Patrícia Costa Beneli

**Associação entre fatores meteorológicos, poluentes
atmosféricos e ocorrência de viroses respiratórias em
crianças: destaque ao Parainfluenza Vírus Humano (HPIV)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Interunidades em Biotecnologia USP/Butantan/IPT, para a obtenção do Título de Mestre em Biotecnologia.

São Paulo
2010

Patrícia Costa Beneli

**Associação entre fatores meteorológicos, poluentes atmosféricos e
ocorrência de viroses respiratórias em crianças: destaque ao
Parainfluenza Vírus Humano (HPIV)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Interunidades em Biotecnologia USP/Butantan/IPT, para a obtenção do Título de Mestre em Biotecnologia.

Área de Concentração: Biotecnologia

Orientador: Prof. Dr. Saulo Duarte Passos

São Paulo
2010

DADOS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
Serviço de Biblioteca e Informação Biomédica do
Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

© reprodução total

Beneli, Patricia Costa.

Associação entre fatores meteorológicos, poluentes atmosféricos e ocorrência de viroses respiratórias em crianças: destaque ao parainfluenza vírus humano (HPIV) / Patricia Costa Beneli. -- São Paulo, 2010.

Orientador: Saulo Duarte Passos.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Programa de Pós-Graduação Interunidades em Biotecnologia USP/IPT/Instituto Butantan. Área de concentração: Biotecnologia. Linha de pesquisa: Virologia

Versão do título para o inglês: Association between meteorological factors, air pollutants and the occurrence of respiratory viruses in children: emphasis on human parainfluenza virus (HPIV).

Descritores: 1. Infecções respiratórias 2. *Paramyxovirinae*
3. Imunofluorescência 4. Crianças 5. Poluição atmosférica
6. Fatores meteorológicos I. Passos, Saulo Duarte II. Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Programa de Pós Graduação Interunidades em Biotecnologia USP/IPT/Instituto Butantan III. Título.

ICB/SBIB0169/2010

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Programa de Pós-Graduação Interunidades em Biotecnologia
Universidade de São Paulo, Instituto Butantan, Instituto de Pesquisas Tecnológicas

Candidato(a): Patricia Costa Beneli.

Título da Dissertação: Associação entre fatores meteorológicos, poluentes atmosféricos e ocorrência de viroses respiratórias em crianças: destaque ao parainfluenza vírus humano (HPIV).

Orientador(a): Saulo Duarte Passos.

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa da **Dissertação de Mestrado**,
em sessão pública realizada a/...../....., considerou

() Aprovado(a) () Reprovado(a)

Examinador(a): Assinatura:
 Nome:
 Instituição:

Examinador(a): Assinatura:
 Nome:
 Instituição:

Presidente: Assinatura:
 Nome:
 Instituição:

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
Av. Prof. Lineu Prestes, 2415 - cep. 05508-000 São Paulo, SP - Brasil
Telefone : (55) (011) 3091.7733 - telefax : (55) (011) 3091 7438
e-mail: cep@icb.usp.br

Of.CEPSH.081.10
PMAZ/mcgn

São Paulo, 27 de maio de 2010.

Prezado Senhor,

A Comissão de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, em reunião de 26.05.09, tomou ciência da sua comunicação recebida em 20.05.10, referente ao Projeto de Pesquisa – Mestrado, da aluna **Patrícia Costa Beneli**, matriculada no Programa de Pós-Graduação Interunidades em Biotecnologia, sediado neste Instituto.

Atenciosamente,

Prof. Dr. PAULO A. M. ZANOTTO
Coordenador da Comissão de Ética em
Pesquisas com Seres Humanos - ICB /USP

Ilmo. Sr.
PROF. DR. SAULO DUARTE PASSO
Programa de Pós-Graduação Interunidades em Biotecnologia
Instituto de Ciências Biomédicas da USP

AGRADECIMENTOS

Tenho muito a agradecer a Deus, a todos que são presentes na minha vida e a todos que passaram por ela e ficaram no meu coração, mas nem por isso menos importantes.

