

EPIDEMIOLOGIA DOS VÍRUS RESPIRATÓRIOS NO MUNICÍPIO DE PORTO VELHO-RO

EPIDEMIOLOGY OF RESPIRATORY VIRUS IN THE MUNICIPALITY OF PORTO VELHO – RO.

Luan Freitas de Oliveira¹
Tatiane Silva de Carvalho²

RESUMO: Os vírus respiratórios, como os vírus da influenza A e B, parainfluenza 1, 2 e 3, adenovírus e o vírus sincicial respiratório (VRS) são responsáveis por surtos de Infecção Respiratória Aguda (IRA), causando uma alta taxa de morbidade e mortalidade, principalmente em crianças e idosos. Este trabalho teve como objetivo o estudo desses vírus, como agentes etiológicos das IRAs em pacientes de todas as idades atendidos nos ambulatórios dos centros de sentinela, Hospital Infantil Cosme e Damião (HICD) e Policlínica José A. da Silva (PJAS). Objetivou-se também avaliar a frequência e a associação entre grupo desses vírus. A pesquisa foi realizada por coleta de dados obtidos no período de abril de 2007 a abril de 2008, do banco de dados do laboratório central (LACEN). Das 440 amostras analisadas, 135 (30,6%) revelaram-se positivas. Destas, 40 (29,6%) corresponderam a infecções pelo adenovírus e 18 (13%) corresponderam a infecções pelo vírus influenza A. Também se observou que fatores como idade e sexo não influenciaram os processos de infecção respiratória aguda por vírus respiratório.

PALAVRAS-CHAVE: Doença respiratória aguda. Vírus Respiratórios. Epidemiologia.

ABSTRACT: Respiratory virus, like influenza A and B, parainfluenza 1,2 e 3, adenovirus and syncytial respiratory virus (VRS), are responsible for Acute Respiratory Infection (ARI) outbreaks and they cause a high level of morbidity and mortality mainly in children and elderly people. This study had the purpose of studying these virus as etiologic agents of ARI in patients of all ages who were seen in the ambulatories of sentinel centers, Hospital Infantil Cosme e Damião (Children's Hospital Cosme and Damião) and Policlínica José A. da Silva (José A. da Silva Polyclinic). It was also evaluated the frequency and association among these virus. The research was carried out by data collection between April/2007 and April/2008, of central laboratory's data bank (LACEN). It was analysed 440 samples and 135 (30,6%) were positive, 40 (29,6%) corresponded to the infection through adenovirus and 18 (13%) corresponded to the infection through influenza A virus. It was also observed that factors like age and sex have not influenced the acute respiratory infection processes through respiratory virus.

KEYWORDS: Acute respiratory disease. Respiratory. Virus. Epidemiology.

1 INTRODUÇÃO

As Infecções Respiratórias Agudas (IRA) são as causas mais comuns de morbidade e mortalidade infantil no mundo, responsáveis por aproximadamente 30% dos óbitos na infância dos países em desenvolvimento (HINMAN, 1998).

A gripe é uma síndrome específica do trato respiratório causada principalmente pelos vírus da influenza A e B. Esses patógenos acometem pessoas de todas as idades e se caracterizam por uma notável variabilidade antigênica, o que lhes possibilita constituir, a cada dois a três anos, cepas virais antigenicamente distintas, do que resulta a infecção dos indivíduos suscetíveis. Por outro lado,

¹ Graduando em Biomedicina da Faculdade São Lucas/ luan_freitas87@yahoo.com;

² Bióloga. Esp. e mestre em microbiologia, Prof. de microbiologia da Faculdade São Lucas/ tatiane@saolucas.edu.br;

estudos imunológicos desenvolvidos para determinar níveis de anticorpos inibidores da hemaglutinação, capazes de exercer proteção contra reinfecções após contato recente com o vírus da influenza, concluíram que títulos iguais ou superiores a 1/40 conferem imunidade (JENNINGS, 1985; ZUCKERMAN, 1991).

O agente etiológico da gripe é o *Myxovirus influenzae*, também denominado vírus influenza. Os vírus influenza são partículas envelopadas de RNA de fita simples segmentada e subdividem-se nos tipos A, B e C, sendo que apenas os do tipo A e B têm relevância clínica em humanos. Os vírus influenza A apresentam maior variabilidade e, portanto são divididos em subtipos de acordo com as diferenças de suas glicoproteínas de superfície, denominadas hemaglutinina (H) e neuraminidase (N). Existem 15 tipos de hemaglutinina e 9 tipos de neuraminidase identificadas em diferentes espécies animais. Atualmente são conhecidas três hemaglutininas (H1, H2 e H3) e duas neuraminidasas (N1 e N2) presentes nos vírus influenza do tipo A adaptados para infectar seres humanos (NETO, 2003).

