

RESSALVA

Atendendo solicitação da
autora, o texto completo desta
tese será disponibilizado
somente a partir de 02/11/2026.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Mayara Gomes Arruda

**Infecções respiratórias não relacionadas à covid-19 durante o
período pandêmico em hospital de referência**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Associada Lenice do Rosário de Souza
Coorientador: Prof. Titular Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

**Botucatu
2025**

Mayara Gomes Arruda

Infecções respiratórias não relacionadas à covid-19 durante o período pandêmico em hospital de referência

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Associada Lenice do Rosário de Souza

Coorientador: Prof. Titular Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Botucatu
2025

A779i Arruda, Mayara
Infecções respiratórias não relacionadas à covid-19 durante o período pandêmico em hospital de referência / Mayara Arruda. -- Botucatu, 2025
74 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientadora: Lenice do Rosário de Souza
Coorientador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

1. COVID-19, Pandemia de, 2020-. 2. Vírus sinciciais respiratórios. 3. Fatores de risco. 4. Análise multivariada. I. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE MAYARA GOMES ARRUDA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 02 dias do mês de junho do ano de 2025, às 14h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de MAYARA GOMES ARRUDA, intitulada **Infecções respiratórias não relacionadas à covid-19 durante o período pandêmico em hospital de referência**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. LENICE DO ROSARIO DE SOUZA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. KAREN INGRID TASCA (Participação Presencial) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico Por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. GABRIEL BERG DE ALMEIDA (Participação Presencial) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. ARIPUANÃ SAKURADA ARANHA WATANABE (Participação Virtual) do(a) Depto. de Parasitologia Microbiologia e Imunologia / ICB/Juiz de Fora - UFJF, Profa. Dra. MARIÂNGELA RIBEIRO RESENDE (Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / FCM/Campinas - Unicamp. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA __ __. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. LENICE DO ROSARIO DE SOUZA



AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha mais profunda gratidão à Doutora Lenice por todo o apoio ao longo desses anos, desde o mestrado até o doutorado. Agradeço imensamente por compartilhar comigo parte de seu vasto conhecimento acadêmico e por me orientar com dedicação ao longo dessa jornada.

Estendo meus agradecimentos ao Laboratório de Biotecnologia e a todos os colegas que lá atuam, em especial à Doutora Rejane e ao Neilton, que me prestaram um suporte fundamental em toda a parte prática do trabalho.

Agradeço também ao Professor Carlos Magno, coorientador deste estudo, por todo o apoio e orientação na análise estatística, assim como ao Professor José Eduardo Corrente, cuja colaboração foi igualmente essencial.

À minha família, deixo o mais sincero agradecimento pelo suporte constante e por estarem ao meu lado durante todos os momentos dessa caminhada.

Por fim, expresso minha gratidão à banca examinadora, que gentilmente dedicou seu tempo para avaliar e contribuir com este trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

"A ciência é o grande antídoto contra o veneno do entusiasmo e da superstição."
— *Adam Smith*

Resumo

A pandemia de covid-19 foi a emergência de Saúde Pública mais dramática da história recente, mas as infecções por outros vírus respiratórios também são uma preocupação. Os objetivos deste estudo foram avaliar a ocorrência desses vírus e relacionar os desfechos de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e óbito aos fatores de risco. Estudou-se 717 pacientes entre agosto de 2020 e março de 2022, sendo que 324 foram detectados com algum tipo de vírus respiratório. Foram avaliados os prontuários e painel molecular diferencial para detecção de vírus respiratórios. Para o fator internação em UTI, os fatores de risco foram idade ($p=0,02$) e diagnóstico de infecção por Rinovírus ($p=0,008$). Já para o fator óbito, a idade ($p=0,01$), o diagnóstico de infecção por outros Coronavírus ($p=0,002$), doenças, hepática ($p=0,04$), renal crônica ($p=0,01$), neoplasia sólida ($p=0,001$) e linfoma/leucemia ($p=0,03$) foram fatores de risco mais encontrados. O sexo feminino demonstrou-se como um fator protetor ($p=0,04$) para o fator óbito. Concluiu-se que neste estudo, durante o período pandêmico, os vírus respiratórios mais prevalentes foram o Rinovírus, que esteve mais associado à internação em UTI, o VSR e outros Coronavírus, que se correlacionaram a uma maior probabilidade de óbitos. Contudo, é fundamental que as políticas públicas de saúde continuem monitorando a circulação desses vírus respiratórios, investindo em campanhas de conscientização e vacinação, especialmente entre as populações mais vulneráveis.

PALAVRAS-CHAVE: Pandemia, Vírus respiratórios não relacionados à covid-19, Painel viral, Fatores de risco, Internação e óbito.

Abstract

The pandemic of SARS-CoV-2 was the most dramatic public health emergency in recent history, but infections by other respiratory viruses are also a concern. The objectives of this study were to evaluate the occurrence of these viruses and to relate the outcomes of hospitalization in an intensive care unit (ICU) and death to risk factors. A study of 717 patients between August 2020 and March 2022 revealed that 324 had been infected with some type of respiratory virus. Prontuários e painel molecular diferencial foram avaliados para detecção de vírus respiratórios. For the factor of ICU admission, the risk factors were age ($p=0.02$) and diagnosis of rhinovirus infection ($p=0.008$). For the mortality factor, the risk factors were age ($p=0.01$), diagnosis of infection by other coronaviruses ($p=0.002$), and diseases such as hepatic disease ($p=0.04$), chronic renal disease ($p=0.01$), solid neoplasm ($p=0.001$), and lymphoma/leukemia ($p=0.03$). Sexo feminino demonstrou ser um fator protetor ($p = 0,04$) para o fator de óbito. It was concluded that, during the pandemic period, the most prevalent respiratory viruses were rhinovirus, which was more associated with ICU admission, and RSV and other coronaviruses, which were associated with a higher probability of death. However, it is essential that public health policies continue to monitor the circulation of these respiratory viruses, investing in awareness campaigns and vaccination, especially among vulnerable populations.

