



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

---



**FREQUÊNCIA DOS VÍRUS RESPIRATÓRIOS EM CRIANÇAS ATENDIDAS  
EM UNIDADE DE PRONTO ATENDIMENTO NO SUBÚRBIO FERROVIÁRIO  
DE SALVADOR-BA**

Ruth Kelly Oliveira dos Santos

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2019

## Ficha catalográfica

Santos, Ruth Kelly Oliveira dos.

S237      Frequência dos vírus respiratórios em crianças atendidas em Unidade de Pronto Atendimento no subúrbio ferroviário de Salvador-Ba / Ruth Kelly Oliveira dos Santos. – 2019.

79 f.: il.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiana M. Costa Nascimento de Carvalho.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2019.

Inclui anexos.

Inclui apêndice.

1. Infecções respiratórias agudas. 2. Sazonalidade. 3. Crianças – Doenças

I. Carvalho, Cristiana M. Costa Nascimento de. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.98



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**



**Frequência dos vírus respiratórios em crianças atendidas em Unidade de Pronto Atendimento no subúrbio ferroviário de Salvador-Ba**

Ruth Kelly Oliveira dos Santos

Professor-orientadora: Cristiana M. Costa Nascimento de Carvalho

Dissertação apresentada ao Colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração em infectologia.

Salvador (Bahia), 2019.

## COMISSÃO EXAMINADORA

### Membros Titulares:

- Cristiana M. Nascimento-Carvalho (Presidente), Professora Associada da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Doutora em Medicina e Saúde e Livre-Docente em Infectologia Pediátrica – UFBA.
- Selma Alves Valente do Amaral Lopes, Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (FAMEB/UFBA), Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA.
- Heli Vieira Brandão, Professora Adjunta de Pediatria da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Doutora em Medicina e Saúde Humana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP.

### Membros Suplentes:

- Ângela Gomes de Vasconcellos, Professora Auxiliar da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB), Doutora em Ciências da Saúde – UFBA.

## DEDICATÓRIA

A Deus, por ter me permitido sonhar, planejar, buscar e concretizar e por ter colocado em meu caminho aqueles com quem pude contar para chegar aqui.

À minha mãe, meu maior exemplo. Sua determinação, honestidade e transparência me ensinaram a ser gente e seu entusiasmo me levou a acreditar em uma educação melhor. Agradeço por seu incentivo, sua parceria e por sua dedicação. Sem você, nem sonharia.

Aos familiares e amigos pelo incentivo nos momentos difíceis e por confiar que eu seria capaz de concretizar esse sonho. Obrigado por tudo! Amo vocês!

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, professora Cristiana M. Nascimento Carvalho, pela paciência, confiança, oportunidade e ensinamentos.

À doutora Maiara L. Bouzas, por auxiliar na elaboração do artigo científico e contribuição para o conhecimento.

Ao doutor Igor C. Borges, por me auxiliar na análise e interpretação dos dados, e ao grupo de pesquisa em Infectologia Pediátrica pelas inúmeras colaborações no andamento desta dissertação.

À equipe de enfermagem do Núcleo de Epidemiologia (NEP) pela colaboração na pesquisa, coleta de dados epidemiológicos e das amostras clínicas.

A Secretaria Municipal de Saúde de Salvador pela autorização para coleta de dados na Unidade de Pronto Atendimento (UPA).

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde pela dedicação em ensinar e contribuição para o conhecimento.

## ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE TABELAS.....</b>	<b>7</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>8</b>
<b>I. RESUMO .....</b>	<b>9</b>
<b>II. OBJETIVOS .....</b>	<b>10</b>
II.1. Geral .....	10
II.2. Específicos .....	10
<b>III. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>IV. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>13</b>
IV.1. Infecções respiratórias agudas.....	13
IV.2. Vírus respiratórios.....	13
IV.3. Epidemiologia e sazonalidade .....	15
IV.4. Vigilância sentinela sobre influenza e outros vírus respiratórios.....	16
IV.5. Diagnóstico, prevenção e tratamento .....	18
<b>V. METODOLOGIA DO ESTUDO .....</b>	<b>22</b>
V.1. Casuística .....	22
V.2. Material e método .....	23
V.3. Análise estatística.....	24
V.4. Questões éticas .....	24
<b>VI. ARTIGO .....</b>	<b>25</b>
<b>VII. RESULTADOS.....</b>	<b>48</b>
<b>VIII. DISCUSSÃO .....</b>	<b>57</b>
<b>IX. PERSPECTIVAS DO ESTUDO.....</b>	<b>60</b>
<b>X. CONCLUSÕES .....</b>	<b>61</b>
<b>XI. LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....</b>	<b>62</b>
<b>XII. SUMMARY .....</b>	<b>63</b>
<b>XIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>64</b>
<b>XIV. APENDICE .....</b>	<b>69</b>
<b>XV. ANEXOS .....</b>	<b>71</b>
XV.1. ANEXO 1 .....	72
XV.2. ANEXO 2 .....	73
XV.3. ANEXO 3 .....	75
XV.4. ANEXO 4 .....	76

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Frequência dos casos com IRA e detecção de vírus respiratórios por estações entre crianças no período de julho/2014 a junho/2017 .....	50
<b>Tabela 2.</b> Indicadores Meteorológicos por mês em Salvador, Nordeste do Brasil, durante o período de julho/2014 a junho/2017.....	51
<b>Tabela 3.</b> Comparação dos indicadores meteorológicos entre as estações, em Salvador, Nordeste do Brasil, período de julho/2014 a junho/2017.....	52
<b>Tabela 4.</b> Frequência dos vírus respiratórios e padrões sazonais em crianças com IRA no período de julho/2014 a junho/2017 .....	53
<b>Tabela 5.</b> Avaliação da correlação entre os indicadores meteorológicos e vírus respiratórios detectados entre crianças com infecção respiratória aguda em Salvador, Nordeste do Brasil, durante o período de julho/2014 a junho/2017.....	54



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA 1.</b> Distribuição sazonal dos fatores meteorológicos durante o período de julho/2014 a junho/2017 em Salvador, Nordeste do Brasil.....	55
--	----

## I. RESUMO

### FREQUÊNCIA DOS VÍRUS RESPIRATÓRIOS EM CRIANÇAS ATENDIDAS EM UNIDADE DE PRONTO ATENDIMENTO NO SUBÚRBIO FERROVIÁRIO DE SALVADOR-BA.

**INTRODUÇÃO:** A infecção respiratória aguda (IRA) tem considerável ônus entre as crianças em todo o mundo. Os vírus respiratórios são reconhecidos como os mais frequentes agentes causadores de IRA. No entanto, estudos sobre a frequência de vírus respiratórios em regiões tropicais são escassos.

**OBJETIVOS:** estimar a frequência de vírus respiratórios em crianças com IRA em Salvador e avaliar sua sazonalidade. **MÉTODOS:** Este estudo transversal e retrospectivo foi realizado em Salvador, Brasil, entre julho de 2014 e junho de 2017 (idade  $\leq$  18 anos). Os vírus respiratórios foram pesquisados por imunofluorescência direta e reação em cadeia da polimerase em tempo real para a detecção de vírus respiratórios comuns, incluindo vírus sincicial respiratório (VSR), vírus da influenza A e B (Flu A e B), adenovírus (ADV) e vírus parainfluenza (PIV) 1, 2 e 3. Os dados foram registrados em um questionário padronizado, depois inseridos e analisados no software SPSS e STATA. A distribuição sazonal foi avaliada pela regressão de Prais-Winsten.

**RESULTADOS:** Dos 387 casos, a idade mediana foi de 26,4 (10,5-50,1) meses e 229 (59,2%) eram do sexo masculino. Vírus respiratórios foram encontrados em 106 (27,4%) casos. O VRS foi o mais frequente (19,6%), seguido pela Flu A (2,8%), Flu B (1,8%), ADV (1,3%), PIV 1 (1,3%), PIV 3 (0,8%) e PIV 2. (0,3%). Duas amostras tiveram co-deteções encontradas: VSR e Flu A, Flu A e PIV 1. No geral, a frequência dos casos com IRA ocorreu em 92 (23,8%), 105 (27,1%), 75 (19,4%) e 115 (29,7%) e vírus respiratórios foram detectados em 24 (26,1%), 45 (42,9%), 14 (18,7%) e 23 (20,0%) no verão, outono, inverno e primavera, respectivamente ( $p < 0,001$ ). A distribuição sazonal do VSR ( $b_3 = 0,626$ ;  $p = 0,003$ ), PIV3 ( $b_3 = -0,148$ ;  $p = 0,002$ ), FLU A ( $b_2 = -0,224$ ;  $p = 0,030$ ), Flu B ( $b_3 = -0,163$ ;  $p = 0,031$ ) e ADV ( $b_3 = -0,175$ ;  $p = 0,005$ ) apresentaram diferentes padrões sazonais. **CONCLUSÕES:** O VSR foi o vírus mais frequentemente detectado e o VSR, a Flu A e B, o ADV e o PIV 3 apresentaram distribuição sazonal, sem um padrão entre os mesmos.

**Palavras-chaves:** 1. Infecção respiratória aguda; 2. Crianças; 3. Vírus; 4. Sazonalidade.

## **II. OBJETIVOS**

### **II.1. PRINCIPAL**

Estimar a frequência dos vírus respiratórios detectados em crianças atendidas em Unidade de Pronto Atendimento no subúrbio ferroviário de Salvador-Ba.

### **II.2. SECUNDÁRIOS**

**II.2.1.** Avaliar a sazonalidade dos agentes virais encontrados.

**II.2.2.** Analisar as variações climáticas nos casos de infecção respiratória aguda (IRA) na população pediátrica.

**II.2.3.** Comparar o padrão de distribuição dos casos de IRA com as estações do ano na população pediátrica.

### III. INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias agudas (IRA) são uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo e são mais comuns em crianças menores de cinco anos de idade (Richter et al, 2016). Em crianças > 5 anos de idade, as IRA são a segunda principal causa de morte e os agentes causadores da maioria das infecções respiratórias são os vírus (Monto, 2004). Além disso, a maioria das infecções por vírus respiratórios no início da infância está confinada ao trato respiratório superior, levando a sintomas do resfriado comum, como coriza e tosse, e muitas vezes acompanhada de febre com fadiga e inapetência em alguns casos (Tregoning; Schwarze, 2010). Por sua vez, as infecções do trato respiratório inferior em crianças se apresentam como bronquiolite, exacerbações de asma e pneumonia (Paiva, 2011).

As IRAs representam um grande problema de saúde pública de ocorrência mundial, com facilidade de transmissão e considerável taxa de morbidade e mortalidade afetando pessoas de todas as idades (Richter et al, 2016). Os vírus respiratórios tem distribuição universal, mas a maioria dos conhecimentos diz respeito aos países desenvolvidos. Em contraste, a incidência da IRA nos países em desenvolvimento é particularmente em crianças, com alta mortalidade e taxas de admissão em hospitais (Ouédraogo et al, 2014). Os vírus respiratórios mais comumente detectados em crianças com IRA são o vírus sincicial respiratório (VSR), o vírus influenza A (Flu A), o vírus influenza B (Flu B), o vírus parainfluenza (PIV) e o adenovírus (ADV) (Ge et al, 2018).

O risco de infecção pelo vírus respiratório está correlacionado com a idade, a genética do hospedeiro e a exposição à infecção (Tregoning; Schwarze, 2010). Estudos mostraram que muitas infecções virais comuns exibem sazonalidade previsível (Monto, 2004). Diferenças epidemiológicas existem para a IRA entre regiões tropicais e temperadas. Por exemplo, em áreas tropicais, a temperatura média é mais alta e a mudança sazonal na temperatura é mais baixa que em regiões temperadas (Shek; Lee, 2003). Em regiões tropicais como o Brasil, fatores meteorológicos como a temperatura e umidade relativa do ar podem influenciar surtos de infecção por vírus respiratórios (Gardinassi et al, 2012).

Entender a epidemiologia e a sazonalidade da infecção pelo vírus da influenza e de outros vírus respiratórios é crucial para o desenvolvimento de medidas de controle efetivas e pode permitir o planejamento e a utilização de recursos em serviços de emergência, hospitais e clínicas (Freitas, 2013; Litwin; Bosley, 2013). Medidas preventivas e tratamentos para reduzir a incidência de infecções respiratórias também podem ser melhoradas através da vigilância de rotina, obtendo-se uma melhor compreensão da porcentagem de positividade de patógenos entre casos respiratórios agudos, sazonalidade e ocorrência de coinfeção (Radin, 2014).

Segundo alguns estudos, ocorrem com uma elevada frequência de uso de antibióticos em síndrome gripal sem uma relação direta com coinfeção bacteriana. Como a maior parte das síndromes gripais e das infecções respiratórias superiores e inferiores são causadas pelo vírus respiratório sincicial (VSR), a terapia antibiótica deve ser analisada com maior rigor. O diagnóstico de uma síndrome viral pode evitar o uso inadequado desses medicamentos, que podem ainda causar superinfecção bacteriana em crianças com infecções virais, além de aumentar os efeitos colaterais e os custos desse tratamento (Salomão et al, 2011; De Paulis et al, 2011).

Portanto, conhecer os tipos de vírus isolados nas unidades de pronto atendimento (UPA), suas complicações, faixas etárias mais comuns e a sua sazonalidade permite traçar ações de políticas públicas eficazes no combate a esse agravo de alta morbimortalidade na população examinada pelo estudo, além de precaver contra futuras pandemias virais que tanto assustam.

## **IV. REVISÃO DA LITERATURA**

### **IV.1. Infecções respiratórias agudas**

As infecções agudas do trato respiratório são infecções mais comuns em todas as faixas etárias e é uma importante causa de hospitalização e mortalidade, principalmente nos meses de inverno (Litwin; Bosley, 2013). As IRAs são responsáveis por 75% de todas as morbidades agudas em países desenvolvidos, sendo que a maior parte dessas infecções (aproximadamente 80%) é de etiologia viral (Mahony, 2008).

De acordo com o sítio anatômico, as IRAs são divididas em infecções do trato respiratório superior (ITRS) ou infecções do trato respiratório inferior (ITRI) (Ho et al, 2017). As ITRS incluem nasofaringite, faringite, amigdalite e otite média (Jain et al, 2001; Mahony, 2008), enquanto as ITRI se referem às infecções que atingem traqueia, brônquio, bronquíolos e alvéolos (Mahony, 2008).

A gravidade das ITRIs está relacionada com a região afetada. As síndromes associadas incluem pneumonia, bronquite, bronquiolite, incluindo sintomas como falta de ar, sibilância e febre, podendo também estar relacionados com exacerbação de doenças crônicas, como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (Pavia, 2011).

As manifestações das ITRS abrangem tosse, coriza, rinite, sinusite, laringite e faringite, podendo ocorrer dores de ouvido no caso de otite média (Tregoning; Schwarze, 2010). De maneira geral, a maioria das infecções se restringe ao trato respiratório superior e tem caráter autolimitado (Tregoning; Schwarze, 2010).

### **IV.2. Vírus respiratórios**

As principais causas das infecções agudas do trato respiratório em crianças e adultos são os vírus da Flu A e B, PIV 1, 2 e 3, VSR, adenovírus e rinovírus (Mahony, 2008).

O VSR é um vírus de RNA de cadeia simples pertencente ao gênero *Pneumovirus* dentro da subfamília *Pneumoviridae* e da família *Paramyxoviridae* (Mahony, 2008). O VSR é classificado em dois subgrupos antigênicos, VSRA e

VSRB, inicialmente a partir da reatividade diferenciada do vírus frente a anticorpos monoclonais direcionados à glicoproteína G (Mahony, 2008). O VSR é a principal causa de infecção viral do trato respiratório inferior em crianças (Bharaj et al, 2009), particularmente naqueles com idade média de 06 meses (Tregoning; Schwarze, 2010). Além disso, as infecções por VSR são responsáveis pela maioria dos casos de doenças graves, como bronquiolite e pneumonia (Kwofie et al, 2012) e por levar a um aumento significativo de hospitalizações naquela população (Stein et al, 2017).

O vírus da influenza é um vírus de RNA de fita única, pertencente à família *Orthomyxoviridae*, inclui três gêneros: Influenza vírus A (H1N1pdm09, H1N2, H2N2 e H3N2, H5N1 e H7N9), B e C (Mahony, 2008). Os vírus influenza são responsáveis pela gripe e a sintomatologia da infecção, especialmente por FLU A, é caracterizada por febre alta, tosse, coriza, mialgia, prostração, que podem persistir por até 10 dias, além de casos mais graves com replicação no trato respiratório inferior e possibilidade de evolução para pneumonia e bronquiolite (Thangavel & Bouvier, 2014). O aspecto clínico da infecção por FLU B é semelhante, porém geralmente com menor gravidade. A infecção pelo vírus influenza C é em geral assintomática, e quando sintomática, apresenta-se de forma branda (Wright et al, 2013).