Após a inalação de partículas do vírus influenza, as células epiteliais respiratórias são destruídas pela resposta imune do hospedeiro, especificamente pelas células T citotóxicas. Tipicamente, a influenza tem um início agudo caracterizado por calafrios, seguido por febre alta, dores musculares e sonolência extrema. A doença segue seu curso em 4 a 5 dias, após o que há uma recuperação gradual. Os problemas mais sérios, como a pneumonia, ocorrem em pacientes muitos jovens, em idosos e em pessoas com doença crônica cardíaca ou pulmonar ou em pessoas imunodeficientes (STRHOL, 2004).

O vírus influenza A pode ocorrer em outras espécies além da humana, tal como em suínos, eqüinos, mamíferos marinhos e em aves. Os vírus do tipo B ocorrem exclusivamente em humanos e do tipo C tanto em humanos como em suínos. Em geral, estão incluídos no diagnóstico diferencial da Influenza um grande número de vírus que causam Infecções Respiratórias Agudas (IRA). Dentre esses, destaca-se o Vírus Respiratório Sincicial (VRS), o Adenovírus e os vírus da Parainfluenza (HPIV). Na Influenza os sintomas sistêmicos são mais intensos que nas outras síndromes. Em muitos casos, porém, o diagnóstico diferencial apenas pela clínica pode ser difícil (BONIFÁCIO, 2006).

A epidemia do VRS apresenta uma sazonalidade bem clara, ocorrendo anualmente no período de outono tardio, inverno ou início da primavera, mas não durante o verão. Cada epidemia dura cerca de cinco meses, com 40% dos casos

ocorrendo durante os meses de pico, geralmente no centro do surto (COLLINS, 1996; TAKAHASHI, 1998 e 2000). No hemisfério norte, o vírus sincicial respiratório (VRS) representa a maioria dos casos de sibilância em crianças menores de 2 anos de idade, sendo detectado em 60% a 80% das crianças (CAMARA, 2004).

O HPIV pode ser separado em tipos 1 a 4, tendo o tipo 4 dois sub-tipos, A e B. O HPIV 1 ocorre em epidemias a cada dois anos no outono; o HPIV 2 é menos estudado mas pode aparecer junto com o HPIV 1 ou em anos alternados no outono e início do inverno sendo seu surto um pouco mais longo. O HPIV 3 é endêmico, mas pode ocorrer surto na primavera (HALL, 1987 ;HENRICKSON, 1995). Há poucos dados epidemiológicos sobre o HPIV 4 que tem sido isolado em pequeno número de casos (LINDQUIST, 1997).

O vírus da influenza é encontrado no mundo todo e pode ocorrer em surtos localizados, nacionais e mundiais. Os surtos geralmente ocorrem no inverno, com duração de 5-6 semanas (ZHRADNIK e CHERRY, 1987; BETTS, 1995).

O adenovírus é encontrado no mundo todo e pode circular de forma esporádica, endêmica ou epidêmica no inverno, primavera e começo do verão. (SPENCER e CHERRY, 1987).

Surtos recentes de infecção por um subtipo de vírus influenza A aviário, o H5N1, em criações de aves domésticas na Ásia, resultaram em importantes prejuízos econômicos e repercussões em saúde pública. Em janeiro de 2004, como já havia acontecido em 1997 e 2003, casos de infecção humana de alta letalidade por esse vírus foram detectados em várias regiões da Ásia, levando as autoridades em saúde pública a ficarem em alerta sobre a possibilidade de uma nova pandemia pela influenza. Por outro lado, no Brasil, e em especial na região Sudeste, no período do outono e inverno, surtos de vírus sincicial respiratório levaram a um aumento na veiculação de notícias na imprensa acerca de infecções respiratórias virais, que lançaram conceitos errôneos acerca da infecção pelo vírus influenza A aviária, conhecida no Brasil como gripe do frango, colocando-a até como a causa dos referidos surtos (MARTINS, 2001).