KEYWORDS: Pandemic, Non-covid-19 respiratory viruses, Viral panel, Risk factors, Hospitalization and death.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	10
Justificativa	22
Objetivos	23
2. CASUÍSTICA E MÉTODOS	24
3. RESULTADOS	31
4. DISCUSSÃO	41
5. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	45
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
7. CONCLUSÃO	46
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

1. INTRODUÇÃO

Os vírus respiratórios constituem uma preocupação significativa para a saúde pública, apresentando desafios que podem resultar em epidemias, pandemias e emergências de saúde pública, conforme sua transmissibilidade, gravidade e contexto epidemiológico. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o termo "epidemia" é empregado para descrever situações em que uma doença afeta um grande número de indivíduos em uma extensa área geográfica. Por sua vez, o termo "pandemia" refere-se à dispersão geográfica de uma doença, sem implicar necessariamente em sua gravidade. Finalmente, a expressão "emergência em saúde pública" é utilizada para designar circunstâncias que exigem a implementação urgente de medidas de prevenção, controle e mitigação de riscos¹.

Nesse contexto, uma das estratégias de vigilância de patógenos emergentes é o estabelecimento de unidades sentinela dedicadas à identificação de vírus respiratórios. Essas unidades, distribuídas globalmente, têm contribuído de modo significativo para o entendimento da epidemiologia de vírus respiratórios, como o Influenza, facilitando a atualização anual das vacinas. Além disso, as unidades sentinela são cruciais para diminuir os impactos dos vírus na saúde pública, assegurando que os sistemas de saúde estejam preparados para responder de forma eficaz a essas situações².

Numa revisão sistemática que incluiu estudos do Brasil, Itália, China, Estados Unidos e Reino Unido, demonstrou-se que dentre os principais agentes virais que circulam na população, destacam-se os Vírus Influenza, o Vírus Sincicial Respiratório (VSR), o Rinovírus, o Adenovírus, os Vírus Parainfluenza Humanos, os Enterovírus e os Coronavírus, que ao causar infecções respiratórias exercem impacto significativo na morbidade e mortalidade, especialmente em grupos populacionais vulneráveis³.

De acordo com dados do Ministério da Saúde, por meio da Vigilância Sentinela de Síndrome Gripal, constatou-se que a maioria das amostras positivas para vírus respiratórios, no Brasil no período entre o verão e outono de 2024, correspondeu ao vírus Influenza (56% de Influenza A não subtipado, 24% de Influenza A [H3N2] e 20% de Influenza A [H1N1]). Em relação a outros vírus respiratórios, houve predominância da circulação de SARS-CoV-2 (46%), Rinovírus (36%) e VSR (13%).

Observou-se, ainda, que no mês de abril, houve predomínio do vírus Influenza (68%)⁴.

O Boletim InfoGripe, publicado pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), registrou, entre o verão e outono de 2024, 2.148 casos de óbitos relacionados à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) no Brasil. A SRAG é caracterizada por inflamação aguda dos pulmões, que resulta em dificuldades respiratórias graves, podendo ser de origem viral ou bacteriana. Os sintomas associados à SRAG incluem dispneia, queda na saturação e na frequência cardíaca, além de linfopenia e edema alveolar.⁵

Em relação às epidemias de influenza sazonal, a OMS estima que anualmente ocorram entre 3 e 5 milhões de casos graves, resultando em aproximadamente 290.000 a 650.000 óbitos.⁶ O impacto das epidemias de influenza é determinado pela interação entre a variação antigênica do vírus, o nível de proteção da população em relação às cepas circulantes e o grau de virulência dos vírus. Sabe-se que esses vírus circulam livremente e sofrem variações genéticas desde a primeira pandemia, ocorrida após a Primeira Guerra Mundial, em 1917, causando epidemias anuais recorrentes que afetam quase todas as faixas etárias em curto espaço de tempo.⁷

O VSR é uma das principais causas de infecções respiratórias em crianças, estando associado a várias síndromes clínicas frequentes, como pneumonia e bronquiolite. Aumento no número de casos de SRAG por VSR foi observado desde o final de 2022. No verão de 2023, foram registrados mais de 3.000 casos de SRAG atribuídos ao VSR no sistema de informação do Ministério da Saúde, sendo que 94% dos casos ocorreram em crianças menores de 4 anos de idade.⁸

Segundo a Fiocruz, na primavera de 2021, houve aumento significativo de registros de VSR entre crianças de zero a nove anos, com números semanais que superaram os observados para SARS-CoV-2. No mesmo Boletim, embora entre a população adulta tenha havido predominância de detecções de SARS-CoV-2 nos casos de SRAG, observou-se também aumento na frequência de casos positivos para Rinovírus.⁹

A redução das temperaturas em diversas localidades do Brasil favorece a disseminação do VSR. Em decorrência disso, o Ministério da Saúde enfatiza a importância da prevenção da infecção e do diagnóstico precoce para evitar casos graves. O período de atividade sazonal do VSR geralmente ocorre de maio a setembro, podendo se prolongar em regiões específicas.¹⁰

O Rinovírus humano é um dos agentes virais mais prevalentes associados a infecções do trato respiratório superior. Assim como o VSR, o Rinovírus é um dos principais responsáveis pela morbidade em crianças menores de 5 anos, acarretando impactos econômicos significativos devido ao elevado número de consultas médicas realizadas.¹¹ Recentemente, a prevalência do Rinovírus no Brasil tem apresentado aumento expressivo. Segundo o Boletim InfoGripe, na primavera de 2024, observo-se aumento nas internações por SRAG associadas ao Rinovírus, especialmente entre crianças e adolescentes de 2 a 14 anos, com aumento mais notável nos estados de São Paulo, Bahia, Paraíba e Sergipe.¹²

Os Adenovírus, por sua vez, normalmente causam infecções leves que afetam o trato respiratório superior, o trato respiratório inferior ou o trato gastrointestinal. Manifestações raras associadas a infecções por Adenovírus incluem cistite, hepatite e colite hemorrágicas, pancreatite, nefrite e encefalite. A forma mais grave da doença ocorre em indivíduos com imunidade comprometida, como por exemplo, em pessoas que vivem com HIV (PVHIV).¹³

Até o momento, foram identificados 52 sorotipos de Adenovírus, que variam entre países e regiões, além de mudarem ao longo do tempo, podendo ocorrer a transmissão de novas estirpes entre países. Pneumonias graves causadas pelo sorotipo 14 foram relatadas em adultos e crianças com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) leve a moderada.¹⁴

Straliotto et al., em estudo realizado em duas unidades de terapia intensiva pediátrica de hospitais em Porto Alegre, monitoraram os principais vírus respiratórios associados à bronquiolite e/ou pneumonia. Os autores demonstraram taxas de prevalência para Adenovírus de 10,3% e de 7,7% para o VSR. No entanto, o Adenovírus apresentou taxa de letalidade significativamente maior (25%) em comparação ao VSR (2,8%).¹⁵

