



## Incidência de outros vírus respiratórios no Brasil durante a pandemia de SARS-CoV2

Graciela S. Soares<sup>1</sup>, Hannar A. M. Alverga<sup>1</sup>, Giovana O. Dichman<sup>2</sup>, Lucas V. Morais<sup>2</sup>, Dennis M. Fujita<sup>2,3</sup>, Carolina N. França<sup>1</sup>, Luiz H. S. Nali<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP) Brasil. <sup>2</sup>Instituto de Medicina Tropical. Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil.

### RESUMO

#### OBJETIVOS

Os vírus são comumente associados a infecções respiratórias. As pandemias causadas por vírus respiratórios afetaram consideravelmente os humanos ao longo da história. No momento, estamos enfrentando uma pandemia causada pelo SARS-CoV-2. As medidas de controle destinadas a retardar a disseminação do vírus podem ter interferido na disseminação de outros vírus respiratórios sazonais. O entendimento da incidência de casos respiratórios virais é necessário para corroborar essa hipótese. O objetivo deste estudo foi comparar as incidências dos vírus respiratórios relatados nos boletins epidemiológicos semanais entre 2019 e 2020.

#### MÉTODOS

Os boletins epidemiológicos de 2019 e 2020 para os casos de síndrome respiratória aguda grave disponíveis no Ministério da Saúde foram consultados para apurar a incidência de casos de infecção respiratória viral, os boletins foram considerados por até a semana 32.

#### RESULTADOS

Uma diminuição substancial foi observada em casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave relacionada a vírus respiratórios diferentes do SARS-CoV-2, sugerindo que o controle relacionado à pandemia em andamento pode afetar a circulação de outros vírus respiratórios, uma vez que a transmissão desses vírus é muito semelhante e medidas protetivas, como distância social e aumento do nível de higiene pessoal, podem ser eficazes na redução da disseminação da maioria deles. Além disso, o fechamento de unidades escolares no período de maior incidência dos vírus respiratórios pode ter contribuído para a diminuição dos casos entre crianças.

#### CONCLUSÃO

As medidas adotadas podem ter influenciado consideravelmente na disseminação de outros vírus respiratórios.

#### DESCRITORES

SARS-CoV2. Vírus Respiratórios. Epidemiologia.

#### Corresponding author:

Luiz H. S. Nali. Universidade de Santo Amaro (UNISA). Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 - Jardim das Imbuías, São Paulo, SP, Brasil. Email: lnali@prof.unisa.br phone +55 11 2141 8584/ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8365-9796>.

**Copyright:** This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons

Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.

DOI: <https://doi.org/10.56242/globalhealth;2020;1;1;64-69>

## INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, uma série de hospitalizações por pneumonia de etiologia desconhecida foi relatada na província de Wuhan, na China. Após intensos esforços para identificar a origem dos casos, foi descartada a possibilidade de o patógeno ser um dos vírus respiratórios já conhecidos, como Influenza, adenovírus, SARS-CoV, MERS-CoV, entre outros. A extração do RNA e a utilização de métodos modernos de sequenciamento e montagem de genomas, possibilitaram a identificação de um novo vírus, nunca descrito, associando casos recentes de pneumonia a um coronavírus, membro da família Coronaviridae, gênero *Betacoronavirus*, posteriormente denominado SARS-CoV-2<sup>1</sup>.

As infecções respiratórias estão entre as dez principais causas de morte em todo o mundo<sup>2</sup>. Curiosamente, os vírus respiratórios são frequentemente encontrados como responsáveis por essas infecções respiratórias, existem vários vírus antigênicos distintos que foram responsáveis por causar essas infecções<sup>3</sup>. A facilidade de transmissão desses vírus associada a fatores relacionados ao crescimento populacional, fragmentação ambiental e grande mobilidade humana em todo o mundo são os principais motivos para o surgimento de epidemias e pandemias ao longo dos anos<sup>4</sup>. Historicamente, o vírus Influenza foi responsável pelas principais pandemias, como a “Gripe Espanhola” em 1918-1919, causada pelo Influenza H1N1, causando a morte de mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo. Os vírus pandêmicos H2N2 de 1957, H3N2 de 1968, o ressurgimento do H1N1 pandêmico em 1977 e da gripe suína H1N1 em 2009. A fácil adaptação desses vírus a um novo hospedeiro combinada com alta capacidade de recombinação genética, produziu vários tipos de Influenza com potencial para ser pandêmico<sup>5</sup>.