H5N1 é um subtipo do vírus influenza das aves, sendo por esta razão também denominada por “gripe aviária”. O H5N1 está disseminado entre a população aviária e é facilmente transmitido de ave para ave. A transmissão de ave para humano é muito difícil. Os casos conhecidos resultaram de um contato físico muito próximo entre humanos e aves infectadas. A transmissão é feita através da

saliva, secreções nasais e fezes. Os especialistas nesta área acreditam que a transmissão entre humanos (muito rara) possa ocorrer facilmente se o vírus sofrer uma mutação. Uma vez que as aves migratórias estão entre os portadores do vírus, a sua disseminação poderá ocorrer a nível mundial (BONIFÁCIO, 2006).

Cada epidemia de influenza resulta em uma cepa diferente, exigindo uma nova vacina. Uma vacina eficaz contra todas as cepas de influenza seria de valor muito significativo; entretanto, estes vírus apresentam os antígenos hemaglutinina e neurominidase, que compõe o revestimento externo. Estes antígenos são os antígenos importantes na vacina, e estão sujeitos a variações (ROITT, 2003).

No Brasil, como na maior parte do mundo, a influenza tem se apresentado de forma epidêmica e endêmica, atingindo indivíduos de todas as idades. A ocorrência dos surtos de gripe tem acarretado problemas de extrema gravidade chegando até mesmo a casos letais, principalmente entre subnutridos e nos grupos de risco encontrados em creches, asilos e hospitais (MANCINI, 1991).

Por serem vírus de fácil transmissão, não existem barreiras geográficas que impeçam a ocorrência de extensas epidemias. Nesse sentido, a Organização Mundial de Saúde tem empreendido esforços para monitorar a magnitude dos surtos ocorridos, assim como a morbi-mortalidade concernente à emergência de novas variantes antigênicas virais (CHAKRAVERTI, 1986).

Não existe tratamento específico para as IRAs, apenas existem procedimentos de suporte e tratamentos paliativos e antivirais, como a ribavirina no caso do VRS e amantadina e rimantadina no caso do influenza. Entretanto, tem-se demonstrado que a vitamina A possui um importante papel na recuperação da integridade do epitélio respiratório injuriado. A administração de vitamina A exógena possui um efeito benéfico em crianças com doença severa (CHYTIL, 1992; HUSSEY, 1990).

O objetivo do presente estudo é verificar a frequência dos vírus respiratórios, nos pacientes dos centros de sentinela Hospital Infantil Cosme e Damião (HICD) e Policlínica José A. da Silva (PJAS), analisados pelo Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) no período de abril de 2007 a abril de 2008, no estado de Rondônia.

2 METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de caráter retrospectivo com coleta de dados do Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN), após permissão através de ofício Nº 20, emitido pela Faculdade São Lucas através da Coordenação de Biomedicina à Diretoria Geral do LACEN.

As amostras analisadas foram coletadas nos ambulatórios dos centros de sentinela Hospital Infantil Cosme e Damião (HICD) e Policlínica José A. da Silva (PJAS). Estas foram coletadas por profissionais destes locais treinados e capacitados pela Secretaria de Vigilância em Saúde, e encaminhadas para a análise no setor de imunodiagnóstico do Laboratório Central de Saúde Pública de Porto Velho (LACEN-PVH).

A população deste estudo é composta por pacientes de todas as faixas etárias, preferencialmente, portadores de doença respiratória aguda (DRA) e/ou crônica das vias respiratórias inferiores e/ou superiores até cinco dias do início do aparecimento dos sintomas, sendo os mesmos atendidos nos locais de sentinela (HICD e PJAS), e analisadas no Laboratório Central de Saúde Pública de Porto Velho (LACEN).

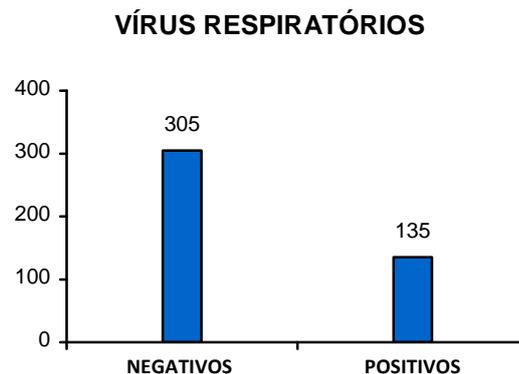
Os dados foram tabulados em caráter quantitativo absoluto e relativo (percentual), apresentado na forma de gráficos. Esses dados são correlacionados de acordo com o proposto objetivo do estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o estudo realizado foram computados 440 registros do banco de dados do Laboratório Central de Porto Velho (LACEN), durante o período de abril de 2007 a abril de 2008.