Além do Rinovírus e do Adenovírus, os Vírus Parinfluenza e o Bocavírus Humano também são reconhecidos como agentes causadores de infecções respiratórias, especialmente em populações imunocomprometidas e em crianças. Os Vírus Parinfluenza, pertencente à família *Paramyxoviridae*, é classificado em quatro tipos principais: Vírus Parinfluenza-1, Vírus Parinfluenza-2, Vírus Parinfluenza-3 e Vírus Parinfluenza-4. Os Vírus Parinfluenza estão associados a um amplo espectro de doenças, que incluem otite média, faringite, conjuntivite, crupe, traqueobronquite e pneumonia. Manifestações incomuns incluem apneia, bradicardia, parotite e síndrome

do desconforto respiratório, além de, raramente, infecções disseminadas.¹⁶

Já o Bocavírus foi descrito pela primeira vez em 2005, a partir de aspirados nasofaríngeos de crianças com infecções do trato respiratório. Além disso, esse vírus também foi detectado em amostras de sangue e fezes, sendo responsável por ocasionar gastroenterite aguda em alguns pacientes.¹⁷

O Boletim InfoGripe referente ao inverno de 2021 demonstrou aumento nos casos positivos de Bocavírus, além dos Vírus Parainfluenza 3 e 4, no estado de São Paulo. No mesmo Boletim, entre o outono e o inverno de 2023, foi observado aumento de casos de SRAG associados ao Bocavírus, em crianças que apresentaram sintomas como rinorreia, tosse, febre e sibilância.¹⁸

Os Enterovírus constituem um grupo de vírus pertencente à família *Picornaviridae*, caracterizados pela capacidade de infectar primariamente o trato gastrointestinal, embora também possam afetar outros sistemas, incluindo o trato respiratório superior, cujos sintomas podem variar de resfriados comuns a síndromes respiratórias mais graves. A classificação dos Enterovírus inclui mais de 70 sorotipos, sendo os mais conhecidos os Enterovírus A, B, C e D. No Brasil, a circulação desses vírus tende a ser mais comum durante os meses quentes e chuvosos, geralmente entre o final da primavera e o verão, ou seja, de novembro a março. Em pessoas imunossuprimidas pode-se observar agravamento no desfecho da doença.¹⁹

Por fim, os Coronavírus Humanos são divididos em duas categorias, aqueles que causam doenças semelhantes ao resfriado comum e afetam o trato respiratório superior, representados pelos coronavírus 229E, NL63, HKU1 e OC43. Estes patógenos são responsáveis por 15% a 30% dos resfriados comuns, no Brasil em adultos. A segunda categoria é exemplificada pelos Coronavírus, MERS-CoV e SARS-CoV-2, que causam doenças mais graves e afetam o trato respiratório inferior, sendo, portanto, mais patogênicos.²⁰

Sabemos que todos os grupos etários podem ser afetados pelos vírus respiratórios mencionados. No entanto, alguns grupos apresentam risco aumentado de desenvolver doenças graves ou complicações. Esses grupos de maior vulnerabilidade incluem crianças, idosos e indivíduos com comorbidades, como diabetes *mellitus* (DM), hipertensão arterial sistêmica, obesidade e doenças imunossupressoras, como a infecção pelo HIV.²¹

Além disso, outros fatores, como o sexo masculino, tabagismo, consumo excessivo de álcool e uso de drogas, também contribuem para um desfecho clínico mais

desfavorável. Esses elementos devem ser considerados na avaliação do risco e na implementação de estratégias de prevenção e tratamento para infecções respiratórias.^{22,23}

Dentre os grupos vulneráveis, as PVHIV são particularmente suscetíveis a doenças gripais com possibilidade de evolução grave, especialmente aquelas com baixa contagem de células T CD4⁺.²⁴

Como agravante, as PVHIV têm risco aumentado de desenvolver certas comorbidades, tais como, câncer, doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos, tornando-as ainda mais vulneráveis.²⁴

Atualmente, estima-se que existam cerca de 39 milhões de PVHIV no mundo, com aproximadamente 1,3 milhão de novos casos de infecção registrados anualmente. Desde o início da epidemia, em 1980, até 2023, cerca de 42,3 milhões de indivíduos morreram em decorrência de doenças relacionadas à aids.²⁵ No Brasil, a estimativa é de 1.124.063 casos notificados desde 1980, dos quais 382.521 evoluíram para óbito, tendo o HIV/aids como causa básica. Nos últimos cinco anos, o país registrou uma média de 39 mil novos casos por ano.²⁶

Um estudo descritivo e retrospectivo realizado no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, em São Paulo, avaliou 1.645 pacientes entre abril de 2009 à junho de 2014 e revelou que, entre aqueles que não eram portadores do HIV, 26% testaram positivo para Influenza. Em contraste, entre as PVHIV, 45% dos testados foram confirmados para infecção por Influenza. Além disso, as PVHIV apresentaram maior incidência de dispneia e maiores taxas de hospitalização.²⁷

Um estudo de coorte conduzido por Garbino et al. na Suíça, entre novembro de 2003 e novembro de 2006, demonstrou que PVHIV com quadro gripal apresentavam maior frequência de infecção pelo Coronavírus OC43 (27,3%), seguido pelo Vírus Parainfluenza Humano (18,2%).²⁸

Esses achados ressaltam a necessidade de monitoramento e intervenção adequados para proteger as PVHIV contra infecções respiratórias, dada sua elevada suscetibilidade e os possíveis desfechos adversos associados.²⁸

Nesse contexto, Sanches et al.²⁹ realizaram um estudo em Madrid, no qual identificaram 26 infecções virais respiratórias entre 129 crianças infectadas pelo HIV. A maior parte das infecções foi atribuída ao VSR, seguida pelos Vírus Influenza A e Adenovírus. Os mesmos autores observaram que as infecções virais respiratórias

contribuíram para o desenvolvimento de pneumonia bacteriana, além de que levantaram a hipótese de que infecções oportunistas pulmonares, como a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, podem ser agravadas pela coinfeção com os agentes virais.²⁹

Estudo retrospectivo realizado no Hospital São Paulo analisou 1.380 pacientes, divididos entre imunossuprimidos (PVHIV e transplantados de órgãos) e imunocompetentes (adultos e crianças com doenças cardíacas crônicas). Dentro desses grupos, foram identificados subgrupos de idosos imunossuprimidos e imunocompetentes. Os resultados revelaram que os idosos imunossuprimidos constituíam o grupo mais suscetível a infecções graves causadas pelo VSR, o que pode ser atribuído a alterações relacionadas à senescência imunológica.³⁰