Até 2002, os coronavírus não eram considerados causadores de doenças graves, porém, em novembro do mesmo ano, foram relatados casos de doenças respiratórias graves na China, que rapidamente se espalharam pela população por meio da transmissão acelerada, principalmente em ambientes hospitalares onde os pacientes eram tratados. A doença foi denominada Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), e seu agente etiológico só foi identificado no final de março de 2003, como um novo coronavírus denominado SARS-CoV do gênero Betacoronavirus. O vírus se espalhou rapidamente por 25 países em 5 continentes, causando mais de 8.000 infecções e aproximadamente 800 mortes. Felizmente, características relacionadas à carga viral presente no hospedeiro no início da infecção, permitindo ou controle efetivo da transmissão viral de pessoa a pessoa e em julho de 2003 essa transmissão foi controlada. Posteriormente, em 2012, casos de pneumonia grave, com altas taxas de letalidade, originados no Oriente Médio, a doença foi batizada de Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), a qual foi identificada como causada por um novo coronavírus denominado MERS-CoV. Este vírus apresentou um padrão de propagação diferente do SARS-CoV, sendo os idosos e / ou pessoas com doenças de base os mais afetados<sup>6</sup>. Ao todo, foram 2.494 casos confirmados e 858 óbitos relacionados, com letalidade de 34,4%<sup>7</sup>.

### O impacto das infecções respiratórias virais na saúde pública

Quando se trata de vírus respiratórios, uma das grandes preocupações é a possibilidade do surgimento de novos vírus, que podem se espalhar facilmente por motivos bem conhecidos relacionados à falta de imunidade da população, formas de transmissão, causar pandemias. Entre os vírus comumente relacionados às infecções sazonais, destacam-se os seguintes.

A influenza é um vírus de RNA de fita simples segmentado. É subdividido em três gêneros que podem infectar hu-

manos Alphainfluenzavirus, Betainfluenzavirus e Gammainfluenzavirus, (influenza A, B e C, respectivamente), sendo o tipo A aquele com maior variabilidade e pode ser subdividido em subtipos, separados de acordo com as características presente nas glicoproteínas em sua superfície<sup>8</sup>. A influenza é o principal agente de infecções virais, responsável por epidemias de gripe sazonal. A transmissão pode ocorrer pelo ar, através da inalação de partículas que podem ser carregadas por mais 1 metro além, além disso, a transmissão também pode ocorrer de forma indireta, através de partículas deixadas nos fômites, que podem ser facilmente transferidas para as mãos e posteriormente transmitidas diretamente para as membranas mucosas oral, nasal e ocular. Essa transmissão também pode ser facilitada em locais como creches, onde existe um aglomerado de crianças, que, além de terem um contato muito próximo, ainda compartilham materiais que poderiam facilmente ser infectados caso alguma criança contraísse o vírus, para posteriormente transmitirem a outras pessoas de contato próximo, como família. Crianças menores de 5 anos estão entre os grupos de risco para Influenza<sup>9</sup>. A prevenção, o controle e a identificação das cepas circulantes são imprescindíveis para prevenir futuras infecções, bem como para entender sua via de transmissão, dadas as altas taxas de recombinação que podem ocorrer quando diferentes tipos do vírus Influenza infectam um mesmo hospedeiro, o denominado perfil antigênico de mudança pode contribuir para o surgimento de uma pandemia<sup>10</sup>.

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um vírus de RNA de fita simples, que pertence à família Paramyxoviridae. Possui dois subtipos, A e B, que são antigenicamente distintos<sup>11</sup>. O VSR está entre as causas mais frequentes de infecções respiratórias agudas em crianças e sua infecção primária está associada ao desenvolvimento de bronquiolite e pneumonia grave<sup>12</sup>. Aos três anos, praticamente todas as crianças já entraram em contato com o vírus, sendo que os episódios ocorreram até os dois anos de idade tendendo a ser os mais graves devido à baixa imunidade relacionada à idade e ao fato de as vias aéreas ainda serem pequenas, apresentando características de um trato respiratório em desenvolvimento<sup>11</sup>. As manifestações clínicas da doença causada pelo vírus podem variar, desde casos assintomáticos até a evolução para óbito. Estudos indicam que o VSR está entre os vírus mais frequentemente encontrados em infecções do trato respiratório em crianças menores de cinco anos no Brasil<sup>11,13</sup>. Estudos com crianças hospitalizadas por infecções respiratórias têm apontado o VSR como causa de muitas infecções, levando a um elevado número de internações e gerando grande consumo de recursos<sup>14</sup>.