A taxa de positividade dos vírus respiratórios estudados foi de 30,6% (135) de todas as amostras analisadas, como representado no figura 1. Essa taxa foi inferior aos resultados obtidos por Torres e Vicente (1992) no Chile (54,4%); por Lungon *et al.* (1999) no Espírito Santo (42,7%) e por Oliveira *et al.* (2004) no Rio de Janeiro (42,4%), e superior a Mello & Oliveira (1997b) em Belém (16,4%). Porém, essa taxa foi equivalente aos resultados obtidos por Nascimento *et al.* (1991) no Rio de Janeiro (31,8%), Stralioto *et al.* (1994) no Rio Grande do Sul (32,8%).

Figura 1: Distribuição de amostras positivas e negativas analisadas

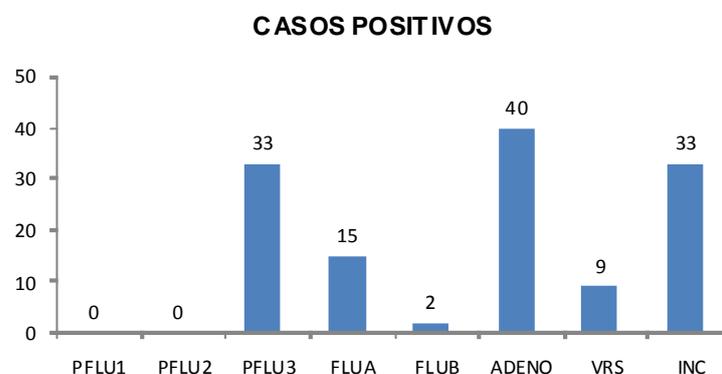


Casos negativos (305) e casos positivos (135), dos vírus respiratórios de pacientes dos centros de sentinela.

O que pode ter interferido na positividade dos resultados é a procedência dos pacientes, já que nos estudos de Torres e Vicente (1992) se referem, apenas, a crianças hospitalizadas, entre as quais a maioria era portadora de doença grave do trato respiratório inferior. Enquanto que na população do nosso estudo a população estudada foi heterogênea. Sendo incluídos de um modo geral, pacientes com sintomas de IRA, procedentes dos ambulatórios dos centros de sentinela (HICD e PJAS).

Observa-se no gráfico 2 que dos 135 casos positivos para os vírus respiratórios, 29,6% (40) foram positivos para adenovírus; 24,4% (33) para parainfluenza 3 ; 24,4% (33) para casos inconclusivos (INC); 13,3% (18) para Influenza A; 1,5% (20) para o influenza B; 6,7% (9) para o VRS, e nenhum caso para o parainfluenza 1 e 2.

Figura 2: Distribuição dos vírus respiratórios por porcentagem.



PFLU1 - parainfluenza 1; PFLU2 – parainfluenza 2; PFLU3 – parainfluenza 3; FLUA – influenza A; FLUB – influenza B; ADENO – adenovírus; VRS - vírus sincicial respiratório; INC – inconclusivo.

Neste estudo o adenovírus foi o patógeno mais freqüente entre os vírus detectados 29% (40) gráfico 2. E em estudos realizados por Nascimento *et al.* (1991), Winter *et al.* (1996), e Oliveira (2004), este foi o segundo patógeno mais freqüente. A diferença entre os resultados obtidos no presente estudo e nos dos pesquisadores mencionados pode ser justificada, quando comparamos os métodos laboratoriais empregados para detecção da infecção viral (IFI, Reação da Polimerase em Cadeia – PCR, Cultura Celular), procedência e faixa etária dos pacientes. O fator faixa etária, sem limite de idade, pode ter diluído os resultados encontrados neste estudo.

Dentre os vírus parainfluenza, os mais detectados foram os do tipo 3, sendo nenhum caso encontrado para os do tipo 1 e 2. Estes resultados estão de acordo com a literatura, na qual o tipo 3 é o mais detectado dentre os PFLU (ERDMAN, 2003; GRODAHL, 1999) e os tipo 1 e 2 não são detectados ou aparecem em pouquíssimas amostras (FAN, 1998; HINDIYEH, 2001; KEHL, 2001).