A influenza é uma doença respiratória infecciosa de origem viral, que pode levar ao agravamento e ao óbito, especialmente nos indivíduos que apresentam fatores ou condições de risco para as complicações da infecção (crianças menores de 5 anos de idade, gestantes, adultos com 60 anos ou mais, portadores de doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais) (Brasil, 2017). A influenza é um grave problema de saúde pública em todo o mundo, sendo as crianças são mais frequentemente afetadas (WHO, 2019). As infecções são causadas pela influenza podem ser evitadas por um programa de vacinação eficaz (Grohskopf et al, 2018).

O parainfluenza é um vírus RNA de cadeia simples, de sentido negativo, pertencente à família *Paramyxoviridae* (Mahony, 2008). O PIV parece ter um padrão de ocorrência sazonal e é considerado uma causa importante de doenças respiratórias, particularmente entre crianças menores (Pecchini et al, 2015). A maioria das crianças são infectadas pelo PIV 3 até a idade de dois anos e pelo PIV 1 e 2 até a idade de cinco anos (Xie et al, 2017). O PIV 3

causa doença respiratória grave em crianças com idade inferior a 12 meses (Mahony, 2008).

Os adenovírus são vírus de DNA de cadeia dupla pertencentes à família *Adenoviridae*. Existem pelo menos 51 sorotipos conhecidos de adenovírus, que são categorizados em seis subgêneros (subgêneros A a F) (Mahony, 2008). As infecções por ADV são comuns em todas as faixas etárias, causando epidemias adquiridas em ambiente hospitalar e comunitário (Cooper et al, 2000; Singleton et al, 2010). O ADV tem sido associado a bronquite, bronquiolite, crupe, pneumonia (Bicer et al, 2013) e com casos de otite média aguda em crianças menores de dois anos de idade (Chonmaitree et al, 2008).

### **IV. 3. Epidemiologia e sazonalidade**

As IRA são uma causa significativa de morbidade e são responsáveis por uma grande porcentagem de mortalidade na primeira infância em todo o mundo particularmente nos países em desenvolvimento (Huijskens et al, 2012). As IRA são responsáveis por cerca de 4 milhões de mortes mundialmente, sendo 98% devido as infecções do trato respiratório inferior (WHO, 2014).

Em 2017, estima-se que dos 5,3 milhões de crianças que morreram nos primeiros 5 anos de vida e 2.061,7 milhões foram a óbito por causas infecciosas em todo o mundo (Roth et al, 2018). Estima-se que nos países em desenvolvimento, todo ano uma média de 11,9 milhões de crianças menores de cinco anos são admitidas em hospitais por ITRI. A taxa de mortalidade por ITRS de 2,3% comparados com aproximadamente 570 mil casos e taxa de letalidade de 0,6% em países desenvolvidos (Nair et al, 2013). No Brasil, as doenças respiratórias são responsáveis por aproximadamente 10% das mortes entre os menores de um ano, a segunda causa de óbito na população de zero a um ano de idade e a primeira causa entre as crianças de um a quatro anos (Chiesa et al, 2008).

De acordo com dados oriundos do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Influenza (SIVEP-Gripe) para o ano 2018, constatou-se um total de 21.540 atendimentos de pacientes com síndrome gripal no Brasil (Brasil, 2019). Destes atendimentos, 18.478 (85,6%) amostras foram processadas e 25,8% (4.776/18.478) tiveram resultado positivo para vírus



respiratórios, das quais 2.672 (55,9%) das amostras foram positivas para influenza e 2.104 (44,1%) para outros vírus respiratórios (VSR, PIV e Adenovírus). Dentre as amostras positivas para Influenza, 1.026 (38,4%) foram decorrentes de Flu A H1N1pdm09, 532 (19,9%) de Flu B, 126 (4,7%) de Flu A não subtipado e 988 (37,0%) de Flu A(H3N2). Entre os vírus respiratórios estudados houve uma maior circulação de 1.056 (50,2%) do VSR (Brasil, 2019).

Vírus respiratórios ocasionam surtos e epidemias anuais em todos os continentes, com padrão sazonal, na sua maioria e fortemente associado ao clima (Shek; Lee, 2003). Em regiões de clima temperado, com estações definidas, os vírus respiratórios normalmente seguem padrões sazonais de atividade, conforme fatores associados à temperatura, com picos durante os meses frios do inverno (Monto, 2014; Shek; Lee, 2003) Assim, Flu, PIV e VSR, por exemplo, possuem picos de incidência no inverno (Du Prel et al, 2009).

Em locais de clima tropical, como o Brasil, a sazonalidade dos vírus respiratórios é reflexo da influência de diferentes fatores como ocorrência de chuvas, umidade do ar e temperatura, dificultando a definição de um padrão sazonal (Gardinassi et al, 2012; Shek; Lee, 2003).

#### **IV.4. Vigilância sentinela sobre Influenza e outros vírus respiratórios**

Como forma de estimar a morbidade e monitorar a circulação viral diversos países têm estabelecido sistemas de vigilância sentinela do vírus da influenza e outros vírus respiratórios. A vigilância sentinela conta com uma rede de unidades distribuídas em todas as regiões geográficas do país e tem como objetivo principal identificar os vírus respiratórios circulantes, além de permitir o monitoramento da demanda de atendimento por essa doença (Brasil, 2017).

Os principais objetivos da vigilância da Influenza são descrever a sazonalidade da gripe, sinalizar o início e fim da estação, identificar e monitorar grupos de alto risco de doença grave e de mortalidade, estabelecer a linha de base da Influenza para avaliar o impacto e a gravidade de cada epidemia e de futura pandemia, além de identificar os tipos e subtipos de vírus e contribuir na seleção de cepas para vacina (WHO, 2012).

No Brasil, no ano 2000, para monitorar a ocorrência de vírus respiratório, foi implantada a vigilância de síndromes gripais, que além de manter a

vigilância sobre a Influenza, também identifica e monitora outros vírus respiratórios. Atualmente o Sistema de Vigilância Sentinela de Influenza conta com a organização de 252 Unidades Sentinelas, sendo destas 137 unidades para a vigilância de síndromes gripais (SG) e 115 unidades para vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) distribuída em todo território brasileiro (Brasil, 2017).

De acordo com a recomendação do Ministério de Saúde, as unidades sentinela de vigilância de SG devem coletar pelo menos cinco amostras de secreção de nasofaringe por semana de pacientes com SG, de modo a atingir o mínimo de 80% da coleta de material da meta semanal, com oportuno registro no sistema (Brasil, 2019).

As manifestações mais comuns da síndrome gripal são: aparecimento súbito de febre, cefaleia, dores musculares (mialgia), tosse, dor de garganta e fadiga (Brasil, 2019). Nos casos mais graves, geralmente, existe dificuldade respiratória e há necessidade de hospitalização. Nesta situação, denominada Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), é obrigatória a notificação às autoridades de saúde (Brasil, 2019).

As unidades sentinela encaminham as amostras para a rede de laboratórios de referência de cada estado (Laboratórios Centrais de Saúde Pública, LACEN) para processamento pela técnica de Imunofluorescência direta (IFD) ou indireta (IFI) e pela metodologia de Biologia Molecular RT-PCR em tempo real (RTqPCR) está implementada em 85% dos LACEN. A investigação inclui para os vírus Influenza A e B, parainfluenza 1, 2 e 3, adenovírus e vírus sincicial respiratório (Brasil, 2016; 2019).

São também coletados dados sobre a idade, sexo, sintomas, data de início dos sintomas, data da coleta e local de residência. Estas informações e os resultados das análises de cada um dos vírus são digitados em um sistema que é utilizado como banco de dados para o Sistema Único de Saúde, o SIVEP-GRIPE (Freitas, 2013). Além de informações sobre o comportamento dos vírus já conhecidos, a vigilância dos vírus respiratórios permite identificar novos patógenos e monitorar disseminação dos mesmos, como ocorreu na pandemia de 2009 causada pela Influenza A H1N1pdm09. A emergência de novos vírus com casos humanos como a influenza AH5N1, AH7N9, colocam a

vigilância dos vírus respiratórios como prioridade para a saúde pública global (WHO, 2012).

#### **IV.5. Diagnóstico, prevenção e tratamento**

A similaridade dos sintomas apresentados nas infecções respiratórias por diferentes agentes torna difícil o diagnóstico etiológico (Radin et al, 2014; Sung et al, 2008). Sendo assim, o diagnóstico específico baseia-se quase totalmente na investigação laboratorial (Lam et al, 2007) pelas técnicas de isolamento e de detecção de antígenos virais por métodos tradicionais (imunofluorescência direta e indireta ou ensaio imunoenzimáticos) ou moleculares (Mahony, 2008). Os benefícios da identificação viral podem incluir a redução de exames laboratoriais a serem realizados e diminuição na administração excessiva de antibióticos, além de fornecer melhor predição do curso clínico da infecção (Paiva, 2011).

As amostras biológicas utilizadas para o diagnóstico laboratorial das infecções respiratórias incluem sangue, escarro, aspirado nasofaringe, lavado bronco-alveolar, *swab* da nasofaringe e orofaringe (Mahony, 2008). A coleta por meio de aspirados e *swabs* da nasofaringe têm sido considerados métodos de escolha para coleta de amostra visto que possuem sensibilidade elevada (>90%) para a detecção molecular de vírus respiratórios, podendo o *swab* ter vantagem de ser um método menos invasivo e de coleta facilitada (Sung et al, 2008; Lambert et al, 2008).

A técnica de imunofluorescência, tanto direta quanto indireta, é bem difundida pela sua simplicidade, custo acessível, rápida identificação de vírus respiratórios e apresenta diversas opções no mercado, mas que possui sensibilidade limitada quando comparada com teste de biologia molecular (Kuypers et al, 2006; Freymuth et al, 2006). Essa técnica permite a detecção de antígenos virais presentes em células infectadas, a partir de anticorpos monoclonais marcados com fluorocromos (Kuypers et al, 2006).

Os métodos moleculares se tornaram o padrão-ouro no diagnóstico das infecções respiratórias virais, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), por oferecerem rapidez, maior especificidade, sensibilidade e acurácia na detecção de vírus respiratórios (Bharaj et al, 2009; Mahony, 2008). Os protocolos estabelecidos de reação em cadeia pela polimerase pós-transcrição

reversa (RT-PCR), *nested*-PCR, multiplex-PCR e PCR em tempo real (qPCR quattitive PCR) têm permitido a detecção simultânea de vários agentes virais em uma única reação, detecção de mais de um vírus em um único paciente (codetecção) e detecção viral em indivíduos assintomáticos (Mahony, 2008).

Além desses métodos estão disponíveis kits comerciais para detecção de vírus respiratórios baseados nas técnicas de RT-PCR e qPCR, com painéis abrangendo mais de 17 patógenos virais e muitas vezes a detecção adicional de um ou mais agentes bacterianos (Mahony, 2008; Huijskens et al, 2012).

A disponibilização destes métodos (imunofluorescência e PCR) tem permitido o diagnóstico rápido (entre 04 a 24 horas) e acurado das infecções respiratórias virais e bacterianas, possibilitando o tratamento precoce com drogas antivirais quando indicadas (Kuypers et al, 2006; Freymuth et al, 2006).

Em decorrência do impacto das infecções respiratórias virais, medidas de controle e prevenção devem ser baseadas nas formas de transmissão dos vírus (WHO, 2017). Como medidas de controle de transmissão dos vírus, temos a lavagens e higienização das mãos, uso de lenços descartáveis, evitar contato com secreções nasais e locais públicos de superlotação quando estiver apresentando sintomatologia, além de educação em saúde para a comunidade a fim de esclarecer sobre as infecções, modo de transmissão, profilaxia e vacina (Pitrez; Pitrez, 2003).

A imunização constitui uma das medidas mais importantes no controle das doenças respiratórias, cabendo ressaltar o papel desempenhado pelas vacinas no combate às infecções e suas complicações (Brasil, 2019). Na atualidade apenas a vacina para o vírus influenza está disponível, embora ensaios clínicos recentes estejam avaliando vacinas atenuadas com VSR, mas o desenvolvimento desta vacina encontra-se em andamento (Graham, 2011).

As recomendações para imunoprofilaxia para grupos de alto risco para contrair doença grave (lactentes prematuros e/ou cardiopatas) foram feitas, como a distribuição de VSR ao longo do ano, impacta no calendário de imunoprofilaxia com anticorpo monoclonal, que apresenta atividade neutralizante e inibitória contra o VSR. Trata-se de um medicamento que induz a imunização passiva. O palivizumabe (PZ), foi aprovado pelo FDA – Food and Drug Administration em 1998 para utilização em pacientes com risco para

infecção pelo VSR, é a única droga disponível para a prevenção do VSR (AAP, 2014).

Atualmente, tal medicação está indicada pelo Ministério da Saúde, a partir do ano de 2012 no SUS, apenas para crianças prematuras nascidas de 32 semanas ou menos e crianças até 2 anos com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada (AAP, 2014). No Brasil, as aplicações de palivizumabe são recomendadas entre fevereiro e julho na região Nordeste (Brasil, 2015). Esta prática baseia-se no pressuposto de que o VSR circula entre março e julho nessas regiões. Essa rotina é influenciada por diretrizes desenvolvidas e implementadas nos países de regiões temperadas (AAP, 2014).

As recomendações de vacinação contra influenza foram ampliadas ao longo do tempo até 2010, quando a vacinação anual contra influenza foi recomendada para todas as pessoas  $\geq 6$  meses de idade (Fiore et al, 2010). Desde 2010, todas as pessoas com 6 meses ou mais de idade nos Estados Unidos têm sido recomendadas para receber a vacinação anual contra influenza, tornando os EUA o único país que segue as recomendações para a vacina contra Influenza (Fiore et al, 2010), sendo aplicada anualmente sempre no final de outubro, ou seja, no meio do outono naquele país (Grohskopf et al, 2018). Segundo recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) para os hemisférios norte e sul a vacina sazonal de subunidades dos vírus Influenza distribuída no ano de 2019 foi constituída de três variantes virais, Flu A H1N1pdm09, Flu AH3N2 e Flu B (Brasil, 2019).

No Brasil, a vacina contra o vírus Influenza geralmente é aplicada nos meses de abril e maio (Brasil, 2019). No Brasil, a vacina é distribuída pelo Ministério da Saúde (MS) gratuitamente para gestantes, puérperas, povos indígenas, adolescentes e jovens de 12 a 21 anos de idade sob medidas socioeducativas, adultos com idade maior do que 60 anos, crianças maiores de 6 meses e menos de 5 anos, 11 meses e 29 dias, profissionais da área de saúde, população privada de liberdade e funcionários do sistema prisional, imunodeprimidos e indivíduos com doenças crônicas, como asma, diabetes, obesidade e cardiopatias (Brasil, 2019).

O tratamento das infecções respiratórias virais consiste na maioria dos casos em tratamento de suporte, com hidratação adequada, tratamento da

febre, higiene de secreções nasais e da obstrução brônquica (Pitrez; Pitrez, 2003). Estão disponíveis, ainda, fármacos antivirais cujo uso no tratamento das infecções respiratórias é bastante disseminado, como os inibidores da Neuraminidase – Oseltamivir e Zanamivir (Tregoning; Schwarze, 2010). A introdução precoce de antivirais (até 48 horas após o início dos sintomas) reduz a transmissão do vírus e a gravidade da doença, sendo indicado nos casos de influenza, principalmente para crianças de um a cinco anos de idade com doenças pulmonares crônicas com alto risco de desenvolverem síndrome respiratória grave em decorrência da infecção pelos vírus influenza (Tregoning; Schwarze, 2010).

## **V. METODOLOGIA DO ESTUDO**

### **V.1. Casuística**

#### **V.1.1. População de referência**

Pacientes de ambos os sexos, com idade  $\leq 18$  anos, que deram entrada na Unidade de Pronto Atendimento (UPA) com síndrome gripal.

#### **V.1.2. Característica da população de estudo**

A UPA atende a população residente no subúrbio ferroviário que abrangem os bairros de Alto da Terezinha, Coutos, Fazenda Coutos, Itacaranha, Nova Constituinte, Paripe, Periperi, Plataforma, Praia Grande, Rio Sena, São João do Cabrito, São Tomé, além das ilhas de Bom Jesus dos Passos, de Maré e dos Frades.

Zona urbana, geograficamente delimitada, situada na cidade de Salvador, capital do estado da Bahia, localizada na região Nordeste do Brasil. A área selecionada faz parte de uma região administrativa da saúde, o Distrito Sanitário Subúrbio Ferroviário, subordinada à Secretária Municipal de Salvador.

#### **V.1.3. Critérios de inclusão**

Resultados de coleta nasofaringe e dados dos prontuários de crianças e adolescentes com sinais e sintomas de febre há menos de 07 dias, de início súbito, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos sintomas: mialgia, cefaleia ou artralgia. Em crianças com menos de 02 anos de idade, foram considerados febre de início súbito e sintomas respiratórios: tosse, coriza e obstrução nasal. As coletas da secreção nasofaringe foram realizadas pela equipe de enfermagem do Núcleo de Epidemiologia (NEP) com *swab* de Rayon.