A parainfluenza é um vírus RNA de fita simples, negativo, não segmentado, pertencente ao Paramyxoviridae e seu genoma é de cerca de 15 kbp<sup>15</sup>. Um estudo anterior indica que a parainfluenza pode ser detectada em 9 a 30% dos pacientes pediátricos internados com distúrbios respiratórios agudos<sup>16</sup>. Esse vírus está comumente associado ao desenvolvimento de pneumonia em adultos e é a causa viral mais comum de hospitalizações em crianças menores de cinco anos. Além disso, fatores associados à imunidade do hospedeiro podem ser fundamentais para o desenvolvimento do vírus a fim de gerar casos fatais. A parainfluenza é dividida em 4 tipos, que diferem em suas características genéticas e antigênicas. Curiosamente, o tipo 3 é mais frequentemente encontrado nas infecções respiratórias por Parainfluenza<sup>17</sup>.

Os adenovírus (AdV) são vírus de DNA de fita dupla que pertencem à família Adenoviridae. Cinquenta e um sorotipos e mais de 70 genótipos foram descritos. Cerca de um terço dos sorotipos estão associados a doenças em humanos. As infecções respiratórias causadas pelo AdV geralmente são leves e afetam mais as crianças devido à falta de imunidade<sup>18</sup>. A disseminação é mais fácil em ambientes fechados. As complicações causadas pelo AdV são mais frequentes em indivíduos

imunocomprometidos. Os pacientes infectados geralmente apresentam sintomas como febre, faringite, amigdalite, tosse e dor de garganta. Em pacientes que não apresentam comprometimento imunológico, os sintomas geralmente desaparecem espontaneamente e a imunidade é gerada para o tipo específico ao qual o indivíduo foi exposto. Crianças com menos de dois anos de idade podem desenvolver pneumonia relacionada à infecção por AdV, que se não tratada pode ser fatal. Além disso, infecções frequentes podem gerar sequelas respiratórias de longo prazo em crianças<sup>18</sup>.

Os coronavírus são vírus de RNA de fita simples, de sentido positivo, envelopados e não segmentados. Pertencem à família Coronaviridae<sup>19</sup>. Esses vírus são responsáveis por infecções respiratórias leves a graves, como bronquite, pneumonia e a Síndrome Respiratória Aguda Grave<sup>20</sup>. Eles são divididos em quatro gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*. Os gêneros alfa e beta são responsáveis por causar infecções em mamíferos<sup>21</sup>. Dentro do *Alphacoronavirus* está o coronavírus humano NL63 (HCoV-NL63), enquanto o *Betacoronavirus* inclui a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV)<sup>22</sup>. Também dois outros coronavírus humanos, OC43 (HCoV-OC43) e 229E (HCoV-229E), pertencentes aos gêneros *Betacoronavirus* e *Alphacoronavirus*, respectivamente, foram identificados na década de 1960 e em humanos estão relacionados como causadores do resfriado comum. A partir do surto de SARS-CoV, houve um aumento nas pesquisas para esses vírus, o que levou à descoberta de outros tipos, como o HCoV-NL63 e o HCoV-HKU123. Hoje, o mundo está passando por uma pandemia causada por um *Betacoronavirus*, o SARS-CoV-2. Doença por coronavírus ou COVID-19, desde seu primeiro relatório em dezembro de 2019 a setembro de 2020, o vírus afetou quase 40 milhões de pessoas e causou mais de 1 milhão de mortes em todo o mundo. Ao longo desse período, diversos países se uniram para arrecadar fundos e aplicar diretrizes que orientem a população na prevenção da disseminação do vírus. A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem mediado a troca de informações sobre as possíveis formas de tratamento e medidas preventivas que podem retardar a disseminação do vírus. Desde março, quando um estado de pandemia foi determinado pela OMS, os países adotaram medidas voltadas ao distanciamento social, como o fechamento de escolas e estabelecimentos comerciais não essenciais. Além disso, a população tem sido orientada a evitar aglomerações em massa e intensificar medidas de higiene, como a lavagem correta das mãos e o uso frequente de álcool nas mãos<sup>24</sup>.

