíduos com trissomias (102).

As drogas antivirais não devem ser usadas como substitutas da vacinação. São particularmente úteis na profilaxia da influenza em surtos hospitalares e em casas geriátricas. Amantadina e rimantadina apresentam eficácia de 70% a 90% na prevenção da infecção por influenza A e o oseltamivir tem eficácia semelhante na prevenção da influenza A e B. São indicadas, conforme o CDC para: indivíduos de alto risco vacinados após o início da circulação do vírus; indivíduos não vacinados que tenham contato com grupos de risco (exemplo: profissionais da saúde, funcionários de instituições); indivíduos infectados pelo HIV; indivíduos de alto risco que tenham contraindicação de receber a vacina; indivíduos saudáveis que desejam evitar a infecção (101).

1.2. PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO VIRAL RESPIRATÓRIA EM ADULTOS ATENDIDOS EM EMERGÊNCIA

Embora as manifestações clínicas de infecção do trato respiratório sejam facilmente reconhecidas, o agente etiológico responsável pela doença frequentemente não é identificado. Muitas destas infecções podem ser difíceis de diferenciar de outras infecções virais e mesmo de infecções bacterianas. Dados de um estudo com pacientes admitidos na emergência com sintomas respiratórios mostram que mais de 50% dos casos confirmados de influenza tinham sintomas atípicos ou não-clássicos na apresentação, particularmente aqueles com comorbidades (103). E é no departamento de emergência que geralmente estes pacientes buscam atendimento, devido à natureza aguda dos sintomas e devido ao fato de que este é o principal local de atendimento dos pacientes em maior risco para infecções respiratórias virais, como crianças, idosos e pacientes com comorbidades ou imunossuprimidos. Considerando-se que estas infecções são facilmente transmissíveis de pessoa a pessoa e que com frequência a etiologia viral não é diagnosticada, o serviço de emergência torna-se um local de alto risco para transmissão nosocomial das infecções respiratórias virais (104).

Em adultos, são poucos os estudos que avaliaram a prevalência de infecção viral em pacientes que buscam o serviço de emergência com sintomas respiratórios. Em estudo em que foram avaliados 510 adultos hospitalizados por doença pulmonar, houve uma prevalência de infecção viral de 42,2%, sendo a maioria dos casos causada por rinovírus e influenza A (105). Em pacientes adultos com asma aguda, atendidos em sala de emergência, foi encontrada uma prevalência de 12,2% de infecção por vírus respiratórios (106). Outro estudo avaliou pacientes admitidos em hospital, com sintomas respiratórios iniciados nos últimos 14 dias. Quinze por cento das internações hospitalares por infecção respiratória foram atribuídas a vírus (107).

1.3. FATORES CLIMÁTICOS E DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

A temperatura global tem aumentado consideravelmente desde o final dos anos 70 devido ao aumento nas emissões de gases do efeito estufa, especialmente de fontes antropogênicas, como a queima de combustíveis fósseis, as queimadas, o desmatamento e o consumo excessivo de carne (108-110). As emissões brasileiras de gases de efeito estufa aumentaram cerca de 60% entre 1990 e 2005, sendo o desmatamento o principal responsável (111). O aumento na temperatura leva a um aumento no número de dias quentes, elevação no nível do mar e regressão das geleiras polares. Essa combinação pode levar à privação de água em certas áreas, potencialmente resultando em migração de populações e nos efeitos para a saúde decorrentes dos movimentos populacionais em massa. É provável que o mundo experimente mais dias quentes, menos dias frios, mais períodos de chuva forte, inclusive com enchentes. Paradoxalmente, é provável que ocorram também mais períodos de seca. Mudanças na biodiversidade, no uso da terra, na produtividade agrícola e na degradação do solo podem levar a problemas como desnutrição pela redução da disponibilidade de alimento, potencialmente aumentando a incidência de infecções respiratórias (108-110).

As mudanças climáticas não afetam somente os indivíduos com doenças respiratórias, mas também podem influenciar na incidência e prevalência de distúrbios respiratórios. A saúde respiratória humana pode ser afetada através de: 1) um aumento no número de mortes e de morbidade aguda devido às ondas de calor. Para cada 1°C de aumento na temperatura, o risco de morte prematura entre pacientes com doença respiratória aumenta em até seis vezes, especialmente em pacientes com DPOC; 2) um aumento na frequência de eventos cardiorrespiratórios devido às maiores concentrações de ozônio. O ozônio está associado com dano ao tecido pulmonar, sintomas mais graves de asma e aumento nas mortes e admissões hospitalares; 3) alteração na frequência de doenças respiratórias, pelo transporte de poluentes devido às queimadas e desertificação, com aumento de sintomas e redução da função pulmonar em crianças com asma e maior

mortalidade em adultos, incluindo óbitos por câncer de pulmão; 4) alteração na distribuição de alérgenos e alguns vetores de doenças infecciosas, devido ao aumento da estação polínica e alterações no habitat de plantas (109).

É provável que as mudanças climáticas alterem a frequência de algumas infecções respiratórias como a pneumonia, a tuberculose e as infecções pelo VSR. Episódios de precipitação extrema e enchentes podem levar ao deslocamento populacional, pobres condições de moradia, piora na qualidade da água, pobre nutrição e acesso inadequado aos serviços de saúde, condições estas que contribuem para o aumento dos casos de pneumonia (109). Da mesma forma, a incidência de tuberculose pode aumentar pela aglomeração de pessoas (112), conseqüente às migrações populacionais e pobres condições de moradia. A frequência aumentada de precipitações também pode levar ao surgimento de umidade nas moradias, que tem sido associada com tosse, sibilância e, em menor grau, com asma. Além disso, a umidade e o mofo podem contribuir com até um quinto dos casos de asma nos Estados Unidos (113). Com o aumento da temperatura, a temporada de infecção pelo VSR tem terminado mais cedo, e os casos também são menos graves desde a metade dos anos 90. Adicionalmente, alterações nas migrações de pássaros podem influenciar no ciclo de transmissão dos vírus da influenza aviária, embora as conseqüências desses efeitos sejam imprevisíveis (109).

O VSR e o influenza são os vírus mais comumente associados com surtos sazonais (14;15). No Brasil, verifica-se que a influenza apresenta picos de atividade entre os meses de maio a setembro (83). Nos climas temperados, o VSR geralmente causa surtos no inverno e no início da primavera, como previamente observado em Santiago (Chile), Buenos Aires (Argentina) e Montevideu (Uruguai) (114-116). Em Porto Alegre, o clima é subtropical úmido, tendo como característica marcante a grande variabilidade (classificação Cfa de Köppen-Geiger) (117). Surtos epidêmicos de VSR no sul do Brasil mostraram um padrão dependente da temperatura, sem associação com chuvas, com pico em julho ou agosto (118).

Em geral, as infecções respiratórias aumentam nos meses de inverno e, com o aquecimento global, o surgimento de invernos mais quentes pode reduzir a sua frequência. O efeito das mudanças climáticas nas infecções respiratórias provavelmente será modesto, podendo até ser benéfico nos casos de infecções por VSR. Entretanto, uma maior suscetibilidade às infecções pode decorrer do aumento da poluição do ar, que também deverá aumentar em consequência do crescimento da emissão de gases do efeito estufa e do aumento da temperatura (109). Possivelmente decorrente do aumento desse efeito, o fenômeno de oscilação Sul *El Niño* (OSEN), que está associado com ciclos de temperaturas anormalmente altas e fases com temperaturas mais frias (fase conhecida como *La Niña*), pode afetar a sobrevivência dos vírus respiratórios e a aglomeração humana nos ambientes internos. As fases frias do OSEN podem estar associadas com a promoção de epidemias mais graves e duradouras de influenza (119). Na região Sul do Brasil, esse fenômeno climático está associado com aumento da temperatura média e da precipitação, principalmente na primavera e no período entre maio e julho (120).

Em estudo que avaliou a influência do clima nas hospitalizações por infecções agudas do trato respiratório, os autores encontraram que o VSR, o adenovírus e o vírus da influenza A correlacionavam-se inversamente com a temperatura e o rinovírus, positivamente com a umidade relativa (121). Esse último achado é consistente com a observação de que o rinovírus não sobrevive em ambientes secos (122).

Embora as baixas temperaturas e outros fatores climáticos não sejam a causa das infecções agudas do trato respiratório, eles podem influenciar a interação entre o hospedeiro, o patógeno e o ambiente, aumentando a probabilidade de exposição, suscetibilidade e infecção. A atividade da influenza tem uma consistente distribuição sazonal em regiões temperadas, com picos anuais no inverno (de maio a setembro no hemisfério sul) (82). Essa natureza sazonal do vírus da influenza permanece pouco compreendida. Especula-se que mutações virais, suscetibilidade do hospedeiro à infecção, comportamento sazonal do hospedeiro e variações meteorológicas possam contribuir para esse achado (123;124). Fatores climáticos podem exercer efeitos diretos na sobrevivência e transmissão dos

vírus da influenza (125;126). O frio e a umidade estão associados com maior atividade da influenza A e B. Em contraste, o calor e a umidade estão associados com uma alta atividade da influenza A e apenas com um moderado aumento da atividade da influenza B (127). As hipóteses aventadas para os picos de infecção por influenza no inverno incluem também flutuações na imunidade do hospedeiro mediadas por fatores sazonais como melatonina e vitamina D (123;128).

O uso de aquecedores no interior das residências no inverno diminui a umidade relativa, e sabe-se que a umidade relativa menor que 40% favorece a sobrevivência do vírus influenza (125). Entretanto, em regiões com invernos não tão rigorosos, onde o aquecimento interno não é usado, também pode haver um aumento da atividade da influenza associado com umidades relativas maiores que 70% (127). Isso ocorre, pois os virions da influenza aerossolizados encontram-se maximamente estáveis em baixas umidades relativas (20-40%), minimamente estáveis com umidades relativas em torno de 50% e moderadamente estáveis em altas umidades relativas (60-80%) (129). Em regiões tropicais, a maioria das transmissões virais ocorre em ambientes internos, com ar condicionado (mais frios e com baixa umidade), que favorecem a sobrevivência viral e conseqüentemente a transmissão (130;131). O ar seco promove a dessecação da mucosa nasal, causando dano epitelial e/ou redução da depuração mucociliar, o que pode levar a uma maior suscetibilidade a infecções respiratórias virais (126). Por outro lado, o ar frio aumenta a viscosidade do muco nasal, reduzindo a frequência dos batimentos ciliares e permitindo a disseminação viral no trato respiratório (132).

Um estudo recente demonstrou que a umidade absoluta pode ter um efeito mais significativo na transmissibilidade e taxa de sobrevivência dos vírus da influenza do que a umidade relativa. A umidade relativa varia em função da temperatura e da quantidade real de vapor d'água no ar; já a umidade absoluta corresponde ao conteúdo real de vapor d'água no ar, independente da temperatura. Tem sido sugerido que a alta umidade atmosférica leva à inativação de vírus que contêm lipídios, como o vírus da influenza (133).

1.4. POLUIÇÃO DO AR E DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

A poluição atmosférica pode ser definida como a presença de substâncias estranhas na atmosfera, resultantes da atividade humana ou de processos naturais, em concentrações suficientes para interferir direta ou indiretamente na saúde, segurança e bem estar dos seres vivos. As fontes naturais de poluição do ar são a queima acidental de biomassa (qualquer material derivado de plantas e animais) e erupções vulcânicas. Novas fontes de poluição surgiram após a Revolução Industrial, como a queima de combustíveis fósseis nos motores à combustão, nas indústrias siderúrgicas e nos veículos automotivos, além dos produtos químicos. Após os incidentes do Vale do Meuse (França), Donora (Pensilvânia, Estados Unidos) e Londres (Inglaterra), em que ocorreram elevações abruptas da concentração de poluentes do ar ocasionando um aumento da morbimortalidade, a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos estabeleceu os padrões de qualidade do ar para os principais poluentes (Quadro 3). No Brasil, a partir de 1990, o Conselho Nacional de Meio Ambiente adotou os mesmos padrões (134). Entretanto, não existe nível seguro para alguns poluentes, como o ozônio e o material particulado, que podem causar efeitos negativos à saúde mesmo em níveis muito baixos (135). Porto Alegre é a quarta capital mais poluída do Brasil. A situação é mais preocupante no inverno, quando a qualidade do ar em Porto Alegre fica atrás somente de São Paulo no nível de poluentes na atmosfera (136).

Os poluentes atmosféricos são divididos em material particulado e material gasoso (ozônio, dióxido de enxofre, monóxido de carbono e óxidos de nitrogênio). Os principais poluentes que registram concentrações elevadas episodicamente em Porto Alegre são o ozônio e o material particulado. A média anual de partículas menores ou iguais a 10 μm (PM_{10}) na estação Rodoviária de Porto Alegre é em torno de 30 mcg/m^3 e em alguns dias pode ultrapassar os 150 mcg/m^3 (137).

Quadro 3. Padrões de qualidade do ar para os principais poluentes segundo a Environmental Protection Agency - EPA, EUA.

Poluentes	Padrões Primários	Tempo Médio
Partículas inaláveis (PM ₁₀)	50 µg/m ³	média aritmética anual
	150 µg/m ³	nível limite para 24 horas
Ozônio (O ₃)	0,12 ppm (235 µg/m ³)	média de 1 hora máxima diária
Dióxido de enxofre (SO ₂)	0,03 ppm (80 µg/m ³)	média aritmética anual
	0,14 ppm (365 µg/m ³)	nível máximo em 24 horas
Monóxido de carbono (CO)	9 ppm (10 µg/m ³)	média máxima de 8 horas
	35 ppm (40 µg/m ³)	nível máximo em 1 hora
Dióxido de nitrogênio (NO ₂)	0,053 ppm (100 µg/m ³)	média aritmética anual

Fonte: Cançado, JED et al (134).

O material particulado é uma mistura de partículas líquidas e sólidas em suspensão na atmosfera. O PM₁₀, também conhecido como partículas inaláveis, pode transportar gases adsorvidos em sua superfície, transportando-as até as vias aéreas inferiores. É originado da combustão de fontes móveis e estacionárias como automóveis, incineradores e termoelétricas (134).

O ozônio (O₃) é formado por uma série de reações catalisadas pela luz do sol (raios ultravioleta), tendo como precursores óxidos de nitrogênio (NO) e hidrocarbonetos, e age como um potente oxidante e citotóxico, alcançando as porções mais distais das vias aéreas. É derivado das emissões de veículos, indústrias e usinas termoelétricas, além de purificadores de ar e máquinas de fotocópias (134).

O dióxido de enxofre (SO₂) é absorvido nas vias aéreas superiores quando é inalado pelo indivíduo em repouso. Com a atividade física, sua absorção aumenta nas regiões mais distais dos pulmões. Outra característica importante deste poluente é que ele pode ser transportado para regiões distantes das fontes primárias de atuação, aumentando sua área de atuação. As principais fontes emissoras são os automóveis e termoelétricas (134).

O monóxido de carbono (CO) apresenta afinidade pela hemoglobina 240 vezes maior que a do oxigênio, levando a uma diminuição da capacidade do sangue de transportar oxigênio, podendo causar hipóxia tecidual. É originado dos veículos automotores, aquecedores a óleo, queima de tabaco, churrasqueiras e fogões a gás (134).

O dióxido de nitrogênio (NO_2) é um agente oxidante e um dos principais precursores do O_3 . Por ter baixa solubilidade em água, atinge as porções mais periféricas dos pulmões. As principais fontes desse poluente são os veículos automotores, usinas termoelétricas, indústrias, fogões a gás, aquecedores com querosene e o tabaco (134).

A poluição do ar é considerada um importante problema de saúde pública pela OMS. Estima-se que, anualmente, três milhões de mortes prematuras sejam causadas pela poluição do ar, o que representa o triplo das mortes anuais em acidentes automobilísticos (138). Vários estudos têm demonstrado a associação entre poluição do ar e efeitos adversos à saúde. Podem ocorrer efeitos deletérios na mortalidade geral e por causas específicas, como doenças cardiovasculares e respiratórias, aumentos em sintomas respiratórios em crianças, diminuição da função pulmonar, aumento nos episódios de doença respiratória e aumento no número de internações hospitalares (139;140) (Quadro 4). Um estudo realizado no Brasil mostrou que, na cidade de Porto Alegre, até 5,6% das internações hospitalares e 2,9% dos óbitos, ambos por doenças respiratórias, podem ser atribuíveis aos níveis de PM_{10} (141).

Quadro 4. Principais efeitos respiratórios adversos associados aos poluentes do ar originados da queima de combustíveis fósseis.

A. Aumento da mortalidade
B. Aumento da incidência de câncer de pulmão
C. Aumento da frequência dos sintomas e das crises de asma
D. Aumento da incidência de infecções respiratórias baixas
E. Aumento das exacerbações em indivíduos já portadores de doenças cardiorrespiratórias ou outras
1. Redução da capacidade de exercer as tarefas diárias (geralmente por piora da dispnéia ou da angina pectoris)
2. Aumento das hospitalizações, tanto na frequência como na duração
3. Aumento das visitas médicas e à emergência
4. Aumento do uso de medicamentos
F. Redução do VEF_1 ou CVF associada a sintomas clínicos e ao aumento da mortalidade
G. Aumento da prevalência de chiado
H. Aumento da prevalência ou incidência de aperto no peito
I. Aumento da prevalência ou incidência de tosse e hipersecreção pulmonar
J. Aumento da incidência de infecções de vias aéreas superiores piorando a qualidade de vida
K. Irritação nos olhos, garganta e narinas podendo interferir na vida normal

Fonte: Cançado, JED et al (134). VEF_1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF= capacidade vital forçada.

Em estudo que analisou as admissões hospitalares por DPOC em pacientes maiores de 65 anos, foi encontrado que para um aumento de 10 g/m^3 na concentração de PM_{10} ,

ocorreu um aumento de 1% nas internações por DPOC (142). Em outro estudo sobre internações hospitalares em indivíduos de todas as idades, foi encontrado um aumento de 1,5% nas internações por DPOC, 2,7% nos óbitos por pneumonia e 1,7% nos óbitos por DPOC, considerando-se um aumento de 10 g/m^3 na concentração de PM_{10} (143). Na cidade de São Paulo, as variações diárias nas concentrações de SO_2 ($11,82 \text{ } \mu\text{g/m}^3$) e O_3 ($35,87 \text{ } \mu\text{g/m}^3$) foram associadas com aumentos de 18% e 14% nas internações por DPOC e asma, respectivamente (144).

Os efeitos respiratórios da poluição do ar pela queima de biomassa sugeridos pelos estudos incluem: desenvolvimento de DPOC em adultos (145); desenvolvimento de bronquiectasias e fibrose pulmonar (146); aumento da incidência de asma em adultos e crianças (147); maior incidência de tuberculose pulmonar (148), aumento das infecções respiratórias em crianças (149) e diminuição da função pulmonar em crianças (150). Em adultos, também já foi demonstrado que a função pulmonar é inversamente associada com elevações nas concentrações de PM_{10} , NO_2 e SO_2 (151).

Existe muita variabilidade individual no que diz respeito aos efeitos adversos da poluição do ar. Certos grupos são mais vulneráveis, como as crianças e os idosos, sendo que estes últimos podem ter cerca de duas vezes mais chance de internação hospitalar por doença respiratória em consequência dos níveis aumentados de poluentes (140). Em crianças, casos de bronquiolite aguda grave podem ser desencadeados pela poluição do ar (152). Vários fatores são descritos como determinantes desta variabilidade, como condições climáticas, dose e tempo de exposição aos poluentes, idade, sexo, dieta e presença de doença pulmonar. Fatores genéticos também parecem ser importantes, visto que os processos envolvidos na resposta aos poluentes do ar – estresse oxidativo e inflamação – estão sob regulação genética (153).

O efeito da poluição nas doenças respiratórias é prolongado, podendo ocorrer em até três a quatro dias após a exposição; já nas doenças cardiovasculares o efeito é agudo, geralmente no mesmo dia da exposição (154). Além deste fato, é interessante notar que a poluição atmosférica pode afetar a saúde da população mesmo quando os níveis dos

poluentes estão aquém do que determina a legislação (142;155). Adicionalmente, apesar de vários autores terem avaliado o efeito de poluentes individualmente, é difícil atribuir os efeitos prejudiciais à saúde a apenas um ou outro poluente, visto que a mistura deles na atmosfera pode modificar toxicidades individuais, potencializando os efeitos individuais (156).

Embora um grande número de estudos indique associações entre a exposição a poluentes e o risco aumentado de infecções respiratórias virais, os potenciais mecanismos envolvidos são pouco compreendidos (142;157). Alguns estudos têm mostrado que a poluição do ar pode afetar as reações inflamatórias e respostas imunes do pulmão e que estes efeitos podem aumentar o risco de infecções respiratórias (158-161). Em estudo com células epiteliais nasais humanas, foi demonstrado que a inflamação induzida por rinovírus nas vias aéreas superiores e inferiores pode ser exacerbada pela exposição concomitante a poluentes ambientais. Estes podem tanto aumentar o potencial infectante do vírus, como também a magnitude da infecção viral resultante (162). Também foi demonstrado que o aumento da atividade de alguns vírus respiratórios como o influenza e o PIV tipo 3 e o aumento nos níveis de poluentes podem estar associados com aumento das taxas de incidência de doença pneumocócica invasiva (142;163).

O aumento da incidência de doenças respiratórias nos meses mais frios associa-se às baixas temperaturas e ao aumento nos níveis dos poluentes primários (142;164). As mudanças climáticas devem alterar a concentração e a distribuição dos poluentes na atmosfera. Evidências recentes têm demonstrado que o aumento na temperatura pode amplificar os efeitos adversos da poluição do ar (109). Mesmo com níveis estáveis de ozônio e material particulado, o efeito sinérgico entre esses poluentes e as temperaturas elevadas pode ser observado (165-168).