A senescência imunológica é um processo biológico que se refere ao envelhecimento do sistema imunológico, sendo mais pronunciada em indivíduos à medida que avançam em idade. Contudo, as PVHIV podem manifestar essas características mais precocemente, fenômeno conhecido como envelhecimento precoce.³¹

Com o avanço da idade, observa-se uma redução significativa na produção de novas células imunológicas, especialmente linfócitos T e B, que desempenham papéis fundamentais na defesa do organismo. Consequentemente, os idosos apresentam risco elevado de desenvolver complicações graves e taxas mais altas de mortalidade associadas a infecções, o que inclui os vírus respiratórios.³²

Muitos idosos apresentam condições crônicas não transmissíveis, como obesidade, diabetes e hipertensão arterial, que representam um fator adicional de risco para essa população em relação a infecções por vírus respiratórios, pois essas comorbidades comprometem ainda mais a resposta imunológica e predispõem a complicações graves.³³

Ademais, é importante destacar que os idosos podem manifestar uma inflamação sistêmica crônica de baixo grau, mesmo na ausência de infecções evidentes, podendo agravar o risco de complicações graves na vigência de infecções respiratórias.³⁴

Segundo dados do Ministério da Saúde, os idosos representaram 65,6% dos óbitos por influenza em 2023, além de constituírem 54,9% das hospitalizações por SRAG.³⁵ Nesse sentido, revisão sistemática e meta-análise conduzidas por Shi et al.³⁶ indicaram que a infecção respiratória aguda associada ao VSR apresenta uma taxa

significativas de morbidade e de internação hospitalar em indivíduos com mais de 65 anos, em comparação àqueles com idades entre 50 e 64 anos. O estudo revelou que, em 2015, aproximadamente 1,5 milhão de episódios de infecção respiratória aguda associada ao VSR ocorreram entre idosos em países industrializados, embora dados referentes a países em desenvolvimento não estivessem disponíveis. Além disso, os mesmos autores estimaram que cerca de 14.000 mortes intra-hospitalares em nível global estejam relacionadas a essa infecção.³⁶

Em relação a outros vírus respiratórios, Graat et al.³⁷, em estudo prospectivo realizado na Holanda avaliaram idosos com sintomas respiratórios agudos e detectaram que a maior causa de infecções (34%) era o Rinovírus.

Uma meta-análise realizada por Mertz et al.³⁸, encontrou aumentos significativos nos riscos de internação hospitalar e de morte entre idosos em comparação com pessoas não idosas durante as temporadas de gripe sazonal e pandêmica.

Nichol et al.³⁹ demonstraram que a imunização contra influenza reduziu significativamente as hospitalizações de pacientes idosos com pneumonia, exacerbações de doença pulmonar crônica e insuficiência cardíaca congestiva. Tendo em vista esses aspectos, a imunização contra gripe é de suma importância em idosos, o que pode diminuir piores desfechos.

Já, o DM é uma das principais doenças crônicas de caráter mundial, sendo uma doença metabólica complexa, caracterizada por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina (tipo 1) ou na ação da insulina (tipo 2), que pode causar supressão no sistema imunológico. De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, existem atualmente no Brasil, mais de 13 milhões de pessoas vivendo com a doença, o que representa 6,9% da população nacional.⁴⁰

As pessoas com DM possuem resposta imunológica comprometida o que também pode impactar em piores desfechos clínicos frente a infecções virais. O aumento do nível de glicemia afeta a degradação intracelular de bactérias, a quimiotaxia de neutrófilos e a fagocitose, melhorando assim a afinidade e a ligação viral. Além disso, tem efeitos nas proteínas, induzindo à glicosilação e alterando a composição dos complementos, o que torna as células suscetíveis à inflamação e danos virais⁴¹

Niquine et al.⁴² analisaram os fatores de risco mais prevalentes em pacientes hospitalizados devido à SRAG em decorrência da infecção pelo vírus da

Influenza, no Brasil no período de 2019/2020. De acordo com o estudo, o DM foi identificado como o principal fator de risco, especialmente nos casos mais graves.

Adicionalmente, estudo observacional e retrospectivo realizado no Brasil por Niquine et al.⁴² utilizou dados do Cadastro de Notificação da Influenza Pandêmica do Ministério da Saúde para investigar os fatores de risco associados à hospitalização pela doença. Os fatores de risco identificados incluíram a faixa etária e a presença de comorbidades, destacando-se o DM.

Outra revisão sistemática e metanálise de 637 casos de infecção por coronavírus não relacionadas à covid-19 sugeriu que o DM e a hipertensão arterial são igualmente prevalentes em aproximadamente 50% dos pacientes, condições que regulam a síntese de citocinas pró-inflamatórias e prejudicam o sistema imunológico inato e humoral do hospedeiro.⁴³

Nilva et al.⁴⁴, em estudo transversal e retrospectivo realizado nos anos de 2020 e 2021, em um hospital de Santa Fé, na Argentina, demonstrou que indivíduos com hipertensão, asma, DM ou obesidade apresentaram risco elevado de infecções por Rinovírus, cujos sintomas mais frequentemente observados foram febre, tosse, mialgia e cefaleia.

Segundo o Atlas Mundial de Obesidade, da Federação Mundial de Obesidade, 41 milhões das mortes anuais são atribuídas às doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), sendo que 5 milhões delas incluem a obesidade como fator de risco adicional.⁴⁵

A obesidade é um fator central no desenvolvimento de estado inflamatório crônico de baixo grau, caracterizado pela desregulação dos macrófagos e pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias, tais como, o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e a interleucina-6 (IL-6). Essa condição resulta em um desequilíbrio na regulação das adipocinas, no qual a adiponectina, que possui efeitos anti-inflamatórios, é reduzida, enquanto a leptina, com efeitos pró-inflamatórios, é aumentada. Essa desregulação culmina em uma "tempestade inflamatória", que compromete a função imunológica e aumenta a suscetibilidade a infecções virais respiratórias.⁴⁶

Um estudo conduzido por Shang et al.⁴⁷ consistiu em uma meta-análise abrangendo 11 investigações de casos-controle, que envolveram 2.508 indivíduos obesos e 3.005 controles não obesos. Os autores identificaram associação entre a

infecção pelo Adenovírus 36 e a obesidade, com especial ênfase em crianças obesas.