O vírus da influenza tipo B corresponde por apenas 0,2% das infecções , enquanto que, o tipo A responde pelo restante, cerca de 99,8% das infecções (CDC, 2000). Estando em parte de acordo com o nosso estudo onde o tipo B, (gráfico 2) foi encontrado em 1% dos casos observados. No entanto o tipo A, aparece em estudos de Nascimento *et al.* (1991), Winter *et al.* (1996), e Oliveira (2004) como o patógeno mais freqüente, sendo justificado pela ocorrência de surto durante o período por eles estudado, e Segundo Monto (1995), quando há grandes surtos de gripe, o vírus da influenza pode ser identificado com maior freqüência em relação aos demais vírus respiratórios. E em nosso estudo não houve a detecção de nenhum surto, caracterizando o resultado encontrado 13% (18).

Nos países em desenvolvimento a positividade do isolamento viral varia amplamente, de 27 a 96%, devido a vários fatores, tais como: métodos de identificação do vírus, número de vírus pesquisados, período escolhido para coleta, faixa etária do grupo escolhido ou a reais diferenças das taxas de infecção causada pelo VRS, nos diversos países (WEBER, 1998).

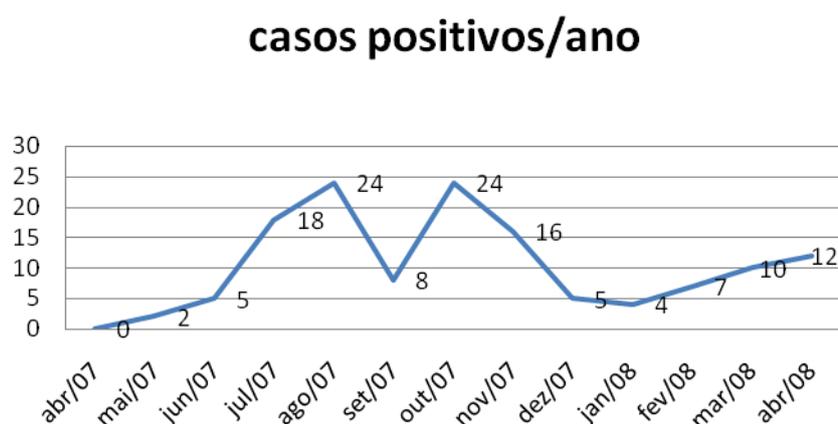
No presente estudo o VRS correspondeu a 6,7% (9) dos vírus detectados, contudo a população estudada foi heterogênea e não houve nem um surto neste período, diferente do encontrado por Elia *et al*, 2005, onde VRS correspondeu a 82,3% dos vírus detectados, e em seu estudo o trabalho foi realizado apenas em

crianças menores de 12 meses, e durante o período de provável maior incidência de infecção pelo VSR.

Uma peculiaridade reconhecida das infecções pelo VRS é a ocorrência em surtos anuais, com duração de 4 a 6 meses (CDC, 1999). Porém, o período anual da epidemia por VRS pode variar segundo o clima de cada localidade (HEIN, 1997). Com um padrão regular e geralmente previsível. Em climas temperados, o VRS causa epidemia anual durante os meses de inverno (COLLINS, 1996), enquanto que os dados epidemiológicos das regiões tropicais demonstraram uma associação entre os surtos de VRS e a época de chuvas (LOSCERTALES, 2002).

Na figura 3 mostra a freqüência de amostras positivas para os vírus respiratórios por gênero em estudo. O número limitado de amostras analisadas não possibilita avaliar a circulação dos vírus da influenza entre a população de Porto Velho. Porém foi traçada a freqüência durante o ano 2007 a 2008, evidenciando os meses de julho, agosto, outubro e novembro, que corresponderam aos de maior freqüência de positividade nas unidades sentinelas. Estando de acordo com a literatura vigente que demonstra que a sazonalidade dos vírus respiratórios ocorre anualmente no período de outono tardio, inverno ou início da primavera, mas não durante o verão. Cada epidemia dura cerca de cinco meses, com 40% dos casos ocorrendo durante os meses de pico (COLLINS, 1996).

Figura 3: Distribuição de amostras positivas por período do ano.



Relação dos casos positivos para os vírus respiratórios entre abril de 2007 a abril de 2008.