### O acompanhamento das infecções respiratórias no Brasil

O Brasil possui um sistema de vigilância sentinela de Influenza, que visa identificar a influenza e os principais vírus respiratórios circulantes, a fim de monitorar demandas de atendimento e óbitos, para auxiliar na melhor tomada de decisão em emergências. As Unidades Sentinela estão distribuídas geograficamente e registram as informações sobre eventuais casos de Síndrome da Gripe (SI) e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). O isolamento viral das amostras coletadas é feito através do ensaio de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) para identificação de Influenza, Vírus Sincicial Respiratório, Parainfluenza 1,2 e 3 e Adenovírus. Essa identificação contribui para a composição da vacina anual contra influenza. Além disso, há a divulgação de informações sobre os casos de acompanhamento e investigação de doenças sazonais específicas por meio dos Boletins Epidemiológicos, que são publicações de acesso aberto, com periodicidade mensal e semanal. Esses boletins visam divulgar informações relevantes que possam contribuir com as informações que norteiam as ações em Saúde Coletiva<sup>25,26</sup>.

Todos os anos, a população mundial lida com vários tipos de vírus que afetam o trato respiratório. A sazonalidade dos vírus já conhecidos é a causa do aumento da demanda por atendimento médico, principalmente nos períodos de inverno. No Brasil, a Secretaria de Vigilância em Saúde é responsável por receber, analisar e divulgar dados epidemiológicos relativos ao monitoramento e investigação de doenças sazonais específicas, a fim de auxiliar na orientação das ações de saúde pública do país, na vigência de possíveis surtos. Os dados relacionados à incidência de vírus respiratórios são disponibilizados por meio de boletins epidemiológicos, possibilitando o acompanhamento do número de casos e óbitos por região do país. Diante da atual pandemia, na qual pouco se sabe sobre a influência do SARS-CoV-2 e das medidas preventivas utilizadas em outros vírus respiratórios que comumente circulam na população, o objetivo deste estudo é analisar a incidência de doenças respiratórias. vírus que ocorreram no Brasil durante os anos de 2019 e 2020.

### MÉTODOS

O estudo foi realizado com os dados públicos disponíveis no site do Ministério da Saúde. Boletins epidemiológicos semanais foram avaliados para a situação epidemiológica de SI e SARS durante o período de 2019 e 2020 até a semana 32. Apenas os casos relacionados a vírus respiratórios foram considerados neste estudo. Os dados foram tabulados e as incidências de infecções respiratórias virais de um ano foram comparadas com o mesmo período do ano anterior, a incidência de cada uma das infecções respiratórias e a frequência de internações também foram consideradas neste estudo.

### RESULTADOS

Em 2019, foram emitidos pelo Ministério da Saúde dois principais boletins epidemiológicos para monitoramento dos casos de Influenza, um cobrindo a semana epidemiológica de 01 a 32, que cobre o período de janeiro a agosto de 2019, e outro cobrindo as semanas de 01 a 49, que cobre a período de janeiro a dezembro de 2019. Em 22 de janeiro de 2020, o Centro de Operações de Emergência do novo Coronavírus passou a emitir boletins epidemiológicos semanais, trazendo informações sobre os casos de COVID-19 e SRAG no Brasil e no mundo. Para comparar a incidência, foram utilizados os boletins epidemiológicos que abrangem as semanas 01 a 32, tanto em 2019 quanto em 2020. Até agosto de 2019, havia 22.870 amostras de SARS com resultados inseridos no sistema, sendo 47,6% (10.889 / 22.870) positivo para vírus respiratórios. Devido à pandemia

Tabela 1. Casos de SARS até a semana epidemiológica 32, em 2019 e 2020.