Estudo epidemiológico realizado em Manágua, Nicarágua, investigou o efeito da obesidade na duração da eliminação viral em transmissões domiciliares durante três temporadas (2015–2017) de epidemias de Influenza A e B. Os resultados demonstraram que adultos obesos sintomáticos eliminavam o vírus da Influenza A por período de 5,23 dias, 42% maior do que adultos não obesos (3,68 dias). Revelaram ainda que indivíduos obesos, mesmo assintomáticos ou com sintomas leves, transmitiam o vírus da Influenza A por um período mais prolongado do que adultos não obesos.⁴⁸

Outro fator de risco conhecido para infecções respiratórias graves é a hipertensão arterial sistêmica, que afeta mais de 30% da população adulta, correspondendo a mais de um bilhão de indivíduos, e se configura como a principal causa de morte prematura em escala global. Os hipertensos apresentam disfunção endotelial, caracterizada pelo desequilíbrio entre substâncias que promovem a dilatação e a contração dos vasos sanguíneos. Com o envelhecimento, a hipertensão arterial resulta no enrijecimento progressivo e na diminuição da elasticidade das grandes artérias, sendo um fator determinante no desenvolvimento de complicações cardiovasculares durante infecções por vírus respiratórios. Os autores destacaram que, geralmente, os indivíduos com hipertensão arterial são idosos e sedentários, fatores que podem aumentar ainda mais o risco de complicações por essas infecções.⁴⁹

Um estudo transversal realizado com pacientes sintomáticos de SRAG por Influenza, na cidade de Passo Fundo (RS), revelou que 83,3% dos participantes apresentavam alguma comorbidade, sendo que 74,4% desses indivíduos eram portadores de hipertensão arterial sistêmica.⁵⁰

Outro estudo de análise prospectiva realizado entre maio de 2003 e junho de 2004 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo investigou os fatores de risco associados à ocorrência de infecções por vírus respiratórios, à necessidade de ventilação mecânica e aos óbitos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Os vírus analisados incluíram o VSR, Influenza, Parainfluenza, Adenovírus, Rinovírus e Coronavírus. Na análise univariada, observou-se que a ocorrência de infecções por vírus respiratórios estava associada à presença de sintomas respiratórios no momento da admissão à UTI, bem como à presença de comorbidades, com a hipertensão arterial sistêmica destacando-se como a mais

relevante entre elas. Em síntese, os autores consideraram a hipertensão arterial como fator de risco significativo para a gravidade das infecções por vírus respiratórios. A presença dessa condição não apenas aumentou a susceptibilidade a infecções, mas também contribuiu para o surgimento de complicações e desfechos mais graves.⁵¹

Por fim, outros fatores de risco importantes a serem associados a um pior desfecho para as infecções causadas por vírus respiratório são, tabagismo, etilismo e uso de substâncias psicoativas. O cigarro de tabaco é um produto extremamente prejudicial à saúde e apresenta aproximadamente 4.720 substâncias tóxicas, das quais 70 são cancerígenas. A redução da capacidade pulmonar nos tabagistas coloca-os em um grupo de risco elevado para o desenvolvimento de formas graves de doenças respiratórias virais. Pode-se também levar em consideração que o ato de fumar aumenta o risco de contaminação pelo próprio manejo do cigarro que pode transmitir o vírus da mão para a boca do tabagista.⁵²

A relação entre o tabagismo e a DPOC já está estabelecida há vários anos e os tabagistas apresentam de 10 a 14 vezes maior risco de morte por esta doença. A exacerbação da DPOC, pode levar à deterioração aguda no estado de saúde do paciente que tem como principal causa etiológica a infecção respiratória. Alguns autores demonstram que os vírus respiratórios mais comumente relacionados com a exacerbação da DPOC são Picornavírus, Influenza A e VSR.⁵³

Estudos demonstram que o consumo excessivo de álcool predispõe o hospedeiro a uma ampla gama de complicações infecciosas, uma vez que leva à disfunção das barreiras protetoras do trato respiratório, aspiração do conteúdo orofaríngeo, deficiências nutricionais, doença hepática e comprometimento dos mecanismos de defesa do hospedeiro, assim como à diminuição das atividades fagocitárias e apresentadoras de antígenos dos macrófagos alveolares. O consumo de álcool é apontado como um fator responsável pela susceptibilidade aumentada para pneumonia, tendo assim grande impacto sobre os casos de infecções por vírus respiratórios, uma vez que a pneumonia é uma de suas principais complicações^{54,55}

Em relação às substâncias psicoativas, estima-se que, em 2022, mais de 292 milhões de pessoas em todo o mundo utilizaram drogas, com aumento de 45% na prevalência de transtornos associados ao uso de drogas ao longo da última década.⁵⁶

Indivíduos que fazem uso de drogas podem estar em maior risco de exposição a vírus respiratórios devido a comportamentos de risco, incluindo a falta de

adesão a medidas preventivas, como distanciamento social e uso de máscaras. O impacto do uso de drogas no organismo pode variar entre os indivíduos, mas, de modo geral, essa prática fragiliza o sistema imunológico e pode resultar em agravos diretos a vários órgãos.⁵⁷ Muitos usuários de drogas apresentam doenças crônicas subjacentes, que, por sua vez, estão frequentemente associadas ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças respiratórias graves. Por exemplo, o uso de certas substâncias, como o *crack*, pode provocar uma série de alterações pulmonares, incluindo edema pulmonar agudo, hemorragia alveolar e infiltrações pulmonares, cujos sintomas mais comumente relatados incluem dor torácica, dispneia, tosse produtiva, febre e hemoptise. O uso de *crack* pode ainda resultar em insuficiência respiratória, com opacidades bilaterais, frequentemente referida como "pulmão de *crack*".⁵⁸

Um estudo de coorte realizado por Palmer et al.⁵⁹ no Reino Unido demonstrou que usuários de drogas, especialmente aqueles que consomem *crack* e heroína, apresentam aumentos de 61% e de 86% nas probabilidades de desenvolver, respectivamente, asma e DPOC. Outros estudos também indicam que pacientes em busca de tratamento para dependência química apresentam maior prevalência de doenças cardiovasculares.