A concentração dos poluentes que resultam de reações fotoquímicas, como o O_3 , é altamente dependente da temperatura. O O_3 é um poluente secundário que depende da presença de luz solar e de precursores como óxido de nitrogênio e hidrocarbonetos. Sendo assim, invernos secos e ensolarados propiciam a elevação dos níveis desse poluente (156).

O ozônio é um poderoso oxidante associado com redução da função pulmonar, exacerbações de doenças respiratórias crônicas e aumentos nas admissões hospitalares por causas respiratórias e na mortalidade (169-174). Efeitos em curto prazo da poluição na função pulmonar foram observados em alguns estudos, especialmente relacionados com o ozônio e o dióxido de enxofre (175).

A exposição em longo prazo ao material particulado tem sido associada com aumento de sintomas e redução da função pulmonar em crianças asmáticas e maior mortalidade em adultos, incluindo mortes por câncer de pulmão (176-179). Aumentos em curto prazo nos níveis de material particulado têm sido relacionados com aumentos nas admissões hospitalares por causas cardiopulmonares e aumento na mortalidade (142;180;181).

1.4.1. Poluição interna ou doméstica

Milhões de pessoas no mundo ainda dependem de combustíveis sólidos, tais como madeira, resíduos oriundos das atividades agrícolas, carvão, dentre outros. Eles são utilizados na produção de energia para diversas tarefas de uso doméstico. Cozinhar e aquecer casas com combustíveis sólidos como biomassa (lenha, esterco, palha e outros resíduos vegetais) ou carvão produz altos níveis de fumaça que contêm poluentes que prejudicam a saúde. Existem evidências que comprovam que a poluição doméstica ou interna pode levar a infecções respiratórias agudas em crianças com menos de cinco anos e causar doenças, como DPOC e câncer de pulmão (quando o carvão é utilizado), em adultos. Segundo a OMS, a poluição no interior das casas é responsável por 2,7% das doenças espalhadas pelo mundo (182).

As pessoas passam cerca de 90% do tempo dentro de casa ou no interior de prédios ou de veículos, onde podem estar expostas a contaminantes químicos e biológicos e possivelmente carcinógenos. Além disso, em climas muito frios ou muito quentes, mais tempo é gasto dentro de casa (183;184). Por outro lado, em dias com altas concentrações

de material particulado no ar, as cidades com uma alta prevalência de uso de ar condicionado têm um menor número de internações hospitalares por doenças cardiovasculares, DPOC e pneumonia comparadas com as cidades com baixa prevalência de uso de ar condicionado (185).

Relatos de mofo e/ou umidade no interior das casas são consistentemente associados com aumento de sintomas respiratórios, embora a causalidade ainda não tenha sido estabelecida (186). A umidade pode ser um marcador de crescimento de mofo, ácaros, endotoxinas e ventilação reduzida, o que pode aumentar as concentrações de poluentes internos (183).

Outra fonte de poluição doméstica é a fumaça do cigarro. Morar com um tabagista é associado com um aumento de 20 a 30% no risco de câncer de pulmão. A fumaça ambiental do tabaco está também associada com aumento de 25 a 35% no risco de doença arterial coronariana. Além disso, a fumaça do cigarro no interior do domicílio aumenta o risco de tosse e sibilância na infância e de admissão hospitalar por doença respiratória (183).

2. JUSTIFICATIVA

Embora as manifestações clínicas de infecção do trato respiratório sejam facilmente reconhecidas, o agente etiológico responsável pela doença frequentemente não é identificado. Muitas destas infecções podem ser difíceis de diferenciar de outras infecções virais e mesmo de infecções bacterianas.

Em pacientes com infecções virais, a duração média da hospitalização pode aumentar em vários dias, mesmo naqueles pacientes com sintomas leves, devido a exames e tratamentos desnecessários. Assim, a identificação de vírus como agente etiológico de infecção respiratória evita o uso inadequado de antibióticos e permite a implantação de medidas de controle de infecção entre os pacientes hospitalizados. Adicionalmente, informações sobre a circulação do vírus influenza na comunidade podem aumentar a especificidade do diagnóstico clínico.

Pacientes com sintomas respiratórios agudos geralmente procuram atendimento no serviço de emergência, principalmente devido à natureza aguda dos sintomas. Além disso, como se pode observar na emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, os pacientes adultos que buscam atendimento neste local são na maioria idosos, portadores de comorbidades e imunossuprimidos, justamente os grupos de maior risco de complicações da influenza. Por outro lado, considerando-se que estas infecções são facilmente transmissíveis de pessoa a pessoa e que com frequência a etiologia viral não é diagnosticada, o serviço de emergência torna-se um local de alto risco para transmissão nosocomial das infecções respiratórias virais.

Portanto, devido ao potencial impacto destas infecções na emergência, é importante que se conheça a prevalência de infecção viral respiratória nos pacientes que lá procuram atendimento. Da mesma forma, a avaliação do impacto do clima e da poluição do ar nas infecções respiratórias virais e nos atendimentos na emergência pode ajudar no entendimento dos benefícios socioeconômicos que podem ser alcançados com medidas de controle e, conseqüentemente, estimulam a implantação de políticas públicas.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Caracterizar a população de sintomáticos respiratórios atendida no Serviço de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e investigar a prevalência de vírus respiratórios em uma amostra de pacientes adultos (≥ 14 anos) sintomáticos respiratórios.

3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 1) Avaliar a prevalência de sintomáticos respiratórios na emergência do HCPA.
- 2) Comparar as características dos pacientes com amostras positivas e negativas para vírus respiratórios.
- 3) Comparar a evolução clínica dos pacientes com amostras positivas e negativas para vírus respiratórios (alta da emergência para o domicílio, internação hospitalar, duração da internação hospitalar, complicações).
- 4) Determinar a prevalência total de sintomáticos respiratórios atendidos na emergência de adultos (≥ 14 anos) e de pediatria (< 14 anos), correlacionando os achados com os fatores climáticos e poluição do ar.
- 5) Identificar os padrões de sazonalidade dos vírus respiratórios.
- 6) Testar a associação entre poluição do ar, fatores climáticos e infecções respiratórias virais.
- 7) Avaliar a prevalência de síndrome gripal (SG) e síndrome respiratória aguda grave (SRAG), correlacionando os achados com os dados climáticos e os poluentes.

4. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi constituído de duas partes: na primeira, foi caracterizada a população de sintomáticos respiratórios que procurou atendimento na emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de um ano (novembro de 2008 a outubro de 2009); na segunda parte procurou-se determinar a prevalência de infecção viral respiratória em uma amostra de pacientes com sintomas respiratórios há menos de cinco dias, atendidos na sala de emergência do HCPA no período de dois anos (novembro de 2008 a outubro de 2010). No primeiro ano do estudo, também foram obtidos dados climáticos e de poluição do ar, com o objetivo de correlacionar esses achados com as internações por doenças respiratórias e a presença de infecção viral respiratória.

4.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todos os pacientes com pelo menos um sintoma respiratório, independente do tempo de início, que procuraram atendimento na emergência no período do estudo foram incluídos na primeira parte do estudo.

Para a pesquisa de vírus respiratórios foram incluídos pacientes adultos (≥ 14 anos) que se apresentaram na emergência com pelo menos um sintoma respiratório iniciado nos últimos cinco dias.

4.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes que se recusarem a participar do estudo. Pacientes não provenientes de Porto Alegre ou região metropolitana foram incluídos no estudo, mas não foram considerados nas análises que envolveram os fatores climáticos e de poluição do ar, visto que estes dados não são válidos para outras localidades. São consideradas cidades da região metropolitana de Porto Alegre: Alvorada, Cachoeirinha, Campo Bom,

Canoas, Estância Velha, Esteio, Gravataí, Guaíba, Novo Hamburgo, São Leopoldo, Sapiranga, Sapucaia do Sul, Viamão, Dois Irmãos, Eldorado do Sul, Glorinha, Ivoti, Nova Hartz, Parobé, Portão, Triunfo, Charqueadas, Araricá, Nova Santa Rita, Montenegro, Taquara, São Jerônimo, Arroio dos Ratos, Santo Antônio da Patrulha, Capela de Santana e Rolante.

4.3. MEDIDAS E INSTRUMENTOS

4.3.1. Pacientes sintomáticos respiratórios

Todos os pacientes que procuraram a emergência no período do estudo (novembro de 2008 a outubro de 2009) e que apresentassem pelo menos um sintoma respiratório, independente do tempo de início, foram incluídos no estudo. Diariamente, foram revisados os prontuários eletrônicos de todos os atendimentos da emergência (adultos e crianças), e os pacientes sintomáticos respiratórios foram incluídos no estudo. Foi preenchido um formulário padrão para cada paciente, baseado nos dados obtidos do prontuário eletrônico. Neste formulário estavam incluídos: dados demográficos (sexo, idade, cor, escolaridade), dados da história clínica pregressa (história tabágica, comorbidades), dados da história da doença atual (sintomas respiratórios, duração dos sintomas). Os sintomas respiratórios considerados foram: coriza, congestão nasal, odinofagia, disfonia, tosse, dispneia, sibilância, dor torácica e febre. Pacientes que apresentavam apenas febre não foram incluídos. Também foram registrados no formulário: os achados clínicos na admissão (temperatura axilar, frequência cardíaca, frequência respiratória, achados na ausculta pulmonar e saturação de oxigênio medida pela oximetria de pulso digital - SpO₂) e a evolução dos pacientes (internação em UTI, internação em enfermaria e alta do Serviço de Emergência). O resultado dos exames radiológicos também foi coletado.

4.3.2. Amostra de pacientes sintomáticos respiratórios selecionados para o estudo da prevalência de vírus respiratórios

Do total de pacientes sintomáticos respiratórios atendidos na emergência, uma amostra de pacientes adultos (≥ 14 anos) com sintomas há menos de cinco dias foi selecionada para inclusão na segunda parte do estudo, cujo objetivo foi avaliar a prevalência de infecção viral respiratória. A amostra desta parte do estudo foi de conveniência, ou seja, os indivíduos foram incluídos de forma consecutiva em um período restrito à disponibilidade de execução do teste de imunofluorescência indireta (IFI) para identificação viral. Este teste diagnóstico não é disponível em nosso hospital no período noturno, nos finais de semana e feriados. Assim, a equipe de pesquisa comparecia ao setor de emergência pela manhã e à tarde na busca de pacientes com sintomas respiratórios há menos de cinco dias. Nas sextas-feiras (turnos da tarde e noite), sábados (todos os turnos), domingos (turno da manhã) e feriados (turnos da manhã) não eram realizadas coletas para que o material não demorasse mais de 12 horas para ser encaminhado para análise, o que poderia prejudicar os resultados.

A avaliação clínica foi realizada pelos membros do estudo e consistiu no preenchimento de um questionário padronizado, com dados semelhantes aos coletados para os pacientes sintomáticos respiratórios, acrescido de renda familiar, vacina da gripe, uso prévio de antibióticos, exposição ocupacional, sintomas de gripe na família, presença de tabagistas no domicílio, história familiar de doença respiratória, uso de ar condicionado em casa ou no trabalho, uso de fogão a lenha e presença de mofo em casa. Pacientes que apresentavam apenas febre também não foram incluídos.

Nas duas partes do estudo, o total de casos de SG e SRAG foi registrado. SG foi definida como febre $> 38^{\circ}\text{C}$ e tosse ou dor de garganta. SRAG foi definida por febre $> 38^{\circ}\text{C}$ e tosse ou dor de garganta e dispneia.

4.3.2.1. Pesquisa de vírus respiratórios

Após a inclusão do paciente no estudo e o preenchimento do questionário padronizado, procedeu-se à coleta de amostra de secreção da nasofaringe para pesquisa de vírus respiratórios. A avaliação diagnóstica para a identificação de vírus respiratórios envolveu a realização do teste de IFI na secreção de nasofaringe, utilizando os antígenos virais do VSR, adenovírus, influenza e PIV tipos 1, 2, 3 e 4. A secreção de nasofaringe foi coletada através de uma sonda de aspiração acoplada a um equipo, por membros da equipe previamente treinados. A sonda era introduzida pela narina até a nasofaringe, sendo aplicada aspiração de 20 cm H₂O para a obtenção da secreção, com aparelho de aspiração a vácuo da marca FANEN. Os membros do estudo utilizaram máscara N95, avental descartável em TNT e luvas para a coleta do material. As amostras foram processadas inicialmente no Laboratório de Microbiologia do HCPA e, posteriormente, enviadas ao Laboratório Weinmann, que realizava os testes de IFI para vírus para o HCPA. No laboratório, a amostra era transferida para um tubo de centrífuga estéril, previamente identificado, contendo aproximadamente 2 ml de salina fosfato (*Phosphate Buffered Saline* - PBS). As amostras suspensas em PBS, para diluição do muco e liberação das células, eram centrifugadas a 1500 rpm por 10 minutos em temperatura ambiente. Três lâminas eram preparadas para cada amostra a ser analisada. Uma lâmina era usada para a triagem de casos positivos e a segunda para a determinação do agente em casos de triagem positiva. A terceira lâmina era estocada em freezer a -70°C para casos onde a repetição da IFI fosse necessária. Em cada lâmina, o material era distribuído em sete círculos de aproximadamente 0,05 mm de diâmetro, secado e fixado em acetona a 4° C por 10 minutos. Para a coloração das lâminas, eram colocados 25 µl dos anticorpos monoclonais específicos para cada vírus (anti-VSR, anti-adenovírus, anti-influenza A, anti-influenza B e anti-PIV tipo 1, 2, 3 e 4), em cada círculo. Foi utilizado o *Respiratory Panel 1 Viral Screening & Identification Kit* (Chemicon Internacional, Temecula, EUA). A seguir, as lâminas eram encubadas em câmara úmida a 37°C, por trinta minutos, lavadas três vezes por imersão,

com tempo de 5 minutos em PBS e secadas com ar frio. Após, era feita adição de uma gota do conjugado específico com incubação em câmara úmida a 37° C, lavagem e secagem. A leitura das lâminas montadas com glicerol tamponado era realizada em microscópio de fluorescência.

Amostras de secreção da nasofaringe também foram congeladas para posterior detecção de vírus respiratórios pela técnica de PCR. Foi solicitada autorização do paciente no termo de consentimento para o armazenamento e exame posterior. As amostras foram congeladas e estocadas no Laboratório de Pesquisa do HCPA.

4.3.3. Dados climáticos e de poluição do ar

As concentrações médias diárias dos poluentes ($\mu\text{m}/\text{m}^3$) foram fornecidas pelo Laboratório de Climatologia da UFRGS (monitoramento da Fundação Estadual de Proteção Ambiental [FEPAM]). A metodologia utilizada pela FEPAM informa automaticamente o poluente que atingiu o maior valor de concentração nas últimas 24 horas. Em Porto Alegre, é provável que o poluente que responde por mais de 90% dos dias seja o O_3 e, no restante dos dias, o PM_{10} . Os locais de monitoramento da qualidade do ar em Porto Alegre utilizados no trabalho foram: um localizado na ESEF (Escola Superior de Educação Física) e outro na esquina da rua Silva Só com a Avenida Ipiranga. Também foram fornecidos pelo Laboratório de Climatologia da UFRGS os dados diários de temperatura mínima, média e máxima ($^{\circ}\text{C}$), umidade relativa (%) e absoluta (g/kg) do ar, precipitação (mm) e insolação (número de horas de sol por dia).

4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados em uma base de dados do programa Microsoft Excel®, versão 2007, sendo processados e analisados com o auxílio do programa *Statistical*

Package for the Social Sciences (SPSS), versão 16.0 (Chicago, IL, USA), e do software R, versão 2.12.1 (software livre, disponível em <http://www.r-project.org/>).

Foi realizada uma análise descritiva do total de sintomáticos respiratórios nos setores de adultos e de pediatria da Emergência, envolvendo os principais sintomas respiratórios, tempo de sintomas, principais diagnósticos clínicos, tempo de permanência na emergência, taxa de internação hospitalar, taxa de internação em UTI, taxa de alta da emergência e óbitos. Também foi feita uma análise descritiva do grupo de pacientes com sintomas respiratórios há menos de cinco dias, e uma análise comparativa entre os grupos com amostras positivas e com amostras negativas para vírus respiratórios. Na análise das variáveis contínuas de distribuição normal, foi empregado o teste t de Student para amostras independentes. Na análise das variáveis contínuas sem distribuição normal, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. Na análise das variáveis categóricas foi empregado o teste do qui-quadrado, utilizando, se necessário, correção de Yates ou teste exato de Fisher. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

Os dados também foram analisados utilizando-se técnicas de análise de séries temporais com a adoção de modelos lineares generalizados (MLG) de Poisson. Para estimar a associação entre as variações diárias na concentração dos poluentes e os totais diários de atendimentos por doença respiratória serão utilizados MLG de regressão de Poisson. Os MLG englobam os modelos de regressão linear simples e múltipla, regressão logística, regressão de Poisson e muitos outros, mas o modelo de regressão de Poisson é comumente utilizado para avaliar efeitos da poluição na saúde, pois possibilita a análise de dados de contagem, como número de atendimentos e número de casos de SG e SRAG, por exemplo (187). Na segunda parte do estudo, como havia dias sem dados, ou seja, dias em que não foram incluídos pacientes para coleta de aspirado de nasofaringe para pesquisa de vírus, não foi possível ser utilizada a regressão de Poisson, sendo aplicada então a regressão logística.

O modelo estatístico utilizado na análise da relação entre a poluição atmosférica e o impacto na saúde é a análise de regressão, pois é uma ferramenta útil para avaliar a relação entre uma ou mais variáveis explicativas (ou dependentes) e uma única variável resposta (ou dependente). As variáveis dependentes utilizadas serão a síndrome gripal e a síndrome respiratória aguda grave. Como variáveis explicativas, serão usadas a concentração média dos poluentes e os fatores climáticos. As variáveis de controle introduzidas nos modelos foram: meses do ano e dias de semana/ finais de semana/ feriados. Essas variáveis foram inseridas no modelo, pois é necessário levar em consideração a tendência temporal. Sabe-se que nos finais de semana e feriados, o número de atendimentos hospitalares é menor do que nos dias de semana. Para ajustar essa tendência, acrescentou-se uma variável qualitativa para dia da semana, variando de 1 a 7, começando a contagem no domingo. Para ajuste dos feriados, incluiu-se uma variável binomial, ou seja, os dias de feriado recebem valor 1 e os dias em que não é feriado recebem valor 0. Outra tendência temporal importante a ser considerada é a sazonalidade, pois as variáveis meteorológicas e a concentração de poluentes variam no decorrer do ano. Optamos por utilizar uma variável qualitativa para os meses do ano, com valores entre 1 (janeiro) e 12 (dezembro) (188).

Como os atendimentos observados em um determinado dia podem estar relacionados não somente aos níveis de poluição e ao clima deste dia, mas também com a poluição e o clima observados nos dias anteriores, serão utilizados os valores de dias anteriores (até uma semana) em modelos utilizando médias defasagens e médias móveis. Cada evento tem seu *lag*, ou seja, uma defasagem de tempo entre o evento atmosférico (por exemplo, poluição ou temperatura) e seu efeito sobre determinada doença. Portanto, para conhecer os efeitos desses eventos sobre determinada doença é preciso calcular o que se chama de “média móvel”, que é a soma da média de concentração de poluentes (ou da temperatura, precipitação, etc) em determinado período estudado. Uma média móvel de 3 dias para a concentração de poluentes, por exemplo, é a média da poluição do dia em questão e dos dois dias anteriores. O termo média móvel é utilizado porque à medida que a

próxima observação se torna disponível, a média das observações é recalculada, incluindo essa observação no conjunto de observações e desprezando a observação mais antiga. Os estudos na literatura variam quanto ao número de dias de defasagem avaliados. Neste trabalho, testamos os valores diários climáticos e dos poluentes em diferentes defasagens, bem como as médias móveis de dois a sete dias (189). Diferentes defasagens foram testadas para cada variável de forma a minimizar o Critério de Informação de Akaike (AIC). O AIC é uma medida do ajuste do modelo estatístico; o melhor modelo é aquele que produz o menor valor do AIC (190). O critério de informação de Schwarz (ou critério de informação bayesiana) (SIC ou BIC) também é usado como medida de ajuste do modelo. Vários estudos verificaram que o SIC é melhor aplicado para amostras grandes e o AIC tende a ser superior em amostras menores onde o número relativo de parâmetros é grande (191).

As tendências temporais podem provocar autocorrelação entre os dados, ou seja, os dados de um dia podem estar correlacionados com os dados do dia anterior devido à diferença entre os atendimentos hospitalares nos finais de semana e feriados, mesmo após a inclusão de variáveis explicativas de controle para dias da semana e feriados. Assim, para verificar a existência de correlação entre os dados e decidir quais as providências a serem tomadas, são construídos gráficos da função de autocorrelação (ACF) em relação ao tempo de defasagem (*lag*). No caso de estudos epidemiológicos, as autocorrelações importantes e possíveis de serem interpretadas ocorrem nos primeiros 4 dias. Se os dados estão correlacionados, deve-se ajustar o modelo levando em consideração essas autocorrelações, através da inserção do resíduo no modelo (188). O teste Ljung-Box (estatística Q) é usada para avaliar a autocorrelação entre os resíduos; um teste com valor não significativo ($p \geq 0,05$) indica que o modelo representa bem a série temporal observada. O teste de Jarque-Bera avalia a normalidade dos resíduos; um teste com valor de p significativo ($< 0,05$) indica que os resíduos apresentam algumas características não-normais (191).