#### **V.1.4. Período de inclusão**

Entre julho/2014 a junho/2017.

## **V.2. MATERIAL E MÉTODO**

### **V.2.1. Desenho do estudo**

Trata-se de um corte transversal com componente retrospectivo.

### **V.2.2. Procedimentos e instrumentos**

Foi procedida coleta de informações clínicas e sócio demográficas em prontuários, seguido de acesso no banco de dados do Sistema de informação da vigilância epidemiológica da gripe (SIVEP Gripe), com subsequente transcrição para a Ficha de registro individual (Apêndice 1). A solicitação de acesso as Fichas de Atendimento por demanda Aberta (FADA) já foi autorizada pela coordenação médica da UPA através do termo de autorização de acesso às fichas de atendimento (Carta de anuência da Secretaria Municipal de Salvador) (Anexo 1).

Todos os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão tinham *swab* nasofaringe (Jiangsu Rongye Technology Co, cidade de Touqiao, China) coletado como parte da assistência de rotina. A detecção de rinovírus humano (hRV), metapneumovirus humano (hMPV), VSR, Flu A e B, ADV e PIV 1, 2 e 3 foi realizada por imunofluorescência (Mediaux, Ohio, EUA) e reação em cadeia da polimerase em tempo real (CDC, Atlanta, EUA) no Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN – Ba). Os resultados da detecção de vírus foram registrados no sistema online do Laboratório Central de Saúde Pública (SIVEP-Gripe). Dados clínicos e epidemiológicos foram registrados em um questionário padronizado.

### **V.2.3. Dados meteorológicos**

Dados sobre precipitação, umidade relativa do ar, temperatura do ar e horas de insolação foram fornecidos pelo Instituto de Meio Ambiente e Recursos Hídricos (INMET) do Estado da Bahia, sem dados faltantes nos meses estudados. A estação meteorológica que forneceu os dados está localizada a aproximadamente 25 km da UPA onde o estudo foi realizado. A precipitação foi medida como precipitação diária, em milímetros, e foi analisada como a quantidade total do mês. A umidade relativa (%) e a temperatura do ar (° C) foram calculadas as médias mensais. As horas de insolação foram



medidas como a duração diária do sol, em horas, e foram calculadas como totais mensais.

As estações e seus meses correspondentes foram: verão (janeiro, fevereiro, março), outono (abril, maio, junho), inverno (julho, agosto, setembro) e primavera (outubro, novembro e dezembro).

#### **V.2.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

As variáveis categóricas foram apresentadas como números absolutos e porcentagem, variáveis contínuas como a mediana (intervalo interquartil [IQR]). A correlação entre os indicadores meteorológicos e a frequência dos vírus respiratórios foi avaliada pelo teste de Pearson ou Spearman, conforme apropriado. A comparação entre os fatores meteorológicos e as estações do ano foi analisada pelo teste de Kruskal-Wallis.

A frequência de detecção dos vírus respiratórios em cada estação do ano foi comparada pelo teste qui-quadrado de Pearson. Análise de séries temporais foi feita usando regressão linear generalizada de Prais-Winsten ( $Y(i) = b_0 + b_1 * X(i) + b_2 * \sin[2\pi X(i) / 12] + b_3 * \cos[2\pi X(i) / 12]$  qual “Y (i)” é a medida da série temporal para cada momento “i”, “b0” é uma constante, “b1” é o indicador de tendência, “b2” e “b3” são indicadores de sazonalidade da contagem mensal. Este modelo de regressão detecta flutuações mensais no número de casos que são consistentes entre os anos em que o coeficiente “b2” ou “b3” é estatisticamente diferente de zero. Os dados foram analisados nos softwares SPSS v.9 (SPSS Inc., Chicago, IL) e Stata versão 12 (StataCorp, EUA).

#### **V.4. QUESTÕES ÉTICAS**

Este projeto foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia (Parecer/Resolução N.º 1.659.722 em 29 de agosto de 2016).

**VI. ARTIGO**

ARTIGO 1
----------

**“Influenza virus A peaks in summer and influenza virus B peaks in spring among children with acute respiratory infection in a tropical city”**  
[submetido, vide normas de publicação no ANEXO 3 e comprovante de envio no ANEXO 4].

Fator de impacto (2017): 7.422

1 **1-sentence summary of the article's conclusions:** As influenza A peaked in summer,  
2 influenza B in spring and influenza vaccination is offered in fall in a tropical city,  
3 timing for this vaccination should be reappraised in the tropical region.

4

5 **Running title:** Influenza virus A and B in a tropical city

6

7 **Keywords:** child; epidemiology; respiratory tract infections; seasonality; viruses.

8

9 **Title:** Influenza virus A peaks in summer and influenza virus B peaks in spring among  
10 children with acute respiratory infection in a tropical city

11

12 **Authors:** Ruth-Kelly O. Santos, RN<sup>a,b</sup>, Igor C. Borges, MD, PhD<sup>a</sup>, Mariana L. Souza,  
13 RN<sup>b</sup>, Maiara L. Bouzas, PhD<sup>a</sup>, and Cristiana M. Nascimento-Carvalho, MD, PhD<sup>a\*</sup>

14

15 **Author affiliations:** <sup>a</sup> Federal University of Bahia School of Medicine, Salvador, Brazil

16 <sup>b</sup> Epidemiology Unit, Health Secretariat, Salvador, Brazil

17 **\*Corresponding author at:** Rua Prof. Aristides Novis, 105/1201B, Salvador, Bahia,

18 Brazil, CEP 40210-630. Tel: +55 71 999843323; Fax: +55 71 33320725

19 E-mail address: [nascimentocarvalho@hotmail.com](mailto:nascimentocarvalho@hotmail.com)

20 **Abstract word count:** 150

21 **Text word count:** 2537

22 **Preliminary results from this study were presented at the 36<sup>th</sup> Annual Meeting of**  
23 **the European Society for Paediatric Infectious Diseases; May 28 – June 2, 2018,**

24 **Malmö, Sweden.**

**25 ABSTRACT**

26 To estimate the frequency of respiratory viruses in a tropical city and assess their  
27 seasonality among children (age $\leq$ 18 years) with acute respiratory infection, this cross-  
28 sectional study was conducted in Salvador, Brazil, between July/2014 and June/2017.  
29 Respiratory viruses were searched by direct immunofluorescence and real-time  
30 polymerase chain reaction. Seasonal distribution was evaluated by Prais-Winsten  
31 regression. Of 387 cases, 106 (27.4%) had respiratory viruses. Respiratory syncytial  
32 virus(RSV) (19.6%), influenza(Flu)-A (2.8%), Flu-B (1.8%), adenovirus(ADV) (1.3%),  
33 parainfluenza(PIV)-1 (1.3%), PIV-3 (0.8%), and PIV-2 (0.3%) were identified.  
34 Frequency of RSV ( $b_3=0.626$ ;  $p=0.003$ ), PIV-3 ( $b_3=-0.148$ ;  $p=0.002$ ), Flu-A ( $b_2=-$   
35  $0.224$ ;  $p=0.030$ ), Flu-B ( $b_3=-0.163$ ;  $p=0.031$ ), and ADV ( $b_3=-0.175$ ;  $p=0.005$ ) had  
36 different seasonal patterns. RSV infection peaked in fall, Flu-A in summer, Flu-B,  
37 ADV, and PIV-3 in spring. RSV was the most frequently detected virus. RSV, Flu-A,  
38 Flu-B, ADV and PIV-3 showed seasonal distribution and peaked in different seasons.  
39 Notably, Flu-A and B did not peak in fall, when Flu vaccination is offered.

40 Acute respiratory infections (ARI) are a major cause of morbidity and mortality  
41 worldwide and are the most common one in children under five years of age (1).  
42 Furthermore, most respiratory virus infections in early childhood are confined to the  
43 upper respiratory tract, leading to symptoms of the common cold, such as coryza, and  
44 cough and are often accompanied by fever with fatigue and loss of appetite in some  
45 cases (2). The respiratory viruses most commonly detected among children with ARI  
46 are respiratory syncytial virus (RSV), influenza virus A (Flu A), influenza virus B (Flu  
47 B), parainfluenza viruses (PIV), and adenoviruses (ADV) (3). The risk of respiratory  
48 virus infection is correlated with age, host genetics, and exposure to infection (2). It has  
49 been shown that many common viral infections exhibit predictable seasonality (4).  
50 Epidemiological differences exist for ARI between tropical and temperate regions. For  
51 example, in tropical areas, the average temperature is higher and the seasonal change in  
52 temperature is lower than in temperate regions (5). In tropical regions such as Brazil,  
53 meteorological factors like air temperature and relative air humidity may influence  
54 respiratory viruses outbreaks (6).

55 Understanding the epidemiology and seasonality of influenza and other  
56 respiratory viruses is crucial for the development of effective control measures and may  
57 allow optimal planning and utilization of resources in emergency departments, hospitals  
58 and clinics (7, 8). Preventive measures, such as vaccination, and treatments to reduce  
59 respiratory disease burden can also be improved through routine surveillance by gaining  
60 a better understanding of the percent positivity of pathogens among ARI cases,  
61 seasonality, and co-infection occurrence (9). Furthermore, antibiotic treatment may be  
62 incorrectly prescribed for viral infections, leading to increased resistance to antibiotics  
63 (9).

64 In this context, we aimed to estimate the frequency of distinct respiratory viruses  
65 among children with ARI in a tropical city and to assess their seasonality.

#### 66 **Patients and Methods**

67 This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and national  
68 and institutional standards. It was approved by the Ethics Committee of the Federal  
69 University of Bahia (Approval reference number 1.701.660).

70 This cross-sectional study was conducted in a Pediatric Emergency Room in  
71 Salvador, Northeast Brazil, between July/2014 and June/2017. This Pediatric  
72 Emergency Room belongs to the surveillance network of influenza and other respiratory  
73 viruses. This city is located in a tropical region, being the latitude 12°58/16//S, the  
74 longitude 38°30/39//W, and the altitude 8 m.

75 Inclusion criteria included age  $\leq$  18 years and presence of an influenza-like illness  
76 (ILI), defined as fever for  $\leq$  7 days and at least one of the following symptoms: cough,  
77 sore throat, myalgia, headache, arthralgia, runny nose, or nasal obstruction. Fever was  
78 confirmed on clinical examination in all cases. Clinical and epidemiological data were  
79 collected from medical records and were recorded in a standardized questionnaire.

80 Patients who fulfilled the inclusion criteria and had nasopharyngeal swab (Jiangsu  
81 Rongye Technology Co., Touqiao Town, China) collected as part of routine assistance  
82 of the sentinel surveillance of influenza and other respiratory viruses were included in  
83 the study. All swabs were tested for the presence of human rhinovirus (hRV), human  
84 metapneumovirus (hMPV), respiratory syncytial virus (RSV), influenza viruses (Flu) A  
85 and B, adenovirus (ADV), and parainfluenza viruses (PIV) 1, 2 and 3 by both direct  
86 immunofluorescence (Mediaux, Ohio, USA) and real-time polymerase chain reaction  
87 (CDC, Atlanta, USA) at the regional Public Health Central Laboratory (LACEN-BA).

88 The results of the viruses detection were registered in the online system of the Public  
89 Health Central Laboratory (SIVEP-Gripe).

90 The sentinel surveillance of influenza and other respiratory viruses is based on a  
91 network of sentinel units that include outpatient clinics, emergency care departments, or  
92 general hospitals that report weekly via an online system called SIVEP-Gripe. The  
93 aggregate total number of visits and total visits for ILI with no other diagnosis are  
94 recorded. In addition, in these units, five samples of nasopharyngeal secretions are  
95 collected weekly by swab from patients with ILI.

96 Data about rainfall, relative humidity, air temperature, and hours of sunshine were  
97 provided by the Institute of Environment and Water Resources in the State of Bahia  
98 with no missing data over the months studied. The meteorological station that provided  
99 the data is located approximately 25km away from the Emergency Department where  
100 the study was carried out. Rainfall was measured as daily precipitation, in millimeters,  
101 and was analyzed as the total quantity of the month. Relative humidity (%) and air  
102 temperature (°C) were averaged monthly. Hours of sunshine were measured as daily  
103 duration of sunshine, in hours, and were calculated as monthly totals.

104 Categorical variables were presented as absolute numbers (percentage) and  
105 continuous variables as medians (interquartile range [IQR]). The seasons and their  
106 corresponding months were: summer (January, February, March), fall (April, May,  
107 June), winter (July, August, September), and spring (October, November, December).

108 Correlation between the meteorological indicators and the frequency of the  
109 respiratory viruses was assessed by the Pearson or Spearman test, as appropriate.  
110 Comparison between the meteorological factors and the seasons of the year were  
111 analyzed by the Kruskal-Wallis test. The frequency of respiratory viruses detection in



112 each season of the year was compared by Pearson chi-square test. Time series analysis  
113 using Prais-Winsten generalized linear regression was used for seasonality detection of  
114 logarithmic transformed monthly count of respiratory virus cases. This regression model  
115 has an equation of the form  $Y(i) = b_0 + b_1 * X(i) + b_2 * \sin[2\pi X(i)/12] +$   
116  $b_3 * \cos[2\pi X(i)/12]$ , in which “Y(i)” is the time series measure for each moment “i”;  
117 “b0” is a constant; “b1” is the trend indicator; “b2” and “b3” are seasonality indicators.  
118 It detects monthly fluctuations in the number of cases that are consistent between years  
119 when the coefficient “b2” or “b3” is statistically different from zero. Statistical tests  
120 were two-tailed, with a significance level of 0.05. The software Stata version 13  
121 (StataCorp, USA) and SPSS v. 9 (SPSS Inc., Chicago, IL) were used for these analyses.

## 122 **Results**

123 Among 390 evaluated children, three had undetermined laboratory results for the  
124 investigation of viruses and were excluded. Thus, the study group comprised 387 cases  
125 whose median (IQR) age was 26.4 (10.5-50.1) months and 229 (59.2%) were male. The  
126 median (IQR) length of disease was 3 (2-4) days. The most frequent complaints were  
127 cough (n= 373; 96.4%), difficulty breathing (n=212; 54.8%), runny nose (n= 95;  
128 24.5%), vomiting (n= 77; 19.9%), sore throat (n= 57; 14.7%), nasal blockage (n= 44;  
129 11.1%), and headache (n=35; 9.0%). All patients had documented fever (inclusion  
130 criteria).

131 Respiratory viruses were detected in 106 (27.4%) cases. Overall, RSV was the  
132 most common one (n=76; 19.6%), followed by Flu A (n=11; 2.8%), Flu B (n=7; 1.8 %),  
133 ADV (n=5; 1.3%), PIV 1 (n=5; 1.3%), PIV 3 (n=3; 0.8%), and PIV 2 (n=1; 0.3%). Two  
134 patients had co-detections found between RSV and Flu A, and Flu A and PIV 1.  
135 Overall, 92 (23.8%), 105 (27.1%), 75 (19.4%) and 115 (29.7%) cases with ARI

136 occurred and 24 (26.1%), 45 (42.9%), 14 (18.7%) and 23 (20.0%) had respiratory  
137 viruses detected in summer, fall, winter and spring, respectively ( $p < 0.001$ ).

138       During the study period, the median of the monthly average of relative humidity  
139 and air temperature were 82% (mean  $82\% \pm 4\%$ , minimum 79%, maximum 85%) and  
140  $26^\circ\text{C}$  (mean  $25^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ , minimum  $24^\circ\text{C}$ , maximum  $27^\circ\text{C}$ ), respectively. The median of  
141 the total monthly hours of sunshine and rainfall were 186h (mean  $184 \pm 33\text{h}$ , minimum  
142 157, maximum 208) and 90mm (mean  $130 \pm 129\text{mm}$ , minimum 52mm, maximum  
143 181mm), respectively. Table 1 and Figure 1 show the distribution of meteorological  
144 factors during the study period. All meteorological factors demonstrated seasonal  
145 distribution (Table 2). The months of greatest humidity were from April to September,  
146 the warmest months were from November to April, the sunniest months were from  
147 October to March, and the rainiest months were from April to June.

148       Monthly count of RSV ( $b_3 = 0.626$ ;  $p = 0.003$ ), PIV 3 ( $b_3 = -0.148$ ;  $p = 0.002$ ), Flu A  
149 ( $b_2 = -0.224$ ;  $p = 0.030$ ), Flu B ( $b_3 = -0.163$ ;  $p = 0.031$ ), and ADV ( $b_3 = -0.175$ ;  $p = 0.005$ )  
150 cases demonstrated seasonal distribution. RSV infection peaked from April to June  
151 ( $n = 42/105$ ; 40.0%), Flu A from January to March ( $n = 5/92$ ; 5.4%), Flu B from October  
152 to December ( $n = 5/115$ ; 4.3%), ADV from October to December ( $n = 3/115$ ; 2.6%), and  
153 PIV 3 from October to December ( $n = 3/115$ ; 2.6%). No seasonal variation was observed  
154 for cases of PIV 1 and PIV 2.