O uso de metanfetamina pode resultar na contração dos vasos sanguíneos, contribuindo para lesões pulmonares e paradas respiratórias. O abuso de opioides, por sua vez, pode induzir queda na função do sistema imune, uma vez que essas substâncias possuem efeitos imunossupressores.⁶⁰

No contexto da detecção de vírus associados a infecções respiratórias, muitas vezes não se requer a identificação específica do patógeno. No entanto, em determinadas situações, o conhecimento do agente patogênico pode ser fundamental para a condução adequada do tratamento, em especial para pacientes pertencentes aos grupos de risco. A cultura de células e os testes sorológicos podem ser empregados como métodos de diagnóstico, mas apresentam um tempo de resposta mais prolongado em comparação ao método de PCR, embora esses métodos possam ser valiosos em contextos de pesquisa e vigilância epidemiológica.⁶¹

Os testes diagnósticos rápidos baseados em antígenos também são utilizados, contudo possuem sensibilidade inferior em relação ao PCR. O painel viral é um método diagnóstico realizado por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), apresentando-se como um recurso facilitador na detecção de agentes, uma vez que possibilita a identificação simultânea dos vírus mais frequentemente associados a

doenças respiratórias. O painel destaca-se pela sua elevada sensibilidade, proporcionando resultados diagnósticos em um curto período de tempo, o que pode ser imprescindível para a conduta dos pacientes com maior risco de desenvolver doença grave, o que permite um tratamento direcionado. Além disso, pode auxiliar no controle de epidemias, facilitando a implementação de medidas de controle e prevenção.⁶²

Um estudo transversal e observacional realizado em 2016 no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo investigou a viabilidade da inclusão do painel viral na rotina de atendimento de pacientes imunocomprometidos, com ênfase na análise de gastos em comparação aos benefícios proporcionados. A população estudada consistiu em pacientes em tratamento oncológico que necessitavam de uma resposta diagnóstica rápida, uma vez que esses pacientes possuíam um sistema imunológico mais comprometido. Assim, os pacientes que apresentaram resultados positivos para Influenza ou VSR foram orientados a utilizar a medicação em casa, o que evitou a necessidade de internação. Em contrapartida, aqueles que foram diagnosticados com outros vírus ou que obtiveram resultados negativos para todos os vírus incluídos no painel foram hospitalizados. Dessa forma, o estudo revelou uma relação favorável entre custo e benefício, pois houve diminuição das hospitalizações e também permitiu a implementação de tratamentos mais precisos nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas, aumentando a eficácia dos antivirais e evitando diagnósticos incorretos. Este aspecto é particularmente relevante, visto que diagnósticos errôneos podem resultar na prescrição inadequada, como a de uso de antibióticos para infecções virais, o que pode contribuir para o aumento da resistência bacteriana.⁶³

O tratamento antiviral é indicado para pacientes com risco elevado de complicações, quando diagnosticados com Influenza e VSR. A administração desses medicamentos nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas está associada à maior probabilidade de sucesso terapêutico, podendo assim reduzir a duração dos sintomas e risco de algumas complicações e hospitalização.⁶⁴

A prevenção de doenças virais respiratórias tem impacto em saúde pública e incluem promoção de práticas de higiene, como a lavagem frequente das mãos e o uso de álcool em gel, que demonstraram eficácia na redução da disseminação de vírus. As campanhas de vacinação contra o Influenza também são um fator positivo no controle da doença, cuja vacina está indicada a toda população, especialmente as crianças de seis meses a menores de seis anos, idosos, pessoas com doenças

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- World Health Organization. Public health emergencies: preparedness and response The Independent Oversight and Advisory Committee for the WHO Health Emergencies Programme, Maio 2020.
- 2- Global excess deaths associated with COVID- 19, January 2020 - December 2021.
- 3- Silva F, Edivá B, Laiane S, Alcione O. Infecções respiratórias de importância clínica: uma revisão sistemática. FIMCA, 10(1), p. 12-30, jun. 2024.
- 4- Brasil.Ministério da Saúde. Nota técnica conjunta Nº 45/2024. 2024.
- 5- Brasil. Fundação Oswaldo Cruz. InfoGripe, março 2024.
- 6- - World Health Organization. Influenza (seasonal) fact sheet. 2023.
- 7- Costa, C. da S. C., Santos, A. M. dos, Gomes, R. H., Neves, Y. C. de S. Impacts of influence on the brazilian population: Respiratory infections and lethality. Brazilian Journal of Animal and Environmental Research. 2020; 3(4).
- 8- Brasil.Ministério da Saúde. Nota técnica conjunta Nº 30/2023. 2023.
- 9- Brasil. Fundação Oswaldo Cruz. InfoGripe. Semana epidemiológica 44/2021. Novembro 2021.
- 10- Ministério da Saúde (BR). Ministério da Saúde alerta para prevenção de bronquiolite e pneumonia em crianças.2022
- 11-Costa, L.F; Rinovírus humano em infecções respiratórias agudas em crianças menores de cinco anos de idade: fatores envolvidos no agravamento da doença. 2012
- 12-Brasil. Fundação Oswaldo Cruz. InfoGripe. Semana epidemiológica 44/2024. Novembro 2024.
- 13-Lynch, P.J; Fishbein M; Echavarria M. Adenovirus.Semin Respir Crit Care Med 2011; 32(4): 494-511.
- 14-Palmer, F., Jaffray, M., Moffat, M. et al. Prevalence of common chronic respiratory diseases in drug misusers: a cohort study. Prim Care Respir J 21, 377–383 (2012).
- 15-Straliotto, S.M; Siqueira M.M; Machado V; Maia T.M. Respiratory viruses in the pediatric intensive care unit: prevalence and clinical aspects. Clinical Studies and Drug Resistance.Dec 2024; 99(8).
- 16-Figueiredo, L.T.M. Pneumonias virais: aspectos epidemiológicos, clínicos,