Uma série temporal é uma sequência de dados obtidos em intervalos regulares de tempo durante um período específico. Na análise de uma série temporal, há um conjunto de

técnicas estatísticas disponíveis que dependem do modelo definido (ou estimado para a série), bem como do tipo da série analisada e do objetivo do trabalho. Na análise de uma série temporal livre de tendência e de sazonalidade podem ser utilizados modelos autorregressivos (AR) ou que incorporem médias móveis (ARMA). Quando há tendência, utilizam-se os modelos autorregressivos integrados de médias móveis (ARIMA, do inglês *autoregressive models integrated with moving averages*) e, para incorporar o componente de sazonalidade, utilizam-se os modelos SARIMA. Como nossos dados não apresentavam sazonalidade, foram utilizados modelos ARIMA, também chamados de modelos de Box-Jenkins (190;192).

Antes de se conduzir qualquer análise é importante definir se a série é estacionária ou não. Uma série é considerada estacionária quando suas observações ocorrem aleatoriamente ao redor de uma média constante, ou seja, não há tendência. O teste de Dickey-Fuller é utilizado para avaliar a estacionariedade da série. Como esse teste não foi significativo em nossa série, considera-se que a série é não-estacionária. Portanto, foi necessário fazer uma diferença fracionária na série para trazê-la para zona de estacionariedade. Os modelos ARIMA (p,d,q) são compostos de 3 parâmetros p,d e q, onde p representa o número de termos autorregressivos (número de termos do modelo que descrevem a dependência entre observações sucessivas), d é o número de diferenças fracionárias ou termo de tendência (número de termos necessários para transformar uma série não-estacionária em estacionária) e q representa os termos de médias móveis (é o número de termos que descreve a persistência de um choque aleatório de uma observação para outra, onde choque aleatório é um componente inexplicado de uma série temporal) (190).

Quando os resíduos do modelo apresentam volatilidade, ou seja, existem blocos de variação (variâncias não constantes e dependentes temporalmente), são utilizados também os modelos autorregressivos heteroscedásticos condicionais (ARCH, do inglês *autoregressive conditional heteroscedaticity*). Evidências empíricas mostram que, para se

estimar a volatilidade de maneira satisfatória e robusta usando o modelo ARCH(q), o número de defasagens (q) deve ser satisfatoriamente grande com pesos (parâmetros estimados) declinantes, acarretando assim um grande número de parâmetros a serem estimados pelo modelo. Para solucionar esse problema, foi criada uma nova versão do modelo que ficou conhecida como modelo GARCH (generalized autoregressive conditional heteroscedasticity) ou GARCH (p;q). A ideia foi introduzir uma variável de média móvel para deixar o modelo mais parcimonioso, no sentido de haver um número menor de parâmetros a se estimar (190).

4.5. CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

A prevalência de infecção respiratória viral encontrada em estudos prévios é de cerca de 15% (106;107). Considerando-se um nível de confiança de 99% e uma amplitude do intervalo de confiança de 10%, foi calculado que seriam necessários 339 pacientes na segunda parte do estudo.

4.6. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre quanto aos seus aspectos metodológicos e éticos. Os autores assinaram um termo de confidencialidade para os dados obtidos do prontuário eletrônico dos pacientes sintomáticos respiratórios. Os pacientes selecionados para inclusão na pesquisa da prevalência de infecção viral respiratória assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da inclusão no estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Treanor JJ, Hayden FG. Viral infections. Murray and Nadel's Textbook of respiratory medicine (4 ed), 867-919. New York: Elsevier Saunders: 2011.
- (2) Influenza activity--United States and worldwide, 2007-08 season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008; 57(25):692-697.
- (3) Sociedade Brasileira de Pediatria. Consenso para o tratamento e profilaxia da influenza (gripe) no Brasil - 2008. Disponível em: www.sbp.com.br. Último acesso em: janeiro de 2011.
- (4) Dolin R. Common viral respiratory infections and severe acute respiratory syndrome (SARS). Harrison's principles of internal medicine. (17 ed). New York: MacGraw-Hill, 2007.
- (5) Denny FW, Clyde WA, Jr. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. J Pediatr 1986; 108(5 Pt 1):635-646.
- (6) Henrickson KL. Parainfluenza. Clin Microbiol Rev 2003;16(2):242-264.
- (7) Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. Am J Epidemiol 1989; 129(6):1232-1246.
- (8) Greenberg SB. Respiratory viral infections in adults. Curr Opin Pulm Med 2002; 8(3):201-208.
- (9) Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. Ann Intern Med 2001; 134(6):479-486.
- (10) Peiris M. Respiratory tract viruses. Oxford Textbook of Medicine (4 ed.), 363-368. Oxford Press, 2003.

- (11) Dowell SF, Anderson LJ, Gary HE, Jr., Erdman DD, Plouffe JF, File TM, Jr. et al. Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults. *J Infect Dis* 1996; 174(3):456-462.
- (12) Falsey AR, Cunningham CK, Barker WH, Kouides RW, Yuen JB, Menegus M et al. Respiratory syncytial virus and influenza A infections in the hospitalized elderly. *J Infect Dis* 1995; 172(2):389-394.
- (13) Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005; 352(17):1749-1759.
- (14) Fleming D, Harcourt S, Smith G. Influenza and adult hospital admissions for respiratory conditions in England 1989-2001. *Commun Dis Public Health* 2003; 6(3):231-237.
- (15) Zambon MC, Stockton JD, Clewley JP, Fleming DM. Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. *Lancet* 2001; 358(9291):1410-1416.
- (16) Kirkpatrick GL. The common cold. *Prim Care* 1996; 23(4):657-675.
- (17) Turner RB. Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78(6):531-539.
- (18) Durand ML. Infections of the upper respiratory tract. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. (4 ed), 2085-2095. New York: McGraw-Hill, 2008.
- (19) Pitkaranta A, Virolainen A, Jero J, Arruda E, Hayden FG. Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1998; 102(2 Pt 1):291-295.
- (20) Wenzel RP, Fowler AA, III. Clinical practice. Acute bronchitis. *N Engl J Med* 2006; 355(20):2125-2130.
- (21) Shah S, Sharieff GQ. Pediatric respiratory infections. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25(4):961-79.

- (22) Falsey AR. Community-acquired viral pneumonia. *Clin Geriatr Med* 2007; 23(3):535-52.
- (23) Beigel JH. Influenza. *Crit Care Med* 2008; 36(9):2660-2666.
- (24) Martin RJ. Infections and asthma. *Clin Chest Med* 2006; 27(1):87-98.
- (25) Hurst JR, Wedzicha JA. The biology of a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Clin Chest Med* 2007; 28(3):525-36.
- (26) Dalcin PTR, Silva DR. Infecções virais do trato respiratório. *Boletim da Saúde* 2009;23:15-22.
- (27) Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; 140(6):543-546.
- (28) Hall CB. Hospital-acquired pneumonia in children: the role of respiratory viruses. *Semin Respir Infect* 1987; 2(1):48-56.
- (29) Jeng MJ, Lemen RJ. Respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am Fam Physician* 1997; 55(4):1139-1150.
- (30) Fleming DM, Cross KW. Respiratory syncytial virus or influenza? *Lancet* 1993; 342(8886-8887):1507-1510.
- (31) Nicholson KG. Impact of influenza and respiratory syncytial virus on mortality in England and Wales from January 1975 to December 1990. *Epidemiol Infect* 1996; 116(1):51-63.
- (32) Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289(2):179-186.
- (33) Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis* 2001; 33(6):792-796.
- (34) Griffin MR, Coffey CS, Neuzil KM, Mitchel EF, Jr., Wright PF, Edwards KM. Winter viruses: influenza- and respiratory syncytial virus-related morbidity in chronic lung disease. *Arch Intern Med* 2002; 162(11):1229-1236.

- (35) Openshaw PJ. Immunity and immunopathology to respiratory syncytial virus. The mouse model. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(4 Pt 2):S59-S62.
- (36) Tsutsumi H, Ouchi K, Ohsaki M, Yamanaka T, Kuniya Y, Takeuchi Y et al. Immunochromatography test for rapid diagnosis of adenovirus respiratory tract infections: comparison with virus isolation in tissue culture. *J Clin Microbiol* 1999; 37(6):2007-2009.
- (37) Edwards KM, Thompson J, Paolini J, Wright PF. Adenovirus infections in young children. *Pediatrics* 1985; 76(3):420-424.
- (38) Pacini DL, Collier AM, Henderson FW. Adenovirus infections and respiratory illnesses in children in group day care. *J Infect Dis* 1987; 156(6):920-927.
- (39) Beasley R, Coleman ED, Hermon Y, Holst PE, O'Donnell TV, Tobias M. Viral respiratory tract infection and exacerbations of asthma in adult patients. *Thorax* 1988; 43(9):679-683.
- (40) Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993; 307(6910):982-986.
- (41) Dingle JH, Langmuir AD. Epidemiology of acute, respiratory disease in military recruits. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97(6):Suppl-65.
- (42) CDC. Acute respiratory disease associated with adenovirus serotype 14 four states, 2006-2007. *JAMA* 2007;298(24):2859-2861.
- (43) Fry AM, Curns AT, Harbour K, Hutwagner L, Holman RC, Anderson LJ. Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990-2004. *Clin Infect Dis* 2006; 43(8):1016-1022.
- (44) Marx A, Torok TJ, Holman RC, Clarke MJ, Anderson LJ. Pediatric hospitalizations for croup (laryngotracheobronchitis): biennial increases associated with human parainfluenza virus 1 epidemics. *J Infect Dis* 1997; 176(6):1423-1427.
- (45) Chew FT, Doraisingam S, Ling AE, Kumarasinghe G, Lee BW. Seasonal trends of viral respiratory tract infections in the tropics. *Epidemiol Infect* 1998; 121(1):121-128.

- (46) Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. *Clin Infect Dis* 2006; 42(4):518-524.
- (47) Ison MG. Respiratory viral infections in transplant recipients. *Antivir Ther* 2007; 12(4 Pt B):627-638.
- (48) Kim YJ, Boeckh M, Englund JA. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients: hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, and individuals with human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28(2):222-242.
- (49) Reed G, Jewett PH, Thompson J, Tollefson S, Wright PF. Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children < 5 years old. *J Infect Dis* 1997; 175(4):807-813.
- (50) Vesa S, Kleemola M, Blomqvist S, Takala A, Kilpi T, Hovi T. Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(6):574-581.
- (51) Denny FW, Jr. The clinical impact of human respiratory virus infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(4 Pt 2):S4-12.
- (52) Griffin MR, Walker FJ, Iwane MK, Weinberg GA, Staat MA, Erdman DD. Epidemiology of respiratory infections in young children: insights from the new vaccine surveillance network. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(11 Suppl):S188-S192.
- (53) Angeles MM, Camps M, Pumarola T, Antonio MJ, Martinez E, Mensa J et al. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *Antivir Ther* 2006; 11(3):351-359.
- (54) Diederens BM, Van Der Eerden MM, Vlaspoolder F, Boersma WG, Kluytmans JA, Peeters MF. Detection of respiratory viruses and *Legionella* spp. by real-time polymerase chain reaction in patients with community acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2009; 41(1):45-50.

- (55) Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest* 2008; 134(6):1141-1148.
- (56) Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. Parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, response to antiviral therapy, and effect on transplant outcome. *Blood* 2001; 98(3):573-578.
- (57) Vilchez RA, Dauber J, McCurry K, Iacono A, Kusne S. Parainfluenza virus infection in adult lung transplant recipients: an emergent clinical syndrome with implications on allograft function. *Am J Transplant* 2003; 3(2):116-120.
- (58) Wendt CH, Weisdorf DJ, Jordan MC, Balfour HH, Jr., Hertz MI. Parainfluenza virus respiratory infection after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326(14):921-926.
- (59) Monto AS. Medical reviews. Coronaviruses. *Yale J Biol Med* 1974; 47(4):234-251.
- (60) Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, Clos A, Patel JA, Nair S et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis* 2008; 46(6):815-823.
- (61) Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Human coronaviruses. *Pathol Biol (Paris)* 2009; 57(2):149-160.
- (62) Lina B, Valette M, Foray S, Luciani J, Stagnara J, See DM et al. Surveillance of community-acquired viral infections due to respiratory viruses in Rhone-Alpes (France) during winter 1994 to 1995. *J Clin Microbiol* 1996; 34(12):3007-3011.
- (63) Vabret A, Dina J, Gouarin S, Petitjean J, Tripey V, Brouard J et al. Human (non-severe acute respiratory syndrome) coronavirus infections in hospitalised children in France. *J Paediatr Child Health* 2008; 44(4):176-181.
- (64) Falsey AR, McCann RM, Hall WJ, Criddle MM, Formica MA, Wycoff D et al. The "common cold" in frail older persons: impact of rhinovirus and coronavirus in a senior daycare center. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45(6):706-711.

- (65) Graat JM, Schouten EG, Heijnen ML, Kok FJ, Pallast EG, de Greeff SC et al. A prospective, community-based study on virologic assessment among elderly people with and without symptoms of acute respiratory infection. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(12):1218-1223.
- (66) Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective, population based study of disease burden. *BMJ* 1997; 315(7115):1060-1064.
- (67) Hendley JO. Clinical virology of rhinoviruses. *Adv Virus Res* 1999; 54:453-466.
- (68) Rotbart HA, Hayden FG. Picornavirus infections: a primer for the practitioner. *Arch Fam Med* 2000; 9(9):913-920.
- (69) Arruda E, Pitkaranta A, Witek TJ, Jr., Doyle CA, Hayden FG. Frequency and natural history of rhinovirus infections in adults during autumn. *J Clin Microbiol* 1997; 35(11):2864-2868.
- (70) Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpimaki M et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998; 36(2):539-542.
- (71) Greenberg SB. Respiratory consequences of rhinovirus infection. *Arch Intern Med* 2003; 163(3):278-284.
- (72) Atmar RL, Guy E, Guntupalli KK, Zimmerman JL, Bandi VD, Baxter BD et al. Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults. *Arch Intern Med* 1998; 158(22):2453-2459.
- (73) Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(6):1178-1187.
- (74) Rosenthal LA, Avila PC, Heymann PW, Martin RJ, Miller EK, Papadopoulos NG et al. Viral respiratory tract infections and asthma: the course ahead. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(6):1212-1217.
- (75) Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PG, Papi A, Leir SH, Fraenkel DJ et al. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis* 2000; 181(6):1875-1884.

- (76) Gern JE. The ABCs of rhinoviruses, wheezing, and asthma. *J Virol* 2010; 84(15):7418-7426.
- (77) Collinson J, Nicholson KG, Cancio E, Ashman J, Ireland DC, Hammersley V et al. Effects of upper respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996; 51(11):1115-1122.
- (78) Proud D, Naclerio RM, Gwaltney JM, Hendley JO. Kinins are generated in nasal secretions during natural rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1990; 161(1):120-123.
- (79) Peltola V, Waris M, Osterback R, Susi P, Ruuskanen O, Hyypia T. Rhinovirus transmission within families with children: incidence of symptomatic and asymptomatic infections. *J Infect Dis* 2008; 197(3):382-389.
- (80) Winther B, Gwaltney JM, Jr., Mygind N, Hendley JO. Viral-induced rhinitis. *Am J Rhinol* 1998; 12(1):17-20.
- (81) Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999; 354(9186):1277-1282.
- (82) Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev Med* 2000; 51:407-421.
- (83) Forleo-Neto E, Halker E, Santos VJ, Paiva TM, Toniolo-Neto J. Influenza. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36(2):267-274.
- (84) Rohde G, Wiethage A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003; 58(1):37-42.
- (85) Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008; 121(4):258-264.
- (86) Studahl M. Influenza virus and CNS manifestations. *J Clin Virol* 2003; 28(3):225-232.
- (87) Ministério da Saúde. Influenza pandêmica (H1N1) 2009 - análise da situação epidemiológica e da resposta no ano de 2009 - 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_eletronico_influenza_25_03.pdf. Último acesso em: janeiro de 2011.

- (88) Oliveira WK, Carmo EH, Penna GO, Kuchenbecker RS, Santos HB, Araújo WN et al. Pandemic H1N1 influenza in Brazil: analysis of the first 34,506 notified cases of influenza-like illness with severe acute respiratory infection (SARI). *Eurosurveillance*. Disponível em: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N42/art19362.pdf>. Último acesso em: janeiro de 2011.
- (89) Organização Mundial da Saúde. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance - 2009. Disponível em: http://www.mohp.gov.eg/clinical_management_h1n1.pdf. Último acesso em: janeiro de 2011.
- (90) Centro Estadual de Vigilância em Saúde - RS. Protocolo de vigilância epidemiológica da influenza pandêmica (H1N1) 2009. Disponível em: http://www.saude.rs.gov.br/dados/1278959505150Protocolo_de_notificacao_e_investigacao_Influenza_A_H1N1_2010.pdf. Último acesso em: janeiro de 2011.
- (91) World Health Organization. WHO recommendations for the post-pandemic period-2010. Disponível em: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20100810/en/index.html. Último acesso em: janeiro de 2011.
- (92) Henrickson KJ. Advances in the laboratory diagnosis of viral respiratory disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(1 Suppl):S6-10.
- (93) Flamaing J, Engelmann I, Joosten E, Van RM, Verhaegen J, Peetermans WE. Viral lower respiratory tract infection in the elderly: a prospective in-hospital study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(12):720-725.
- (94) Falsey AR, Formica MA, Walsh EE. Diagnosis of respiratory syncytial virus infection: comparison of reverse transcription-PCR to viral culture and serology in adults with respiratory illness. *J Clin Microbiol* 2002; 40(3):817-820.
- (95) McIntosh K. Commentary: McIntosh K, Chao RK, Krause HE, Wasil R, Mocega HE, Mufson MA. Coronavirus infection in acute lower respiratory tract disease of infants. *J Infect Dis* 1974; 130:502-7. *J Infect Dis* 2004; 190(5):1033-1041.

- (96) Talbot HK, Falsey AR. The diagnosis of viral respiratory disease in older adults. *Clin Infect Dis* 2010; 50(5):747-751.
- (97) Kellner G, Popow-Kraupp T, Kundi M, Binder C, Kunz C. Clinical manifestations of respiratory tract infections due to respiratory syncytial virus and rhinoviruses in hospitalized children. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78(3):390-394.
- (98) van de Pol AC, van Loon AM, Wolfs TF, Jansen NJ, Nijhuis M, Breteler EK et al. Increased detection of respiratory syncytial virus, influenza viruses, parainfluenza viruses, and adenoviruses with real-time PCR in samples from patients with respiratory symptoms. *J Clin Microbiol* 2007; 45(7):2260-2262.
- (99) Kuypers J, Wright N, Ferrenberg J, Huang ML, Cent A, Corey L et al. Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. *J Clin Microbiol* 2006; 44(7):2382-2388.
- (100) Greenough A. Respiratory syncytial virus infection: clinical features, management, and prophylaxis. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8(3):214-217.
- (101) Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57(RR-7):1-60.
- (102) Ministério da Saúde. Indicações para uso dos imunobiológicos especiais nos centros de referência - CRIE. Brasil - 2008. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/crie_indicacoes_271106.pdf. Último acesso em: janeiro de 2011.
- (103) Monmany J, Rabella N, Margall N, Domingo P, Gich I, Vazquez G. Unmasking influenza virus infection in patients attended to in the emergency department. *Infection* 2004; 32(2):89-97.
- (104) Rothman RE, Hsieh YH, Yang S. Communicable respiratory threats in the ED: tuberculosis, influenza, SARS, and other aerosolized infections. *Emerg Med Clin North Am* 2006; 24(4):989-1017.

- (105) Minosse C, Selleri M, Zaniratti MS, Cappiello G, Longo R, Schifano E et al. Frequency of detection of respiratory viruses in the lower respiratory tract of hospitalized adults. *J Clin Virol* 2008; 42(2):215-220.
- (106) Rocha I, Menegotto D, Hoffmann C, et al. Incidência de infecção viral do trato respiratório em asma aguda atendida em sala de emergência. *J Bras Pneumol* 2005;31(5):382-389.
- (107) Kaye M, Skidmore S, Osman H, Weinbren M, Warren R. Surveillance of respiratory virus infections in adult hospital admissions using rapid methods. *Epidemiol Infect* 2006; 134(4):792-798.
- (108) World Meteorological Organization, United Nations Environment Programme. Intergovernmental Panel on Climate Change. Disponível em: www.ipcc.ch/. Último acesso em: janeiro de 2011.
- (109) Ayres JG, Forsberg B, Annesi-Maesano I, Dey R, Ebi KL, Helms PJ et al. Climate change and respiratory disease: European Respiratory Society position statement. *Eur Respir J* 2009; 34(2):295-302.
- (110) Karl TR, Trenberth KE. Modern global climate change. *Science* 2003; 302(5651):1719-1723.
- (111) Forum Brasileiro de Mudanças Climáticas. Disponível em: www.forumclima.org.br. Último acesso em: janeiro de 2011.
- (112) Baker M, Das D, Venugopal K, Howden-Chapman P. Tuberculosis associated with household crowding in a developed country. *J Epidemiol Community Health* 2008; 62(8):715-721.
- (113) Mudarri D, Fisk WJ. Public health and economic impact of dampness and mold. *Indoor Air* 2007; 17(3):226-235.
- (114) Avendano LF, Larranaga C, Palomino MA, Gaggero A, Montaldo G, Suarez M et al. Community- and hospital-acquired respiratory syncytial virus infections in Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(8):564-568.