Dados	2019		2020		2020 (sem SARS-CoV-2)	
	N	%	N	%	N	%
Casos notificados	29.978		548.353		269.639	
Amostras com resultados no sistema	22.870	77,9	*	*	*	*
Etiologia não identificada / não viral	11.981	52,4	264.787	48,3	264.787	98,2
Casos positivos de vírus respiratórios	10.889	47,6	283.566	51,7	4.852	1,8
Gripe	4.911	21,5	2.251	0,4	2.251	0,8
gripe A(H1N1) pdm09	2.610	53,1	*	*	*	*
gripe B	394	8,0	*	*	*	*
Influenza A não subtipo	1.296	26,4	*	*	*	*
gripe A(H3N2)	611	12,4	*	*	*	*
RSV / parainfluenza / adenovírus	5.978	26,1	2.601	0,5	2.601	1,0
RSV	4.827	80,8	*	*	*	*
Covid-19			278.714	50,8		

(\*) Dados não disponíveis.

Em relação aos óbitos, 11,7% (3.514 / 29.978) dos casos notificados morreram, 35,9% (1.261 / 3.514) foram causados por vírus respiratórios. No mesmo período de 2020, os óbitos representaram 26,4% (144.663 / 548.353) do total de casos de SARS, 68,2% (98.709 / 144.663) foram causados por vírus respiratórios, destes 67,9% (98.195 / 144.663) foram positivos para SARS-CoV-2, 0,4% (514 / 144.663) foram positivos para outros vírus respiratórios não SARS-CoV-2. Em nossa análise excluímos os dados relativos ao COVID-19, obtendo um total de 8,5% (46.468 / 264.787) óbitos por SARS no período de 2020. Também nesta análise 1,1% (514 / 46.468) dos óbitos são relacionados a um vírus respiratório (Influenza / RSV / Parainfluenza / Adenovírus). Esse resultado representa uma redução de 34,8% nas mortes por SARS causadas por vírus sazonais durante uma pandemia de COVID-19 em comparação com o mesmo período do ano passado (tabela 2).

Tabela 2. Óbitos notificados por SARS até a semana epidemiológica 32, em 2019 e 2020.

Dados	2019		2020		2020 (excluído SARS-CoV-2)	
	N	%	N	%	N	%
Mortes (números absolutos por SARS)	3.514	11,7	144.663	26,4	46.468	8,5
Etiologia não identificada / não viral	2.253	64,1	45.954	31,8	45.954	98,9
Respiratory viruses positive cases	1.261	35,9	98.709	68,2	514	1,1
Gripe	917	26,1	310	0,2	310	0,7
gripe A(H1N1) pdm09	589	64,2	*	*	*	*
Gripe B	53	5,8	*	*	*	*
Gripe A não subtipo	188	20,5	*	*	*	*
gripe A(H3N2)	87	9,5	*	*	*	*
Mortes por RSV / parainfluenza / adenovírus	344	9,8	204	0,1	204	0,4
RSV	242	70,4	-	-	-	-

(\*) Dados não disponíveis

A análise da frequência de infecção viral por faixa etária revelou que em 2019 a maioria dos casos de SARS ocorreram em crianças menores de 2 anos (41,62%), enquanto em 2020 a maior porcentagem de casos ocorreu em adultos com 60 anos ou mais (50,51%). Além disso, em 2019 mais da metade dos casos (60,31%) concentra-se em crianças e jovens menores de 19 anos, enquanto em 2020 observamos que essa faixa etária é representada por um número bem menor, representando apenas 7,37% dos casos. (Tabela 3). A análise por faixa etária foi realizada analisando todos os casos de SARS por qualquer etiologia.

Tabela 3. Porcentagem de casos de SARS até a semana epidemiológica 32, em 2019 e 2020, distribuídos por faixa etária.

Grupo de idade	2019		2020	
	N	%	N	%
<2	9.518	41,62	16.176	2,95
2-4	2.177	9,52	7.787	1,42
5-9	1.192	5,21	7.019	1,28
10-19	906	3,96	9.432	1,72
20-29	1.137	4,97	24.182	4,41
30-39	1.370	5,99	49.790	9,08
40-49	1.320	5,77	68.818	12,55
50-59	1.553	6,79	88.175	16,08
60+	3.696	16,16	276.973	50,51

## DISCUSSÃO

Neste estudo, analisamos a incidência de vírus respiratórios não SARS-CoV2 nos anos de 2019 e 2020, com o objetivo de identificar se a circulação dos vírus sazonais poderia ser afetada por medidas de combate à pandemia causada pelo SARS-CoV-2. Estudos realizados durante a pandemia do Influenza A (H1N1) 1 pdm09, demonstraram que houve uma mudança no padrão de disseminação dos demais vírus respiratórios sazonais, sugerindo a influência da circulação de um novo vírus respiratório sobre os existentes, o padrão de circulação foi normalizado após o H1N1 pdm09 se tornar sazonal<sup>27,28</sup>.