Agradeço imensamente aos meus pais, Luiz e Zilda pela educação, amor e carinho que sempre nos deram. Mãe, obrigada por acreditar e me incentivar sempre; palavras são poucas pra expressar minha gratidão. À minha irmã Priscila pelo carinho e torcida de todos esses anos e agora com a pequena Isabella pra alegrar ainda mais nossas vidas. Amo vocês, vocês são tudo pra mim.

Ao meu esposo, Welington, companheiro de todas as horas. Obrigada pelo carinho e paciência, principalmente nesta fase final do trabalho, eu fiquei insuportável!...Obrigada por fazer parte de mim, te amo.

A toda minha família, que está presente, mesmo distante: especialmente à minha avó Francisca (*in memoriam*), minhas tias Celina e Ata e minha prima Nathallie. Adoro vocês. À minha sogra Irene pelo carinho e incentivo e por muitas vezes me tratar como sua filha.

À amiga, e agora também prima, Flávia pelas conversas, conselhos, confidências, cumplicidade e risadas. Às amigas Helaina e Bete, aos amigos Marcus Paulo e Samia pela alegria compartilhada nos nossos momentos juntos. Enfim, a todos meus amigos do "interior".

Aos meus tios Oscar e Lúcia e meus primos Mariana e Bruno, que me receberam em sua casa, no início da minha jornada em São Paulo. Obrigada por tudo!

A todo o pessoal da Seção de Culturas Celulares do Instituto Adolfo Lutz (IAL) por meu início na vida profissional.

A todos os pesquisadores do Projeto VGDN-IAL, por me convidarem a participar, em especial à PqC. Maria Candida Oliveira de Souza (Candinha) pelos ensinamentos da rotina do laboratório de vírus respiratórios e pela amizade; à Dra. Lourdes Rehder A. V. Lima (Lourdinha) por meu aprendizado nas técnicas de biologia molecular e por ter sido sempre amiga; à PqC. Maristela Marques Salgado, Dra. Marisa A. Hong, Dra. Maria Luiza

Barbosa, Dra. Carmem Oliveira, Dr. Henry Requejo, Dra. Tokiko Matsumoto, aos outros estagiários do projeto: Danielle, Franciele, Rodrigo, Andressa, Fabiane e Andreza; e à Dra. Mirthes Ueda, pela brilhante coordenação deste projeto. Enfim, agradeço a todos do IAL que me receberam e contribuíram para minha formação. Muito obrigada a todos, sem exceção.

Ao meu orientador Prof. Dr. Saulo Duarte Passos pela orientação e confiança dirigida a mim durante a realização deste trabalho.

Ao Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiaí.

Ao Dr. Rogério Pecchini pela generosidade ao fornecer os dados da Santa Casa de São Paulo.

À Dra. Micheline S. Z. S. Coelho por ter dispensado seu tempo para me ajudar nas análises estatísticas, sem as quais este trabalho não teria sido concluído. Obrigada por ter ajudado tanto alguém que mal conhecia. Você ganhou mais uma fã e admiradora.

Ao Prof. Dr. Edison Luiz Durigon, por ter me recebido em seu laboratório há alguns anos e também pelos conselhos na qualificação. Ao pessoal do laboratório de virologia do ICB-USP que me ajudaram em algum momento: Miguel, Jansen, Danila e Teca.

À FAPESP pela bolsa TT3 concedida no Projeto VGDN.

A todos os estagiários PAP, que ajudaram a alegrar o dia-a-dia na época de estágio da FUNDAP. E também aos colegas de apartamento dessa época inesquecível da minha vida.

À amiga Fátima, pela companhia e pelos altos papos durante minha passagem pelo Colégio Paulista.

A todos os meus professores da UNESP-Assis, em especial ao Prof. Dr. Aldo L. Klein (*in memoriam*), por meu início na pesquisa.

A todos os meus amigos de faculdade, por terem feito parte da minha vida, especialmente Sara e Viviane (as "três Marias"). Ao Otávio, "manito" que compartilhou comigo a época de aventuras em São Paulo.

Aos meus atuais chefes, colegas e amigos do SAAE - Sorocaba.