- (115) Russi JC, Delfraro A, Arbiza JR, Chiparelli H, Orvell C, Grandien M et al. Antigenic characterization of respiratory syncytial virus associated with acute respiratory infections in Uruguayan children from 1985 to 1987. *J Clin Microbiol* 1989; 27(7):1464-1466.
- (116) Weissenbacher M, Carballal G, Avila M, Salomon H, Harisiadi J, Catalano M et al. Etiologic and clinical evaluation of acute lower respiratory tract infections in young Argentinian children: an overview. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl 8):S889-S898.
- (117) Peel MC FBMTA. Updated world map of the Köppen-Geiger climate classification. *Hydro Earth Syst Sci* 2007;11:1633-1644.
- (118) Straliozzo SM, Nestor SM, Siqueira MM. Respiratory syncytial virus groups A and B in Porto Alegre, Brazil, from 1990 to 1995 and 1998. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96(2):155-158.
- (119) Viboud C, Pakdaman K, Boelle PY, Wilson ML, Myers MF, Valleron AJ et al. Association of influenza epidemics with global climate variability. *Eur J Epidemiol* 2004; 19(11):1055-1059.
- (120) Metsul Meteorologia. Disponível em: www.metsul.com. Último acesso em: janeiro de 2011.
- (121) du Prel JB, Puppe W, Grondahl B, Knuf M, Weigl JA, Schaaff F et al. Are meteorological parameters associated with acute respiratory tract infections? *Clin Infect Dis* 2009; 49(6):861-868.
- (122) Gwaltney JM, Jr. Epidemiology of the common cold. *Ann N Y Acad Sci* 1980; 353:54-60.
- (123) Dowell SF. Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(3):369-374.
- (124) Dowell SF, Ho MS. Seasonality of infectious diseases and severe acute respiratory syndrome-what we don't know can hurt us. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(11):704-708.
- (125) HEMMES JH, WINKLER KC, KOOL SM. Virus survival as a seasonal factor in influenza and polimyelitis. *Nature* 1960; 188:430-431.

- (126) Lowen AC, Mubareka S, Steel J, Palese P. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS Pathog* 2007; 3(10):1470-1476.
- (127) Chan PK, Mok HY, Lee TC, Chu IM, Lam WY, Sung JJ. Seasonal influenza activity in Hong Kong and its association with meteorological variations. *J Med Virol* 2009; 81(10):1797-1806.
- (128) Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134(6):1129-1140.
- (129) Schaffer FL, Soergel ME, Straube DC. Survival of airborne influenza virus: effects of propagating host, relative humidity, and composition of spray fluids. *Arch Virol* 1976; 51(4):263-273.
- (130) Tang JW. The effect of environmental parameters on the survival of airborne infectious agents. *J R Soc Interface* 2009; 6(Suppl 6):S737-S746.
- (131) Tellier R. Aerosol transmission of influenza A virus: a review of new studies. *J R Soc Interface* 2009; 6 (Suppl 6):S783-S790.
- (132) Eccles R. An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. *Acta Otolaryngol* 2002; 122(2):183-191.
- (133) Shaman J, Kohn M. Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(9):3243-3248.
- (134) Cancado JE, Braga A, Pereira LA, Arbex MA, Saldiva PH, Santos UP. [Clinical repercussions of exposure to atmospheric pollution]. *J Bras Pneumol* 2006; 32 (Suppl 2):S5-11.
- (135) World Health Organization. Environmental pollution. Disponível em: http://www.who.int/topics/environmental_pollution/en/. Último acesso em: janeiro de 2011.
- (136) Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre é a quarta capital com o ar mais poluído. Disponível em: <http://www2.ufcspa.edu.br/noticias/clipagem.php>. Último acesso: janeiro de 2011.

- (137) Dados do Laboratório de Climatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2010.
- (138) Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/index.html>. Último acesso: janeiro de 2011.
- (139) Gotschi T, Heinrich J, Sunyer J, Kunzli N. Long-term effects of ambient air pollution on lung function: a review. *Epidemiology* 2008; 19(5):690-701.
- (140) Gouveia N MGLAeal. Poluição do ar e efeitos na saúde nas populações de duas grandes metrópoles brasileiras. *Epidemiol Serv Saude* 2003;12(1):29-40.
- (141) Marcilio I, Gouveia N. Quantifying the impact of air pollution on the urban population of Brazil. *Cad Saude Publica* 2007; 23 (Suppl 4):S529-S536.
- (142) Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. *Air Pollution and Health: a European Approach. Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(10 Pt 1):1860-1866.
- (143) Zanobetti A, Schwartz J, Dockery DW. Airborne particles are a risk factor for hospital admissions for heart and lung disease. *Environ Health Perspect* 2000; 108(11):1071-1077.
- (144) Martins LC, Latorre MR, Saldiva PH, Braga AL. Air pollution and emergency room visits due to chronic lower respiratory diseases in the elderly: an ecological time-series study in Sao Paulo, Brazil. *J Occup Environ Med* 2002; 44(7):622-627.
- (145) Albalak R, Frisancho AR, Keeler GJ. Domestic biomass fuel combustion and chronic bronchitis in two rural Bolivian villages. *Thorax* 1999; 54(11):1004-1008.
- (146) Anderson HR. Chronic lung disease in the Papua New Guinea Highlands. *Thorax* 1979; 34(5):647-653.
- (147) Hajat S, Haines A, Goubet SA, Atkinson RW, Anderson HR. Association of air pollution with daily GP consultations for asthma and other lower respiratory conditions in London. *Thorax* 1999; 54(7):597-605.

- (148) Perez-Padilla R, Regalado J, Vedal S, Pare P, Chapela R, Sansores R et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(3 Pt 1):701-706.
- (149) Smith KR, Samet JM, Romieu I, Bruce N. Indoor air pollution in developing countries and acute lower respiratory infections in children. *Thorax* 2000; 55(6):518-532.
- (150) Gharaibeh NS. Effects of indoor air pollution on lung function of primary school children in Jordan. *Ann Trop Paediatr* 1996; 16(2):97-102.
- (151) Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P, Schwartz J, Schindler C, Monn C, Bolognini G et al. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(1):122-129.
- (152) Segala C, Poizeau D, Mesbah M, Willems S, Maidenberg M. Winter air pollution and infant bronchiolitis in Paris. *Environ Res* 2008; 106(1):96-100.
- (153) Yang IA, Fong KM, Zimmerman PV, Holgate ST, Holloway JW. Genetic susceptibility to the respiratory effects of air pollution. *Thorax* 2008; 63(6):555-563.
- (154) Braga AL, Pereira LA, Procopio M, Andre PA, Saldiva PH. [Association between air pollution and respiratory and cardiovascular diseases in Itabira, Minas Gerais State, Brazil]. *Cad Saude Publica* 2007; 23 (Suppl 4):S570-S578.
- (155) Braga AL, Saldiva PH, Pereira LA, Menezes JJ, Conceicao GM, Lin CA et al. Health effects of air pollution exposure on children and adolescents in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31(2):106-113.
- (156) Bakonyi SM, Danni-Oliveira IM, Martins LC, Braga AL. Air pollution and respiratory diseases among children in the city of Curitiba, Brazil. *Rev Saude Publica* 2004; 38(5):695-700.
- (157) Ciencewicki J, Jaspers I. Air pollution and respiratory viral infection. *Inhal Toxicol* 2007; 19(14):1135-1146.

- (158) Becker S, Soukup JM. Effect of nitrogen dioxide on respiratory viral infection in airway epithelial cells. *Environ Res* 1999; 81(2):159-166.
- (159) Gilmour MI, Daniels M, McCrillis RC, Winsett D, Selgrade MK. Air pollutant-enhanced respiratory disease in experimental animals. *Environ Health Perspect* 2001; 109 (Suppl 4):619-622.
- (160) Harrod KS, Jaramillo RJ, Rosenberger CL, Wang SZ, Berger JA, McDonald JD et al. Increased susceptibility to RSV infection by exposure to inhaled diesel engine emissions. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28(4):451-463.
- (161) Lambert AL, MJDMEJI. Ultrafine carbon black particles enhance respiratory syncytial virus-induced airway reactivity, pulmonary inflammation, and chemokine expression. *Toxicol Sci* 2003;73:339-348.
- (162) Spannhake EW, Reddy SP, Jacoby DB, Yu XY, Saatian B, Tian J. Synergism between rhinovirus infection and oxidant pollutant exposure enhances airway epithelial cell cytokine production. *Environ Health Perspect* 2002; 110(7):665-670.
- (163) Murdoch DR, Jennings LC. Association of respiratory virus activity and environmental factors with the incidence of invasive pneumococcal disease. *J Infect* 2009; 58(1):37-46.
- (164) Schwartz J, Marcus A. Mortality and air pollution in London: a time series analysis. *Am J Epidemiol* 1990; 131(1):185-194.
- (165) Ren C, Williams GM, Tong S. Does particulate matter modify the association between temperature and cardiorespiratory diseases? *Environ Health Perspect* 2006; 114(11):1690-1696.
- (166) Ren C, Williams GM, Mengersen K, Morawska L, Tong S. Does temperature modify short-term effects of ozone on total mortality in 60 large eastern US communities? An assessment using the NMMAPS data. *Environ Int* 2008; 34(4):451-458.
- (167) Sartor F, Snacken R, Demuth C, Walckiers D. Temperature, ambient ozone levels, and mortality during summer 1994, in Belgium. *Environ Res* 1995; 70(2):105-113.

- (168) Stafoggia M, Schwartz J, Forastiere F, Perucci CA. Does temperature modify the association between air pollution and mortality? A multicity case-crossover analysis in Italy. *Am J Epidemiol* 2008; 167(12):1476-1485.
- (169) Bell ML, McDermott A, Zeger SL, Samet JM, Dominici F. Ozone and short-term mortality in 95 US urban communities, 1987-2000. *JAMA* 2004; 292(19):2372-2378.
- (170) Gryparis A, Forsberg B, Katsouyanni K, Analitis A, Touloumi G, Schwartz J et al. Acute effects of ozone on mortality from the "air pollution and health: a European approach" project. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(10):1080-1087.
- (171) Medina-Ramon M, Zanobetti A, Schwartz J. The effect of ozone and PM10 on hospital admissions for pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease: a national multicity study. *Am J Epidemiol* 2006; 163(6):579-588.
- (172) Mudway IS, Kelly FJ. Ozone and the lung: a sensitive issue. *Mol Aspects Med* 2000; 21(1-2):1-48.
- (173) Spix C, Anderson HR, Schwartz J, Vigotti MA, LeTertre A, Vonk JM et al. Short-term effects of air pollution on hospital admissions of respiratory diseases in Europe: a quantitative summary of APHEA study results. *Air Pollution and Health: a European Approach*. *Arch Environ Health* 1998; 53(1):54-64.
- (174) Uysal N, Schapira RM. Effects of ozone on lung function and lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9(2):144-150.
- (175) Gong H, Jr. Health effects of air pollution. A review of clinical studies. *Clin Chest Med* 1992; 13(2):201-214.
- (176) Abbey DE, Nishino N, McDonnell WF, Burchette RJ, Knutsen SF, Lawrence BW et al. Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(2):373-382.
- (177) Laden F, Schwartz J, Speizer FE, Dockery DW. Reduction in fine particulate air pollution and mortality: Extended follow-up of the Harvard Six Cities study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(6):667-672.

- (178) Pope CA, III, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002; 287(9):1132-1141.
- (179) Salvi S. Health effects of ambient air pollution in children. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8(4):275-280.
- (180) Analitis A, Katsouyanni K, Dimakopoulou K, Samoli E, Nikoloulopoulos AK, Petasakis Y et al. Short-term effects of ambient particles on cardiovascular and respiratory mortality. *Epidemiology* 2006; 17(2):230-233.
- (181) Pope CA, III, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc* 2006; 56(6):709-742.
- (182) World Health Organization. Indoor air pollution. Disponível em: http://www.who.int/health_topics/air_pollution_indoor/en/. Último acesso em: janeiro de 2011.
- (183) Dales R, Liu L, Wheeler AJ, Gilbert NL. Quality of indoor residential air and health. *CMAJ* 2008; 179(2):147-152.
- (184) Koistinen K, Kotzias D, Kephelopoulos S, Schlitt C, Carrer P, Jantunen M et al. The INDEX project: executive summary of a European Union project on indoor air pollutants. *Allergy* 2008; 63(7):810-819.
- (185) Janssen NA, Schwartz J, Zanobetti A, Suh HH. Air conditioning and source-specific particles as modifiers of the effect of PM(10) on hospital admissions for heart and lung disease. *Environ Health Perspect* 2002; 110(1):43-49.
- (186) Fisk WJ, Lei-Gomez Q, Mendell MJ. Meta-analyses of the associations of respiratory health effects with dampness and mold in homes. *Indoor Air* 2007; 17(4):284-296.
- (187) Conceição GMS, Saldiva PHN, Singer JM. Modelos MLG e MAG para análise da associação entre poluição atmosférica e marcadores de morbi-mortalidade: uma introdução baseada em dados da cidade de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol* 2001;4(3):206-219.

- (188) Tadano YS, Ugaya CML, Franco AT. Método de regressão de Poisson: metodologia para avaliação do impacto da poluição atmosférica na saúde populacional. *Ambiente & Sociedade* 2009;12(2):241-255.
- (189) Martins LC, Latorre MRDO, Saldiva PHN, Braga ALF. Relação entre poluição atmosférica e atendimentos por infecção de vias aéreas superiores no município de São Paulo: avaliação do rodízio de veículos. *Rev Bras. Epidemiol* 2001;4(3):220-229.
- (190) Brockwell PJ, Davis RA. *Introduction to time series and forecasting*. (1. ed.). New York: Springer-Verlag, 2002.
- (191) Schumway RH, Stoffer DS. *Time Series Analysis and Its Applications - With R Examples*. (2. ed.). New York:Springer, 2006.
- (192) Latorre MRDO, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. *Rev Bras Epidemiol* 2001;4(3):145-152.

5. ARTIGO EM INGLÊS

5.1. Respiratory viral infections and the effects of meteorological parameters and air pollution in adult patients with respiratory symptoms admitted to the emergency room.

ABSTRACT

Background: Respiratory viral infections are the most common causes of respiratory infections, leading to significant levels of morbidity and mortality. The prevalence of respiratory viruses in adults is largely underestimated, as relevant data mostly concern infants and children. Meteorological variations and air pollution are likely to play a key role in these infections. **Objectives:** To determine the proportion of emergency room visits for influenza-like illness (ILI) and severe acute respiratory infection (SARI) and to evaluate the association between ILI/SARI frequency, respiratory virus prevalence and meteorological factors/air pollution, especially in adult population. **Methods:** 11,953 hospitalizations (adults and children) for respiratory symptoms were correlated with meteorological parameters and concentration of air pollutants. In a subset of adult patients with respiratory symptoms within 5 days of onset, nasopharyngeal aspirates were collected and analyzed through indirect immunofluorescence test (IFI). The data were analyzed using time-series analysis **Results:** ILI and SARI were diagnosed in 3,698 (30.9%) and 2,063 (17.7%) patients, respectively. Thirty seven (9.0%) samples were positive by IFI. Cough, wheezing, use of air conditioning at home or at work, and ILI/SARI cases were more frequent in patients with IFI positive than in patients with IFI negative. In a multivariate logistic regression model, IFI positivity was statistically associated with absolute humidity, use of air conditioning at home or at work, and presence of mold in home. In the multivariate time-series models, sunshine duration was the only independent covariate that was significantly associated with the frequency of ILI cases. In the model for SARI cases, the following variables proved to be significant: mean

temperature ($\beta = 0.399$; $p = 0.025$), sunshine duration ($\beta = - 0.392$; $p = 0.007$), relative humidity ($\beta = - 0.098$; $p = 0.05$), and mean concentration of pollutants ($\beta = - 0.079$; $p = 0.018$). **Conclusions:** we found that in adult patients admitted to emergency room with respiratory complaints, at least 9% of infections were caused by respiratory viruses. The correlations found among meteorological variables, air pollution, ILI/SARI cases, and respiratory viruses demonstrated the relevance of climate factors as significant underlying contributors to the prevalence of respiratory virus infections in a temperate region.

Key words: influenza-like illness; air pollution; severe acute respiratory infection; respiratory viral infections; hospitalizations; meteorology.

Introduction

Respiratory tract infections are the most common causes of infection, and viruses account for the majority of these infections, leading to significant levels of morbidity and mortality (1). Emergency department (ED) serve as the frontline for patients with respiratory infections diseases because of the acute nature of these illnesses and because the ED serve as the principal site of health care for many of those at highest risk for these diseases (2).

The prevalence of respiratory viral infection in adults admitted to the emergency room is largely unexplored, as most relevant data concern infants and children (3-5). Respiratory viral infections can be severe in elderly patients, especially in those with underlying respiratory or cardiac disease. During winter months, these infections can account for many of the acute medical admissions to hospitals (6;7). The etiology of respiratory infections in adults remains undetermined in more than 50% of cases (8-10). In a study with 510 adults hospitalized with pulmonary diseases, an overall prevalence of respiratory viruses in the lower respiratory tract was of 42.2%, with rhinoviruses and influenza A virus being the most common detected virus (11). In adult patients with acute asthma admitted in the emergency room, the authors found a prevalence of 12.2% of respiratory viral infections (12). In another study, with adult patients admitted to hospital with respiratory symptoms, viruses accounted for 15% of hospital admissions for respiratory infections (13).

Seasonality of certain acute respiratory tract infections pathogens can be explained by meteorological variations. In a study, temperature was highly inversely correlated with respiratory syncytial virus (RSV), influenza A, and adenovirus frequency; rhinovirus was also associated with relative humidity. Climatic factors may influence the interaction among the host, pathogen, and environment, increasing the probability of exposure, susceptibility, and infection (14). In addition, experimental data have shown that air pollutants affect lung immune responses and inflammatory reactions and that these effects may underlie the increased risk for respiratory infections (15-18).

Because of the large impact respiratory virus infections have on morbidity and even mortality, it is important to understand whether and how meteorological factors and exposure to air pollutants could influence respiratory virus infections. The aims of this study were to determine the number of emergency room visits for influenza-like illness (ILI) and severe acute respiratory infection (SARI) and to evaluate the association between ILI/SARI frequency, respiratory virus prevalence and meteorological factors/air pollution, especially in adult population.

Methods

The present study was divided in two parts: in the first part, we characterized the symptomatic respiratory subjects attending the emergency room (ER) at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) during the period of one year (November 2008 to October 2009). In the second part, we included patients with respiratory symptoms for less than five days to determine the prevalence of respiratory viral infection; this part of the study was conducted during the period of two years (November 2008 to October 2010). In the first year of the study, we also collected climate and air pollution data, intending to study the correlations among these findings with hospitalizations for respiratory diseases and the presence of a respiratory viral infection.

Study setting

The study was conducted at HCPA, in the city of Porto Alegre, southern Brazil. The HCPA is a general, tertiary care, university-affiliated hospital with 750 beds and approximately 30,000 hospitalizations/year. With a population of 1,409,939 inhabitants, Porto Alegre is surrounded by a metropolitan area that encompasses 31 municipalities (3,979,561 inhabitants). The ethics committee at HCPA has approved access to patient records. A waiver of consent was approved and the investigators assigned a confidentiality term. All subjects selected to the study of viral respiratory infection prevalence gave written informed consent to participate.

Clinical data

In the first part of the study, the clinical records of all daily visits (adults and children) to the ER were reviewed by the research team. Those patients who presented with

respiratory symptoms (cough, coryza, nasal obstruction, odinofagy, dyspnea, chest pain, dysphonia, wheezing and fever), regardless of the onset time, were included in the study. Patients presenting only with fever were not included in the study. The emergency department in our hospital employs an electronic healthcare recording system. Demographic, clinical and laboratorial characteristics were extracted from the electronic patient database, and registered in a standardized questionnaire: sex, age, race, years of schooling, smoking status, symptoms at admission, duration of symptoms, presence of comorbidities, admission vital signs (temperature, heart rate, respiratory rate, and peripheral oxygen saturation measured by a digital oximeter), breath sounds, radiological findings, length of hospital stay, intensive care unit (ICU) admission, hospitalization outcome (death or discharge).

In the second part of the study, adult patients with respiratory symptoms within 5 days of onset were included, and nasopharyngeal aspirates were collected. Patients presenting only with fever were not included in the study. The patients were interviewed by a member of the research team, and demographic, clinical and laboratorial characteristics were registered in a standardized questionnaire; besides data collected above for symptomatic respiratory patients, we also collected: family income, influenza vaccine, previous antibiotic use, occupational exposure, flu symptoms in the family, presence of smokers at home, family history of respiratory disease, air conditioning at home or at work, use of wood stoves, and presence of mold in home.

The total cases of ILI and SARI were registered. ILI was defined by fever $> 38^{\circ}\text{C}$ and cough or sore throat. SARI was defined by fever $> 38^{\circ}\text{C}$ and cough or sore throat and shortness of breath or difficulty breathing.

Laboratory data

Nasopharyngeal aspirates were obtained according to a standard protocol from all patients who came to the ER with respiratory symptoms within 5 days of onset and accepted to participate in the study. The routine respiratory virus panel that was applied to all

respiratory samples included: influenza A, influenza B, respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza virus (PIV) types 1-3, and adenovirus. An indirect immunofluorescence assay (IFA) was carried out using the Respiratory Panel 1 Viral Screening & Identification Kit (Chemicon Internacional, Temecula, EUA). Specimens were considered positive when smears showed green particulate cytoplasmic or nuclear fluorescence easily recognizable in three or more cells.

Meteorological data

Daily meteorological parameters, like temperature (maximum, average and minimum, in °C), relative (%) and absolute (g/kg) humidity, rainfall (mm) and sunshine duration (number of sunshine hours per day), were obtained from the Climate Laboratory at the Federal University of Rio Grande do Sul. Also, the mean concentration of pollutants ($\mu\text{m}/\text{m}^3$) was recorded. The methodology used by this laboratory informs automatically the pollutant that reached the higher concentration in the last 24 hours. In the city of Porto Alegre, it is probable that the pollutant which is responsible for more than 90% of the days is ozone, and in the rest of days, particulate matter of less than 10 μm dynamic diameter (PM_{10}). These data were available for the period from November 2008 to October 2009.

Statistical analysis

Data were presented as number of cases, mean \pm standard deviation (SD), or median with interquartile range (IQR). Categorical comparisons were carried out by chi-square test using Yates's correction if indicated or by Fisher's exact test. Continuous variables were compared using the *t*-test or Wilcoxon test. Relative risks (RR) and nominal 95% confidence intervals (CI) were presented. A two-sided *p* value < 0.05 was considered significant for all analyses. Data analysis was performed using SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois) and the free statistical software R (<http://www.r-project.org>).