155       Table 3 shows the assessment of correlation between the meteorological  
156 indicators in the current month and the detection of different respiratory viruses.  
157 Significant correlation was found between RSV and total rainfall, average humidity and  
158 total hours of sunshine; likewise, between ADV and total rainfall, average humidity,  
159 average temperature, and total hours of sunshine.

160 **Discussion**

161 In the present study, RSV was the most commonly detected virus among patients aged  
162  $\leq 18$  years with ARI. Moreover, RSV, Flu A, Flu B, ADV and PIV 3 showed seasonal  
163 distribution. RSV peaked in fall, Flu A peaked in summer, Flu B, ADV, and PIV3  
164 peaked in spring. RSV occurrence was positively correlated with total rainfall and  
165 average humidity and negatively correlated with total hours of sunshine. Conversely,  
166 ADV occurrence was negatively correlated with total rainfall and average humidity and  
167 positively correlated with average temperature and total hours of sunshine.

168 Overall, we detected at least one respiratory virus among 27.4% of our cases, a  
169 detection rate that resembles the detection rate (30.7%) reported in another study  
170 conducted in Fortaleza, a Brazilian equatorial city, which included children aged 1  
171 month to 16 years with ARI (10). Likewise, 27% of patients with ARI also had  
172 respiratory viruses detected in a surveillance investigation carried out in Leuven,  
173 Belgium (11). All three studies recruited children and adolescents and searched for the  
174 same respiratory viruses, except for human metapneumovirus, which was investigated  
175 in the other studies. Herein, RSV was the most common virus. It is important to recall  
176 that the median age of our patients was 26.4 (10.5–50.1) months, which means that 75%  
177 of them were younger than 5 years. RSV has been widely recognized as a frequent  
178 pathogen during childhood (1).

179 Curiously, respiratory virus detection peaked in fall, followed by summer, spring,  
180 and winter. Viral infection also peaked in fall, followed by summer in another study  
181 conducted among children hospitalized with community-acquired pneumonia in  
182 Salvador, between 2003 and 2005 (12). In São José do Rio Preto, a city in Southeast  
183 Brazil where climate is subtropical, it was reported that the higher incidence of viral

184 respiratory infections occurred between late winter and late spring in 2004 and between  
185 early fall and late winter in 2005 (6). In a study carried out in two university hospitals in  
186 Buenos Aires, Argentina, where the climate is temperate, between 2008 and 2010, ARI  
187 occurred most frequently during the cold seasons (fall and winter), compared with  
188 spring and summer (13). Therefore, it is possible to note that different regions present  
189 different distribution of respiratory virus infection by seasons.

190 Interestingly, distinct viruses peaked in different seasons. For example, RSV  
191 peaked in fall, Flu A peaked in summer, Flu B, ADV, and PIV 3 peaked in spring. RSV  
192 also peaked in fall in the Brazilian equatorial city Fortaleza (10). It had been previously  
193 reported that RSVA was more frequent in spring-summer and RSVB was more frequent  
194 in fall in the city of Salvador (14). Moreover, those serotypes predominated in different  
195 years: RSVA in 2011 and 2012 and RSVB in 2010 and 2013, presenting a bi-annual  
196 pattern (14). Therefore, it is possible to infer that our cases had mainly RSVB infection.

197 It had been reported that Flu circulation in Brazil differed among regions  
198 according to climatic characteristics: in the north (equatorial) and northeast (tropical)  
199 regions it circulated throughout the year without a period of clear predominance;  
200 whereas in the midwest, southeast and south (subtropical) regions, Flu circulation  
201 predominated in late fall and winter (7). A previous study conducted in Salvador  
202 between May 2009 and August 2011 could not establish a pattern of seasonality or  
203 expected climatic conditions for Flu infections (15). The limited period of data  
204 collection (2 years and 4 months) and the different statistical approach may have  
205 influenced these findings. In a study carried out to evaluate the temporal characteristics  
206 of the influenza epidemic in the northern and southern hemispheres, including the  
207 tropics, from 2000 to 2014, it was shown that, in tropical countries, the seasonal

208 influenza activity lasted longer and the peaks of Flu A and Flu B coincided less  
209 frequently than in temperate countries (16). Those authors showed that Flu seasonality  
210 is less well defined in the tropics in comparison with temperate regions. This has  
211 important implications for vaccination programmes in these different regions (16). In  
212 the U.S., routine annual Flu vaccination is recommended to be offered by the end of  
213 October, that is, in middle fall (17), which is a typical recommendation for a temperate  
214 country but it is also employed in tropical countries. For instance, in Brazil, the Flu  
215 vaccination is routinely conducted in April, the first month of fall (18). However, in  
216 tropical zones, concordance in the degree of seasonality and vaccine cycle alignment  
217 within regions and between adjacent countries is limited (19). From our results, which  
218 show that Flu A peaked in summer and Flu B peaked in spring, it is possible to observe  
219 that occurrence of Flu infection in a tropical city does not follow the pattern reported in  
220 subtropical or temperate regions. Therefore, it is possible to recognize that the  
221 appropriate timing of Flu vaccination in Brazil may differ from one to other region.

222 In the present study, RSV was positively correlated with rainfall and humidity and  
223 negatively correlated with sunshine. Likewise, other studies conducted in tropical  
224 regions observed positive association between RSV and humidity (14) and rainfall (10).  
225 Meteorological factors could influence respiratory virus dissemination by facilitating  
226 viral infection and transmission. For instance, it has been suggested that temperature  
227 can influence respiratory viruses' fusion with cellular membranes, allowing for cell  
228 entry and replication; viruses cannot efficiently fuse with a cell and inject genetic  
229 material at low temperature; on the other hand, humidity can influence respiratory  
230 viruses' stability in droplets in the environment (20).

231 The limitations of this study should be emphasized: it was limited to one pediatric  
232 emergency room. Additionally, we only have data for a period of three years, which is a  
233 relatively short period to evaluate long-term seasonal trends. We did not collect data on  
234 sociodemographic variables that could influence the occurrence of respiratory viral  
235 infections, such as socioeconomic status, housing conditions, overcrowding, preschool  
236 or kindergarten attendance. However, there are also strengths: we searched for the most  
237 common viruses among children with ARI, we collected data on meteorological factors,  
238 without any missing, and seasonality was assessed by Prais-Winsten generalized linear  
239 regression, which is a robust method for analyzing seasonal variation in time series data.  
240 Prais-Winsten estimation accounts for the occurrence of serial autocorrelation, which  
241 can overestimate the quality of adjustment of regression equations. In addition,  
242 compared to other statistical tests, such as Poisson regression, Prais-Winsten estimation  
243 does not have highly restrictive assumptions and functions better when there is an  
244 excess of zeros on the counts of time series data.

245 In conclusion, RSV was the most frequent virus in the pediatric population with  
246 ARI presenting as ILI, RSV, Flu A, Flu B, ADV and PIV 3 showed distinct seasonal  
247 distribution and peaked in different seasons in a tropical region. Notably, Flu A and B  
248 did not peak in fall, when Flu vaccination is offered.

#### 249 **Biographical Sketch**

250 **Ms. Santos** is a regular nurse, who works for the surveillance of influenza and other  
251 respiratory viruses at the Epidemiology Unit, Health Secretariat of Salvador, Brazil. Her  
252 research interests include pediatric infectious diseases.

#### 253 **Conflicts of interest**

254 **Authors declare they have no conflicts of interest.**

**255 Funding**

256 There was no specific funding for this study. CMN-C is a senior investigator at the  
257 Brazilian Council for Science and Technological Development (CNPq).

**258 References**

- 259 1. Richter J, Panayiotou C, Tryfonos C, Koptides D, Koliou M, Kalogirou N, et al.  
260 Aetiology of Acute Respiratory Tract Infections in Hospitalised Children in  
261 Cyprus. *PLoS ONE*. 2016; 11(1):e0147041.
- 262 2. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes,  
263 Clinical Symptoms, Virology, and Immunology. *Clin Microbiol Rev*. 2010;  
264 23:74-98.
- 265 3. Ge X, Guo Y, Chen J, Hu R, Feng X. Epidemiology and Seasonality of  
266 Respiratory Viruses Detected from Children with Respiratory Tract Infections in  
267 Wuxi, East China. *Med Sci Monit*. 2018; 24:1856-1862.
- 268 4. Monto AS. Occurrence of respiratory virus: time, place and person. *Pediatr Infect*  
269 *Dis J*. 2004; 23(1 Suppl):S58-S64.
- 270 5. Shek LP, Lee BW. Epidemiology and seasonality of respiratory tract virus  
271 infections in the tropics. *Paediatr Respir Rev*. 2003; 4:105-111.
- 272 6. Gardinassi LG, Simas PV, Salomão JB, Durigon EL, Trevisan DM, Cordeiro JA,  
273 et al. Seasonality of viral respiratory infections in southeast of Brazil: the  
274 influence of temperature and air humidity. *Braz J Microbiol*. 2012; 43:98-108.
- 275 7. Freitas FT. Sentinel surveillance of influenza and other respiratory viruses, Brazil,  
276 2000-2010. *Braz J Infect Dis*. 2013; 17:62-68.

- 277 8. Litwin CM, Bosley JG. Seasonality and prevalence of respiratory pathogens  
278 detected by multiplex PCR at a tertiary care medical center. *Arch Virol.* 2013;  
279 159:65-72.
- 280 9. Radin JM, Hawksworth AW, Kammerer PE, Balansay M, Raman R, Lindsay SP,  
281 et al. Epidemiology of pathogen-specific respiratory infections among three US  
282 populations. *PLoS One.* 2014; 9(12):e114871.
- 283 10. Alonso WJ, Laranjeira BJ, Pereira SA, Florencio CM, Moreno EC, Miller MA, et  
284 al. Comparative dynamics, morbidity and mortality burden of pediatric viral  
285 respiratory infections in an equatorial city. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31: e9–14.
- 286 11. Ramaekers K, Keyaerts E, Rector A, Borremans A, Beuselinck K, Lagrou K, et al.  
287 Prevalence and seasonality of six respiratory viruses during five consecutive  
288 epidemic seasons in Belgium. *J Clin Virol.* 2017; 94:72-78
- 289 12. Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Barral A, Araújo-Neto CA, Oliveira JR,  
290 Sobral LS, et al. Seasonal patterns of viral and bacterial infections among children  
291 hospitalized with community-acquired pneumonia in a tropical region. *Scand J*  
292 *Infect Dis.* 2010; 42:839-844.
- 293 13. Marcone DN, Ellis A, Videla C, Ekstrom J, Ricarte C, Carballal G, et al. Viral  
294 etiology of acute respiratory infections in hospitalized and outpatient children in  
295 Buenos Aires, Argentina. *Pediatr Infect Dis.* 2013; 32:e105-10.
- 296 14. Bouzas ML, Oliveira JR, Fukutani KF, Borges IC, Barral A, Van der Gucht W, et  
297 al. Respiratory syncytial virus a and b display different temporal patterns in a 4-  
298 year prospective cross-sectional study among children with acute respiratory  
299 infection in a tropical city. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e5142.



- 300 15. Silva RC, Siqueira MA, Netto EM, Bastos JS, Nascimento-Carvalho CM, Vilas-  
301 Boas A-L, et al. Epidemiological aspects of influenza A related to climatic  
302 conditions during and after a pandemic period in the city of Salvador, northeastern  
303 Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cru* 2014; 109:229-235.
- 304 16. Caini S, Andrade W, Badur S, Balmaseda A, Barakat A, Bella A, et al.  
305 Correction: Temporal Patterns of Influenza A and B in Tropical and Temperate  
306 Countries: What Are the Lessons for Influenza Vaccination? *PLoS One*. 2016;  
307 11(5):e0155089.
- 308 17. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB.  
309 Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of  
310 the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2018-19  
311 influenza season. *MMWR* 2018;67:1-20.
- 312 18. Brazil. Ministry of Health. 21<sup>st</sup> National Vaccination Campaign against Influenza.  
313 [21<sup>a</sup> Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza in Portuguese]. 2019  
314 Feb 29. [cited 2019 Apr 25].  
315 [http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/01/Informe-Cp-  
316 Influenza-29-02-2019-final.pdf](http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/01/Informe-Cp-<br/>316 Influenza-29-02-2019-final.pdf).
- 317 19. Muscatello DJ. Redefining influenza seasonality at a global scale and aligning it  
318 to the influenza vaccine manufacturing cycle: a descriptive time series analysis. *J*  
319 *Infection* 2019; 78:140-149.
- 320 20. Sloan C, Moore ML, Hartert T. Impact of Pollution, Climate, and  
321 Sociodemographic Factors on Spatiotemporal Dynamics of Seasonal Respiratory  
322 Viruses. *Clin Transl Sci*. 2011; 4:48-54.  
323

Table 1. Meteorological indicators per month in Salvador, Northeast Brazil, during the study period (from July 2014 to June 2017)

Year	Index	Month											
		Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec
2014	Air temperature (°C)	-	-	-	-	-	-	23.4	23.5	24.0	25.2	25.6	25.9
	Relative humidity (%)	-	-	-	-	-	-	88.2	82.9	83.9	78.7	81.7	82.3
	Total rainfall (mm)	-	-	-	-	-	-	198.9	60.2	92.7	27.7	59.0	194.2
	Total hours of sunshine	-	-	-	-	-	-	156.5	190.2	170.3	203.1	156.3	175.8
2015	Air temperature (°C)	26.5	26.8	27.2	26.4	24.7	23.8	23.7	23.4	24.7	25.8	26.9	27.2
	Relative humidity (%)	79.0	81.8	79.7	85.7	91.5	91.0	89.0	84.9	81.9	79.1	77.7	76.8
	Total rainfall (mm)	51.3	89.6	31.3	394.2	639.0	352.8	183.9	87.5	21.9	16.6	3.2	15.7
	Total hours of sunshine	228.3	184.1	210.5	170.5	131.9	117.8	171.6	189.6	212.6	206.4	196.9	231.8
2016	Air temperature (°C)	26.8	27.3	27.8	26.9	25.2	24.5	24.0	24.2	24.4	25.9	26.2	26.8
	Relative humidity (%)	83.2	78.7	75.9	78.9	85.8	85.2	82.2	81.7	83.1	81.2	79.9	78.1
	Total rainfall (mm)	162.5	40.5	65.5	68.7	242.2	126.2	91.5	180.9	122.3	74.7	54.5	53.3
	Total hours of sunshine	129.3	208.2	248.5	213.3	152.4	147.4	195.9	187.3	159.5	215.6	176.6	190.9
2017	Air temperature (°C)	27.5	27.2	26.7	26.1	24.9	24.3	-	-	-	-	-	-
	Relative humidity (%)	72.9	77.2	81.1	85.5	87.8	86.7	-	-	-	-	-	-
	Total rainfall (mm)	23.5	95.8	181.1	152.0	324.3	105.7	-	-	-	-	-	-
	Total hours of sunshine	256.8	184.9	203.5	174.7	132.3	145.6	-	-	-	-	-	-

\*Results are monthly average

Table 2. Comparison of meteorological indicators among seasons, in Salvador, Northeast Brazil, during the study (from July 2014 to June 2017)

Seasons (included months) <sup>a</sup>	Meteorological indicators			
	Average relative humidity (%)	Average air temperature (°C)	Total rainfall (mm)	Total hours of sunshine
<b>Spring</b>				
Median (IQR)	79.1 (77.9 – 81.4)	25.9 (25.7 – 26.8)	53.3 (16.1 – 66.8)	196.9 (176.2 – 211.0)
Minimum, Maximum	76.8 – 82.3	25.2 – 27.2	3.2 – 194.2	156.3 – 231.8
<b>Summer</b>				
Median (IQR)	79.0 (76.5 – 81.4)	27.2 (26.7 – 27.4)	65.5 (35.9 – 129.1)	208.2 (184.5 – 238.4)
Minimum, Maximum	72.9 – 83.2	26.5 – 27.8	23.5 – 181.1	129.3 – 256.8
<b>Fall</b>				
Median (IQR)	85.8 (85.3 – 89.4)	24.9 (24.4 – 26.2)	242.2 (115.9 – 373.5)	147.4 (132.1 – 172.6)
Minimum, Maximum	78.9 – 91.5	23.8 – 26.9	68.7 – 639.0	117.8 – 213.3
<b>Winter</b>				
Median (IQR)	83.1 (82.0 – 86.5)	24.0 (23.4 – 24.3)	92.700 (73.8 – 182.4)	187.3 (164.9 – 193.0)
Minimum, Maximum	81.7 – 89.0	23.4 – 24.7	21.9 – 198.9	156.5 – 212.6
p-Value	< 0.001	< 0.001	0.002	0.008

<sup>a</sup> Summer: January, February, March; Fall: April, May, June; Winter: July, August, September; Spring: October, November, December

Table 3. Assessment of correlation between the meteorological indicators and respiratory viruses detected among children with acute respiratory infection in Salvador, Northeast Brazil, during the study period (from July 2014 to June 2017)

Respiratory virus	Meteorological indicators			
	Total rainfall (mm)	Average humidity (%)	Average temperature (°C)	Total hours of sunshine
Respiratory syncytial virus	0.002 (0.01) <sup>†</sup>	0.003 (0.01) <sup>†</sup>	0.1	0.045 (0.05) <sup>†</sup>
	0.503 <sup>†</sup>	0.485 <sup>†</sup>		-0.336 <sup>†</sup>
Influenza A	0.9	0.3	0.2	0.2
Influenza B	0.5	0.2	0.3	0.2
Adenovirus	0.02 (0.05) <sup>†</sup>	0.03 (0.05) <sup>†</sup>	0.04 (0.05) <sup>†</sup>	0.03 (0.05) <sup>†</sup>
	-0.384 <sup>†</sup>	-0.363 <sup>†</sup>	0.343 <sup>†</sup>	0.366 <sup>†</sup>
Parainfluenza virus 1	0.08	0.3	0.9	0.2
Parainfluenza virus 2	0.1	0.1	0.2	0.1
Parainfluenza virus 3	0.1	0.07	0.2	0.07

Results are p-values.