Nossos resultados sugerem uma diminuição na incidência de vírus respiratórios sazonais no Brasil durante a pandemia de COVID-19. Olsen et al analisaram a incidência de Influenza durante a atual pandemia nos Estados Unidos, Austrália, Chile e África do Sul e os resultados foram semelhantes aos nossos, mostrando taxas mais baixas de circulação de Influenza durante o período de 2020 em comparação com o mesmo período da anterior ano<sup>29</sup>. Desde o início da pandemia, autoridades governamentais têm trabalhado com órgãos de saúde e proposto à população a adoção de medidas de controle que visem reduzir a disseminação da SARS-CoV-2, como higienização correta das mãos, distância social e uso de máscaras, o uso dessas medidas pode ter impactado a incidência de outros vírus respiratórios que circulam sazonalmente no país.

Curiosamente, observamos uma inversão na relação entre a faixa etária e o percentual de casos de SARS entre 2019 e 2020. O papel das crianças na transmissão dos vírus respiratórios tem sido discutido ao longo dos anos, com altas taxas de incidência desses vírus, tem se associado a crianças em idade escolar que desempenham um papel importante na disseminação, uma vez que o ambiente escolar propicia uma relação estreita entre crianças e jovens, facilitando a circulação de vírus e consequentemente transmitindo-os a seus familiares adultos<sup>30</sup>. Além disso, crianças menores de dois anos apresentam maiores taxas de internações por vírus respiratórios, efeito esse sugerido pela falta de imunidade e maturidade do sistema respiratório em desenvolvimento<sup>31,32</sup>. Esses dados elucidam o maior percentual de crianças com SARS encontrado em nossa análise em 2019. Em contrapartida, em 2020 a situação mudou, sendo

os adultos a partir dos 30 anos e os idosos os mais afetados. Por fim, acreditamos que as medidas adotadas para o controle da pandemia podem ter contribuído consideravelmente para a redução das infecções respiratórias virais não-SARS-CoV2 no Brasil e a baixa incidência em jovens pode estar relacionada ao fechamento de unidades escolares e creches para um período prolongado.