The data were analyzed using time-series analysis, through a generalized linear model (GLM) to examine the association between ILI or SARI and air pollution/meteorological variables, using a Poisson regression. An ARIMA (autoregressive integrated moving average) model was developed for ILI and SARI. ARIMA models are a useful tool for analyzing nonstationary time-series data containing ordinary or seasonal trends. These models predict the value of the target variable with a linear function of lag values (autoregressive part) plus an effect from random shock values (moving average part). The identification of the order of autoregressive and moving average parts followed the Box–Jenkins approach. The need for differencing was accessed by a visual inspection of the time-series plot as well as the autocorrelation plot of the time-series. Pollution and meteorological parameters were inserted as explanatory variables into these ARIMA models. For the second part of the study, further models were explored to include the laboratory virological data (i.e. the positive respiratory virus immunofluorescence results) as explanatory variables. The selection of the explanatory variables was performed based on a backward approach. Akaike's Information Criterion (AIC), which acts to penalize the number of parameters in the model, was used to guide the model selection, i.e. the lower the AIC, the better the model fit. Schwarz's Information Criterion (SIC) (or Bayesian Information Criterion, BIC) was also used to check the goodness-of-fit of the model.

Our time series data showed periods with large variations, indicating that their variances were not constant. This phenomenon is called volatility clustering or heteroscedasticity, i.e. its variations can be large in short periods of time. Volatility of the mean model variance error(s) was addressed using ARCH models (Autoregressive Conditional Heteroscedasticity) within an ARIMA modelling framework. The Jarque-Bera test was used to assess residual normality; a significant p-value (< 0.05) indicates that the residuals have some non-normal characteristics. The Ljung-Box Q statistic was used to assess residual autocorrelation; a non-significant p-value (≥ 0.05) means that the model well represents the observed time-series.

Sample size requirements were estimated from literature review (12;13). Using a prevalence of respiratory viral infections in adults of 15%, with a significance level of 99% and total confidence interval amplitude of 0.10, we calculated that 339 patients would be needed in the second part of the study.

Results

During the 12-month study period, there were 37,059 admissions to the ER (24,189 adults and 12,870 children), of which 11,953 (32.3%) presented with respiratory symptoms. The most common symptoms were cough (73.4%), fever (56.1%), dyspnea (40.9%), chest pain (24.5%) and coryza (20.9%). The median duration of symptoms before admission was 3 days (IQR: 1-6 days). A total of 2,205 (18.5%) patients admitted to ER needed to be hospitalized; of these patients, 242 (2.0%) required ICU admission. ILI and SARI were diagnosed in 3,698 (30.9%) and 2,063 (17.7%) patients, respectively. The overall mortality rate among all study participants was 2.3% (280/11,953). Demographic and clinical characteristics of the study population are shown in Table 1.

According to the selection criteria of the study, 410 adults were enrolled for virological investigation, 260 in the first year and 150 in the second one. Thirty seven (9.0%) samples were positive by IFI: 11 influenza A, 11 RSV, 8 PIV type 3, 3 adenovirus, 2 PIV type 2, 1 PIV type 1, and 1 influenza B. Cough and wheezing were more common in IFI-positive than IFI-negative patients (97.3% vs 84.5%, $p=0.034$ and 73.0% vs 53.4%, $p=0.022$, respectively) (Table 2). The use of air conditioning at home or at work was more frequent in IFI-positive cases (35.1% vs 18.2%, $p=0.014$). ILI and SARI prevalence were higher in patients with IFI positive than in patients with IFI negative (27.0% vs 11.5%, $p=0.007$ and 62.2% vs 38.3%, $p=0.005$, respectively). The median duration of hospitalization was 4 days (2-5 days) in IFI-positive cases and 6 days (3-15.8 days) in IFI-negative cases ($p=0.033$).

Table 3 shows the descriptive statistics corresponding to the environmental variables considered in this study. Figures 1 and 2 show the daily number of patients with ILI and SARI and meteorological parameters. The number of ILI and SARI cases tended to be higher between July 5th 2009 and August 22nd 2009. In this period, the mean temperatures (T_{min} : 9.52 ± 3.89 °C and T_{max} : 18.9 ± 4.92 °C) and the sunshine duration (4.13 ± 3.31 hours of sun per day) were lower, as expected in winter. The rainfall tended to be higher than the median calculated for the entire year (0 mm, IQR: 0 – 5.4 mm). In addition, the absolute

humidity (7.8 ± 2.1 g/kg) and mean concentration of pollutants (20.0 ± 7.0 μm^3) were lower in this period compared to the annual values.

As shown in Table 4, in a multivariate logistic regression model, IFI positivity was statistically associated with absolute humidity (RR: 0.72; 95%CI 0.59-0.86), use of air conditioning at home or at work (RR: 4.16; 95%CI 1.45-11.83), and presence of mold in home (RR: 2.95; 95%CI 1.10-8.29).

The multivariate time-series models for ILI and SARI cases are summarized in Table 5. The best models were found to be ARIMA (1,1,3) – ARCH (2) for ILI cases and ARIMA (0,1,3) – ARCH (4) for SARI cases. Sunshine duration was the only independent covariate that was significantly associated with the frequency of ILI cases. The β coefficient for this parameter was negative indicating increasing ILI frequency with decreasing sunshine duration. In the model for SARI cases, the following variables proved to be significant: mean temperature ($\beta = 0.399$; $p = 0.025$), sunshine duration ($\beta = - 0.392$; $p = 0.007$), relative humidity ($\beta = - 0.098$; $p = 0.05$), and mean concentration of pollutants ($\beta = - 0.079$; $p = 0.018$).

Table 1. Characteristics of patients with respiratory symptoms.

Characteristics	Adults (n= 6,546)	Children (n= 5,407)
Age, yr	50.6 ± 19.2	2 (0.01-17)
Male sex	2,942 (45.0)	2,977 (55.1)
White race	5,593 (85.6)	4,336 (80.3)
< 8yr of schooling	2,764 (47.8)	-
Current smoking	609 (9.3)	-
Cough	4,265 (65.2)	4,501 (83.3)
Fever	2,708 (41.4)	3,994 (73.9)
Dyspnea/tachypnea	3,401 (52.0)	1,482 (27.4)
Chest pain	2,583 (39.5)	343 (6.3)
Coryza	615 (9.4)	1,882 (34.8)
Sore throat	767 (11.7)	602 (11.1)
Duration of symptoms before admission	3 (1-6)	2 (1-4)
ILI	1,321 (20.2)	2,376 (44.0)
SARI	845 (12.9)	1,218 (22.5)
Need for hospitalization	1,526 (23.3)	679 (12.6)
Mortality rate	260 (4.0)	20 (0.4)

*Data are presented as mean ± SD, n/N (%): number of cases with characteristic/total number of cases (percentage), or median (interquartile range). ILI= influenza-like illness. SARI= severe acute respiratory infection.

Table 2. Characteristics of patients with IFI positive and IFI negative.

Characteristics	IFI positive	IFI negative	p value
Age, yr	50.4 ± 19.5	51.4 ± 18.4	0.741
Male sex	16 (43.2)	148 (39.7)	0.673
White race	29 (78.4)	269 (72.1)	0.415
Years of schooling	8 (5-11)	7 (4-10)	0.139
Current smoking	7 (31.8)	78 (37.1)	0.622
Presence of smokers at home	12 (32.4)	141 (37.8)	0.520
Air conditioning at home or at work	13 (35.1)	68 (18.2)	0.014
Use of wood stoves	6 (16.2)	51 (13.7)	0.670
Mold in home	15 (40.5)	118 (31.6)	0.270
Cough	36 (97.3)	315 (84.5)	0.034
Fever	24 (64.9)	190 (50.9)	0.106
Dyspnea	32 (86.5)	314 (84.2)	0.713
Chest pain	28 (75.7)	233 (62.5)	0.111
Coryza	20 (5.1)	171 (46.0)	0.347
Sore throat	8 (21.6)	94 (25.2)	0.631
Wheezing	27 (73.0)	199 (53.4)	0.022
Duration of symptoms before admission	2 (2-4)	3 (2-4)	0.613
ILI	10 (27.0)	43 (11.5)	0.007
SARI	23 (62.2)	143 (38.3)	0.005
Need for hospitalization	9 (24.3)	96 (25.8)	0.931
Length of hospital stay, d	4 (2-5)	6 (3-15.8)	0.033
Mortality rate	1 (2.7)	5 (1.3)	0.342

*Data are presented as mean ± SD, n/N (%): number of cases with characteristic/total number of cases (percentage), or median (interquartile range). ILI= influenza-like illness. SARI= severe acute respiratory infection.

Table 3. Statistics for environmental variables.

Variables	Minimum	Maximum	Mean	Standard deviation
Tmax (°C)	10.5	39.6	25.5	5.6
Tmin (°C)	0	24.0	15.6	4.7
Absolute humidity (g/kg)	3.8	19.3	11.8	3.5
Relative humidity (%)	47.0	98.3	75.8	9.6
Rainfall (mm)*	0	79.0	4.3	10.9
Sunshine duration (number of sunshine hours per day)	0	13.0	6.0	3.9
Mean concentration of pollutants ($\mu\text{m}/\text{m}^3$)	1	72.0	27.4	10.9

* median = 0 mm (interquartile range: 0 – 2.0 mm).

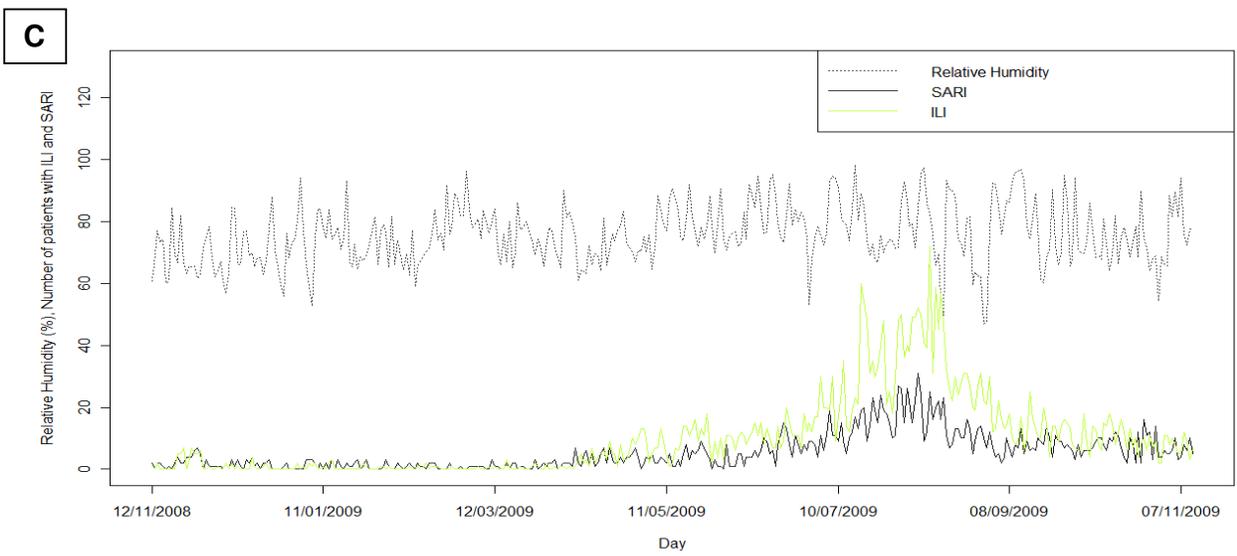
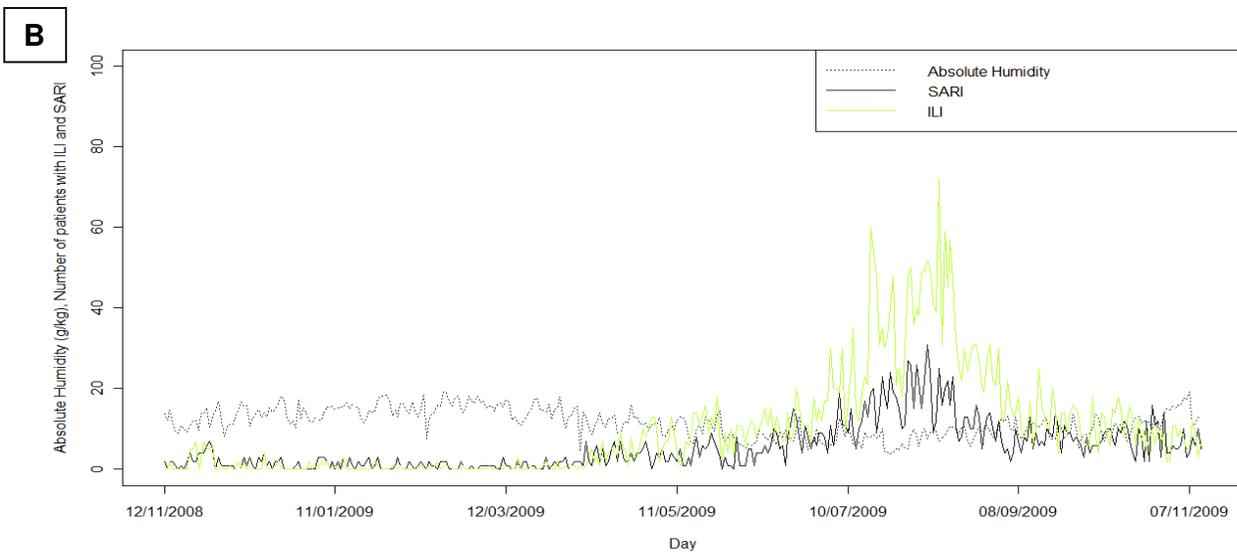
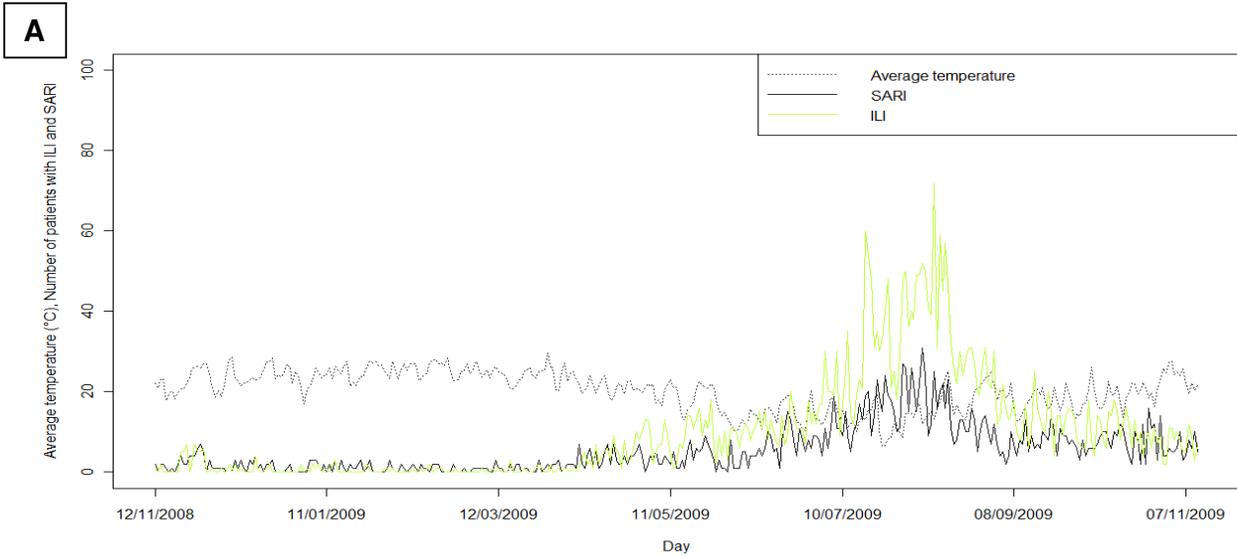


Figure 1. Daily number of patients with ILI and SARI against (A) daily average temperature, (B) daily absolute humidity, and (C) daily relative humidity.

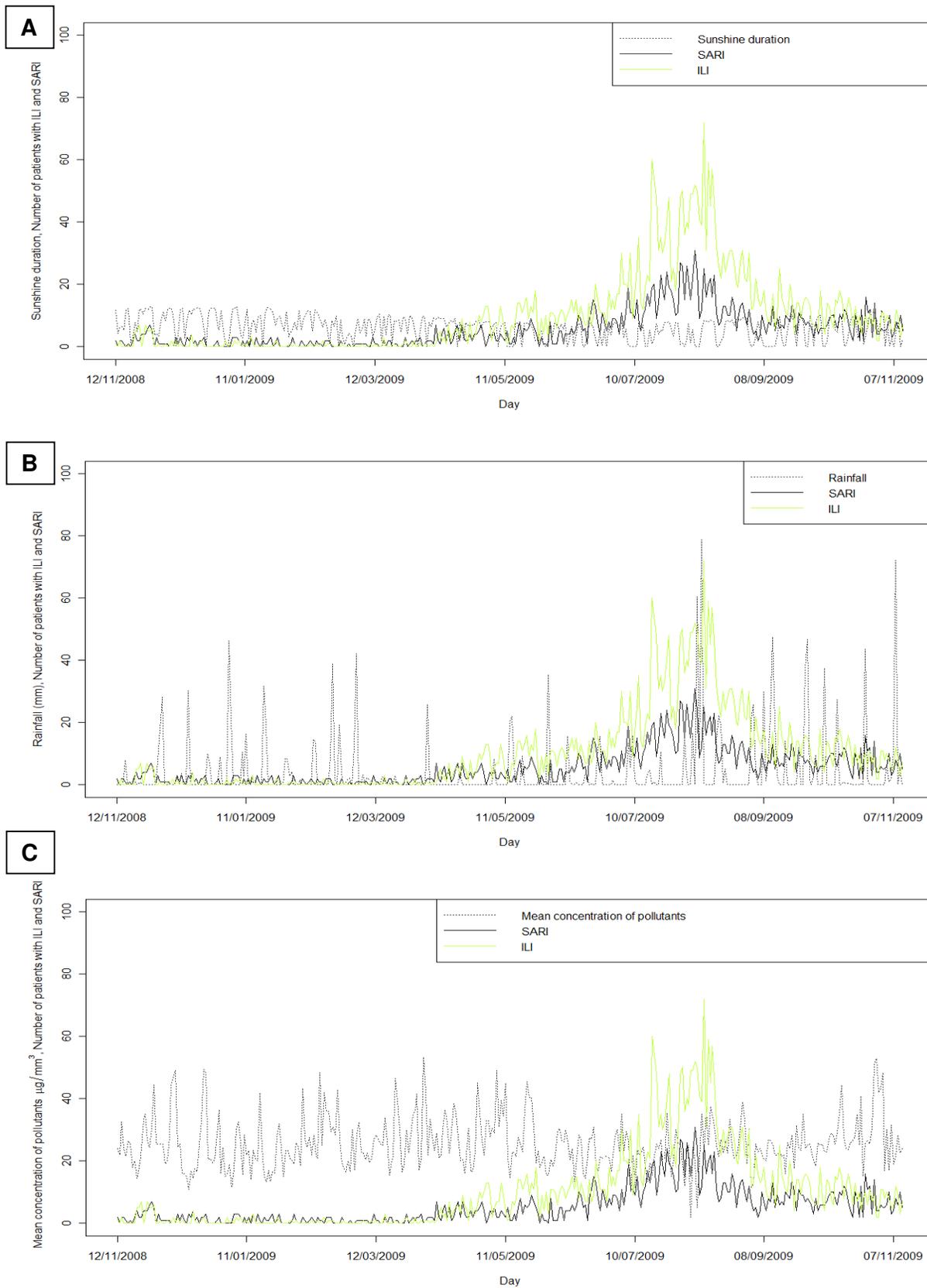


Figure 2. Daily number of patients with ILI and SARI against (A) sunshine duration, (B) rainfall, and (C) mean concentration of pollutants.

Table 4. Multivariate logistic regression model for patients with IFI positive.

Variable	β coefficient	Standard error	RR	95% CI
Absolute humidity	- 0.325	0.095	0.72	0.59 - 0.86
Air conditioning	1.427	0.529	4.16	1.45 – 11.8
Mold in home	1.083	0.514	2.95	1.10 – 8.29

RR = relative risk; CI = confidence interval.

Table 5. Multivariate time series models for ILI and SARI.

	β	S.E.	p value
ILI			
ARIMA (1,1,3) – ARCH (2) model			
AR1	- 0.968	0.024	< 0.001
MA1	0.421	0.056	< 0.001
MA2	- 0.638	0.046	< 0.001
MA3	- 0.172	0.049	< 0.001
A0	12.509	0.282	< 0.001
A1	0.218	0.082	0.007
A2	0.535	0.074	< 0.001
Sunshine duration	- 0.395	0.211	0.03
AIC		2264.2	
BIC		2287.6	
Jarque-Bera test			< 0.001
Ljung-Box test			0.973
SARI			
ARIMA (0,1,3) – ARCH (4) model			
MA1	- 0.703	0.053	< 0.001
MA2	- 0.176	0.059	0.003
MA3	0.111	0.049	0.026
A0	1.551	0.269	< 0.001
A1	0.131	0.087	0.067
A2	0.395	0.103	< 0.001
A3	0.241	0.078	< 0.001
A4	0.158	0.078	0.021
Mean temperature	0.399	0.209	0.025
Sunshine duration	- 0.392	0.160	0.007
Relative humidity	- 0.098	0.059	0.05
Mean concentration of pollutants	- 0.079	0.037	0.018
AIC		1857.2	
BIC		1888.3	
Jarque-Bera test			0.014
Ljung-Box test			0.949

ILI= influenza-like illness; SARI= severe acute respiratory infection; ARIMA= autoregressive integrated moving average; ARCH= autoregressive conditional heteroscedasticity; AIC= Akaike's information criterion; BIC= Bayesian information criterion.