RESUMO

BENELI, P. C. **Associação entre fatores meteorológicos, poluentes atmosféricos e ocorrência de viroses respiratórias em crianças: destaque ao Parainfluenza Vírus Humano (HPIV)**. 2010. 104 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

As infecções respiratórias agudas contribuem para elevada morbimortalidade na infância, destacando o Parainfluenza (HPIV) nos quadros de crupe viral. Pouco é conhecido a influência dos fatores ambientais (meteorológicos e de poluição atmosférica) nas infecções respiratórias. De 21/10/2004 a 01/06/2007 foi conduzido um estudo ecológico de séries temporais, em menores de 15 anos, com sintomas respiratórios atendidos na Santa Casa de São Paulo e no Hospital Universitário de Jundiaí para determinar a frequência de HPIV, pela imunofluorescência indireta e verificar a relação entre poluentes atmosféricos, variáveis meteorológicas na infecção respiratória. Os dados meteorológicos e de poluição ambiental foram coletados diariamente. Das 1464 amostras o HPIV foi detectado em 49 (5,5%) amostras (SCSP) e em 29(5,0%) amostras (HUFMJ), sendo o HPIV3 mais prevalente. O O₃ e NO₂ tiveram relação com vírus respiratórios em São Paulo. Em Jundiaí observou-se relação com MP₁₀ (lag3) e HPIV; temperatura mínima (lag1) e NO₂ com vírus respiratórios.

Palavras-chave: Infecções respiratórias. *Paramyxovirinae*. Imunofluorescência. Crianças. Poluição atmosférica. Fatores meteorológicos.

ABSTRACT

BENELI, P. C. **Association between meteorological factors, air pollutants and the occurrence of respiratory viruses in children: emphasis on Human Parainfluenza virus (HPIV)**. 2010. 104 p. Master thesis (Biotechnology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Acute respiratory infections contribute to high infant morbidity and mortality, highlighting the parainfluenza (HPIV) in the frames of viral croup. Little is known the influence of environmental factors (meteorological and air pollution) in respiratory infections. From 21/10/2004 to 01/06/2007 was conducted an ecological study of time series, for children under 15 years, with respiratory symptoms treated at Santa Casa de São Paulo and the University Hospital of Jundiaí to determine the frequency of HPIV by immunofluorescence and verify the relationship between air pollutants, meteorological variables in respiratory infection. The meteorological and environmental pollution were collected daily. 1464 samples of the HPIV was detected in 49 (5.5%) samples (SCSP) and 29 (5.0%) samples (HUFMJ) and the HPIV3 more prevalent. Ozone and nitrogen dioxide were associated with respiratory viruses in São Paulo. In Jundiaí was observed relationship with PM₁₀ (lag3) and HPIV, minimal temperature (lag1) and NO₂ with respiratory viruses.

Keywords: Respiratory infections. *Paramyxovirinae*. Fluorescent Antibody Technique. Children. Air pollution. Meteorological factors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Imagem de satélite dos municípios do estudo.	35
Figura 2. Classificação Climática do estado de São Paulo segundo Koeppen.....	36
Quadro 1. Padrões nacionais de qualidade do ar e critérios para episódios agudos de poluição do ar (Resolução CONAMA N° 3 de 28/06/1990	39
Quadro 2. Características e fontes dos principais poluentes da atmosfera	41
Figura 3. Fotomicrografia da reação de imunofluorescência indireta realizada a partir de amostra clínica (ANF).....	44
Figura 4. Distribuição etária dos pacientes atendidos na SCSP.....	46
Figura 5. Distribuição etária dos pacientes atendidos no HUFMJ..	46
Figura 6. Série temporal de coletas realizadas e casos positivos para vírus respiratórios e HPIV em São Paulo (SCSP) no período de outubro de 2004 a junho de 2007.	47
Figura 7. Série temporal de coletas realizadas e casos positivos para vírus respiratórios e HPIV em Jundiaí (HUFMJ) no período de junho de 2005 a junho de 2007.	48
Figura 8. Série temporal de coletas realizadas e casos positivos para vírus respiratórios e HPIV em Jundiaí (HUFMJ) no período de julho de 2006 a maio de 2007.	49
Figura 9. Série temporal de umidades mínima e máxima (%) em São Paulo (SCSP) no período de outubro de 2004 a junho de 2007.....	51
Figura 10. Série temporal de temperaturas mínima e máxima (°C) em São Paulo (SCSP) no período de outubro de 2004 a junho de 2007.	51
Figura 11. Série temporal de precipitação (mm) em São Paulo (SCSP) no período de outubro de 2004 a junho de 2007.....	52
Figura 12. Série temporal de umidades mínima e máxima (%) em Jundiaí (HUFMJ) (Dados Campinas) no período de junho de 2005 a junho de 2007.	53
Figura 13. Série temporal de temperaturas mínima e máxima (°C) em Jundiaí (HUFMJ) (Dados Campinas) no período de junho de 2005 a junho de 2007.....	53
Figura 14. Série temporal de precipitação (mm) em Jundiaí (HUFMJ) (Dados Campinas) no período de junho de 2005 a junho de 2007.....	54