- fisiopatológicos e tratamento. J bras pneumol. 2009Sep;35(9):899–906.
- 17-Caccia, E.R.B; Watanabe, A.S.A; Carraro, E; Leal E; Granato C; Bellei N. Frequency of human bocavirus respiratory infections among at-risk patients in São Paulo, Brazil. Rev Inst Med trop S Paulo. 2012Nov;54(6):307–10.
 - 18-Brasil. Fundação Oswaldo Cruz. InfoGripe. Semana epidemiológica 40/2021. Outubro 2021.
 - 19-Tesini, B.L. Visão geral das infecções por enterovírus. MD, University of Rochester School of Medicine and Dentistry. jun. 2023.
 - 20-Lin, C.Y; Wolf, J; Brice, D.C; Locky M. Pre-existing humoral immunity to human common cold coronaviruses negatively impacts the protective SARS-CoV-2 antibody response. 2022; 30(1): 83-96.
 - 21-Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, Fadel SA, Tran D, Fernandez E, Bhatnagar N, Loeb M. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013 Aug 23;347.
 - 22-Samokhvalov, A. Irving, H. Rehm, J. Alcohol consumption as a risk factor for pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Epidemiology and Infection. 2010;138(12):1789-1795.
 - 23-Addolorato, G. Physical Considerations for Treatment Complications of Alcohol and Drug Use and Misuse. In: Johnson, B. Addiction Medicine. Springer, New York, NY.2010; 10(5): 1115–1145.
 - 24-Fine AD, Pontes CB, De Guzman AM, Glover L, Zeller B, Wong SJ, et al. Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in New York City. Clin Infect Dis. 2001; 32(12): 1784-91.
 - 25-UNAIDS. Estatísticas globais sobre hiv 2024. Global Statistics; 2024.
 - 26-Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico AIDS e DST. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, PN de DST e AIDS; 2024.
 - 27-Zenatt, C.T. Influenza em pessoas vivendo com hiv/aids: impacto no período pandêmico e pós-pandêmico. São Paulo 2015.
 - 28-Garbino, J. Inoubli, S. Mossdorf E. Weber, R. Tamm, M. Soccal, P. Respiratory viruses in HIV-infected patients with suspected respiratory opportunistic infection. AIDS 22(6):p 701-705, March 30, 2008.

- 29- Sánchez MCM, Contreras RJ, Vivinco JL, Carrión FF, Fernández MB, Ramos JT, et al. Respiratory Virus Infections in Children with Cancer or HIV. *Infection. Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 28(3): 154-9.
- 30- Luna LK de S, Cruz JS, Chaves T do SS, Bellei N. Comparative analysis of Respiratory Syncytial Virus frequency rates and viral load in different patient cohorts in a University Hospital in São Paulo, Brazil, over an eight-year period (2005-2013). *Braz J Infect Dis.*
- 31- Lima,S; Silva,N; Brito,R; Cardoso,V; Paula, L. força de preensão vs. senescência vs. composição corporal no paciente hiv: uma revisão narrativa. *Revista Movimenta*, 2023, Vol 16, 3(12).
- 32- Neves CVB, Mambrini JV de M, Torres KCL, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Lima-Costa MF, et al.. Associação entre síndrome metabólica e marcadores inflamatórios em idosos residentes na comunidade. *Cad Saúde Pública [Internet]*. 2019;35(3).
- 33- Kårhus, L. L., Gunnes, N, Stordal, K., Bakken, I. J., Tapia, G., Stene, L. Influenza and risk of later celiac disease: a cohort study of 2.6 million people. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2017 53(1), 15–23.
- 34- Souza,A.B; Camboim R.L.; Rocha, L. M. B. M.; Araújo Érika H. de; Araújo, R. S. de; Gaines A.P.L.; Santos E.K.N. dos. Relação entre doenças bucais e cognição em idosos. *Revista Eletrônica Acervo Enfermagem*, v. 24, p. e15903, 11 jul. 2024.
- 35- Brasil. Fundação Oswaldo Cruz. InfoGripe. Semana epidemiológica 04/2024. Janeiro 2024.
- 36- Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, Polack FP, Balsells E, et al. Global Epidemiology Network. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017 Sep 2;390.
- 37- Graat, J. Schouten,L. Heijnen,M. Kok,F. Pallast L., Greeff J. A prospective, community-based study on virologic assessment among elderly people with and without symptoms of acute respiratory infection.
- 38- Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, Fadel SA, Tran D, Fernandez E, Bhatnagar N, Loeb M. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013

- Aug 23;347.
- 39-Nichol,L. M.D.James N.John, M.Lask. Fillbrandt, K. Influenza Vaccination and Reduction in Hospitalizations for Cardiac Disease and Stroke among the Elderly. 2003;348:1322-1333.
 - 40-Gazzaz, Z J. Diabetes and COVID-19. Open Life Sciences. 2021; 16(1): 297-30.
 - 41-Pishipati C K. Diabetes mellitus: An endodontic perspective. European Journal of General Dentistry. 2013; 2(3):241.
 - 42-Niquini, P.Q; Martins, L; Pacheco, C; Cruz, G. SRAG por COVID-19 no Brasil: descrição e comparação de características demográficas e comorbidades com SRAG por influenza e com a população geral. Cad. Saúde Pública 2020; 36(7).
 - 43-Badawi, A; Seung G.R. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis.International Journal of Infectious Diseases. v 49,2016 (129-133).
 - 44-Malveste; I.C; Santos M.O, Oliveira, C.M; de Araújo, K.M; de Souza G.R.L; Rézio G.S. Rhinovirus infection and co-infection in children with severe acute respiratory infection during the COVID-19 pandemic period. Virulence. 2024 Dec;15(1).
 - 45-World Obesity Atlas 2024: No area of the world is unaffected by the consequences of obesity. 2024.
 - 46-Muscogiuri G, Pugliese G, Laudisio D, et al. The impact of obesity on immune response to infection: Plausible mechanisms and outcomes. Obesity Reviews. 2021; 22:e13216.
 - 47-Shang, Q., Wang, H., Song, Y., Wei, L., Lavebratt, C., Zhang, F. and Gu, H. (2014), Serological data analyses show that adenovirus 36 infection is associated with obesity: A meta-analysis involving 5739 subjects. Obesity, 22: 895-900.
 - 48-Maier HE, Lopez R, Sanchez N, Ng S, Gresh L, Ojeda S, Burger-Calderon R, Kuan G, Harris E, Balmaseda A, Gordon A. Obesity Increases the Duration of Influenza A Virus Shedding in Adults. J Infect Dis. 2018 Sep 22;218(9):1378-1382.
 - 49-Ribeiro AC, Uehara SC da SA. Systemic arterial hypertension as a risk factor for the severe form of covid-19: scoping review. Rev Saúde Pública. 2022;56:20.