Discussion

Acute respiratory infections caused by viruses are responsible for causing significant levels of morbidity and mortality. The most common respiratory syndrome caused by these pathogens is ILI. A more severe presentation, named SARI, was also related to some respiratory virus, as well as bacteria (19;20). In this study, we have examined the relationship among ILI and SARI cases, meteorological variables, and air pollution using multivariate time-series analyses. We found that ILI cases were inversely correlated with sunshine duration. In addition, SARI cases were significantly associated with mean temperature, sunshine duration, relative humidity, and concentration of pollutants.

Seasonal cycles of infectious diseases have been attributed to changes in atmospheric variables, the prevalence or virulence of the pathogen, or the behavior of the host (21). Earlier investigations have demonstrated that lower temperatures and sunshine duration, conditions usually encountered in winter months, were associated with admissions for respiratory virus infection (14;22-25). Temperature was found to be highly inversely correlated with RSV, influenza A, and adenovirus frequency (14). Interestingly, we found a positive correlation between temperature and SARI cases. One possible explanation is that it was demonstrated that for every one degree Celsius rise in temperature, the risk of premature death and acute morbidity especially among respiratory patients is up to six times higher than in the rest of the population. Second, evidence is emerging that increasing temperature is associated with increases in air pollution, especially ground-level ozone, and can amplify the adverse effects of poor air quality (26). Taking this evidence into account, we could expect that higher temperatures may have increased concentration of pollutants in our study, leading to more SARI cases. However, our data showed a decreased in the air pollution during the months with a higher prevalence of SARI. The third hypothesis to explain the relationship between higher temperatures and SARI cases was related to El Niño Southern Oscillation (ENSO) phenomenon. ENSO undergoes cycles between warm phases (El Niño episodes) and reverse cold phases (La Niña episodes). In the Southern region of

Brazil, this phenomenon is associated with elevated temperatures and rainfall, especially in spring and in the period between May and July. Previous reports have determined that El Niño events were associated with increased hospitalizations and more severe influenza epidemics (27;28).

SARI cases were found to be negatively related to relative humidity (RH) in our study. Previous studies have demonstrated that higher RHs decrease the survival of lipid-enveloped virus, like influenza A, influenza B, RSV and parainfluenza virus (29-31). The use of indoor heating in winter lowers the RH; breathing dry air can cause desiccation of the nasal mucosa, epithelial damage and reduced mucociliary clearance, which increase the host susceptibility to respiratory virus infections (24). However, even in tropical regions with humid climate ($RH > 70\%$), a higher activity of influenza can be found. This observation could be explained by the variation of viral stability in different RH levels. The stability of aerosolized influenza virions is maximal at lower RH (20-40%), moderate at higher RH (60-80%), and minimum at a mid-range RH (50%) (29).

In our multivariate logistic regression model for patients with IFI positive, we found that absolute humidity (AH) was a protect factor for respiratory viral infection. A recent study suggested that AH may better correlates with influenza virus survival and transmission. Unlike RH, AH measures the actual water vapor content of air irrespective of temperature, and has a prominent wintertime low, both indoor and outdoor. Such findings suggest that humidification measures could be helpful decreasing survival and transmissibility of influenza virus (32).

Air pollution has been associated with numerous adverse health outcomes. Several studies have suggested acute effects causing respiratory symptoms, cardiovascular events, hospital admissions, and mortality. Although the available evidences indicate associations between exposure to air pollutants and increased risk for respiratory virus infections, potential mechanisms mediating these effects are largely unexplored (33;34). Surprisingly, our results showed that SARI cases were associated with a decrease in mean concentration of pollutants. In fact, this could be a reflection of higher rainfall in the same period, as rain

acts washing out or scattering pollutants from atmosphere (35). On the other hand, we cannot exclude an effect of indoor pollution. In the last years, indoor air pollution has been recognized as an emerging health problem, since about 90% of our time is spent indoors where we are exposed to chemical and biological contaminants (36). We estimated indoor pollution indirectly in our study, questioning patients about the use of wood stoves, use of air conditioning at home or at work, and the presence of mold in home. Our findings suggested that IFI positive patients were more prone to live in a residence with mold growth. Dampness and mold are two important sources of indoor pollution, consistently associated with respiratory symptoms. Home dampness may be a marker for mold growth, dust mites, endotoxins and reduced ventilation, which could increase concentrations of indoor pollutants (37). Cough, wheezing and upper respiratory symptoms were associated with dampness and mold in a meta-analysis (38). In according to these results, the prevalence of cough and wheezing were higher in patients with mold in home and IFI positive for respiratory virus.

Use of air conditioning was also positively related to IFI test positivity in this study. Air conditioning use was associated with fewer hospital admissions for cardiovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia on days with high concentrations of PM₁₀ (39), as individuals are less exposed to outdoor pollutants. Nevertheless, the majority of virus transmission occurs within indoor, air-conditioned (i.e. cooler, lower humidity) environments that favors airborne virus survival and transmission (30;31). In hot and humid conditions, indoor transmission in air-conditioning environments may account for most of the transmission (40).

We found a prevalence of 9% of respiratory viruses, which is in agreement with previous studies that have demonstrated prevalence between 12% and 15% in adults (12;13). Moreover, the length of hospital stay was lower in our IFI-positive patients. This finding is consistent with existing knowledge that virus identification allows the prompt initiation of adequate therapy when indicated, and avoid the unnecessary use of antibiotics, decreasing the length of hospital stay.

Our study has some limitations. First, the current study was based on data collected from a single center which may have potential biases because of the characteristics of the catchment population, like vaccination coverage. Second, it is also important to note that this investigation was done in a group of hospitalized patients, which is a bias toward the most severe disease cases. Additionally, we do not have the concentrations of individual air pollutants as demonstrated by other authors, but it is implausible to reliably separate the effects of air pollutants because they frequently react with each other, sometimes potentiating individual effects (12;41). Finally, the use of molecular techniques (PCR) could be useful, increasing the number of viruses detected, as limited sensitivity of IFI method is well known (12;42). Despite these limitations, this is the first study, to our knowledge, to analyze the relationship among respiratory viral pathogens, meteorological parameters, and air pollution in an adult population.

In conclusion, we found that in adult patients admitted to ER with respiratory complaints, at least 9% of infections were caused by respiratory viruses. The correlations found among meteorological variables, air pollution, ILI/SARI cases, and respiratory viruses demonstrated the relevance of climate factors as significant underlying contributors to the prevalence of respiratory virus infections. There is still a need of additional investigations to clarify and confirm these data, perhaps using molecular methods to augment the probability of virus detection, and using longer time-series observations.

References

- (1) World Health Organization. World Health Organization: report on infectious diseases. Available at: www.who.int. Last Access: January 2011.
- (2) Rothman RE, Hsieh YH, Yang S. Communicable respiratory threats in the ED: tuberculosis, influenza, SARS, and other aerosolized infections. *Emerg Med Clin North Am* 2006; 24(4):989-1017.
- (3) Costa LF, Yokosawa J, Mantese OC, Oliveira TF, Silveira HL, Nepomuceno LL et al. Respiratory viruses in children younger than five years old with acute respiratory disease from 2001 to 2004 in Uberlandia, MG, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; 101(3):301-306.
- (4) Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Keadze 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* 2006; 25(8):680-686.
- (5) Pierangeli A, Gentile M, Di MP, Pagnotti P, Scagnolari C, Trombetti S et al. Detection and typing by molecular techniques of respiratory viruses in children hospitalized for acute respiratory infection in Rome, Italy. *J Med Virol* 2007; 79(4):463-468.
- (6) Fleming DM. The contribution of influenza to combined acute respiratory infections, hospital admissions, and deaths in winter. *Commun Dis Public Health* 2000; 3(1):32-38.
- (7) Nguyen-Van-Tam JS, Brockway CR, Pearson JC, Hayward AC, Fleming DM. Excess hospital admissions for pneumonia and influenza in persons \geq 65 years associated with influenza epidemics in three English health districts: 1987-95. *Epidemiol Infect* 2001; 126(1):71-79.
- (8) File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003; 362(9400):1991-2001.
- (9) Fine MJ, Stone RA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Lave JR et al. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: results from the

- Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159(9):970-980.
- (10) Garbino J, Sommer R, Gerber A, Regamey C, Vernazza P, Genne D et al. Prospective epidemiologic survey of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization in Switzerland. *Int J Infect Dis* 2002; 6(4):288-293.
- (11) Minosse C, Selleri M, Zaniratti MS, Cappiello G, Longo R, Schifano E et al. Frequency of detection of respiratory viruses in the lower respiratory tract of hospitalized adults. *J Clin Virol* 2008; 42(2):215-220.
- (12) Rocha I, Menegotto D, Hoffmann C, et al. Incidência de infecção viral do trato respiratório em asma aguda atendida em sala de emergência. *J Bras Pneumol* 2005;31(5):382-389.
- (13) Kaye M, Skidmore S, Osman H, Weinbren M, Warren R. Surveillance of respiratory virus infections in adult hospital admissions using rapid methods. *Epidemiol Infect* 2006; 134(4):792-798.
- (14) du Prel JB, Puppe W, Grondahl B, Knuf M, Weigl JA, Schaaff F et al. Are meteorological parameters associated with acute respiratory tract infections? *Clin Infect Dis* 2009; 49(6):861-868.
- (15) Becker S, Soukup JM. Effect of nitrogen dioxide on respiratory viral infection in airway epithelial cells. *Environ Res* 1999; 81(2):159-166.
- (16) Gilmour MI, Daniels M, McCrillis RC, Winsett D, Selgrade MK. Air pollutant-enhanced respiratory disease in experimental animals. *Environ Health Perspect* 2001; 109 Suppl 4:619-622.
- (17) Harrod KS, Jaramillo RJ, Rosenberger CL, Wang SZ, Berger JA, McDonald JD et al. Increased susceptibility to RSV infection by exposure to inhaled diesel engine emissions. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28(4):451-463.
- (18) Lambert AL, MJDMEJI. Ultrafine carbon black particles enhance respiratory syncytial virus-induced airway reactivity, pulmonary inflammation, and chemokine expression. *Toxicol Sci* 2003;73:339-348.

- (19) Influenza activity--United States and worldwide, 2007-08 season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57(25):692-697.
- (20) Ministério da Saúde. Influenza pandêmica (H1N1) 2009 - análise da situação epidemiológica e da resposta no ano de 2009. Available at: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_eletronico_influenza_25_03.pdf. Last access: January 2011.
- (21) Dowell SF. Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(3):369-374.
- (22) Chan PK, Mok HY, Lee TC, Chu IM, Lam WY, Sung JJ. Seasonal influenza activity in Hong Kong and its association with meteorological variations. *J Med Virol* 2009; 81(10):1797-1806.
- (23) Loh TP, Lai FY, Tan ES, Thoon KC, Tee NW, Cutter J et al. Correlations between clinical illness, respiratory virus infections and climate factors in a tropical paediatric population. *Epidemiol Infect* 2011;1-11.
- (24) Lowen AC, Mubareka S, Steel J, Palese P. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS Pathog* 2007; 3(10):1470-1476.
- (25) Zuk T, Rakowski F, Radomski JP. Probabilistic model of influenza virus transmissibility at various temperature and humidity conditions. *Comput Biol Chem* 2009; 33(4):339-343.
- (26) Ayres JG, Forsberg B, Annesi-Maesano I, Dey R, Ebi KL, Helms PJ et al. Climate change and respiratory disease: European Respiratory Society position statement. *Eur Respir J* 2009; 34(2):295-302.
- (27) Ebi KL, Exuzides KA, Lau E, Kelsh M, Barnston A. Association of normal weather periods and El Nino events with hospitalization for viral pneumonia in females: California, 1983-1998. *Am J Public Health* 2001; 91(8):1200-1208.
- (28) Viboud C, Pakdaman K, Boelle PY, Wilson ML, Myers MF, Valleron AJ et al. Association of influenza epidemics with global climate variability. *Eur J Epidemiol* 2004; 19(11):1055-1059.

- (29) Schaffer FL, Soergel ME, Straube DC. Survival of airborne influenza virus: effects of propagating host, relative humidity, and composition of spray fluids. *Arch Virol* 1976; 51(4):263-273.
- (30) Tang JW. The effect of environmental parameters on the survival of airborne infectious agents. *J R Soc Interface* 2009; 6 (Suppl 6):S737-S746.
- (31) Tellier R. Aerosol transmission of influenza A virus: a review of new studies. *J R Soc Interface* 2009; 6 (Suppl 6):S783-S790.
- (32) Shaman J, Kohn M. Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(9):3243-3248.
- (33) Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet* 2002; 360(9341):1233-1242.
- (34) Katsouyanni K. Ambient air pollution and health. *Br Med Bull* 2003; 68:143-156.
- (35) Comrie A. Climate change and human health. *Geography Compass* 2007;1/3:325-339.
- (36) Koistinen K, Kotzias D, Kephelopoulos S, Schlitt C, Carrer P, Jantunen M et al. The INDEX project: executive summary of a European Union project on indoor air pollutants. *Allergy* 2008; 63(7):810-819.
- (37) Park JS, Ikeda K. Variations of formaldehyde and VOC levels during 3 years in new and older homes. *Indoor Air* 2006; 16(2):129-135.
- (38) Fisk WJ, Lei-Gomez Q, Mendell MJ. Meta-analyses of the associations of respiratory health effects with dampness and mold in homes. *Indoor Air* 2007; 17(4):284-296.
- (39) Janssen NA, Schwartz J, Zanobetti A, Suh HH. Air conditioning and source-specific particles as modifiers of the effect of PM(10) on hospital admissions for heart and lung disease. *Environ Health Perspect* 2002; 110(1):43-49.
- (40) Tang JW, Lai FY, Wong F, Hon KL. Incidence of common respiratory viral infections related to climate factors in hospitalized children in Hong Kong. *Epidemiol Infect* 2010; 138(2):226-235.

- (41) Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation* 2004; 109(21):2655-2671.
- (42) Henrickson KJ. Advances in the laboratory diagnosis of viral respiratory disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(1 Suppl):S6-10.

5. ARTIGO EM PORTUGUÊS

5.1. Infecções virais respiratórias e os efeitos dos parâmetros meteorológicos e da poluição do ar em pacientes adultos com sintomas respiratórios admitidos em sala de emergência.

RESUMO

Base teórica: Infecções virais respiratórias são as causas mais comuns de infecções respiratórias, levando a níveis significativos de morbidade e mortalidade. A prevalência de vírus respiratórios em adultos é amplamente subestimada, já que os dados relevantes dizem respeito a crianças. Variações meteorológicas e poluição do ar provavelmente desempenham um papel nessas infecções. **Objetivos:** Determinar a proporção de visitas à emergência por síndrome gripal (SG) e síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e avaliar a associação entre a frequência de SG/SRAG, a prevalência de vírus respiratórios e fatores meteorológicos/poluição do ar, especialmente na população adulta. **Métodos:** 11.953 hospitalizações (adultos e crianças) por sintomas respiratórios foram correlacionadas com parâmetros meteorológicos e a concentração de poluentes do ar. Em um subgrupo de pacientes adultos com sintomas respiratórios iniciados há menos de 5 dias, aspirados de nasofaringe foram coletados e analisados através do teste de imunofluorescência indireta (IFI). Os dados foram analisados usando análise de séries temporais. **Resultados:** SG e SRAG foram diagnosticadas em 3.698 (30,9%) e 2.063 (17,7%) pacientes, respectivamente. Trinta e sete (9,0%) amostras foram positivas pela IFI. Tosse, sibilância, uso de ar condicionado em casa ou no trabalho e casos de SG/SRAG foram mais frequentes em pacientes com IFI positiva do que nos pacientes com IFI negativa. Em um modelo de regressão logística multivariada, a positividade da IFI foi estatisticamente associada com umidade absoluta, uso de ar condicionado em casa ou no trabalho e a presença de mofo em casa. Nos modelos de séries temporais multivariadas, a insolação foi a única covariável

independente que foi significativamente associada com a frequência de casos de SG. No modelo para os casos de SRAG, as seguintes variáveis demonstraram ser significativas: temperatura média ($\beta = 0,399$; $p = 0,025$), insolação ($\beta = - 0,392$; $p = 0,007$), umidade relativa ($\beta = - 0,098$; $p = 0,05$) e a concentração média de poluentes ($\beta = - 0,079$; $p = 0,018$).

Conclusões: Encontramos que em adultos admitidos na sala de emergência com queixas respiratórias, pelo menos 9% das infecções foram causadas por vírus respiratórios. As correlações encontradas entre variáveis meteorológicas, poluição do ar, casos de SG/SRAG e vírus respiratórios demonstraram a relevância dos fatores climáticos como contribuintes subjacentes significativos para a prevalência de infecções virais respiratórias em uma região temperada.

Palavras chave: síndrome gripal; poluição do ar; infecção respiratória aguda grave; infecções virais respiratórias; hospitalizações; meteorologia.

Introdução

Infecções do trato respiratório são as causas mais comuns de infecção e os vírus explicam a maioria dessas infecções, levando a níveis significativos de morbidade e mortalidade (1). O departamento de emergência (DE) serve como a linha de frente para pacientes com doenças infecciosas respiratórias devido à natureza aguda dessas doenças e porque o DE serve como o principal local de cuidados de saúde para muitos daqueles em alto risco para essas doenças (2).

A prevalência de infecção viral em adultos admitidos na sala de emergência é amplamente subestimada, já que a maioria dos dados relevantes diz respeito a crianças (3-5). Infecções virais respiratórias podem ser graves em pacientes idosos, especialmente naqueles com doenças respiratórias ou cardíacas subjacentes. Durante os meses de inverno, essas infecções podem explicar muitas das admissões médicas agudas em hospitais (6;7). A etiologia das infecções respiratórias em adultos permanece indeterminada em mais de 50% dos casos (8-10). Em um estudo com 510 adultos hospitalizados com doenças pulmonares, a prevalência global de vírus respiratórios no trato respiratório inferior foi de 42,2%, com o rinovírus e a influenza A sendo os vírus mais comuns detectados (11). Em pacientes adultos com asma aguda admitidos em sala de emergência, os autores encontraram uma prevalência de 12,2% de infecções virais respiratórias (12). Em outro estudo, com pacientes adultos admitidos no hospital com sintomas respiratórios, os vírus explicaram 15% das admissões hospitalares por infecções respiratórias (13).

A sazonalidade de certos patógenos de infecções agudas do trato respiratório pode ser explicada por variações meteorológicas. Em um estudo, a temperatura estava forte e inversamente correlacionada com a frequência de vírus sincicial respiratório (VSR), influenza A e adenovírus; o rinovírus também foi associado com a umidade relativa. Fatores climáticos podem influenciar a interação entre o hospedeiro, o patógeno e o ambiente, aumentando a probabilidade de exposição, suscetibilidade e infecção (14). Adicionalmente,

dados experimentais têm mostrado que poluentes do ar afetam as respostas imunes e as reações inflamatórias do pulmão e que esses efeitos podem ser subjacentes ao risco aumentado de infecções respiratórias (15-18).

Devido ao grande impacto das infecções virais respiratórias na morbidade e mesmo na mortalidade, é importante entender se e como os fatores meteorológicos e a exposição aos poluentes do ar podem influenciar as infecções virais respiratórias. Os objetivos desse estudo foram determinar o número de visitas à sala de emergência por síndrome gripal (SG) e síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e avaliar a associação entre a frequência de SG/SRAG, a prevalência de vírus respiratórios e fatores meteorológicos/poluição do ar, especialmente na população adulta.

Métodos

O estudo presente foi constituído de duas partes: na primeira, caracterizamos a população de sujeitos sintomáticos respiratórios que procurou atendimento na sala de emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de um ano (novembro de 2008 a outubro de 2009). Na segunda parte, incluímos pacientes com sintomas respiratórios há menos de cinco dias, para determinar a prevalência de infecção viral respiratória; esta parte do estudo foi conduzida pelo período de dois anos (novembro de 2008 a outubro de 2010). No primeiro ano do estudo, também coletamos dados climáticos e de poluição do ar, com o objetivo de correlacionar esses achados com as internações por doenças respiratórias e a presença de infecção viral respiratória.

Local do estudo

O estudo foi conduzido no HCPA, na cidade de Porto Alegre, sul do Brasil. O HCPA é um hospital geral, terciário e universitário com 750 leitos e aproximadamente 30.000 hospitalizações/ano. Com uma população de 1.409.939 habitantes, Porto Alegre é cercada por uma área metropolitana que engloba 31 municípios (3.979.561 habitantes). O comitê de ética do HCPA aprovou o acesso aos registros dos pacientes. A dispensa do consentimento foi aprovada e os investigadores assinaram um termo de confidencialidade. Todos os pacientes selecionados para o estudo da prevalência de infecção viral respiratória deram consentimento informado por escrito para participar.

Dados clínicos

Na primeira parte do estudo, os registros clínicos de todas as visitas diárias (adultos e crianças) à sala de emergência foram revisados pela equipe de pesquisa. Aqueles

pacientes que se apresentassem com sintomas respiratórios (tosse, coriza, obstrução nasal, odinofagia, dispneia, dor torácica, disfonia, sibilância e febre), independente do tempo de início, foram incluídos no estudo. Pacientes que apresentassem somente febre não foram incluídos no estudo. O departamento de emergência de nosso hospital emprega um sistema de registro eletrônico dos cuidados de saúde. Características demográficas, clínicas e laboratoriais foram extraídas do banco de dados eletrônico do paciente e registrados em um questionário padronizado: sexo, idade, cor, escolaridade, história tabágica, presença de comorbidades, sinais vitais na admissão (temperatura axilar, frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação de oxigênio medida pela oximetria de pulso digital - SpO₂), sons respiratórios, achados radiológicos, duração da hospitalização, internação em UTI e desfecho da hospitalização (óbito ou alta).