A ocorrência de casos de infecção pelos vírus respiratórios começou no mês de abril/2007 persistindo até abril/2008, observando-se um pico de positividade nos

meses de julho, agosto, outubro e novembro, para o adenovírus e Parainfluenza 3. De acordo com Façanha *et al* (2005), o adenovírus e parainfluenza 3 podem ser recuperados em qualquer época do ano.

A distribuição mensal dos casos positivos mostra o perfil epidemiológico das IRA, evidenciando circulação de vírus respiratórios na maioria dos meses do ano, exceto para o vírus influenza B, parainfluenza 1 e 2, devido ao pequeno número de amostras positivas.

Em virtude das características peculiares da influenza, as medidas de prevenção e controle sustentam a necessidade, em nível local, da caracterização sistemática dos sorotipos endêmicos, de programas seletivos de imunização, bem como de estudos clínico-epidemiológicos. Estes últimos visam a aferir a morbimortalidade inerente à infecção pelo vírus influenza em Porto Velho, uma vez que não se sabe como se comportarão futuros surtos da influenza no tocante à extensão e severidade clínica. Nesse sentido, é imperativo manter-se vigilância epidemiológica contínua, quer pelo isolamento viral, quer pela análise sorológica.

4 CONCLUSÃO

De acordo Thomazelli (2007), o período epidêmico das infecções respiratórias pode ser útil para o planejamento e implementação de algumas estratégias de prevenção. Estratégias eficientes tais como controle de infecções hospitalares por vírus respiratórios, o uso de terapia antiviral e o uso mais racional de antibióticos na IRA viral, podem ser um entre vários benefícios gerados por estes estudos de coleta de dados epidêmicos.

Diante dos resultados, podemos concluir que as viroses respiratórias foram responsáveis por casos de IRA em índice elevado, acometendo as mais diversas faixas etárias e sexo nas duas unidades sentinelas. Durante o período estudado, observamos os mais altos índices de positividade nos meses de julho, agosto, outubro e novembro. O vírus de maior frequência neste estudo foi o Adenovírus seguido pelo Parainfluenza 3 e o Influenza A.

5 REFERÊNCIAS

BETTS, R.F.; Influenza vírus In Mandell, G.L.; Benett, J.E.; Dolin, R., ed. **Principles and Principles and Practice of Infectious Diseases 4**. P1546-67, ed. 1995.

BONIFÁCIO Vasco. **H5N1 a gripe aviária**. Disponível em: <http://www.dq.fct.unl.pt/qoa/h5n1/h5n1_home.htm> Acesso em: 10 de junho 2006.

BULLETIN OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Use of monoclonal antibodies for rapid diagnosis of respiratory viruses: Memorandum from a WHO meeting**. v.70, n.6, p.699 - 703, 1992. Disponível em: <[http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1992/vol70-no6/bulletin_1992_70\(6\)_699-703.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1992/vol70-no6/bulletin_1992_70(6)_699-703.pdf)> Acesso em novembro de 2008.

CAMARA A. A. et al. **Risk factors for wheezing in a subtropical environment: Role of respiratory viruses and allergen sensitization**. Ribeirão Preto and São Paulo, Brazil, and Charlottesville, Va, Ed. 2004.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Update: **Influenza activity: United States**, 1999-2000 season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 9: 172-177 2000.

CHAGAS, Instituto Evandro. **Técnica de Imunofluorescência Indireta (Capacitação e Atualização); Vírus Respiratórios, Normas e Procedimentos no Diagnóstico Laboratorial Por Imunofluorescência Indireta**. Belém abril 2006.

CHYTIL, F. The lungs and vitamin A. Am J. Physiol 6:5217-527, 1992.

COLLINS, P. L.; MCINTOSH, K & CHANOCK, R. M. **Respiratory syncytial vírus**. In B. N. Fields (Ed.). Virology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996.

ELIA C. D.; SIQUEIRA M. M.; PORTES S. A. E SANT'ANNA C. COUTO, **Infecções do trato respiratório inferior pelo vírus sincicial respiratório em crianças hospitalizadas menores de um ano de idade**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 38(1):7-10, jan-fev, 2005.

ERDMAN, D.D.; WEINBERG, G.A.; EDWARDS, K.M.; WALKER, F.J.; ANDERSON, B.C.; WINTER, J.; GONZÁLEZ, M.; ANDERSON, L.J. **GeneScan Reverse Transcription-PCR assay for detection of six common respiratory viruses in young childrens hospitalized with acute respiratory illness**. J. Clin. Microbiol. 36:796-801. 1998.