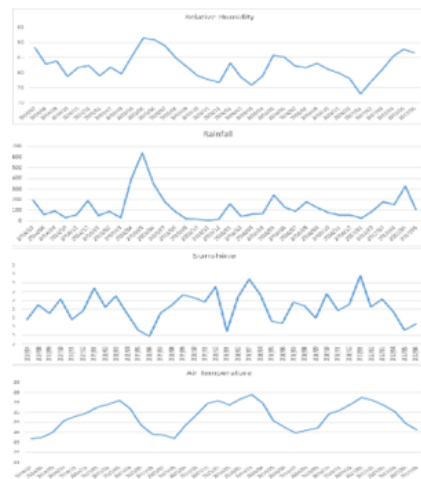
<sup>†</sup> Level of Significance.

<sup>†</sup> Rho

**FIGURE LEGEND**

Figure 1. Seasonal distribution of meteorological factors during the study period (from July 2014 to June 2017) in Salvador, Northeast Brazil

Peer Review



Seasonal distribution of meteorological factors during the study period (from July 2014 to June 2017) in Salvador, Northeast Brazil

215x129mm (96 x 96 DPI)

Salvador, April 25<sup>th</sup> 2019.

To  
Emerging Infectious Diseases

Dear Editor,

I am submitting the manuscript **Influenza virus A peaks in summer and influenza virus B peaks in spring among children with acute respiratory infection in a tropical city** to Emerging Infectious Diseases as a Research Study (2537 words, 3 tables, 1 figure and 20 references).

This manuscript reports results from a surveillance study which shows that respiratory syncytial virus (RSV) was the most frequently detected virus among children with acute respiratory infection in a tropical city. RSV, influenza virus A (Flu A), influenza virus B (Flu B), adenovirus (ADV) and parainfluenza virus 3 (PIV 3) showed seasonal distribution and peaked in different seasons. Indeed, RSV infection peaked in fall, Flu A in summer, Flu B, ADV, and PIV 3 in spring. Notably, Flu A and B did not peak in fall, when Flu vaccination is offered. Therefore, our results impact on planning of Flu vaccination timing in tropical regions.

It is important to highlight that we addressed seasonality by performing time series analysis using Prais-Winsten generalized linear regression for seasonality detection of logarithmic transformed monthly count of respiratory virus cases. Prais-Winsten generalized linear regression is a robust method for analyzing seasonal variation in time series data. Prais-Winsten estimation accounts for the occurrence of serial autocorrelation, which can overestimate the quality of adjustment of regression equations. In addition, compared to other statistical tests, such as Poisson regression, Prais-Winsten estimation does not have highly restrictive assumptions and functions better when there is an excess of zeros on the counts of time series data.

This manuscript is the work of the stated authors, it has not been previously published in any part or form in another publication of any type, professional or lay, including electronic publications and is not under consideration by another journal.

All authors read and approved the submitted version of the manuscript as well as accept that the manuscript may be screened for plagiarism against previously published works. There is no potential conflict of interest and this study is in accordance with research ethical principles. No medical writer or nor editor was involved in this manuscript.

Truly yours,

Cristiana M. Nascimento-Carvalho

Rua Prof. Aristides Novis, No. 105/1201B, Salvador, Bahia, Brazil, CEP 40210-630.

E-mail: carvalhoacn@hotmail.com

Tel: + 55 71 999843323 (mobile) Fax: + 55 71 32357869

Peer Review



## VII. RESULTADOS

Foram incluídas 390 crianças avaliadas, dentre estas, três apresentaram resultados laboratoriais indeterminados para a investigação de vírus e foram excluídas. Assim, o grupo de estudo foi composto por 387 casos cuja mediana de idade (IQR) era de 26,4 (10,5-50,1) meses e 229 (59,2%) eram do sexo masculino. A mediana (IQR) de tempo de início dos sintomas da IRA foi de 3 (2-4) dias. As queixas mais frequentes foram tosse (n = 373; 96,4%), dificuldade respiratória (n = 212; 54,8%), coriza (n = 95; 24,5%), vômitos (n = 77; 19,9%), dor de garganta (n = 57; 14,7%), congestão nasal (n = 44; 11,1%) e cefaleia (n = 35; 9,0%). Todos os pacientes tinham febre documentada (critérios de inclusão).

Vírus respiratórios foram detectados em 106 (27,4%) casos. No geral, o VSR foi o mais frequente (n = 76; 19,6%), seguido pela Flu A (n = 11; 2,8%), Flu B (n = 7; 1,8%), ADV (n = 5; 1,3%), PIV 1 (n = 5; 1,3%), PIV 3 (n = 3; 0,8%) e PIV 2 (n = 1; 0,3%). Dois pacientes tiveram co-deteções encontradas entre VSR e Flu A, e Flu A e PIV 1. A frequência dos casos com IRA ocorreu 92 (23,8%), 105 (27,1%), 75 (19,4%) e os vírus respiratórios foram detectados em 115 (29,7%) e 24 (26,1%), 45 (42,9%), 14 (18,7%) e 23 (20,0%) no verão, outono, inverno e primavera, respectivamente (Tabela 1), com  $p < 0,001$ .

Durante o período do estudo, a mediana da média mensal de umidade relativa e temperatura do ar foi de 82% (média de  $82\% \pm 4\%$ , mínimo de 79%, máximo de 85%) e  $26^{\circ}\text{C}$  (média de  $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ), mínimo  $24^{\circ}\text{C}$ , máximo  $27^{\circ}\text{C}$ ), respectivamente. A mediana do total mensal de horas de sol e precipitação foi de 186 h (média de  $184 \pm 33$  h, mínima de 157, máxima de 208) e 90 mm (média de  $130 \pm 129$  mm, mínima de 52 mm, máxima de 181 mm), respectivamente. A Tabela 2 mostra a distribuição dos fatores meteorológicos durante o período de julho/2014 a junho/2017. Todos os fatores meteorológicos demonstraram distribuição sazonal (Tabela 3). Os meses de maior umidade foram de abril a setembro, os meses mais quentes foram de novembro a abril, os meses mais ensolarados foram de outubro a março, e os meses mais chuvosos foram de abril a junho (Figura 1).

Contagem mensal de VSR ( $b_3 = 0,626$ ;  $p = 0,003$ ), PIV3 ( $b_3 = -0,148$ ;  $p = 0,002$ ), Flu A ( $b_2 = -0,224$ ;  $p = 0,030$ ), Flu B ( $b_3 = -0,163$ ;  $p = 0,031$ ) e ADV ( $b_3$

= -0,175;  $p = 0,005$ ) demonstraram distribuição sazonal. A infecção pelo VSR atingiu o pico de abril a junho ( $n = 42/105$ ; 40,0%), a Flu A de janeiro a março ( $n = 5/92$ ; 5,4%), a Flu B de outubro a dezembro ( $n = 5/115$ ; 4,3), ADV de outubro a dezembro ( $n = 3/115$ ; 2,6%) e PIV 3 de outubro a dezembro ( $n = 3/115$ ; 2,6%). Nenhuma variação sazonal foi observada para os casos de PIV 1 e PIV 2 (Tabela 4).

A Tabela 5 mostra a avaliação da correlação entre os indicadores meteorológicos no mês atual e a detecção de diferentes vírus respiratórios. Foi encontrada correlação significativa entre o VRS e a precipitação total, a umidade média e o total de horas de insolação; da mesma forma, entre ADV e precipitação total, umidade média, temperatura média e total de horas de sol.

Tabela 1. Frequência dos casos com IRA e detecção de vírus respiratórios por estações entre crianças no período de julho/2014 a junho/2017

	Estações do ano				
	Verão	Outono	Inverno	Primavera	Total
IRA	92(23,8%)	105(27,1%)	75(19,4%)	115(29,7%)	387
Vírus respiratórios*	24(26,1%)	45(42,9%)	14(18,7%)	23(20,0%)	106

\*P<0,001

Teste qui-quadrado de Pearson

Tabela 2. Fatores meteorológicos por mês em Salvador, Nordeste do Brasil, durante o período de julho/2014 a junho/2017

Anos	Índice	Meses											
		Jan	Feb	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
2014	Temperatura do ar (° C) <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	23.4	23.5	24.0	25.2	25.6	25.9
	Umidade Relativa (%) <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	88.2	82.9	83.9	78.7	81.7	82.3
	Precipitação total (mm)	-	-	-	-	-	-	198.9	60.2	92.7	27.7	59.0	194.2
	Horas de sol Total	-	-	-	-	-	-	156.5	190.2	170.3	203.1	156.3	175.8
2015	Temperatura do ar (° C) <sup>a</sup>	26.5	26.8	27.2	26.4	24.7	23.8	23.7	23.4	24.7	25.8	26.9	27.2
	Umidade Relativa (%) <sup>a</sup>	79.0	81.8	79.7	85.7	91.5	91.0	89.0	84.9	81.9	79.1	77.7	76.8
	Precipitação total (mm)	51.3	89.6	31.3	394.2	639.0	352.8	183.9	87.5	21.9	16.6	3.2	15.7
	Horas de sol Total	228.3	184.1	210.5	170.5	131.9	117.8	171.6	189.6	212.6	206.4	196.9	231.8
2016	Temperatura do ar (° C) <sup>a</sup>	26.8	27.3	27.8	26.9	25.2	24.5	24.0	24.2	24.4	25.9	26.2	26.8
	Umidade Relativa (%) <sup>a</sup>	83.2	78.7	75.9	78.9	85.8	85.2	82.2	81.7	83.1	81.2	79.9	78.1
	Precipitação total (mm)	162.5	40.5	65.5	68.7	242.2	126.2	91.5	180.9	122.3	74.7	54.5	53.3
	Horas de sol Total	129.3	208.2	248.5	213.3	152.4	147.4	195.9	187.3	159.5	215.6	176.6	190.9
2017	Temperatura do ar (° C) <sup>a</sup>	27.5	27.2	26.7	26.1	24.9	24.3	-	-	-	-	-	-
	Umidade Relativa (%) <sup>a</sup>	72.9	77.2	81.1	85.5	87.8	86.7	-	-	-	-	-	-
	Precipitação total (mm)	23.5	95.8	181.1	152.0	324.3	105.7	-	-	-	-	-	-
	Horas de sol Total	256.8	184.9	203.5	174.7	132.3	145.6	-	-	-	-	-	-

<sup>a</sup> Resultados são média mensal

Tabela 3. Comparação dos fatores meteorológicos entre as estações, em Salvador, Nordeste do Brasil, no período de julho/2014 a junho/2017

Estações (meses incluídos) <sup>a</sup>	Fatores meteorológicos			
	Umidade relativa Média (%)	Temperatura média do ar (°C)	Precipitação total (mm)	Horas de sol Total
Primavera				
Mediana (IQR)	79.1 (77.9 – 81.4)	25.9 (25.7 – 26.8)	53.3 (16.1 – 66.8)	196.9 (176.2 – 211.0)
Mínimo máximo	76.8 – 82.3	25.2 – 27.2	3.2 – 194.2	156.3 – 231.8
Verão				
Mediana (IQR)	79.0 ( 76.5 – 81.4)	27.2 ( 26.7 – 27.4)	65.5 (35.9 – 129.1)	208.2 ( 184.5 – 238.4)
Mínimo máximo	72.9 – 83.2	26.5 – 27.8	23.5 – 181.1	129.3 – 256.8
Outono				
Mediana (IQR)	85.8 ( 85.3 – 89.4)	24.9 (24.4 – 26.2)	242.2 (115.9 – 373.5)	147.4 (132.1 – 172.6)
Mínimo máximo	78.9 – 91.5	23.8 – 26.9	68.7 – 639.0	117.8 – 213.3
Inverno				
Mediana (IQR)	83.1 (82.0 – 86.5)	24.0 ( 23.4 – 24.3)	92.700 (73.8 – 182.4)	187.3 ( 164.9 – 193.0)
Mínimo máximo	81.7 – 89.0	23.4 – 24.7	21.9 – 198.9	156.5 – 212.6
p-Value	< 0.001	< 0.001	0.002	0.008

<sup>a</sup> Verão: janeiro, fevereiro, março; Outono: abril, maio e junho; Inverno: julho, agosto, setembro; Primavera: outubro, novembro, dezembro  
 Teste de Kruskal -Waliis

Tabela 4. Frequência dos vírus respiratórios e padrões sazonais em crianças com IRA no período de julho/2014 a junho/2017

	Estações do ano			
	Verão	Outono	Inverno	Primavera
Vírus respiratórios	92(23,8%)	105(27,1%)	75(19,4%)	115(29,7%)
Flu A	5(5,4%)	2(1,9%)	1(1,3%)	3(2,6%)
VSR	16(17,4%)	42(40,0%)	12(16,0%)	6(5,2%)
Flu B	2(2,2%)	-----	-----	5(4,3%)
ADV	2(2,2%)	-----	-----	3(2,6%)
PIV 1	-----	1(1,0%)	2(2,7%)	2(1,7%)
PIV 2	-----	-----	-----	1(0,9%)
PIV 3	-----	-----	-----	3(2,6)

Teste qui-quadrado de Pearson

Tabela 5. Avaliação da correlação entre os fatores meteorológicos e vírus respiratórios detectados entre crianças com infecção respiratória aguda em Salvador, Nordeste do Brasil, no período de julho/2014 a junho/2017

Vírus respiratórios	Fatores meteorológicos			
	Precipitação total (mm)	Umidade média (%)	Temperatura média (°C)	Horas totais de sol
Vírus respiratórios sincicial	0.002 (0.01) <sup>a</sup> 0.503 <sup>b</sup>	0.003 (0.01) <sup>a</sup> 0.485 <sup>b</sup>	0.1	0.045 (0.05) <sup>a</sup> - 0.336 <sup>b</sup>
Influenza A	0.9	0.3	0.2	0.2
Influenza B	0.5	0.2	0.3	0.2
Adenovirus	0.02 ( 0.05) <sup>a</sup> - 0.384 <sup>b</sup>	0.03 (0.05) <sup>a</sup> - 0.363 <sup>b</sup>	0.04 (0.05) <sup>a</sup> 0.343 <sup>b</sup>	0.03 (0.05) <sup>a</sup> 0.366 <sup>b</sup>
Parainfluenza virus 1	0.08	0.3	0.9	0.2
Parainfluenza virus 2	0.1	0.1	0.2	0.1
Parainfluenza virus 3	0.1	0.07	0.2	0.07

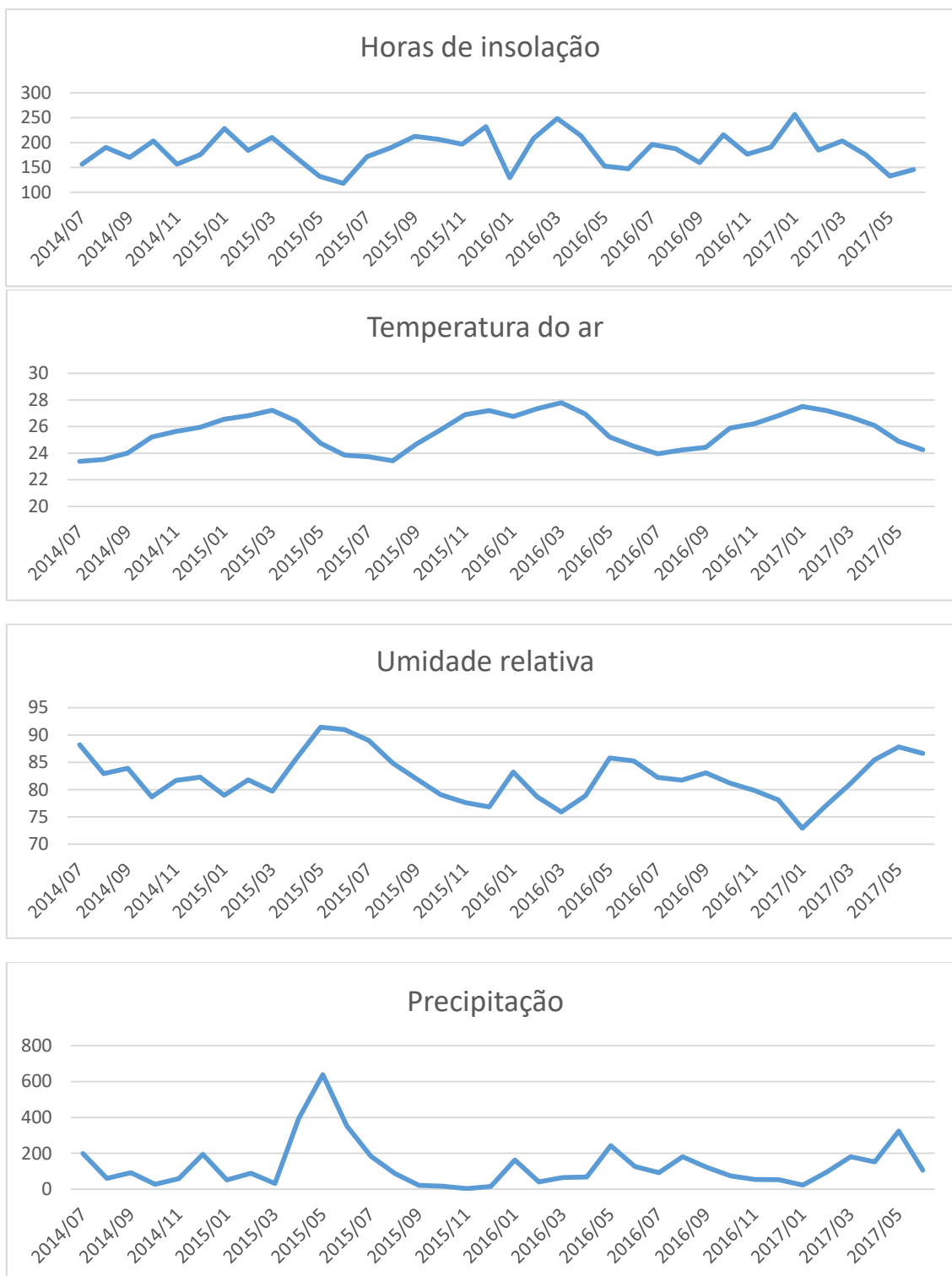
Resultados são p-values.