Na segunda parte do estudo, pacientes adultos com sintomas respiratórios iniciados dentro de 5 dias foram incluídos, e aspirados nasofaríngeos foram coletados. Pacientes que apresentassem somente febre não foram incluídos no estudo. Os pacientes foram entrevistados por um membro da equipe de pesquisa e as características demográficas, clínicas e laboratoriais foram registradas em um questionário padronizado; além dos dados coletados acima para os pacientes sintomáticos respiratórios, foram coletados: renda familiar, vacina da influenza, uso prévio de antibiótico, exposição ocupacional, sintomas gripais na família, presença de tabagistas em casa, história familiar de doença respiratória, ar condicionado em casa ou no trabalho, uso de fogão a lenha e mofo em casa.

O total de casos de SG e SRAG foi registrado. SG foi definida como febre > 38°C e tosse ou dor de garganta. SRAG foi definida por febre > 38°C e tosse ou dor de garganta e dispneia.

Dados laboratoriais

Aspirados de nasofaringe foram obtidos, de acordo com um protocolo padrão, de todos os pacientes que vinham à emergência com sintomas respiratórios dentro de 5 dias de

início e que aceitaram participar do estudo. O painel de vírus respiratórios de rotina que foi aplicado para todas as amostras respiratórias incluía: influenza A, influenza B, vírus sincicial respiratório (VSR), parainfluenza vírus (PIV) tipos 1-3 e adenovírus. Um teste de imunofluorescência indireta foi realizado usando o *Respiratory Panel 1 Viral Screening & Identification Kit* (Chemicon Internacional, Temecula, EUA). Os espécimes foram considerados positivos quando mostrassem fluorescência nuclear ou citoplasmática particulada verde facilmente reconhecível em três ou mais células.

Dados meteorológicos

Parâmetros meteorológicos diários, como temperatura mínima, média e máxima (°C), umidade relativa (%) e absoluta (g/kg) do ar, precipitação (mm) e insolação (número de horas de sol por dia) foram fornecidas pelo Laboratório de Climatologia da UFRGS. Também, a concentração média de poluentes foi registrada. A metodologia utilizada por este laboratório informa automaticamente o poluente que atingiu o maior valor de concentração nas últimas 24 horas. Em Porto Alegre, é provável que o poluente que responde por mais de 90% dos dias seja o O₃ e, no restante dos dias, o PM₁₀. Esses dados estavam disponíveis para o período de novembro de 2008 a outubro de 2009.

Análise estatística

Os dados foram apresentados com número de casos, média \pm desvio padrão, ou mediana com variação interquartil (VIQ). Comparações categóricas foram realizadas pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates se indicada pelo teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram comparadas usando o teste-t ou o teste de Wilcoxon. Os riscos relativos (RR) e os intervalos de confiança nominais (IC) foram apresentados. Um valor de p bicaudal $< 0,05$ foi considerado significativo para todas as análises. A análise dos dados foi

realizada usando o SPSS 16.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*, Chicago, Illinois) e o software estatístico livre R (<http://www.r-project.org>).

Os dados foram analisados usando análise de séries temporais, através de um modelo linear generalizado (MLG) para examinar a associação entre SG ou SRAG e poluição do ar/variáveis meteorológicas, usando regressão de Poisson. Um modelo ARIMA (*autoregressive integrated moving average*) foi desenvolvido para SG e SRAG. Modelos ARIMA são uma ferramenta útil para analisar dados de séries temporais não-estacionárias contendo tendências ordinárias ou sazonais. Esses modelos predizem o valor da variável alvo com uma função linear de valores de defasagem (parte autoregressiva) mais um efeito de valores de choques aleatórios (parte de médias móveis). A identificação da ordem das partes autoregressiva e de média móvel seguiu a abordagem de Box–Jenkins. A necessidade de diferenciação foi acessada por uma inspeção visual da plotagem da série temporal assim como da plotagem da autocorrelação da série temporal. Parâmetros meteorológicos e de poluição foram inseridos como variáveis explicativas nesses modelos ARIMA. Para a segunda parte do estudo, modelos adicionais foram explorados para incluir dados laboratoriais virológicos (isto é, os resultados positivos da imunofluorescência para vírus respiratórios) como variáveis explicativas. A seleção das variáveis explicativas foi realizada baseada numa abordagem *backward*. O critério de informação de Akaike (AIC), que age para penalizar o número de parâmetros no modelo, foi usado para guiar a seleção do modelo, isto é, quanto menor o AIC, mais ajustado o modelo. O critério de informação de Schwarz (SIC) (ou critério de informação bayesiana, BIC) foi usado também para checar o ajuste do modelo.

Nossos dados da série temporal mostram períodos com grandes variações, indicando que as suas variâncias não eram constantes. Esse fenômeno é chamado de agrupamento de volatilidade ou heterocedasticidade, isto é, as variações podem ser grandes em curtos períodos de tempo. A volatilidade dos erros médios da variância do modelo foram tratados usando modelos ARCH (*Autoregressive Conditional Heteroscedasticity*) dentro de um quadro de modelagem ARIMA. O teste de Jarque-Bera foi usado para avaliar a

normalidade dos resíduos; um valor de p significativo ($< 0,05$) indica que os resíduos têm algumas características não normais. A estatística Q de Ljung-Box foi usada para avaliar a autocorrelação dos resíduos; um valor de p não-significativo ($\geq 0,05$) significa que o modelo representa bem a série temporal observada.

O tamanho amostral necessário foi estimado de uma revisão da literatura (12;13). Usando uma prevalência de infecção viral respiratória em adultos de 15%, com um nível de significância de 99% e uma amplitude total do intervalo de confiança de 10%, nós calculamos que 339 pacientes seriam necessários na segunda parte do estudo.

Resultados

Durante o período de 12 meses do estudo, houve 37.059 admissões na emergência (24.189 adultos e 12.870 crianças), dos quais 11.953 (32,3%) apresentaram-se com sintomas respiratórios. Os sintomas mais comuns foram tosse (73,4%), febre (56,1%), dispneia (40,9%), dor torácica (24,5%) e coriza (20,9%). A mediana da duração dos sintomas antes da admissão foi de 3 dias (VIQ: 1-6 dias). Um total de 2.205 (18,5%) pacientes admitidos na emergência necessitou de hospitalização; destes pacientes, 242 (2,0%) necessitaram de internação em UTI. SG e SRAG foram diagnosticadas em 3.698 (30,9%) e 2.063 (17,7%) pacientes, respectivamente. A taxa de mortalidade global entre todos os participantes do estudo foi 2,3% (280/11.953). As características demográficas e clínicas da população do estudo são mostradas na Tabela 1.

De acordo com os critérios de seleção do estudo, 410 adultos foram incluídos para a investigação virológica, 260 no primeiro ano e 150 no segundo. Trinta e sete (9,0%) amostras foram positivas pela IFI: 11 influenza A, 11 VSR, 8 PIV tipo 3, 3 adenovírus, 2 PIV tipo 2, 1 PIV tipo 1, e 1 influenza B. Tosse e sibilância foram mais comuns em pacientes com IFI positiva do que nos pacientes com IFI negativa (97,3% vs 84,5%, $p=0,034$ e 73,0% vs 53,4%, $p=0,022$, respectivamente) (Tabela 2). O uso de ar condicionado em casa ou no trabalho foi mais freqüente nos casos com IFI positiva (35,1% vs 18,2%, $p=0,014$). As prevalências de SG e SRAG foram maiores em pacientes com IFI positiva do que nos pacientes com IFI negativa (27,0% vs 11,5%, $p=0,007$ e 62,2% vs 38,3%, $p=0,005$, respectivamente). A mediana da duração da hospitalização foi de 4 dias (2-5 dias) nos casos com IFI positiva e 6 dias (3-15,8 dias) nos casos com IFI negativa ($p=0,033$).

A Tabela 3 mostra as estatísticas descritivas correspondentes às variáveis ambientais consideradas neste estudo. As Figuras 1 e 2 mostram o número diário de pacientes com SG e SRAG e os parâmetros meteorológicos. O número de casos de SG e SRAG tendeu a ser maior entre 5 de julho de 2009 e 22 de agosto de 2009. Neste período, as médias diárias da temperatura ($T_{min}: 9,52 \pm 3,89$ °C e $T_{max}: 18,9 \pm 4,92$ °C) e a

insolação ($4,13 \pm 3,31$ horas de sol por dia) foram menores, como esperado no inverno. A precipitação tendeu a ser maior do que a mediana calculada para o ano inteiro (0 mm, VIQ: 0 – 5.4 mm). Adicionalmente, a umidade absoluta ($7,8 \pm 2,1$ g/kg) e a concentração média de poluentes ($20,0 \pm 7,0$ μm^3) foram menores neste período comparado com os valores anuais.

Como mostrado na Tabela 4, num modelo de regressão logística multivariada, a positividade da IFI foi estatisticamente associada com a umidade absoluta (RR: 0,72; IC95% 0,59-0,86), uso de ar condicionado em casa ou no trabalho (RR: 4,16; IC95% 1,45-11,83) e a presença de mofo em casa (RR: 2,95; IC95% 1,10-8,29).

Os modelos multivariados de séries temporais para SG e SRAG estão resumidos na Tabela 5. Os melhores modelos encontrados foram ARIMA (1,1,3) – ARCH (2) para os casos de SG e ARIMA (0,1,3) – ARCH (4) para os casos de SRAG. Insolação foi a única covariável independente que foi significativamente associada com a frequência de casos de SG. O coeficiente β para este parâmetro foi negativa indicando aumento na frequência de SG com a diminuição na insolação. No modelo para os casos de SRAG, as seguintes variáveis demonstraram ser significativas: temperatura média ($\beta = 0,399$; $p = 0,025$), insolação ($\beta = - 0,392$; $p = 0,007$), umidade relativa ($\beta = - 0,098$; $p = 0,05$) e a concentração média de poluentes ($\beta = - 0,079$; $p = 0,018$).

Tabela 1. Características dos pacientes com sintomas respiratórios.

Características	Adultos (n= 6.546)	Crianças (n= 5.407)
Idade, anos	50,6 ± 19,2	2 (0,01-17)
Sexo masculino	2.942 (45,0)	2.977 (55,1)
Raça branca	5.593 (85,6)	4.336 (80,3)
< 8 anos de escolaridade	2.764 (47,8)	-
Tabagista ativo	609 (9,3)	-
Tosse	4.265 (65,2)	4.501 (83,3)
Febre	2.708 (41,4)	3.994 (73,9)
Dispnea/taquipneia	3.401 (52,0)	1.482 (27,4)
Dor torácica	2.583 (39,5)	343 (6,3)
Coriza	615 (9,4)	1.882 (34,8)
Dor de garganta	767 (11,7)	602 (11,1)
Duração dos sintomas antes da admissão	3 (1-6)	2 (1-4)
SG	1.321 (20,2)	2.376 (44,0)
SRAG	845 (12,9)	1.218 (22,5)
Necessidade de hospitalização	1.526 (23,3)	679 (12,6)
Taxa de mortalidade	260 (4,0)	20 (0,4)

*Dados apresentados como média ± DP, n/N (%): número de casos com a característica/número total de casos (porcentagem), ou mediana (variação interquartil). SGI= síndrome gripal. SRAG= síndrome respiratória aguda grave.

Tabela 2. Características dos pacientes com IFI positiva e negativa.

Características	IFI positiva	IFI negativa	p
Idade, anos	50,4 ± 19,5	51,4 ± 18,4	0,741
Sexo masculino	16 (43,2)	148 (39,7)	0,673
Raça branca	29 (78,4)	269 (72,1)	0,415
Anos de estudo	8 (5-11)	7 (4-10)	0,139
Tabagismo ativo	7 (31,8)	78 (37,1)	0,622
Presença de tabagistas em casa	12 (32,4)	141 (37,8)	0,520
Ar condicionado em casa ou no trabalho	13 (35,1)	68 (18,2)	0,014
Uso de fogão a lenha	6 (16,2)	51 (13,7)	0,670
Mofo em casa	15 (40,5)	118 (31,6)	0,270
Tosse	36 (97,3)	315 (84,5)	0,034
Febre	24 (64,9)	190 (50,9)	0,106
Dispnea	32 (86,5)	314 (84,2)	0,713
Dor torácica	28 (75,7)	233 (62,5)	0,111
Coriza	20 (5,1)	171 (46,0)	0,347
Dor de garganta	8 (21,6)	94 (25,2)	0,631
Sibilância	27 (73,0)	199 (53,4)	0,022
Duração dos sintomas antes da admissão	2 (2-4)	3 (2-4)	0,613
SG	10 (27,0)	43 (11,5)	0,007
SRAG	23 (62,2)	143 (38,3)	0,005
Necessidade de hospitalização	9 (24,3)	96 (25,8)	0,931
Tempo de permanência hospitalar, d	4 (2-5)	6 (3-15,8)	0,033
Taxa de mortalidade	1 (2,7)	5 (1,3)	0,342

* Dados apresentados como média ± DP, n/N (%): número de casos com a característica/número total de casos (porcentagem), ou mediana (variação interquartil). SGI= síndrome gripal. SRAG= síndrome respiratória aguda grave.

Tabela 3. Estatísticas das variáveis ambientais.

Variáveis	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
Tmax (°C)	10,5	39,6	25,5	5,6
Tmin (°C)	0	24,0	15,6	4,7
Umidade absoluta (g/kg)	3,8	19,3	11,8	3,5
Umidade relativa (%)	47,0	98,3	75,8	9,6
Precipitação (mm)*	0	79,0	4,3	10,9
Insolação (número de horas de sol por dia)	0	13,0	6,0	3,9
Concentração média de poluentes ($\mu\text{m}/\text{m}^3$)	1	72,0	27,4	10,9

* mediana = 0 mm (VIQ: 0 – 2,0 mm).

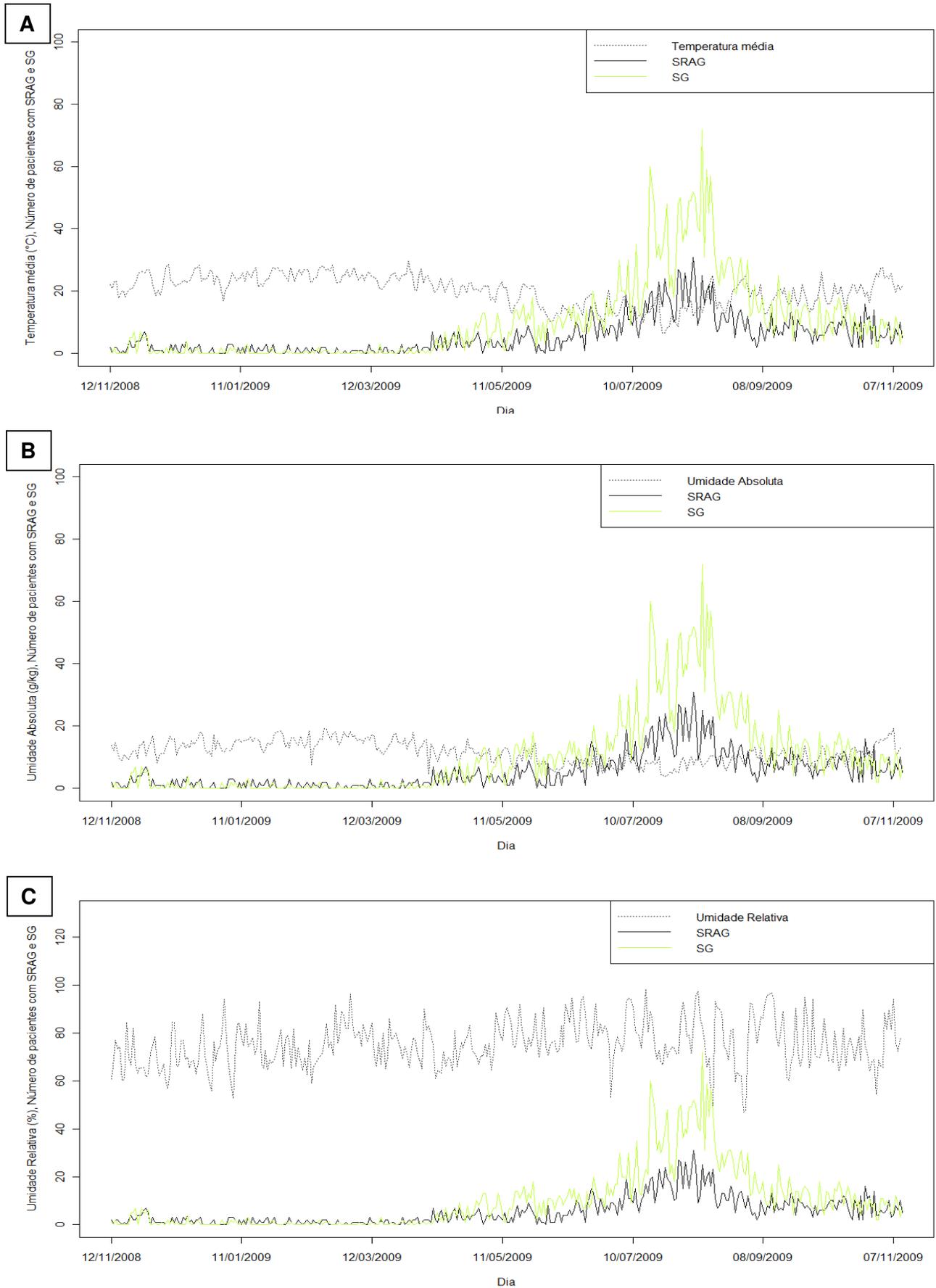


Figura 1. Número diário de pacientes com SG e SRAG contra (A) temperatura média diária, (B) umidade absoluta diária e (C) umidade relativa diária.

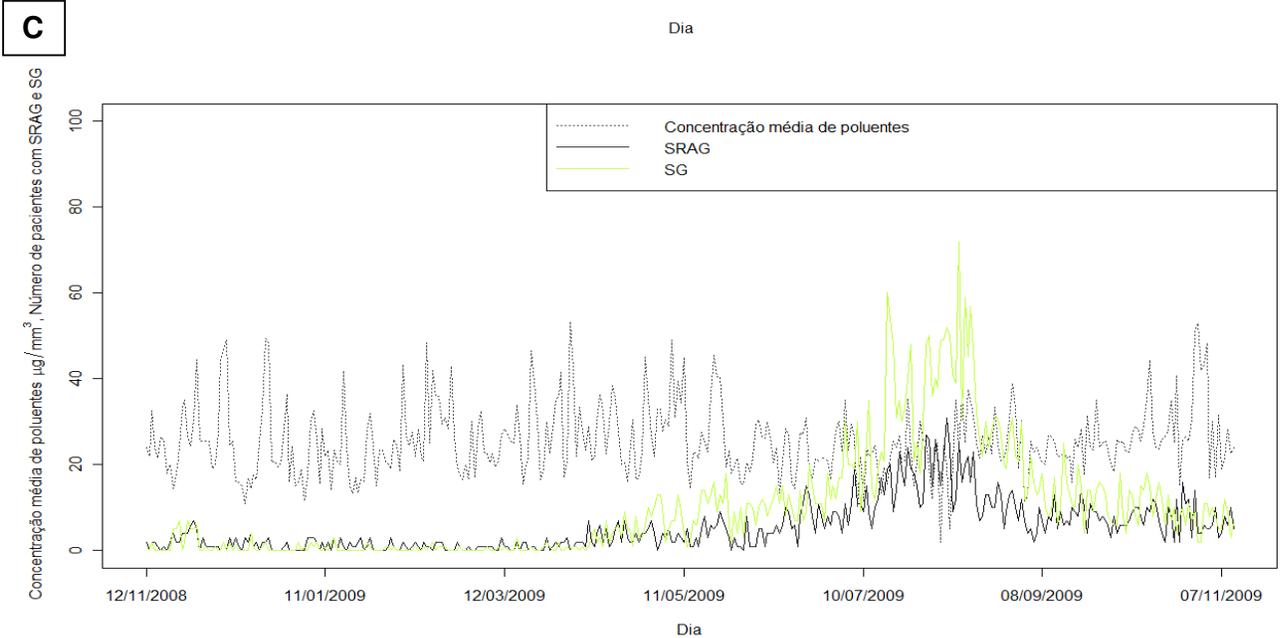
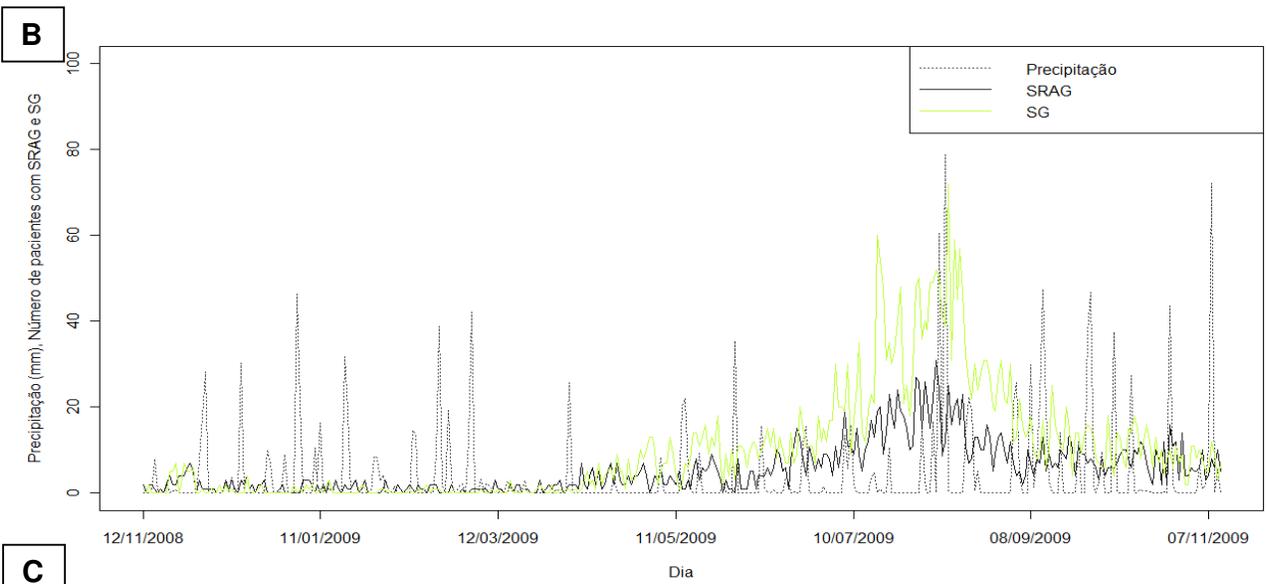
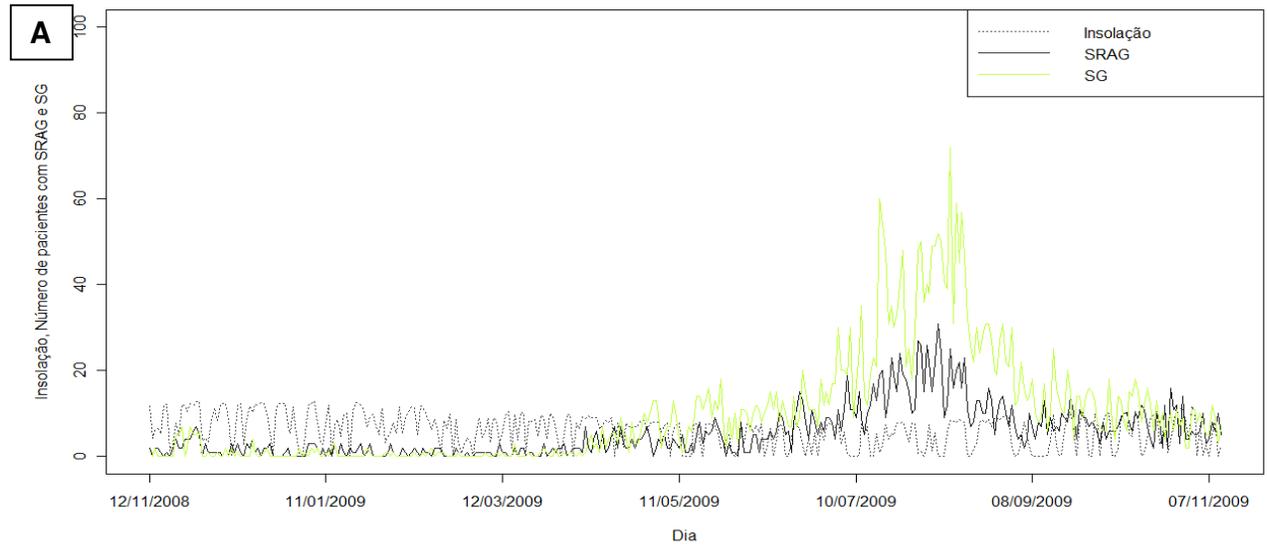


Figura 2. Número diário de pacientes com SG e SRAG contra (A) insolação, (B) precipitação e (C) concentração média de poluentes.