Figura 15. Série temporal de temperatura máxima (°C) e umidade mínima (%) em Jundiaí (HUFMJ) no período de julho de 2006 a maio de 2007.	55
Figura 16. Série temporal de MP ₁₀ (µg/m ³) em São Paulo (SCSP) no período de outubro de 2004 a junho de 2007.....	57
Figura 17. Série temporal de CO (ppm) em São Paulo (SCSP) no período de outubro de 2004 a junho de 2007.....	57
Figura 18. Série temporal de O ₃ (µg/m ³) em São Paulo (SCSP) no período de outubro de 2004 a junho de 2007.....	58
Figura 19. Série temporal de NO ₂ (µg/m ³) em São Paulo (SCSP) no período de outubro de 2004 a junho de 2007.....	58
Figura 20. Série temporal de MP ₁₀ (µg/m ³) em Jundiaí (HUFMJ) (Dados Campinas) no período de junho de 2005 a junho de 2007.	60
Figura 21. Série temporal de CO (ppm) em Jundiaí (HUFMJ) (Dados Campinas) no período de junho de 2005 a junho de 2007.....	60
Figura 22. Série temporal de MP ₁₀ (µg/m ³) em Jundiaí (HUFMJ) no período de julho de 2005 a maio de 2007.....	61
Figura 23. Série temporal de CO (ppm) em Jundiaí (HUFMJ) no período de julho de 2005 a maio de 2007.....	62
Figura 24. Série temporal de O ₃ (µg/m ³) em Jundiaí (HUFMJ) no período de julho de 2005 a maio de 2007.....	62
Figura 25. Série temporal de NO ₂ (µg/m ³) em Jundiaí (HUFMJ) no período de julho de 2005 a maio de 2007.....	63
Figura 26. Gráficos de acréscimos das variáveis significativas de acordo com a variável dependente e banco de dados.....	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição da população do estudo segundo idade e sexo.....	45
Tabela 2 - Resultado da pesquisa de vírus respiratórios por meio da técnica de imunofluorescência indireta (IFI) realizada a partir da amostra clínica (aspirado de nasofaringe - ANF)	45
Tabela 3 - Distribuição das amostras de acordo com a estação do ano.....	49
Tabela 4 - Análise descritiva das variáveis meteorológicas em São Paulo no período de 21/10/2004 a 01/06/2007.....	50
Tabela 5 - Análise descritiva das variáveis meteorológicas em Jundiaí (Dados Campinas) no período de 01/06/2005 a 01/06/2007.	52
Tabela 6 - Análise descritiva das variáveis meteorológicas em Jundiaí no período de 04/07/2006 a 18/05/2007.	55
Tabela 7 - Análise descritiva dos poluentes em São Paulo no período de 21/10/2004 a 01/06/2007.	56
Tabela 8 - Análise descritiva dos poluentes em Jundiaí (Dados Campinas) no período de 01/06/2005 a 01/06/2007.	59
Tabela 9 - Análise descritiva dos poluentes em Jundiaí no período de 04/07/2006 a 18/05/2007.	61
Tabela 10 - Variáveis independentes selecionadas para a modelagem binomial negativa do banco de dados Santa Casa, com seus respectivos coeficientes (p) e níveis de significância (p).	64
Tabela 11 - Variáveis independentes selecionadas para a modelagem binomial negativa do banco de dados Jundiaí – Dados Campinas, com seus respectivos coeficientes (p) e níveis de significância (p).	65
Tabela 12 - Variáveis independentes selecionadas para a modelagem binomial negativa do banco de dados Jundiaí, com seus respectivos coeficientes (p) e níveis de significância (p).	66
Tabela 13 - Variáveis independentes significativas após a modelagem binomial negativa, para todos os bancos de dados e variáveis dependentes.	67
Tabela 14 - Risco relativo e seus respectivos intervalos de confiança	68