<sup>a</sup>Nível de significancia.

<sup>b</sup>Rho

Teste de Pearson ou Spearman

Figura 1. Distribuição sazonal dos Fatores meteorológicos durante o período de julho/2014 a junho/2017 em Salvador





## **VIII. DISCUSSÃO**

### **VIII.1. Frequência das infecções respiratórias na população estudada**

Detectamos pelo menos um vírus respiratório em 27,4% dos nossos casos, uma taxa de detecção que se assemelha à taxa de detecção (30,7%) relatada em outro estudo realizado em Fortaleza, cidade equatorial brasileira, que incluiu crianças de 1 mês a 16 anos (Alonso et al, 2012). Da mesma forma, 27% dos pacientes com IRA também tinham vírus respiratórios detectados em uma investigação de vigilância realizada em Leuven, Bélgica (Ramaekers et al, 2017). Todos os três estudos recrutaram crianças e adolescentes e procuraram os mesmos vírus respiratórios, exceto o metapneumovírus humano, que foi investigado nos outros estudos. Aqui, o VSR foi o vírus mais comum. O VSR tem sido amplamente reconhecido como um patógeno frequente durante a infância (Richter et al, 2016; Freitas, 2013).

É importante lembrar que a idade mediana de nossos pacientes foi de 26,4 (10,5 a 50,1) meses, o que significa que 75% deles tinham menos de 5 anos, sendo a faixa etária de maior risco para complicações respiratórias. As infecções respiratórias agudas são comuns em crianças e o risco dessas infecções diminui com o aumento da idade, como exemplo, um estudo realizado em Taiwan, das 523 crianças infectadas por algum vírus, 32,5% eram menores de 1 ano de idade, 37,7% tinham idade entre 1-3 anos e 17,2% entre 3-6 anos (Tsai et al., 2001).

### **VIII.2. Sazonalidade dos vírus respiratórios**

Curiosamente, a detecção do vírus respiratório atingiu o pico no outono, seguido pelo verão, primavera e inverno. A infecção viral também atingiu o pico no outono, seguida pelo verão em outro estudo conduzido entre crianças hospitalizadas com pneumonia adquirida na comunidade em Salvador, entre 2003 e 2005 (Nascimento-Carvalho et al, 2010). As estações do ano e fatores climáticos, como precipitação, umidade do ar e temperatura, parecem influenciar nas infecções virais nas regiões tropicais.

Em São José do Rio Preto, cidade do sudeste do Brasil onde o clima é subtropical, foi relatado que a incidência de infecções respiratórias virais

ocorreu entre o final do inverno e o final da primavera de 2004 e entre o início do outono e o final do inverno de 2005 (Gardinassi et al, 2012). Em um estudo realizado em dois hospitais universitários em Buenos Aires, Argentina, onde o clima é temperado, no período 2008 e 2010, o IRA ocorreu com maior frequência durante as estações frias (outono e inverno), em comparação com a primavera e o verão (Marcone et al, 2013). Portanto, diferentes regiões apresentam distribuição distinta da infecção pelo vírus respiratório nas estações do ano.

Interessantemente, distintos vírus atingiram o pico em diferentes estações do ano. Por exemplo, o VSR atingiu o pico no outono, o pico da Flu A no verão, Flu B, o ADV e o PIV3 atingiram o pico na primavera. O VSR também atingiu o pico no outono na cidade equatorial brasileira Fortaleza (Alonso et al, 2012). Já havia sido relatado anteriormente que o VSRA era mais frequente na primavera-verão e o VSRB foi mais frequente no outono na cidade de Salvador (Bouzas et al, 2016). Além disso, esses sorotipos predominaram em anos diferentes: VSRA em 2011 e 2012 e VSRB em 2010 e 2013, apresentando um padrão bianual (Bouzas et al, 2016). Portanto, baseado neste estudo, é possível inferir que nossos casos tiveram principalmente infecção por VSRB.

Em Freitas (2013), foi relatado que a circulação do vírus influenza no Brasil difere entre as regiões de acordo com as características climáticas: nas regiões norte (equatorial) e nordeste (tropical), circulava ao longo do ano sem um período de clara predominância; enquanto nas regiões centro-oeste, sudeste e sul (subtropical), a circulação de influenza predominou no final do outono e inverno.

Nos países de clima tropical, a sazonalidade do vírus influenza é diferente, podendo ocorrer em qualquer época do ano, porém as epidemias apresentam tendência de acontecer após mudanças nos padrões climáticos, como, por exemplo, relacionadas à estação de chuvas (Alonso et al., 2007). Um estudo anterior realizado em Salvador entre maio de 2009 e agosto de 2011 não conseguiu estabelecer um padrão de sazonalidade ou condições climáticas esperadas para infecções por influenza (Silva et al, 2014). O período limitado de coleta de dados (2 anos e 4 meses) pode ter influenciado esses achados.

No Brasil a epidemiologia da influenza é atualmente bem conhecida nas regiões Sul e Sudeste onde a sazonalidade está bem caracterizada, ocorrendo com maior frequência nos meses de outono e inverno (Alonso et al., 2007). A partir de nossos resultados que mostram que a Flu A atingiu o pico no verão e a Flu B atingiu o pico na primavera, é possível observar que a ocorrência de infecção por influenza em uma cidade tropical não segue o mesmo padrão relatado em regiões subtropicais ou temperadas.

Nas regiões de clima temperado, a Flu A e a Flu B apresentaram picos no final do outono e durante o inverno, mas diminuíram significativamente no verão (Marccone et al, 2013). Em outro estudo realizado na mesma região temperada com crianças e adolescentes, a incidência de influenza permaneceu alta durante o inverno até a primavera, e os picos foram observados entre junho (final do outono), exceto em 2003, que mostrou picos anteriores a partir de maio (Gentile et al, 2018). Isso corresponde a períodos de baixa temperatura e alta umidade, consistentes com o padrão epidemiológico sazonal da influenza em regiões temperadas.

Com o vírus influenza, a incidência da infecção apresenta padrão sazonal em áreas de clima temperado, com picos bem demarcados durante o inverno. Finkelman et al (2007) realizou um estudo com 19 países localizados em áreas temperadas dos hemisférios norte e sul, os subtipos de Influenza H3, H1 e B foram estudados. Para H3, H1 e B, e em todos os países, as epidemias limitaram-se principalmente aos meses de inverno.

A razão para sazonalidade da influenza ainda não é bem compreendida. Alguns autores sugerem que o clima pode ter uma influência direta na sobrevivência do vírus, na eficiência da transmissão, na susceptibilidade do hospedeiro, além de que o clima frio proporciona a aglomeração da população e maior disseminação viral (Alonso et al, 2007).

Em um estudo realizado para avaliar as características temporais da epidemia de influenza nos hemisférios norte e sul, incluindo os trópicos, de 2000 a 2014, foi demonstrado que, em países tropicais, a atividade sazonal da influenza durou mais e os picos de Flu A e a Flu B coincidiram com menor frequência do que nos países temperados (Caini et al, 2016). Esses autores mostraram que a sazonalidade da influenza não é muito bem definida nos trópicos em comparação com as regiões temperadas. Isso tem implicações

importantes para os programas de vacinação nessas diferentes regiões (Caini et al, 2016).

Nos EUA, a vacinação anual contra a influenza é recomendada até o final de outubro, ou seja, no meio do outono neste país (Grohskopf et al, 2018), que é uma recomendação para um país de clima temperado. No Brasil, a vacina contra o vírus influenza é recomendada em abril, no início do outono. Os LACEN enviam anualmente isolados virais e amostras clínicas para o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, Atlanta, EUA), o Centro Colaborador da OMS das Américas, para subsidiar a seleção das estirpes virais para a composição da vacina anual pela OMS (Brasil, 2019). No entanto, nas zonas tropicais, a concordância no grau de sazonalidade e no alinhamento do ciclo de vacinas nas regiões e entre países adjacentes é limitada (Muscatello, 2019).

A partir dos nossos resultados, que mostram que a Flu A atingiu o pico no verão e a Flu B atingiu o pico na primavera, é possível observar a ocorrência de infecção pelo vírus da influenza em uma cidade tropical não segue o padrão relatado em regiões subtropicais ou temperadas. Portanto, é possível reconhecer que o momento apropriado da vacinação contra a influenza no Brasil pode diferir de uma para outra região.

### **VIII.3. Correlação dos vírus respiratórios com fatores meteorológicos**

No presente estudo, o VSR foi positivamente correlacionado com chuva e umidade e negativamente correlacionado com a luz do sol. Da mesma forma, outros estudos realizados em regiões tropicais observaram associação positiva entre VSR e umidade (Bouzas et al, 2016) e precipitação (Alonso et al, 2012).

Os fatores meteorológicos podem influenciar a disseminação do vírus respiratório facilitando a infecção viral e a transmissão. Dentre as explicações mais plausíveis, tem sido sugerido que a temperatura pode influenciar a fusão dos vírus respiratórios com as membranas celulares, permitindo a entrada e replicação das células; os vírus não podem se fundir eficientemente com uma célula e injetar material genético em baixa temperatura; por outro lado, a umidade pode influenciar a estabilidade dos vírus respiratórios em gotículas no ambiente (Sloan et al, 2011).

## **IX. PERSPECTIVAS DE ESTUDO**

Investigar a constituição molecular das cepas do vírus influenza A e B ao longo do ano de forma a determinar a relação temporal entre as cepas que estão circulando na população e as cepas que estão contempladas na vacina anual para influenza.

## **X. CONCLUSÕES**

1. O VSR foi o vírus mais frequente na população pediátrica com IRA do nosso estudo apresentando-se como doença semelhante a síndrome gripal;
2. O VSR, a Flu A, a Flu B, o ADV e o PIV 3 apresentam distribuição sazonal na região tropical estudada.

## **XI. LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

1. Este estudo limitou-se a uma unidade de pronto atendimento, por isso não é possível inferir resultados para a população em geral.
2. Coleta de dados para um período de três anos, que é um período relativamente curto para avaliar as tendências sazonais de longo prazo e pelo pequeno número de casos para a maioria dos vírus estudados.
3. Por ser um de estudo retrospectivo, não coletamos dados sobre outras variáveis sociodemográficas que pudessem influenciar a ocorrência de infecções virais respiratórias, tais como nível socioeconômico, condições de moradia, superlotação, pré-escola ou frequência em creche.

## XII. SUMMARY

### FREQUENCY AND SEASONALITY OF RESPIRATORY VIRUSES AMONG CHILDREN ATTENDED IN A READY UNIT IN RAILWAY SUBVERSION OF SALVADOR-BA

**BACKGROUND:** Acute respiratory infections (ARI) impose a considerable burden among children worldwide. Respiratory viruses are recognized to be the most frequent causative agents of ARI. However, the frequency of distinct viruses in tropical regions is scarcely reported. **OBJECTIVES:** to estimate the frequency of distinct respiratory viruses among children with ARI in a tropical city and to assess their seasonality. **Methods:** This retrospective cross-sectional study was conducted in Salvador, Brazil, between July 2014 and June 2017 (age  $\leq$  18 years). Respiratory viruses were searched by direct immunofluorescence and real-time polymerase chain reaction for the detection of common respiratory viruses, including respiratory syncytial viruses (RSV), influenza viruses (Flu) A and B, Adenovirus (ADV) and parainfluenza viruses (PIV) 1, 2 and 3. Data were registered in a standardized questionnaire, then entered and analyzed in the software SPSS and STATA. Seasonal distribution of infection by respiratory viruses was evaluated by Prais-Winsten regression. **RESULTS:** Of 387 cases, the median age was 26.4 (10.5-50.1) months and 229 (59.2%) were male. Respiratory viruses were found in 106 (27.4%) cases. RSV was the most common one (19.6%), followed by Flu A (2.8%), Flu B (1.8%), ADV (1.3%), PIV 1 (1.3%), PIV 3 (0.8%), and PIV 2 (0.3%). Two samples had co-detections found: RSV and Flu A, Flu A and PIV 1. Overall, 92 (23.8%), 105 (27.1%), 75 (19.4%) and 115 (29.7%) cases with RTI occurred and 24 (26.1%), 45 (42.9%), 14 (18.7%) and 23 (20.0%) respiratory viruses were detected in summer, fall, winter and spring, respectively ( $p < 0.001$ ). Frequency of RSV ( $b_3 = 0.626$ ;  $p = 0.003$ ), PIV 3 ( $b_3 = -0.148$ ;  $p = 0.002$ ), Flu A ( $b_2 = -0.224$ ;  $p = 0.030$ ), Flu B ( $b_3 = -0.163$ ;  $p = 0.031$ ), and ADV ( $b_3 = -0.175$ ;  $p = 0.005$ ) had different seasonal patterns. **CONCLUSIONS:** RSV was the most frequently detected virus and RSV, Flu A, Flu B, ADV and PIV 3 showed seasonal distribution.

**Keywords:** 1. Respiratory tract infections; 2. children; 3. Viruses; 4. seasonality



### XIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee Updated guidance for palivizumabe prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014;134:415–20.
2. Alonso WJ1, Laranjeira BJ, Pereira SA, et al. Comparative dynamics, morbidity and mortality burden of pediatric viral respiratory infections in an equatorial city. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(1): e9–14.
3. Bharaj P, Sullender WM, Kabra SK , et al. Respiratory viral infections detected by multiplex PCR among pediatric patients with lower respiratory tract infections seen at an urban hospital in Delhi from 2005 to 2007. *Virology Journal.* 2009, 6:89.
4. Bicer S, Giray T, Çöl D, et al. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Italian Journal of Pediatrics.* 2013, 39:22.
5. Bouzas ML, Oliveira JR, Fukutani KF, et al. Respiratory syncytial virus a and b display different temporal patterns in a 4-year prospective cross-sectional study among children with acute respiratory infection in a tropical city. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(41):e5142.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe tecnico. Influenza: 19ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza [Internet]. 2017. Disponível em: [http://pni.datasus.gov.br/sipni/03%2003%202017%20Informe\\_Cp\\_Influenza%20\\_%20final.pdf](http://pni.datasus.gov.br/sipni/03%2003%202017%20Informe_Cp_Influenza%20_%20final.pdf).
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe tecnico. Influenza: 21ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza [Internet]. 2019. Disponível em: [http://pni.datasus.gov.br/sipni/03%2003%202017%20Informe\\_Cp\\_Influenza%20\\_%20final.pdf](http://pni.datasus.gov.br/sipni/03%2003%202017%20Informe_Cp_Influenza%20_%20final.pdf).
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe epidemiológico. Influenza: Monitoramento até a Semana Epidemiológica 50 de 2016 [Internet]. 2016. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/julho/26/Informe-Epidemiologico-Influenza-2017-SE-29.pdf>.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Nota técnica conjunta n ° 05/2015. 2015 Estabelecer a sazonalidade do vírus sincicial respiratório no Brasil e oferecer esclarecimentos referentes ao protocolo de uso do Palivizumabe. 2015.