## REFERÊNCIAS

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* [Internet]. 2020 Feb 3 [cited 2020 Mar 7]; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
2. OPAS/OMS Brasil - 10 Principais causas de morte no mundo [Internet]. 10 Principais causas de morte no mundo. 2018 [cited 2020 Feb 17]. Available from: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5638:10-principais-causas-de-morte-no-mundo&Itemid=0](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5638:10-principais-causas-de-morte-no-mundo&Itemid=0)
3. Mackie PL. The classification of viruses infecting the respiratory tract [Internet]. Vol. 4, Paediatric Respiratory Reviews. W.B. Saunders Ltd; 2003 [cited 2020 Jun 21]. p. 84-90. Available from: </pmc/articles/PMC7129710/?report=abstract>
4. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* [Internet]. 2008 Feb 21 [cited 2020 Jul 2];451(7181):990-3. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature06536>
5. Taubenberger JK, Kash JC. Influenza virus evolution, host adaptation, and pandemic formation [Internet]. Vol. 7, Cell Host and Microbe. Cell Press; 2010 [cited 2020 Aug 2]. p. 440-51. Available from: </pmc/articles/PMC2892379/?report=abstract>
6. Hilgenfeld R, Peiris M. From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses [Internet]. Vol. 100, Antiviral Research. Antiviral Res; 2013 [cited 2020 Jul 8]. p. 286-95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24012996/>
7. WHO | Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet]. [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
8. Forleo-Neto E, Halker E, Santos VJ, Paiva TM, Toniolo-Neto J. Influenza. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(2):267-74.
9. Saúde M da. Gripe: quem deve se vacinar, quais os sintomas e tratamento [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 18]. Available from: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/gripe>
10. Fauci AS. Pandemic influenza threat and preparedness. Vol. 12, Emerging Infectious Diseases. Centers for Disease Control and Prevention; 2006. p. 73-7.
11. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev*. 2014 Dec 1;35(12):519-30.
12. Matsuno ID AK, Gagliardi TB, Paula FE, S Luna LK, S Jesus BL, Stein RT, et al. Human coronavirus alone or in co-infection with rhinovirus C is a risk factor for severe respiratory disease and admission to the pediatric intensive care unit: A one-year study in Southeast Brazil. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Mar 9]; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217744>
13. Monteiro CC, Dezanet LNC, França EB. Monitoramento de vírus respiratórios na região metropolitana de Belo Horizonte, 2011 a 2013. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras*. 2016 Apr 1;25(2):233-42.
14. Gandolfi de Oliveira T, da Silva Bemfeito de Moraes J, Thomé Moreira F, Coris Arrelaro R, Alves Ricardi V, Ricardo Dias Bertagnon J, et al. Avaliação das internações de crianças de 0 a 5 anos por infecções respiratórias em um hospital de grande porte Evaluation of hospitalization of children aged 0 to 5 years admitted for respiratory infections at a large hospital. Vol. 9, artigo origiNaL einstein. 2011.
15. Vainionpaa R, Hyypia T. Biology of Parainfluenza Viruses. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*. 1994.
16. Henrickson KJ. Parainfluenza viruses. Vol. 16, Clinical Microbiology Reviews. American Society for Microbiology (ASM); 2003. p. 242-64.
17. Villaran M V., García J, Gomez J, Arango AE, Gonzales M, Chicaiza W, et al. Human parainfluenza virus in patients with influenza-like illness from Central and South America during 2006-2010. *Influenza Other Respi Viruses*. 2014 Mar;8(2):217-27.
18. Lynch JP, Kajon AE. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2020 Oct 17];37(4):586-602. Available from: </pmc/articles/PMC7171713/?report=abstract>
19. Sabino-Silva R, Carolina Gomes Jardim A, Siqueira WL. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clinical Oral Investigations* [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 7]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03248-x>
20. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. 2019 [cited 2020 Feb 19]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>
21. Biscayart C, Angeleri P, Lloveras S, Chaves T do SS, Schlaggenhauf P, Rodríguez-Morales AJ. The next big threat to global health? 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): What advice can we give to travellers? - Interim recommendations January 2020, from the Latin-American society for Travel Medicine (SLAMVI). *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020.
22. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol* [Internet]. 2016 Sep 29 [cited 2020 Feb 19];3(1):237-61. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-virology-110615-042301>
23. Cabeça TK, Passos AM, Granato C, Bellei N. Human coronavirus occurrence in different populations of Sao Paulo: A comprehensive nine-year study using a pancoronavirus RT-PCR assay. *Brazilian J Microbiol*. 2013;44(1):335-9.
24. Timeline: WHO's COVID-19 response [Internet]. [cited 2020 Aug 11]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline/#event-98>
25. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE . Distrito Federal; 2017.
26. Saúde M da. Boletins epidemiológicos [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: <https://antigo.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>
27. Meningher T, Hindiyeh M, Regev L, Sherbany H, Mendelson E, Mandelboim M. Relationships between A(H1N1)pdm09 influenza infection and infections with other respiratory viruses. *Influenza Other Respi Viruses* [Internet]. 2014 [cited 2020 Aug 19];8(4):422-30. Available from: </pmc/articles/PMC4181801/?report=abstract>
28. Gröndahl B, Ankermann T, Von Bismarck P, Rockahr S, Kowalzik F, Gehring S, et al. The 2009 pandemic influenza A(H1N1) coincides with changes in the epidemiology of other viral pathogens causing acute respiratory tract infections in children. *Infection* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 16];42(2):303-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24150959/>
29. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sulli-

- van S, Pineda RF, et al. Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic – United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Sep 18 [cited 2020 Oct 16];69(37):1305-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7498167/>
30. MONTO AS. Occurrence of respiratory virus: time, place and person. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2004 Jan [cited 2020 Oct 17];23(Supplement):S58-64. Available from: <http://journals.lww.com/00006454-200401001-00009>
31. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2020 Oct 17];35(12):519-30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5029757/>
32. Wright M, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: Past, present, and future. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2020 Jul 15];46(4):324-47. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.21377>