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Vírus respiratórios	15
1.2 Vírus Parainfluenza	17
1.2.1 Histórico	17
1.2.2 Classificação	18
1.2.3 Estrutura do vírus	19
1.2.4 Aspectos clínicos	20
1.2.5 Diagnóstico laboratorial	21
1.2.6 Tratamento	22
1.2.7 Vacinas contra o HPIV	23
1.2.8 Epidemiologia	23
1.3 Morbidade respiratória associada a fatores ambientais	25
1.3.1 Poluição atmosférica	25
1.3.2 Fatores meteorológicos	28
2 OBJETIVOS	30
3 MATERIAL E MÉTODOS	31
3.1 Amostragem	31
3.1.1 Casuística	31
3.1.2 Coleta e processamento das amostras clínicas	31
3.1.3 Identificação viral por imunofluorescência indireta (IFI)	32
3.2 Delineamento experimental	33
3.3 Dados ambientais	34
3.3.1 Caracterização das localidades do estudo	34
3.3.1.1 <i>Considerações climáticas</i>	35
3.3.2 Dados meteorológicos	36
3.3.3 Dados de poluição atmosférica	38
3.4 Análise estatística	40
3.4.1 Análise descritiva	40
3.4.2 Inferência estatística e modelagem dos dados	41
3.5 Pesquisa na Literatura	43
4 RESULTADOS	44

4.1 Descrição da amostragem	44
4.2 Descrições das variáveis meteorológicas	49
4.2.1 Descrição das variáveis meteorológicas no município de São Paulo	50
4.2.2 Descrição das variáveis meteorológicas em Jundiaí – Dados Campinas	52
4.2.3 Descrição das variáveis meteorológicas no município de Jundiaí	54
4.3 Descrições dos poluentes atmosféricos	56
4.3.1 Descrição dos poluentes no município de São Paulo	56
4.3.2 Descrição dos poluentes em Jundiaí – Dados Campinas	59
4.3.3 Descrição dos poluentes no município de Jundiaí	61
4.4 Análise estatística	64
4.5 Inserção das variáveis no modelo binomial negativo	67
4.6 Estimativas de risco e de acréscimo	67
5 DISCUSSÃO	70
6 CONCLUSÕES	74
REFERÊNCIAS.....	75
ANEXO A - Termo de consentimento pós informado.....	88
ANEXO B - Gráficos de dispersão das variáveis dependentes com as variáveis independentes – Santa Casa de São Paulo	90
ANEXO C - Gráficos de dispersão das variáveis dependentes com as variáveis independentes – Jundiaí (Dados Campinas)	96
ANEXO D - Gráficos de dispersão das variáveis dependentes com as variáveis independentes - Jundiaí	101

1 INTRODUÇÃO

1.1 Vírus respiratórios

As doenças respiratórias contribuem para elevada proporção da morbidade e mortalidade na infância tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento. Estima-se que 25% a 33% do total das mortes observadas nos cinco primeiros anos de vida sejam causadas por infecções respiratórias agudas e suas complicações (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2004). Os custos impostos ao nosso país com o tratamento das infecções graves na população pediátrica são elevados, perfazendo cerca de R\$ 17 bilhões anuais ao sistema único de saúde (SUS), sendo cerca de 10 bilhões gastos com pacientes que acabam evoluindo a óbito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008), comprometendo uma importante parcela do orçamento.

As infecções que afetam o trato respiratório humano são responsáveis por mais de 25% de todo o atendimento médico domiciliar e ambulatorial no mundo. Destas infecções, 90% a 95% estão relacionadas com agentes virais (COUCEIRO, 2002), sendo que os vírus Respiratório Sincicial Humano (HRSV), Parainfluenza tipo 3 (HPIV3) e Influenza ocasionam altas taxas de internações de crianças, especialmente as menores de cinco anos de idade (IWANE et al., 2004).