10. Caini S, Andrade W, Badur S, et al. (2016) Temporal Patterns of Influenza A and B in Tropical and Temperate Countries: What Are the Lessons for Influenza Vaccination? PLoS ONE 11(3): e0152310.
11. Chiesa AM., Westphal MF, Akerman M. Doenças respiratórias agudas: um estudo das desigualdades em Saúde. Cad. Saúde Pública. 2008; 24(1):55-69.
12. Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. Clin Infect Dis. 2008; 46(6): 815–823.
13. Cooper RJ, Hallett R, Tullo AB, Klapper PE. The epidemiology of adenovirus infections in Greater Manchester, UK 1982–96. Epidemiol. Infect. 2000; 125, 333–345.
14. De Paulis M, Gilio AE, Ferraro AA, et al. Gravidade das coinfeções virais em lactentes hospitalizados com infecção por vírus sincicial respiratório. J Pediatr (Rio J). 2011; 87(4): 307-13.
15. Du Prel JB, Puppe W, Gröndahl B, et al. Are meteorological parameters associated with acute respiratory tract infections? Clin Infect Dis. 2009; 49(6):861-8.
16. Finkelman BS1, Viboud C, Koelle K, Ferrari MJ, Bharti N, Grenfell BT. Global patterns in seasonal activity of influenza A/H3N2, A/H1N1, and B from 1997 to 2005: viral coexistence and latitudinal gradients. PLoS One. 2007; 2(12):e1296.
17. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and Control of Influenza with Vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Atlanta, MMWR 2010;59.
18. Freitas FT. Sentinel surveillance of influenza and other respiratory viruses, Brazil, 2000-2010. Braz J Infect Dis. 2013; 17(1):62-8.
19. Freymuth F, Vabret A, Cuvillon-Nimal D, et al. Comparison of multiplex PCR assays and conventional techniques for the diagnostic of respiratory virus infections in children admitted to hospital with an acute respiratory illness. J Med Virol. 2006;78(11):1498-504.
20. Gardinassi LG, Marques Simas PV, Salomão JB, et al. Seasonality of viral respiratory infections in southeast of Brazil: the influence of temperature and air humidity. Braz J Microbiol. 2012; 43(1):98-108.
21. Ge X, Guo Y, Chen J, Hu R, Feng X. Epidemiology and Seasonality of Respiratory Viruses Detected from Children with Respiratory Tract Infections in Wuxi, East China. Med Sci Monit. 2018; 24:1856-1862.
22. Gentile A, Lucion MF, Del Valle Juarez M, et al. Influenza virus: 16 years' experience of clinical epidemiologic patterns and associated infection factors in hospitalized children in Argentina. PLoS One. 2018; 13(3):e0195135.

23. Graham BS. Biological challenges and technological opportunities for respiratory syncytial virus vaccine development. *Immunol Rev.* 2011;239(1):149-66.
24. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep.* 2018; 67(3):1-20.
25. Ho NT, Thompson C, Nhan LNT, et al. Retrospective analysis assessing the spatial and temporal distribution of paediatric acute respiratory tract infections in Ho Chi Minh City, Vietnam. *BMJ Open.* 2017; 8:e016349.
26. Huijskens EG, Biesmans RC, Buiting AG, et al. Diagnostic value of respiratory virus detection in symptomatic children using real-time PCR. *Virology Journal* 2012, 9:276.
27. Jain N, Lodha R, Kabra SK. Upper respiratory tract infections. *Indian J Pediatr.* 2001; 68 :1135-8.
28. Kuypers J, Wright N, Ferrenberg J, 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):2382-8.
29. Kwofie TB, Anane YA, Nkrumah B, et al. Respiratory viruses in children hospitalized for acute lower respiratory tract infection in Ghana. *Virology Journal* 2012, 9:78.
30. Lam WY, Yeung AC, Tang JW, et al. Rapid multiplex nested PCR for detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(11):3631-40.
31. Lambert SB, Whiley DM, O'Neill NT, et al. Comparing nose-throat swabs and nasopharyngeal aspirates collected from children with symptoms for respiratory virus identification using real-time polymerase chain reaction. *Pediatrics.* 2008; 122(3):e615-20.
32. Litwin CM, Bosley JG. Seasonality and prevalence of respiratory pathogens detected by multiplex PCR at a tertiary care medical center. *Arch Virol.* 2013; 159: 65-72.
33. Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21:716-47.
34. Marcone DN, Ellis A, Videla C, et al. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized and outpatient children in Buenos Aires, Argentina. *Pediatr Infect Dis.* 2013; 32(3):e105-10.
35. Monto AS. Occurrence of respiratory virus: time, place and person. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; (1 Suppl):S58-64.
36. Muscatello DJ. Redefining influenza seasonality at a global scale and aligning it to the influenza vaccine manufacturing cycle: a descriptive time series analysis. *J Infect.* 2019; 78(2):140-149

37. Nair H, Simões EAF, Rudan I, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013; 381(9875): 1380–1390.
38. Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Barral A, et al. Seasonal patterns of viral and bacterial infections among children hospitalized with community-acquired pneumonia in a tropical region. *Scand J Infect Dis*. 2010; 42(11-12):839-44.
39. Ouédraogo S, Traoré B, Nene Bi ZA, et al. Viral Etiology of Respiratory Tract Infections in Children at the Pediatric Hospital in Ouagadougou (Burkina Faso). *PLoS One*. 2014; 9(10):e110435.
40. Paiva, AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2011; 52 Suppl 4:S284-9.
41. Pecchini R, Berezin EN, Souza MC, et al. Parainfluenza virus as a cause of acute respiratory infection in hospitalized children. *Braz J Infect Dis*. 2015;19(4):358–362.
42. Pitrez PMC, Pitrez JLB. Infecções agudas das vias aéreas superiores – diagnóstico e tratamento ambulatorial. *Jornal de Pediatria*. 2003; Vol.79, Supl.1.
43. Radin JM, Hawksworth AW, Kammerer PE, et al. Epidemiology of pathogen-specific respiratory infections among three US populations. *PLoS One*. 2014; 9(12):e114871.
44. Ramaekers K, Keyaerts E, Rector A, et al. Prevalence and seasonality of six respiratory viruses during five consecutive epidemic seasons in Belgium. *J Clin Virol*. 2017; 94:72-78.
45. Richter J, Panayiotou C, Tryfonos C, et al. Aetiology of Acute Respiratory Tract Infections in Hospitalised Children in Cyprus. *PLoS ONE*. 2016; 11(1):e0147041.
46. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392:1736-1788
47. Salomão Junior JB, Gardinassi LGA, Simas PVM, et al. Vírus respiratório sincicial humano em crianças hospitalizadas por infecções agudas das vias aéreas inferiores. *J Pediatr (Rio J)*. 2011; 87(3):219-24.
48. Shek LP, Lee BW. Epidemiology and seasonality of respiratory tract virus infections in the tropics. *Paediatr Respir Rev*. 2003; 4(2):105-11.
49. Silva RC, Siqueira MAM, Netto EM, et al. Epidemiological aspects of influenza A related to climatic conditions during and after a pandemic period in the city of Salvador, northeastern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014; 109(2): 229-235.

50. Singleton RJ, Bulkow LR, Miernyk K, et al. Viral Respiratory Infections in Hospitalized and Community Control Children in Alaska. *Journal of Medical Virology*. 2010; 82:1282–1290.
51. Sloan C, Moore ML, Hartert T. Impact of Pollution, Climate, and Sociodemographic Factors on Spatiotemporal Dynamics of Seasonal Respiratory Viruses. *Clin Transl Sci*. 2011; 4(1):48-54.
52. Stein RT, Bont LJ, Zar Heather, et al. Respiratory Syncytial Virus Hospitalization and Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatric Pulmonology*. 2017; 52:556–569.
53. Sung RYT, Chan KS, Choi KC. Comparative Study of Nasopharyngeal Aspirate and Nasal Swab Specimens for Diagnosis of Acute Viral Respiratory Infection. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(9):3073-6.
54. Thangavel RR, Bouvier NM. Animal models for influenza virus pathogenesis, transmission, and immunology. *J Immun Meth* 410: 60-79, 2014.
55. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23(1):74-98.
56. Tsai HP, Kuo PH, Liu CC, Wang JR. Respiratory viral infections among pediatric inpatients and outpatients in Taiwan from 1997 to 1999. *J Clin Microbiol*. 2001; 39(1):111-8.
57. WHO- World Health Organization. Media center. Influenza (seasonal). Fact sheet. January 2019 [Internet]. 2019 [atualizado 2019 Jan; citado 2019 Jan 02]. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>>.
58. WHO- World Health Organization. Forum of the International Respiratory Societies. The global impact of Respiratory Disease - Second edition. Mexico, Association Latinoamericana de Tórax, 2017.
59. WHO - World Health Organization. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic- prone acute respiratory infections in health care. Geneva: World Health Organization, 2014.
60. WHO - Global Influenza Programme Surveillance and Epidemiology team. (2012). WHO Interim Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza. Geneva: World Health Organization. Retrieved from: <http://www.who.int/influenza/resources/documents/INFSURVMANUAL.pdf?ua=1>
61. Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. *In*: Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*, 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2013.
62. Xie M, Ma Q, Chen X, et al. Epidemiological characteristics of seven respiratory viruses among pediatric patients with acute respiratory tract

infections from 2011 to 2015 in Dongguan, Southern China. *Braz J Infect Dis.* 2017; 21(4):486–488.

## XIV.1. Apêndice 1

## Formulário individual

1. IDENTIFICAÇÃO		Nº de ordem
<b>1.1 Iniciais:</b>		<b>1.2 Sexo:</b> 1. Masculino 2. Feminino 9. Ignorado
<b>1.3 Data de nascimento:</b>	<b>1.4 Prontuário:</b>	<b>1.5 Idade:</b> 1. Dia 2. Mês 3. Ano
<b>1.6 Raça/Cor:</b> 1. Branca 2. Negra 3. Parda 4. Amarela 5. Indígena 9. Ignorado	<b>1.7 Escolaridade</b> 0. Sem escolaridade 1. Fundamental 1º ciclo 2. Fundamental 2º ciclo 3. Médio 4. Superior 5. Não se aplica 9. Ignorado	<b>1.8 Iniciais da mãe:</b>
<b>1.9 Bairro</b>	<b>1.10 Logradouro</b>	<b>1.11 Data de atendimento:</b>
2. DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLOGICOS		
<b>2.1. Data dos primeiros sintomas:</b>  ____/____/____	<b>2.2. Sinais e sintomas:</b> 1. Sim 2. Não 9. Ignorado <input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Tosse <input type="checkbox"/> Dor de garganta <input type="checkbox"/> Coriza <input type="checkbox"/> Obstrução nasal <input type="checkbox"/> Outros _____	<b>2.3. Fatores de risco:</b> 1. Sim 2. Não 9. Ignorado <input type="checkbox"/> Síndrome de Down <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus <input type="checkbox"/> Imunodeficiência/ Imunodepressão <input type="checkbox"/> Doenças cardiovasculares <input type="checkbox"/> Doença Renal <input type="checkbox"/> Doença Hepática <input type="checkbox"/> Doença Neurológica <input type="checkbox"/> Pneumopatia <input type="checkbox"/> Obesidade, IMC _____ <input type="checkbox"/> Outras _____
<b>2.4. Recebeu vacina contra gripe:</b>  1. Sim 2. Não 9. Ignorado	<b>2.5. Nº de doses:</b>  0. 0 dose 1. 1 dose 2. 2 doses 9. Ignorado	<b>2.6. Data da última dose:</b>  _____
3. ATENDIMENTO		
<b>3.1. Uso de antiviral:</b> 1. Não 2. Oseltamivir 3. Zanamivir 4. Outro 9. Ignorado	<b>3.2. Data do início do tratamento:</b>  ____/____/____	<b>3.3. Tipo de amostra:</b> 1. Secreção de Nasofaringe 2. Outra. Qual? _____ 9. Ignorado

#### 4. DADOS LABORATORIAIS

##### 4.1 IFD

##### 4.1.1 Resultado:

1. Positivo 2. Negativo 3. Inconclusivo 4. Não realizado 9. Ignorado

##### Data do resultado:

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

##### 4.1.2. Agente Etiológico:

Influenza: 1. Influenza A 2. Influenza B 3. Não encontrado

##### 4.1.3 Outros vírus respiratórios:

1. VRS 2. Parainfluenza 1 3. Parainfluenza 2 4. Parainfluenza 3 5. Adenovírus  
6. Outro vírus respiratório 7. Não encontrado

4.1.4. Laboratório: \_\_\_\_\_

##### 4.2. RT-PCR

##### 4.2.1. Resultado

1. Detectável 2. Não detectável 3. Inconclusivo 4. Não realizado 9. Ignorado

##### Data do resultado:

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

##### 4.2.2. Agente Etiológico:

Influenza: 1. Influenza A 2. Influenza B 3. Não encontrado

Se Influenza A, subtipo:

1. Influenza A (H1N1)pdm09 2. Influenza A/H1 Sazonal 3. Influenza A/H3 Sazonal  
4. Influenza A não subtipado 5. Outro, especificar 6. Não encontrado

##### 4.2.3 Outros vírus respiratórios:

0. VRS 1. Parainfluenza 1 2. Parainfluenza 2 3. Parainfluenza 3 4. Adenovírus  
5. Metapneumovirus 6. Bocavírus 7. Rinovirus 8. Outro vírus respiratório  
9. Não encontrado

4.1.4. Laboratório: \_\_\_\_\_

#### 5. CONCLUSÃO

##### 5.1. Classificação final do caso

1. SG por influenza Tipo: \_\_\_\_\_ Subtipo, se Influenza A: \_\_\_\_\_
2. SG por outro vírus respiratório
3. SG por outro agente etiológico, especificar: \_\_\_\_\_
4. SG não especificado

5.2. Profissional de saúde responsável: \_\_\_\_\_



#### **XIV. ANEXOS**

## XIV.1. ANEXO 1

## Carta de anuência

Secretaria  
da SaúdeCOORDENADORIA DE GESTÃO DE PESSOAS DA SAÚDE  
SUBCOORDENADORIA DE CAPACITAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE PESSOAL

Salvador, 06 de julho de 2016.

## CARTA DE ANUÊNCIA

A Secretaria Municipal da Saúde de Salvador declara conhecer as Normas e Resoluções que norteiam a prática de pesquisa envolvendo seres humanos, a Resolução do CNS 466/2012 e a Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016, e está ciente das responsabilidades como instituição coparticipante, bem como do compromisso de garantir a segurança e o bem estar dos sujeitos recrutados em seu âmbito para a realização do projeto de pesquisa *Frequência dos principais vírus respiratórios em crianças atendidas em Unidade de Pronto Atendimento (UPA) no Subúrbio Ferroviário de Salvador-BA*. O objetivo desse estudo é descrever a frequência dos principais vírus respiratórios detectados em crianças atendidas em Unidade de Pronto Atendimento (UPA) no Subúrbio Ferroviário de Salvador-BA. Os dados serão coletados no Núcleo de Epidemiologia da Unidade de Pronto Atendimento Adroaldo Albergaria.

Esse estudo será conduzido por Ruth Kelly Oliveira dos Santos Conceição sob orientação da Profa. Dra. Cristiana Maria Costa Nascimento de Carvalh do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia (UFBA). As pesquisadoras apresentaram seu projeto à Subcoordenadoria de Capacitação e Desenvolvimento de Pessoal desta Secretaria, obtendo parecer favorável à sua condução após aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa.

Atenciosamente,

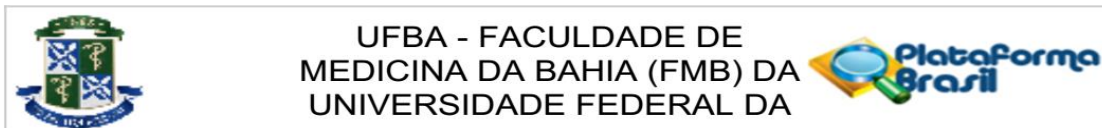
  
Melícia Silva Reis Góes

Subcoordenadora/Capacitação/CGPS

Esta carta não permite acesso ao lócus de pesquisa para coleta de dados. Essa ação só poderá ter início após envio de ofício desta Subcoordenadoria ao Distrito Sanitário requisitado.

## XIV.2. ANEXO 2

## Comitê de ética



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** FREQUÊNCIA DOS PRINCIPAIS VÍRUS RESPIRATÓRIOS EM CRIANÇAS ATENDIDAS EM UNIDADE DE PRONTO ATENDIMENTO (UPA) NO SUBÚRBO FERROVIÁRIO DE SALVADOR-BA

**Pesquisador:** Cristiana Maria Costa Nascimento de Carvalho

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 57996516.2.0000.5577

**Instituição Proponente:** FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.659.722

## Apresentação do Projeto:

A autora descreve que "as infecções do trato respiratório estão associadas com mortalidade significativa no mundo inteiro e afetam principalmente crianças menores de cinco anos de idade (BONFIM, 2010). Essas infecções respiratórias têm gerado grande preocupação, pois englobam eventos distintos que comprometem o trato respiratório, sendo também as principais causas de morbimortalidade em crianças."