- 50-Bernardi, A.B; Marcolin,P; Lindemann L,S; Rabello, R.S. Prevalência de Influenza A, vírus sincicial respiratório e SARS-CoV-2 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave em Passo Fundo, Rio Grande do Sul. Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 44, n. 2, p. 113-126.
- 51- Furlan, M.T. Estudo da viabilidade para introduzir na rotina testes de diagnóstico para infecção respiratória aguda. Research, Society and Development, 2021.
- 52-Passos VMA, Giatti L, Barreto S. Tabagismo passivo no Brasil: resultados da pesquisa especial do tabagismo. Cienc Saude Colet. 2011;16(9):3671-8.
- 53-Samokhvalov, A. Irving, H. Rehm, J. Alcohol consumption as a risk factor for pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Epidemiology and Infection. 2010;138(12):1789-1795.
- 54-Zhang, P. Alcohol abuse, immunosuppression, and pulmonary infection. Current Drug Abuse Reviews 2008; 1: 56–67.
- 55-Gamble, L, Mason, CM, Nelson, S. The effects of alcohol on immunity and bacterial infection in the lung. Medicine et Maladies Infectieuses 2006; 36: 72.
- 56-Brasil. Relatório Mundial sobre Drogas 2023 do UNODC alerta para a convergência de crises e contínua expansão dos mercados de drogas ilícitas.2023.
- 57-Barbosa DJ, Gomes MP, Gomes AMT, Souza FBA de. Relação entre o consumo de drogas psicoativas e COVID-19: síntese de evidências. J Manag Prim Health Care. 2020; 12(3).
- 58-Mançano A, Marchiori E, Zanetti G, Escuissato DL, Duarte BC, Apolinário L de A. Complicações pulmonares após uso de crack: achados na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax. J bras pneumol. 2008May;34(5):323–7.
- 59-Palmer, F., Jaffray, M., Moffat, M. et al. Prevalence of common chronic respiratory diseases in drug misusers: a cohort study. Prim Care Respir J 21, 377–383 (2012).
- 60-Addolorato, G. Physical Considerations for Treatment Complications of Alcohol and Drug Use and Misuse. In: Johnson, B. Addiction Medicine. Springer, New York, NY.2010; 10(5): 1115–1145.
- 61-Rodrigues, S,A. Técnicas Moleculares na Detecção de Vírus Respiratórios. Universidade de Aveiro (Portugal) . 2011

- 62- Vogels, C. B. F. et al. Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-COV-2 qRT-PCR assays. (2020).
- 63- Furlan, M.T. Estudo da viabilidade para introduzir na rotina testes de diagnóstico para infecção respiratória aguda. Research, Society and Development, 2021.
- 64- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD): Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. December 8, 2023.
- 65- Rodrigues, O.C; Chong S.C; Berezin, N.M. Atualização no tratamento e prevenção da infecção por vírus respiratório. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2020.
- 66- Han, R; Guzman-Holst; Bruna M.G; Michelin B. Modelagem da carga de saúde pública do vírus sincicial respiratório e o impacto da vacina vsr adjuvantada (rsvpref3) em adultos com 60 anos ou mais no brasil. Nov 2024.
- 67- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 4ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019;725:9-32.
- 68- Brasil. Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018. Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD). Brasília, 15 de agosto de 2018.
- 69- Klein, S. L., & Flanagan, K. L. Sex differences in immune responses. Nature Reviews Immunology, 16(10), 626–638. 2016.
- 70- Gleeson, M., & Bishop, N. Effects of exercise on the immune system. Nature Reviews Immunology, 10(6), 429–436. 2000.
- 71- Klein, S. L., & Flanagan, K. L. Sex differences in immune responses. Nature Reviews Immunology, 16(10), 626–638. 2016.
- 72- IBGE – Instituto Brasileiro De Geografia E Estatística . Censo Brasileiro de 2022. São Paulo: IBGE, 2022.
- 73- Joseph A, Uribe Leitz T, Dey T, Havens J, Cooper Z, Raykar N. Racial and neighborhood disparities in mortality among hospitalized COVID-19 patients in the United States: An analysis of the CDC case surveillance database. PLOS Glob Public Health. 2022 Nov 16;2(11).

- 74- Estrela F.M, Soares C.F.S.E, Cruz M.A.D, Silva A.F.D, Santos J.R.L, Moreira T.M.O, Lima A.B, Silva M.G. Pandemia da COVID-19: refletindo as vulnerabilidades a luz do gênero, raça e classe. *Cien Saude Colet* 2020; 25(9):3431-3436.
- 75- Lenzi, L.; Mello, A. M.; Silva, L. R.; Grochocki, M. H. C.; Pontarolo, R. Influenza pandêmica a (H1N1) 2009: fatores de risco para o internamento. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 38, n. 1, p. 57-65, 2012.
- 76- Babilio E; Silva A.L, Santos O.A; Dall'acqua S.V; Souza V. Infecções Respiratórias de Importância Clínica: uma Revisão Sistemática. *Revista FIMCA*, 4(1), p. 7-16, 2017.
- 77- Ministério da saúde. Informe Epidemiológico de Influenza 2019. Brasília, 2020.
- 78- Watanabe, A. S. A., Carraro, E., Candeias, J. M. G., Donalísio, M. R., Leal, É., Granato, C. F. H., & Bellei, N. (2011). Viral etiology among the elderly presenting acute respiratory infection during the influenza season. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*, 44(1), 18–21.
- 79- Rodrigues, O.C; Chong S.C; Berezin, N.M. Atualização no tratamento e prevenção da infecção por vírus respiratório. *Sociedade Brasileira de Pediatria*. 2020.
- 80- Ministério da saúde. Boletim Epidemiológico Especial nº 92, COVID-19, 2021. Brasília, 2021.
- 81- Ministério da saúde. Boletim InfoGripe, Semana Epidemiológica de 24 a 30 de março de 2024. Brasília, 2024.
- 82- Klein, S. L., & Flanagan, K. L. Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunology*, 16(10), 626–638. 2016.
- 83- McManus, M. J.; O'reilly, D. S.; Edwards, M. G. The impact of rhinovirus on respiratory health in older adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2017.
- 84- Leotte, J., Trombetta, H., Faggion, H. Z., Almeida, B. M., Nogueira, M. B., Vidal, L. R., & Raboni, S. M.. (2017). Impact and seasonality of human rhinovirus infection in hospitalized patients for two consecutive years☆. *Jornal De Pediatria*, 93(3), 294–300.
- 85- Asfahan, S., Deokar, K., Dutt, N., Niwas, R., Jain, P., & Agarwal, M. Extrapolation of mortality in COVID-19: Exploring the role of age, sex, co-morbidities and health-care related occupation. *Monaldi Archives for Chest*

- Disease, 90(2).2020.
- 86- Mascarello, Keila Cristina et al. Hospitalização e morte por COVID-19 e sua relação com determinantes sociais da saúde e morbidades no Espírito Santo: um estudo transversal. Epidemiol. Serv. Saúde. 2021, vol.30, n.3.
- 87- Wu G, Yang P, Xie Y, Woodruff HC, Rao Eur Respir J. 2020 Aug 20;56(2).
- 88- Koivula I, Stern M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. Am J Med.
- 89- Ministério da saúde. Informe Epidemiológico de Influenza 2020. Brasília, 2021.