As infecções respiratórias agudas (IRAs) afetam tanto o trato respiratório superior como o inferior e podem ser causadas por diferentes vírus, dos quais os mais importantes são: HRSV (tipos A e B), HPIV tipos 1, 2 e 3, vírus Influenza tipos A e B (IA e IB) e Adenovírus (Ad) (PERINI, 2003; STEMPEL et al., 2009). Novos vírus foram acrescentados a essa lista tais como Metapneumovírus humano (HMPV) (HOPKINS et al., 2008; KÖNIG et al., 2004; MIRAZO et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2009; VON LINSTOW et al., 2008), Bocavírus (HBoV) (SCHILDGEN et al., 2008), e novas espécies de Coronavírus (WEISS e NAVAS-MARTIN, 2005), que muito embora recentemente descritos têm circulado há muito tempo (MIRAZO et al., 2005; TANG et al., 2005).

A distribuição dos diferentes tipos de vírus respiratórios não é uniforme em nosso país. Em São Paulo, Thomazelli et al. (2007) realizaram estudo utilizando técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) no qual os principais agentes

virais que causam hospitalização de crianças foram: HRSV, HMPV e HPIV. Pecchini et al. (2008), utilizando técnica de imunofluorescência indireta (IFI), também verificaram maior prevalência do HRSV entre 2005 e 2006, na cidade de São Paulo. No Rio Grande do Sul, Stralio et al. (2002, 2004) realizaram estudos, utilizando IFI, nos quais o número de casos de Adenovírus supera o de HPIV3 em crianças hospitalizadas, no Rio Grande do Sul. Em estudo realizado em Uberlândia (MG) houve predominância de rinovírus (HRV), seguido do HRSV, Influenza, HPIV e Adenovírus, identificados por meio da técnica de IFI e RT-PCR, em crianças menores de 5 anos (COSTA et al., 2006).

Além do patógeno viral, muitos outros fatores devem ser considerados na análise de IRA. Excluindo-se os fatores relacionados ao hospedeiro, estão os fatores ambientais, tais como exposição ao tabagismo, principalmente materno (BRADLEY et al., 2005; ZAMORANO et al., 2003), exposição a alérgenos domésticos, variações meteorológicas (LAPÉÑA et al., 2005; MEERHOFF et al., 2009; OMER et al., 2008; SALDANHA et al., 2005; YUSUF et al., 2007) e poluição atmosférica (AVENDAÑO et al., 2003; GONÇALVES et al., 2005; ZAMORANO et al., 2003).

Para exemplificar a influência das variáveis ambientais no processo de infecção respiratória, pode-se citar que nos períodos de estiagem, a baixa umidade em áreas urbanas industrializadas e/ou nas regiões de queima de biomassa, é somada à elevação dos níveis de poluição atmosférica, em um processo no qual um fator agrava o outro. Estas condições são propícias para a ocorrência de um processo inflamatório no aparelho respiratório, fato que altera a permeabilidade das vias aéreas e possibilita, assim, o acesso e a progressão de microorganismos patogênicos (ROSA et al., 2008).

Em relação aos fatores meteorológicos, são enumerados vários estudos que os relacionam com as doenças infantis (LAM, 2007), as infecções respiratórias de modo geral (COELHO; GONÇALVES e LATORRE, 2006, 2010; DANIELIDES et al., 2002; GONÇALVES e COELHO, 2010; GONZÁLEZ et al., 2008; OMER et al., 2008; SALDANHA et al., 2005), as infecções causadas por agentes específicos como o vírus influenza (LOWEN et al., 2007), a doença pneumocócica (MURDOCH e JENNINGS, 2009; WATSON et al., 2006) e por HRSV (AVENDAÑO et al., 2003; LAPÉÑA et al., 2005; MEERHOFF et al., 2009; YUSUF et al., 2007; ZAMORANO et al., 2003).