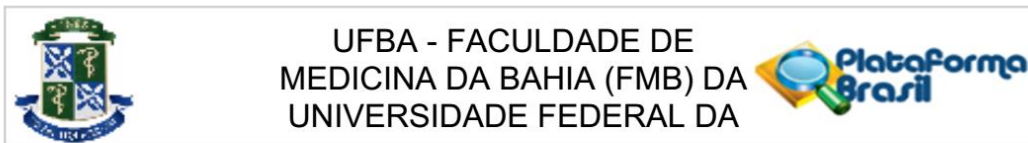
"Essas infecções respiratórias têm um impacto significativo na área da saúde em todo o mundo, sendo predominantemente de origem viral (BONFIM et al, 2011), podendo levar ao absenteísmo dos seus responsáveis ao trabalho e também das crianças nas escolas e creches."

"A escolha do assunto justifica-se por abordar a problematização das infecções respiratórias causadas por vírus em crianças e por buscar identificar esses patógenos virais, dando o reconhecimento ao impacto no aumento dos custos hospitalares e nos gastos da saúde pública."

## Objetivo da Pesquisa:

PRIMÁRIO

**Endereço:** Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
**Bairro:** PELOURINHO **CEP:** 40.026-010  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** cepfmb@ufba.br



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** FREQUÊNCIA DOS PRINCIPAIS VÍRUS RESPIRATÓRIOS EM CRIANÇAS ATENDIDAS EM UNIDADE DE PRONTO ATENDIMENTO (UPA) NO SUBÚRBIO FERROVIÁRIO DE SALVADOR-BA

**Pesquisador:** Cristiana Maria Costa Nascimento de Carvalho

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 57996516.2.0000.5577

**Instituição Proponente:** FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.701.660

#### **Apresentação do Projeto:**

A investigadora responde em carta solicitando que o colegiado preste a atenção de que se trata de um projeto "de corte transversal retrospectivo e que a coleta de dados (será) exclusivamente a partir de documentos de cada atendimento de demanda aberta e ficha de registro individual para casos de Síndrome Gripal" diz que o período de inclusão será "... a maio/2017" (portanto futuro). Diz que somente as fichas (de atendimento dos pacientes - que são dados pertencentes ao paciente, segundo a legislação brasileira e a instituição fiel guardadora) serão revisadas. Em última a afirmação diz que "...pela impossibilidade de de apresentá-lo..." solicita a dispensa. ADEQUADO.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Não mudam.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não mudam.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Não mudam.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Não mudam.

**Endereço:** Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
**Bairro:** PELOURINHO **CEP:** 40.026-010  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** cepfmb@ufba.br

## XIV.3. ANEXO 3

### Norma de publicação da revista para a qual o artigo foi submetido

**Emerging Infectious Diseases** is a peer-reviewed journal established expressly to promote the recognition of new and reemerging infectious diseases around the world and improve the understanding of factors involved in disease emergence, prevention, and elimination.

The journal is intended for professionals in infectious diseases and related sciences. We welcome contributions from infectious disease specialists in academia, industry, clinical practice, and public health, as well as from specialists in economics, social sciences, and other disciplines. Manuscripts in all categories should explain the contents in public health terms. For information on manuscript categories and suitability of proposed articles, see below and visit <http://wwwnc.cdc.gov/eid/pages/author-resource-center.htm>.

#### Summary of Authors' Instructions

**Author's Instructions.** For a complete list of EID's manuscript guidelines, see the author resource page: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/page/author-resource-center>.

**Manuscript Submission.** To submit a manuscript, access Manuscript Central from the Emerging Infectious Diseases web page ([www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid)). Include a cover letter indicating the proposed category of the article (e.g., Research, Dispatch), verifying the word and reference counts, and confirming that the final manuscript has been seen and approved by all authors. Complete provided Authors Checklist.

**Manuscript Preparation.** For word processing, use MS Word. Set the document to show continuous line numbers. List the following information in this order: title page, article summary line, keywords, abstract, text, acknowledgments, biographical sketch, references, tables, and figure legends. Appendix materials and figures should be in separate files.

**Title Page.** Give complete information about each author (i.e., full name, graduate degree(s), affiliation, and the name of the institution in which the work was done). Clearly identify the corresponding author and provide that author's mailing address (include phone number, fax number, and email address). Include separate word counts for abstract and text.

**Keywords.** Use terms as listed in the National Library of Medicine Medical Subject Headings index ([www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh)).

**Text.** Double-space everything, including the title page, abstract, references, tables, and figure legends. Indent paragraphs; leave no extra space between paragraphs. After a period, leave only one space before beginning the next sentence. Use 12-point Times New Roman font and format with ragged right margins (left align). Italicize (rather than underline) scientific names when needed.

**Biographical Sketch.** Include a short biographical sketch of the first author—both authors if only two. Include affiliations and the author's primary research interests.

**References.** Follow Uniform Requirements ([www.icmje.org/index.html](http://www.icmje.org/index.html)). Do not use endnotes for references. Place reference numbers in parentheses, not superscripts. Number citations in order of appearance (including in text, figures, and tables). Cite personal communications, unpublished data, and manuscripts in preparation or submitted for publication in parentheses in text. Consult List of Journals Indexed in Index Medicus for accepted journal abbreviations; if a journal is not listed, spell out the journal title. List the first six authors followed by "et al." Do not cite references in the abstract.

**Tables.** Provide tables within the manuscript file, not as separate files. Use the MS Word table tool, no columns, tabs, spaces, or other programs. Footnote any use of bold-face. Tables should be no wider than 17 cm. Condense or divide larger tables. Extensive tables may be made available online only.

**Figures.** Submit editable figures as separate files (e.g., Microsoft Excel, PowerPoint). Photographs should be submitted as high-resolution (600 dpi) .tif or .jpeg files. Do not embed figures in the manuscript file. Use Arial 10 pt. or 12 pt. font for lettering so that figures, symbols, lettering, and numbering can remain legible when reduced to print size. Place figure keys within the figure. Figure legends should be placed at the end of the manuscript file.

**Videos.** Submit as AVI, MOV, MPG, MPEG, or WMV. Videos should not exceed 5 minutes and should include an audio description and complete captioning. If audio is not available, provide a description of the action in the video as a separate Word file. Published or copyrighted material (e.g., music) is discouraged and must be accompanied by written release. If video is part of a manuscript, files must be uploaded with manuscript submission. When uploading, choose "Video" file. Include a brief video legend in the manuscript file.

#### Types of Articles

**Perspectives.** Articles should not exceed 3,500 words and 50 references. Use of subheadings in the main body of the text is recommended. Photographs and illustrations are encouraged. Provide a short abstract (150 words), 1-sentence summary, and biographical sketch. Articles should provide insightful analysis and commentary about new and reemerging infectious diseases and related issues. Perspectives may address factors known to influence the emergence of diseases, including microbial adaptation and change, human demographics and behavior, technology and industry, economic development and land use, international travel and commerce, and the breakdown of public health measures.

**Synopses.** Articles should not exceed 3,500 words in the main body of the text or include more than 50 references. Use of subheadings in the main body of the text is recommended. Photographs and illustrations are encouraged. Provide a short abstract (not to exceed 150 words), a 1-line summary of the conclusions, and a brief biographical sketch of first author or of both authors if only 2 authors. This section

comprises case series papers and concise reviews of infectious diseases or closely related topics. Preference is given to reviews of new and emerging diseases; however, timely updates of other diseases or topics are also welcome. If detailed methods are included, a separate section on experimental procedures should immediately follow the body of the text.

**Research.** Articles should not exceed 3,500 words and 50 references. Use of subheadings in the main body of the text is recommended. Photographs and illustrations are encouraged. Provide a short abstract (150 words), 1-sentence summary, and biographical sketch. Report laboratory and epidemiologic results within a public health perspective. Explain the value of the research in public health terms and place the findings in a larger perspective (i.e., "Here is what we found, and here is what the findings mean").

**Policy and Historical Reviews.** Articles should not exceed 3,500 words and 50 references. Use of subheadings in the main body of the text is recommended. Photographs and illustrations are encouraged. Provide a short abstract (150 words), 1-sentence summary, and biographical sketch. Articles in this section include public health policy or historical reports that are based on research and analysis of emerging disease issues.

**Dispatches.** Articles should be no more than 1,200 words and need not be divided into sections. If subheadings are used, they should be general, e.g., "The Study" and "Conclusions." Provide a brief abstract (50 words); references (not to exceed 15); figures or illustrations (not to exceed 2); tables (not to exceed 2); and biographical sketch. Dispatches are updates on infectious disease trends and research that include descriptions of new methods for detecting, characterizing, or subtyping new or reemerging pathogens. Developments in antimicrobial drugs, vaccines, or infectious disease prevention or elimination programs are appropriate. Case reports are also welcome.

**Another Dimension.** Thoughtful essays, short stories, or poems on philosophical issues related to science, medical practice, and human health. Topics may include science and the human condition, the unanticipated side of epidemic investigations, or how people perceive and cope with infection and illness. This section is intended to evoke compassion for human suffering and to expand the science reader's literary scope. Manuscripts are selected for publication as much for their content (the experiences they describe) as for their literary merit. Include biographical sketch.

**Research Letters Reporting Cases, Outbreaks, or Original Research.** Starting with the January 2017 volume, EID will publish letters that report cases, outbreaks, or original research as Research Letters. Authors should provide a short abstract (50-word maximum), references (not to exceed 10), and a short biographical sketch. These letters should contain no more than 850 words (including the abstract) and may include either 1 figure or 1 table. Do not divide Research Letters into sections.

**Letters Commenting on Articles.** Letters commenting on articles should contain a maximum of 300 words and 5 references; they are more likely to be published if submitted within 4 weeks of the original article's publication.

**Commentaries.** Thoughtful discussions (500–1,000 words) of current topics. Commentaries may contain references (not to exceed 15) but no abstract, figures, or tables. Include biographical sketch.

**Books, Other Media.** Reviews (250–500 words) of new books or other media on emerging disease issues are welcome. Title, author(s), publisher, number of pages, and other pertinent details should be included.

**Conference Summaries.** Summaries of emerging infectious disease conference activities (500–1,000 words) are published online only. They should be submitted no later than 6 months after the conference and focus on content rather than process. Provide illustrations, references, and links to full reports of conference activities.

**Online Reports.** Reports on consensus group meetings, workshops, and other activities in which suggestions for diagnostic, treatment, or reporting methods related to infectious disease topics are formulated may be published online only. These should not exceed 3,500 words and should be authored by the group. We do not publish official guidelines or policy recommendations.

**Photo Quiz.** The photo quiz (1,200 words) highlights a person who made notable contributions to public health and medicine. Provide a photo of the subject, a brief clue to the person's identity, and five possible answers, followed by an essay describing the person's life and his or her significance to public health, science, and infectious disease.

**Etymologia.** Etymologia (100 words, 5 references). We welcome thoroughly researched derivations of emerging disease terms. Historical and other context could be included.

**Announcements.** We welcome brief announcements of timely events of interest to our readers. Announcements may be posted online only, depending on the event date. Email to [eideditor@cdc.gov](mailto:eideditor@cdc.gov).

## XIV.4. Anexo 4

## Recibo de submissão do artigo

Emerging Infectious Diseases



**Influenza virus A peaks in summer and influenza virus B peaks in spring among children with acute respiratory infection in a tropical city**

Journal:	<i>Emerging Infectious Diseases</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Research
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Santos, Ruth-Kelly Borges, Igor Souza, Mariana Bouzas, Maiara Lanna; Federal University of Bahia, Postgraduate Program in Health Sciences Nascimento-Carvalho, Cristiana; Federal University of Bahia School of Medicine, Pediatrics;
Keywords:	child, epidemiology, respiratory tract infections, seasonality, viruses
Abstract:	To estimate the frequency of respiratory viruses in a tropical city and assess their seasonality among children (age≤18 years) with acute respiratory infection, this cross-sectional study was conducted in Salvador, Brazil, between July/2014 and June/2017. Respiratory viruses were searched by direct immunofluorescence and real-time polymerase chain reaction. Seasonal distribution was evaluated by Prais-Winsten regression. Of 387 cases, 106 (27.4%) had respiratory viruses. Respiratory syncytial virus(RSV) (19.6%), influenza(Flu)-A (2.8%), Flu-B (1.8%), adenovirus(ADV) (1.3%), parainfluenza(PIV)-1 (1.3%), PIV-3 (0.8%), and PIV-2 (0.3%) were identified. Frequency of RSV ( $b_3=0.626$ ; $p=0.003$ ), PIV-3 ( $b_3=-0.148$ ; $p=0.002$ ), Flu-A ( $b_2=-0.224$ ; $p=0.030$ ), Flu-B ( $b_3=-0.163$ ; $p=0.031$ ), and ADV ( $b_3=-0.175$ ; $p=0.005$ ) had different seasonal patterns. RSV infection peaked in fall, Flu-A in summer, Flu-B, ADV, and PIV-3 in spring. RSV was the most frequently detected virus. RSV, Flu-A, Flu-B, ADV and PIV-3 showed seasonal distribution and peaked in different seasons. Notably, Flu-A and B did not peak in fall, when Flu vaccination is offered.

SCHOLARONE™  
Manuscripts

ScholarOne support: (434) 964-4100

# EMERGING INFECTIOUS DISEASES®

Centers for Disease Control and Prevention  
1600 Clifton Rd, NE  
Mail stop D61  
Atlanta, GA 30333  
Phone: 404 639-1960  
Fax: 404 639-1954

**Checklist for Authors:** Note that *EID* follows the policies and recommendations of the [ICMJE](#)

**First Author and Manuscript Title:** Ruth-Kelly O. Santos, Influenza virus A peaks in summer

Proprietary Considerations	
<input checked="" type="checkbox"/>	Authors agree that if their manuscript is accepted for publication in <a href="#">Emerging Infectious Diseases</a> , it will upon publication be in the public domain and can be used without liability for copyright infringement.
<input checked="" type="checkbox"/>	This manuscript (or one with substantially similar content written by the authors) has not been published and is not being considered for publication elsewhere, including preprint servers.
<input checked="" type="checkbox"/>	Corresponding author is the primary contact for reviewing the edited manuscript and galleys.
<input checked="" type="checkbox"/>	Financial support for this content is clearly disclosed in the manuscript. There was no specific funding
<input checked="" type="checkbox"/>	Any organization or person with a financial interest in the subject matter is disclosed in the manuscript.
<input checked="" type="checkbox"/>	Authors have disclosed any conflicts of interest related to this article. EID accepts the <a href="#">ICMJE Conflict of Interest form</a> .
<input checked="" type="checkbox"/>	This research has been approved by appropriate human or animal subjects research review boards, which are named in the manuscript.
<input checked="" type="checkbox"/>	DNA and amino acid sequences have been submitted to an open access sequence database such as GenBank® and accession numbers are used to refer to the sequences.
<input checked="" type="checkbox"/>	Authors have obtained written permission from the publishers of any figures or tables previously published or adapted from published figures or tables.
<input checked="" type="checkbox"/>	Authors have obtained written permission from persons identifiable in photographs, case descriptions, or pedigrees.
<input checked="" type="checkbox"/>	Authors have obtained written permission from persons named in personal communications (oral or written) stating that they agree to be named and that the information cited is accurate.
Authorship and Acknowledgments	
<input checked="" type="checkbox"/>	All authors and contributors meet the <a href="#">ICMJE criteria for those roles</a> , and all persons who made substantial contributions to this work but who did not fulfill the authorship criteria are named in the Acknowledgments.
<input checked="" type="checkbox"/>	Written permission has been obtained from all persons listed in the Acknowledgments.
<input checked="" type="checkbox"/>	Written permission has been obtained from all persons listed as authors of this manuscript.
<input checked="" type="checkbox"/>	A two-sentence biography is provided for the first author or for both authors if there are only two.
Formatting, References, Figures, Word Count, Units of Measure	
<input checked="" type="checkbox"/>	Authors have accessed and used guidance provided in the <a href="#">Author Resource Center</a> .
<input checked="" type="checkbox"/>	All pages are double-spaced, numbered, and left justified (ragged right margin).
<input checked="" type="checkbox"/>	All references are cited in the text in sequential order, comply with <a href="#">Uniform Requirements</a> , and have been checked for accuracy and completeness.
<input checked="" type="checkbox"/>	Legends for figures are at the end of the text, following the reference list and any tables.
<input checked="" type="checkbox"/>	Each figure or panel of a figure is in a separate file, and each file is at least 300 DPI.
<input checked="" type="checkbox"/>	The abstract and manuscript meet specified word counts, which are strictly enforced.
<input checked="" type="checkbox"/>	Continuous line numbering is turned on and applied throughout the document.
<input checked="" type="checkbox"/>	All units of measure are expressed in SI units.

**Additional notes or statements:**

ScholarOne support: (434) 964-4100