FAÇANHA, M.C.; **Impacto da vacinação de maiores de 60 anos para influenza sobre as internações e óbitos por doenças respiratórias e circulatórias em Fortaleza - CE** – Brasil. Jornal Brasileiro de Pneumologia Vol. 31 / Ed. 5 / set out de 2005.

FAN, J.; HENRICKSON, K.J.; SAVATSKI , L.L. **Rapid simultaneous diagnosis of infections with respiratory syncytial viruses A and B, influenza viruses A and B, and human parainfluenza virus types 1, 2 and 3 by multiplex quantitative reverse transcription- polymerase chain reaction-enzyme hybridization assay (Hexaplex)**. Clin. Infect. Dis. 26: 1397-1402. 1998.

GRODAHL, B.; PUPPE, W.; HOPPE, A.; KUHNE, I.; WEIGL, J.A.I.; SCHMITT, H-J. **Rapid identification of nine microorganisms causing acute respiratory tract infections by single-tube multiplex reverse transcription-PCR: Feasibility study**. J Clin Microbiol 37: 1-7. 1999.

HALL, C.B.; (b) **Parainfluenza viruses In Feigin**, R.D.; Cherry, J.D. ed. Textbook of pediatric infectious diseases 2. P1632-46, ed. 1987.

- HENRICKSON, K.; RAY, R.; BELSHE, R. **Parainfluenza viruses**. In Mandell, G.L.; Benett, J.E.; Dolin, R., ed. Principles and Practice of Infectious Diseases 4. P1489-96, ed. 1995.
- HINDIYEH, M.; HILLYARD, D.R.; CARROLL, K.C. **Evaluation of the Prodesse Hexaplex multiplex PCR assay for direct detection of seven respiratory viruses in clinical specimens**. Am. J. Clin. Pathol. 116:218-224. 2001.
- HINMAN, A.R. **Global progress in infectious diseases control**. Vaccine 16: 1116-1121, 1998.
- HUSSEY, G. D.; KLEIN, M. **A randomized, controlled trial of vitamin A in children with severe measles**. N Engl J Med 323:160-164, 1990.
- IBIAPINA, C.C.; COSTA, G.A.; FARIA A.C. **Influenza A aviária (H5N1) - A gripe do frango/ Avian Influenza A (H5N1) - The Bird Flu**. J. Bras. Pneumol. vol.31 no.5, São Paulo Set./Out. 2005.
- KEHL, K.J.; HENRICKSON, K.J.; HUA, W.; FAN, J. **Evaluation of the hexaplex assay for detection of respiratory viruses in children**. J. Clin. Microbiol 39: 1696-1701. 2001.
- LINDQUIST, S.W.; DARNULE, A.; ISTAS, A.; DEMMLER, G. **Parainfluenza vírus type 4 infections in pediatric patients**. Pediatr. Infect. Dis J. v16: 34-8, 1997.
- LOSCERTALES M.P.; ROCA A, VENTURA P.J.; ABACASSAMO F.S.F.; SIATUBE M. et al. **Epidemiology and clinical presentation of respiratory syncytial virus infection in a rural area of Southern Mozambique**. Pediatr Infect Dis J. 2002; 21: 148-55.
- LUNGON A.K. et al. 1999. **Antigenic and genomic analysis of influenza virus isolated from a metropolitan region of Vitoria-ES**. Virus Reviews and Research 4(1): 93.
- MANCINI, D.A.P.; TAVARES, V.R.; ESPINDOLA, C.P.M. **Investigação Sorológica da Influenza Tipos A e B em Estudantes Universitários**. Brasil Seção de Riquetsias do Instituto Butantan, São Paulo, SP - Brasil. Rev. Saúde Pública v.25 n.6 São Paulo, Dez. 1991.
- MARTINS, N.R.S; **Influenza Aviária: Uma Revisão dos Últimos Dez Anos/ Avian Influenza: A Review of The Last Ten Years**. Rev. Bras. Ciênc. Avic. vol.3 no.2, Campinas Mai/Agost. 2001.
- MELLO W.A.; OLIVEIRA C.S.; LEÃO R.N. 1997a. **Infecções respiratórias agudas por vírus**, pp. 345-354. In RN Leão. **Coordenadas. Doenças infecciosas e parasitárias enfoque amazônico**. CEJUP, UEPA, Instituto Evandro Chagas, Belém.
- MONTO A.S. 1995. **Viral respiratory infections in the community: epidemiology, agents and interventions**. American Journal Medical 99(6): 24-27.
- NASCIMENTO J.P; FERREIRA V.; RODRIGUES J. 1991. **Longitudinal study of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro occurrence of respiratory viruses during four consecutive years**. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 33(4): 287-296.
- NETO, E.F.; HALKER, E.; SANTOS, V.J.; PAIVA, T.M.; NETO, J.T. **Influenza**. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. vol.36 no.2, Uberaba Mar./Abr. 2003.