Para o HRSV, pesquisadores buscaram dados sobre fatores que poderiam influenciar na severidade da infecção por HRSV que não fossem relacionados ao hospedeiro (imunológicos) ou ao agente etiológico. Alguns estudos epidemiológicos constataram atividades diferenciadas do HRSV em diferentes partes do mundo, sugerindo que esta atividade seja influenciada pela latitude e condições meteorológicas no decorrer do ano (YUSUF et al., 2007). O histórico familiar de atopia (BRADLEY et al., 2005) e altitude elevada (CHOUDHURI et al., 2006) foram também consideradas como fatores de agravo da infecção por HRSV em crianças. Outros fatores possivelmente relacionados à gravidade da infecção por HRSV também foram estudados, como: etnia, idade de aquisição do HRSV, sexo, nascimento durante a primeira metade da estação do HRSV, aleitamento materno, desnutrição, educação materna, aglomeração/número de irmãos, convivência da criança em creches (SIMOES, 2003) e nível sócio-econômico (JANSSON et al., 2002), porém, precisam ser avaliados com mais profundidade.

Muito embora o conhecimento sobre os vírus respiratórios seja abrangente, ainda há muitas lacunas no conhecimento destes “velhos patógenos” como o Parainfluenza e sua possível associação com fatores meteorológicos e poluição atmosférica.

1.2 Vírus Parainfluenza

1.2.1 Histórico

Os vírus Parainfluenza (HPIV) incluem importantes patógenos do trato respiratório humano afetando principalmente crianças (CHANOCK et al., 2001) e são considerados a segunda principal causa de infecção respiratória aguda, logo após o HRSV (BELSHE et al., 2004a,b; LEE et al., 2001; SIMMONDS et al., 2009). Inicialmente, HPIV tipos 1, 2 e 3 foram isolados de crianças com doença do trato respiratório inferior. Logo após sua descoberta, entre 1956 e 1960, estes vírus se mostraram maiores agentes causais de laringotraqueobronquite ou crupe (HPIV tipo 1, tipo 2 e tipo 3), (HOFFMAN e BANERJEE, 1997) pneumonia e bronquiolite (HPIV tipo 3), até a descoberta do HRSV (CHANOCK et al., 2001). O HPIV tipo 4 foi descoberto em 1959 a partir de amostras de adultos com doença branda do trato

respiratório superior (CHANOCK et al., 2001; HENRICKSON, 2003; LAU et al., 2005).

Antes da descoberta dos vírus humanos, um estudo com um vírus recuperado de camundongos inoculados com uma amostra de autópsia de uma criança com doença respiratória deu início ao processo de classificação do vírus Sendai, que atualmente é classificado como equivalente murino do HPIV1. Outros vírus de animais foram subsequentemente identificados a outros vírus parainfluenza, tais como o vírus Símio 5 (SV5), uma das causas de crupe em cães, equivalente ao HPIV2, enquanto um vírus causador de doença aguda em bovinos confinados foi classificado como equivalente do HPIV3 (bPIV3) (CHANOCK et al., 2001).

Recentemente, novas técnicas de biologia molecular tornaram possível recuperar totalmente vírus recombinantes infecciosos a partir de cDNA de vários vírus parainfluenza, a saber: vírus Sendai (SeV), HPIV3, parainfluenza bovino (bPIV3), SV5 e Vírus da Doença de Newcastle (NDV). Vários destes vírus têm sido extensivamente utilizados em estudos que definiram grande parte das propriedades bioquímicas básicas e da biologia molecular geral dos paramyxovirus. A aplicação desta tecnologia revolucionou o estudo da patogênese e da biologia molecular destes vírus, assim como facilitou o desenvolvimento de vacinas (CHANOCK et al., 2001), como visto em trabalhos como os de Durbin et al. (2000), Schmidt et al. (2001), Belshe et al. (2004a e 2004b), Slobod et al. (2004), Tang et al. (2005), Sato e Wright (2008) e Jones et al. (2009).

1.2.2 Classificação

Os vírus parainfluenza pertencem à Ordem *Mononegavirales*, (genoma constituído por única fita de RNA de sentido negativo, não segmentado) família *Paramyxoviridae*, subfamília *Paramyxovirinae*. O HPIV tipo 1 e tipo 3 pertencem ao gênero *Respirovirus*, no qual também estão incluídos o SeV e o bPIV3; o HPIV tipo 2 e tipo 4 (subtipos 4a e 4b) pertencem ao gênero *Rubulavirus*, no qual os vírus da caxumba, SV5 e o NDV estão incluídos (LAMB et al., 2001).