Tabela 4. Modelo de regressão logística multivariada para pacientes com IFI positiva.

Variável	Coefficiente β	Erro padrão	RR	IC 95%
Umidade absoluta	- 0,325	0,095	0,72	0,59 – 0,86
Ar condicionado	1,427	0,529	4,16	1,45 – 11,8
Mofo em casa	1,083	0,514	2,95	1,10 – 8,29

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança.

Tabela 5. Modelos multivariados de séries temporais para SG e SRAG.

	β	E.P.	p
ISG			
Modelo ARIMA (1,1,3) – ARCH (2)			
AR1	- 0,968	0,024	< 0,001
MA1	0,421	0,056	< 0,001
MA2	- 0,638	0,046	< 0,001
MA3	- 0,172	0,049	< 0,001
A0	12,509	0,282	< 0,001
A1	0,218	0,082	0,007
A2	0,535	0,074	< 0,001
Insolação	- 0,395	0,211	0,03
AIC		2264,2	
BIC		2287,6	
Teste Jarque-Bera			< 0,001
Teste Ljung-Box			0,973
SRAG			
Modelo ARIMA (0,1,3) – ARCH (4)			
MA1	- 0,703	0,053	< 0,001
MA2	- 0,176	0,059	0,003
MA3	0,111	0,049	0,026
A0	1,551	0,269	< 0,001
A1	0,131	0,087	0,067
A2	0,395	0,103	< 0,001
A3	0,241	0,078	< 0,001
A4	0,158	0,078	0,021
Temperatura média	0,399	0,209	0,025
Insolação	- 0,392	0,160	0,007
Umidade relativa	- 0,098	0,059	0,05
Concentração média de poluentes	- 0,079	0,037	0,018
AIC		1857,2	
BIC		1888,3	
Teste Jarque-Bera			0,014
Teste Ljung-Box			0,949

SG= síndrome gripal; SRAG= síndrome respiratória aguda grave; ARIMA= autoregressive integrated moving average; ARCH= autoregressive conditional heteroscedasticity; AIC= critério de informação de Akaike; BIC= critério de informação bayesiano

Discussão

Infecções respiratórias agudas causadas por vírus são responsáveis por causar níveis significativos de morbidade e mortalidade. A síndrome respiratória mais comum causada por estes patógenos é a SG. Uma apresentação mais grave, nomeada SRAG, também foi relacionada a alguns vírus respiratórios, assim como bactérias (19;20). Neste estudo, examinamos a relação entre os casos de SG e SRAG, variáveis meteorológicas e poluição do ar, utilizando análise de séries temporais multivariadas. Encontramos que os casos de SG foram inversamente correlacionados com a insolação. Adicionalmente, os casos de SRAG foram significativamente associados com a temperatura média, a insolação, a umidade relativa e a concentração de poluentes.

Os ciclos sazonais de doenças infecciosas têm sido atribuídos a mudanças em variáveis atmosféricas, à prevalência ou virulência do patógeno ou ao comportamento do hospedeiro (21). Investigações prévias demonstraram que temperaturas baixas e insolação, condições geralmente encontradas nos meses de inverno, foram associadas com admissões por infecção viral respiratória (14;22-25). A temperatura foi forte e inversamente correlacionada com a frequência de VSR, influenza A e adenovirus (14). Interessantemente, encontramos uma correlação positiva entre temperatura e casos de SRAG. Uma possível explicação é que foi demonstrado que para cada grau Celsius de aumento na temperatura, o risco de morte prematura e morbidade aguda, especialmente entre pacientes respiratórios, são até seis vezes maiores do que no do resto da população. Segundo, surgem evidências de que o aumento da temperatura é associado com aumento na poluição do ar, especialmente o ozônio, e pode amplificar os efeitos adversos da pobre qualidade do ar (26). Levando essa evidência em consideração, poderíamos esperar que altas temperaturas pudessem ter aumentado a concentração de poluentes em nosso estudo, levando a mais casos de SRAG. Entretanto, nossos dados mostraram uma diminuição na poluição do ar durante os meses com maior prevalência de SRAG. A terceira hipótese para explicar a relação entre altas temperaturas e SRAG está relacionada ao fenômeno de oscilação Sul El

Niño (OSEN). OSEN passa por ciclos entre fases quentes (episódios El Niño) e fases frias reversas (episódios La Niña). No Sul do Brasil, esse fenômeno é associado com temperaturas elevadas e precipitação, especialmente na primavera e no período entre maio e julho. Relatos prévios determinaram que os eventos El Niño foram associados com aumento nas hospitalizações e epidemias mais graves de influenza (27;28).

Os casos de SRAG foram negativamente relacionados com a umidade relativa (UR) em nosso estudo. Estudos prévios demonstraram que URs mais altas diminuem a sobrevivência de vírus envelopados com lipídios, como influenza A, influenza B, VSR e parainfluenza vírus (29-31). O uso de aquecimento interno no inverno diminui a UR; respirar ar seco pode causar dessecação da mucosa nasal, dano epitelial e depuração mucociliar reduzida, o que aumenta a suscetibilidade do hospedeiro a infecções virais respiratórias (24). Entretanto, mesmo em regiões tropicais com clima úmido (UR > 70%), uma alta atividade da influenza pode ser encontrada. Essa observação poderia ser explicada pela variação da estabilidade viral em diferentes níveis de UR. A estabilidade dos virions aerossolizados da influenza é máxima em UR mais baixas (20-40%), moderada em altas UR (60-80%) e mínima em UR intermediária (50%) (29).

Em nosso modelo de regressão logística multivariada para pacientes com IFI positiva, encontramos que a umidade absoluta (UA) foi um fator protetor para infecção viral respiratória. Um estudo recente sugeriu que a UA pode se correlacionar melhor com a sobrevivência e transmissão do vírus da influenza. Ao contrário da UR, a UA mede o conteúdo real de vapor d'água independente da temperatura, e tem uma queda proeminente no inverno, tanto no interior como no exterior. Esses achados sugerem que medidas de umidificação possam ser úteis diminuindo a sobrevivência e a transmissibilidade do vírus da influenza (32).

A poluição do ar tem sido associada com numerosos desfechos adversos para a saúde. Vários estudos têm sugerido efeitos agudos causando sintomas respiratórios, eventos cardiovasculares, admissões hospitalares e mortalidade. Embora as evidências disponíveis indiquem associações entre a exposição a poluentes do ar e risco aumentado de

infecções virais respiratórias, os potenciais mecanismos mediadores desses efeitos são amplamente inexplorados (33;34). Surpreendentemente, nossos resultados mostraram que os casos de SRAG foram associados com uma diminuição na concentração média dos poluentes. De fato, isso poderia ser um reflexo da maior precipitação no mesmo período, já que a chuva age lavando ou dispersando os poluentes da atmosfera (35). Por outro lado, não podemos excluir um efeito da poluição interna. Nos últimos anos, a poluição interna tem sido reconhecida como um problema de saúde emergente, uma vez que 90% do nosso tempo é passado no interior de ambientes onde estamos expostos a contaminantes químicos e biológicos (36). Estimamos a poluição interna indiretamente em nosso estudo, questionando os pacientes sobre o uso de fogão a lenha, uso de ar condicionado em casa ou no trabalho e a presença de mofo em casa. Nossos achados sugeriram que os pacientes com IFI positiva estavam mais propensos a morar em residência com crescimento de mofo. A umidade e o mofo são duas fontes importantes de poluição interna, consistentemente associados com sintomas respiratórios. Umidade em casa pode ser um marcador para o crescimento de mofo, ácaros, endotoxinas e ventilação reduzida, o que poderia aumentar as concentrações de poluentes internos (37). Tosse, sibilância e sintomas do trato respiratório superior foram associados com umidade e mofo em uma metanálise (38). Em acordo com esses resultados, a prevalência de tosse e sibilância foram maiores em pacientes com mofo em casa e IFI positiva para vírus respiratório.

Uso de ar condicionado também foi positivamente relacionado com a positividade do teste de IFI neste estudo. O uso de ar condicionado foi associado com menos hospitalizações por doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crônica e pneumonia em dias com altas concentrações de PM_{10} (39), já que os indivíduos são menos expostos aos poluentes externos. Entretanto, a maioria das transmissões dos vírus ocorre em ambientes internos, com ar condicionado (isto é, mais frios, com menor umidade) que favorecem a sobrevivência e transmissão dos vírus (30;31). Em condições quentes e úmidas, a transmissão interna em ambientes com ar condicionado pode explicar a maioria das transmissões (40).

Encontramos uma prevalência de 9% de vírus respiratórios, o que está de acordo com estudos prévios que demonstraram prevalências entre 12% e 15% em adultos (12;13). Além disso, o tempo de permanência hospitalar foi menor em nossos pacientes com IFI positiva. Esse achado é consistente com o conhecimento existente que a identificação viral permite o pronto início do tratamento adequado quando indicado e evita o uso desnecessário de antibióticos, diminuindo o tempo de permanência hospitalar.

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiro, o estudo atual foi baseado em dados coletados de um único centro o que pode ter potenciais vieses devido às características da população abrangida, como a cobertura vacinal. Segundo, também é importante notar que esta investigação foi feita em um grupo de pacientes hospitalizados, o que é um viés em direção aos casos mais graves de doença. Adicionalmente, não temos as concentrações individuais dos poluentes como demonstrado por outros autores, mas é implausível separar com segurança os efeitos dos poluentes do ar porque eles frequentemente reagem entre eles, algumas vezes potencializando os efeitos individuais (12;41). Finalmente, o uso de técnicas moleculares (PCR) poderia ser útil, aumentando o número de vírus detectado, já que a sensibilidade limitada do método de IFI é bem conhecida (12;42). Apesar dessas limitações, esse é o primeiro estudo, em nosso conhecimento, a analisar a relação entre patógenos virais respiratórios, parâmetros meteorológicos e a poluição do ar em uma população adulta

Em conclusão, encontramos que em adultos admitidos na sala de emergência com queixas respiratórias, pelo menos 9% das infecções foram causadas por vírus respiratórios. As correlações encontradas entre variáveis meteorológicas, poluição do ar, casos de SG/SRAG e vírus respiratórios demonstraram a relevância dos fatores climáticos como contribuintes subjacentes significativos para a prevalência de infecções virais respiratórias. Ainda há uma necessidade de investigações adicionais para esclarecer e confirmar esses dados, talvez usando métodos moleculares para aumentar a probabilidade de detecção de vírus, e usando observações de séries temporais mais longas.

Referências

- (1) World Health Organization. World Health Organization: report on infectious diseases. Disponível em: www.who.int. Último acesso em: janeiro de 2011.
- (2) Rothman RE, Hsieh YH, Yang S. Communicable respiratory threats in the ED: tuberculosis, influenza, SARS, and other aerosolized infections. *Emerg Med Clin North Am* 2006; 24(4):989-1017.
- (3) Costa LF, Yokosawa J, Mantese OC, Oliveira TF, Silveira HL, Nepomuceno LL et al. Respiratory viruses in children younger than five years old with acute respiratory disease from 2001 to 2004 in Uberlandia, MG, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; 101(3):301-306.
- (4) Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Keadze 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* 2006; 25(8):680-686.
- (5) Pierangeli A, Gentile M, Di MP, Pagnotti P, Scagnolari C, Trombetti S et al. Detection and typing by molecular techniques of respiratory viruses in children hospitalized for acute respiratory infection in Rome, Italy. *J Med Virol* 2007; 79(4):463-468.
- (6) Fleming DM. The contribution of influenza to combined acute respiratory infections, hospital admissions, and deaths in winter. *Commun Dis Public Health* 2000; 3(1):32-38.
- (7) Nguyen-Van-Tam JS, Brockway CR, Pearson JC, Hayward AC, Fleming DM. Excess hospital admissions for pneumonia and influenza in persons > or = 65 years associated with influenza epidemics in three English health districts: 1987-95. *Epidemiol Infect* 2001; 126(1):71-79.
- (8) File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003; 362(9400):1991-2001.
- (9) Fine MJ, Stone RA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Lave JR et al. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: results from the

- Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159(9):970-980.
- (10) Garbino J, Sommer R, Gerber A, Regamey C, Vernazza P, Genne D et al. Prospective epidemiologic survey of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization in Switzerland. *Int J Infect Dis* 2002; 6(4):288-293.
- (11) Minosse C, Selleri M, Zaniratti MS, Cappiello G, Longo R, Schifano E et al. Frequency of detection of respiratory viruses in the lower respiratory tract of hospitalized adults. *J Clin Virol* 2008; 42(2):215-220.
- (12) Rocha I, Menegotto D, Hoffmann C, et al. Incidência de infecção viral do trato respiratório em asma aguda atendida em sala de emergência. *J Bras Pneumol* 2005;31(5):382-389.
- (13) Kaye M, Skidmore S, Osman H, Weinbren M, Warren R. Surveillance of respiratory virus infections in adult hospital admissions using rapid methods. *Epidemiol Infect* 2006; 134(4):792-798.
- (14) du Prel JB, Puppe W, Grondahl B, Knuf M, Weigl JA, Schaaff F et al. Are meteorological parameters associated with acute respiratory tract infections? *Clin Infect Dis* 2009; 49(6):861-868.
- (15) Becker S, Soukup JM. Effect of nitrogen dioxide on respiratory viral infection in airway epithelial cells. *Environ Res* 1999; 81(2):159-166.
- (16) Gilmour MI, Daniels M, McCrillis RC, Winsett D, Selgrade MK. Air pollutant-enhanced respiratory disease in experimental animals. *Environ Health Perspect* 2001; 109 Suppl 4:619-622.
- (17) Harrod KS, Jaramillo RJ, Rosenberger CL, Wang SZ, Berger JA, McDonald JD et al. Increased susceptibility to RSV infection by exposure to inhaled diesel engine emissions. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28(4):451-463.
- (18) Lambert AL, MJDMEJI. Ultrafine carbon black particles enhance respiratory syncytial virus-induced airway reactivity, pulmonary inflammation, and chemokine expression. *Toxicol Sci* 2003;73:339-348.

- (19) Influenza activity--United States and worldwide, 2007-08 season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57(25):692-697.
- (20) Ministério da Saúde. Influenza pandêmica (H1N1) 2009 - análise da situação epidemiológica e da resposta no ano de 2009. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_eletronico_influenza_25_03.pdf. Último acesso em: janeiro de 2011.
- (21) Dowell SF. Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(3):369-374.
- (22) Chan PK, Mok HY, Lee TC, Chu IM, Lam WY, Sung JJ. Seasonal influenza activity in Hong Kong and its association with meteorological variations. *J Med Virol* 2009; 81(10):1797-1806.
- (23) Loh TP, Lai FY, Tan ES, Thoon KC, Tee NW, Cutter J et al. Correlations between clinical illness, respiratory virus infections and climate factors in a tropical paediatric population. *Epidemiol Infect* 2011;1-11.
- (24) Lowen AC, Mubareka S, Steel J, Palese P. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS Pathog* 2007; 3(10):1470-1476.
- (25) Zuk T, Rakowski F, Radomski JP. Probabilistic model of influenza virus transmissibility at various temperature and humidity conditions. *Comput Biol Chem* 2009; 33(4):339-343.
- (26) Ayres JG, Forsberg B, Annesi-Maesano I, Dey R, Ebi KL, Helms PJ et al. Climate change and respiratory disease: European Respiratory Society position statement. *Eur Respir J* 2009; 34(2):295-302.
- (27) Ebi KL, Exuzides KA, Lau E, Kelsh M, Barnston A. Association of normal weather periods and El Nino events with hospitalization for viral pneumonia in females: California, 1983-1998. *Am J Public Health* 2001; 91(8):1200-1208.
- (28) Viboud C, Pakdaman K, Boelle PY, Wilson ML, Myers MF, Valleron AJ et al. Association of influenza epidemics with global climate variability. *Eur J Epidemiol* 2004; 19(11):1055-1059.

- (29) Schaffer FL, Soergel ME, Straube DC. Survival of airborne influenza virus: effects of propagating host, relative humidity, and composition of spray fluids. *Arch Virol* 1976; 51(4):263-273.
- (30) Tang JW. The effect of environmental parameters on the survival of airborne infectious agents. *J R Soc Interface* 2009; 6 (Suppl 6):S737-S746.
- (31) Tellier R. Aerosol transmission of influenza A virus: a review of new studies. *J R Soc Interface* 2009; 6 (Suppl 6):S783-S790.
- (32) Shaman J, Kohn M. Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(9):3243-3248.
- (33) Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet* 2002; 360(9341):1233-1242.
- (34) Katsouyanni K. Ambient air pollution and health. *Br Med Bull* 2003; 68:143-156.
- (35) Comrie A. Climate change and human health. *Geography Compass* 2007;1/3:325-339.
- (36) Koistinen K, Kotzias D, Kephelopoulos S, Schlitt C, Carrer P, Jantunen M et al. The INDEX project: executive summary of a European Union project on indoor air pollutants. *Allergy* 2008; 63(7):810-819.
- (37) Park JS, Ikeda K. Variations of formaldehyde and VOC levels during 3 years in new and older homes. *Indoor Air* 2006; 16(2):129-135.
- (38) Fisk WJ, Lei-Gomez Q, Mendell MJ. Meta-analyses of the associations of respiratory health effects with dampness and mold in homes. *Indoor Air* 2007; 17(4):284-296.
- (39) Janssen NA, Schwartz J, Zanobetti A, Suh HH. Air conditioning and source-specific particles as modifiers of the effect of PM(10) on hospital admissions for heart and lung disease. *Environ Health Perspect* 2002; 110(1):43-49.
- (40) Tang JW, Lai FY, Wong F, Hon KL. Incidence of common respiratory viral infections related to climate factors in hospitalized children in Hong Kong. *Epidemiol Infect* 2010; 138(2):226-235.

- (41) Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation* 2004; 109(21):2655-2671.
- (42) Henrickson KJ. Advances in the laboratory diagnosis of viral respiratory disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(1 Suppl):S6-10.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Neste estudo encontramos uma prevalência considerável de infecção por vírus respiratórios em pacientes adultos admitidos na sala de emergência com queixas respiratórias. As correlações encontradas entre variáveis meteorológicas, poluição do ar, casos de SG/SRAG e vírus respiratórios demonstraram a relevância dos fatores climáticos como contribuintes significativos para a prevalência de infecções virais respiratórias.

No futuro, para possibilitar um melhor entendimento dessas relações, pretendemos utilizar métodos moleculares (PCR) para aumentar a detecção de vírus respiratórios nas amostras congeladas de aspirado da nasofaringe. Além disso, compilaremos mais um ano de dados meteorológicos e de poluentes atmosféricos, fechando dois anos de observações e, conseqüentemente, uma série temporal mais longa, o que permitirá análises estatísticas mais amplas.