OLIVEIRA, J.F.; SÁ, J.P.O.; CRUZ, M.E.M. **Identificação e Monitorização do Vírus Influenza A e B, na População de Maceió**. Ciênc. saúde coletiva vol.9 no.1 Rio de Janeiro 2004.

ROITT I. **Imunologia**; Jonathan Brostoff & David Male; 7.ed.- São Paulo: Manole, 2003.

SANTOS, D.E.M.; CARDIAS, C.A.S.; MELLO, W.A. **Inquérito Soroepidemiológico Para Os Vírus Influenza em Belém**, Pará, Brasil, 1992-1993/ Seroepidemiological Survey For Influenza Virus in Belém, Pará, Brasil, 1992-1993. Cad. Saúde Pública vol.13 n.1 Rio de Janeiro Jan./Mar. 1997.

SPENCER, M.J.; CHERRY, J.D. **Adenoviral infections In Feigin**, R.D.; Cherry, J.D. ed. Textbook of pediatric infectious diseases 2. P1688-708, ed. 1987.

STROHL, W.A. **Microbiologia Ilustrada**; Harriet Rouse & Bruce D. Fisher; trad. Ane R. Bolner - 4.ed. - Porto Alegre: Artmed, 2004.

STRALIOTTO S.M.; ROITMAN B.; LIMA J.B.; 1994. **Respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis: comparative study of RSV groups A and B infected children**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 27(1): 1-4.

TAKAHASHI, V.N.O.; BOTOSSO, V.F.; QUEIROZ, D.A.O.; CRISPIM, A.D.; VIEIRA, S.E.; LOPES, C.L.; CACHARRO, A.L.; EJZEMBERG, B.; STEWIEN, K.E.; DURIGON, E.L. **Occurrence of respiratory syncytial virus groups A and B in São Paulo City, Brazil**, 1995-1997. Livro de Resumos do IXth National Meeting of Virology, São Lourenço, 1998, p.133.

TAKAHASHI, V.N.O.; BOTOSSO, V.F.; PERINI, A.P.; PERET, T.C.T.; VIEIRA, S.E.; GILIO, A.E.; EJZEMBERG, B.; STEWIEN, K.E.; DURIGON, E.L. **Occurrence of respiratory syncytial virus groups A and B in São Paulo City, Brazil**, 1998/1999. Livro de Resumos do 11th National Meeting of Virology and 3rd Mercosul Meeting of Virology, São Lourenço, 2000, p. 189.

THOMAZELLI, L.M. **Vigilância epidemiológica de vírus respiratórios humanos em amostras clínicas pela técnica de genescan-RT-PCR**. São Paulo, 2004.

THOMAZELLI, L.M. **Vigilância de oito vírus respiratórios em amostras clínicas de pacientes pediátricos no sudeste do Brasil**. Jornal de Pediatria, ed 2007.

TORRES G.I.; VICENTE M.S.; 1992. **Deteción de virus respiratorio sincicial y adenovirus en aspirados nasofaríngeos: comparación de cultivos celulares e inmunofluorescencia**. Revista Médica de Chile 120:415-419.

ZAHRADNIK, J.M.; CHERRY, J.D. **Influenza Viruses In Feigin**, R.D.; Cherry, J.D. ed. Textbook of pediatric infectious diseases 2. P1709-29, ed. 1987.

WEBER M.W.; MULHOLLAND E.K.; GREENWOOD B.M. **Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries**. Tropical Medicine & International Health 3: 268-280, 1998

WINTER G.F.; HALLAM N.F.; HARGREAVES F.D.; 1996. **Respiratory viruses in a hospitalized paediatric population in Edinburgh** 1985 – 1994. Journal of Infection 33: 207-211.