Apesar de existirem quatro tipos de vírus parainfluenza humano e o quarto tipo possuir dois subtipos sorologicamente distinguíveis, somente os três primeiros tipos são isolados e identificados na maioria dos laboratórios (McINTOSH, 1996).

Entretanto, sugere-se a inclusão de testes para os HPIV4 já que, em alguns estudos encontrou-se uma prevalência considerável de HPIV4 por meio de RT-PCR (LAU et al., 2005; TEMPLETON et al., 2005).

1.2.3 Estrutura do vírus

Os vírus parainfluenza são pleomórficos, medem cerca de 150 a 200 nm, possuem envelope que é derivado da célula hospedeira, contêm uma única fita de RNA de polaridade negativa com aproximadamente 15.000 nucleotídeos, que codificam a proteína do nucleocapsídeo NP, proteína P e proteína L, intimamente associadas ao RNA viral; a proteína de matriz (M), localizada logo abaixo da membrana viral; as duas proteínas de superfície: proteína de fusão (F) e hemaglutinina-neuraminidase (HN). Estas seis proteínas são comuns a todos os vírus parainfluenza (CHANOCK et al., 2001; HENRICKSON, 2003).

Outras proteínas adicionais, consideradas acessórias, são codificadas pelos respirovírus e rubulavírus. Os HPIV tipos 1, 2 e 3 codificam uma proteína C não estrutural; HPIV2 e talvez HPIV3 possuem uma proteína não estrutural chamada proteína V, que não está contida em HPIV1, e a proteína D (não estrutural) é encontrada somente em HPIV3 (HENRICKSON, 2003; KASEL et al., 1984).

A hemaglutinina-neuraminidase (HN) liga-se aos receptores de superfície nos glóbulos vermelhos e promove a hemaglutinação e a hemadsorção do HPIV (GALINSKI et al., 1986; HENRICKSON, 2003). A neuraminidase remove o ácido siálico nas proteínas da superfície celular promovendo a fusão do envelope com a membrana celular, a formação de sincícios e o brotamento do vírus. A atividade da neuraminidase pode contribuir para a invasão de bactérias e evolução para quadros de pneumonias bacterianas (HENRICKSON, 2003).

O RNA genômico de polaridade negativa tem seqüências de bases complementares de RNA mensageiro, que é de polaridade positiva. O uso do RNA-m de polaridade positiva, ao invés do RNA genômico, para iniciar o ciclo da infecção, parece ser a chave para o desenvolvimento de clones infecciosos de HPIV3. Como vírus de RNA não segmentado, as mutações e recombinações dos segmentos gênicos são dificultadas e favorecem a ocorrência dos HPIV 1, 2 e 3 como monotípicos. Entretanto, embora monotípico, o HPIV 3 apresenta heterogeneidade

genética devido à alta frequência de mutações nos epítomos individuais da molécula de hemaglutinina-neuraminidase (gene HN), que está envolvida no processo de hemaglutinação e de neutralização do vírus (COELINGH et al., 1985).

1.2.4 Aspectos clínicos

A infecção pelos HPIV apresenta-se com ampla variedade de sintomas (YANG et al., 2003), podendo ser desde forma assintomática até formas graves, podendo levar à morte, principalmente os pacientes imunocomprometidos.

Os HPIV são transmitidos por contato direto, pois os mesmos não resistem por muito tempo no ambiente, sendo relativamente instáveis à temperatura de 37 °C ou mais. Não há evidências de transmissão do vírus de humanos para animais e vice-versa (CHANOCK, 1979; CHANOCK et al., 2001). A inoculação primária dos HPIV ocorre pela superfície da mucosa nasal e os primeiros sintomas são observados após um período de incubação de 2 a 4 dias (VAINIONPÄÄ e HYYPIÄ, 1994).

Em crianças, as principais manifestações clínicas são a febre, rinorreia, faringite, laringite e laringotraqueobronquite. Quando a crupe se desenvolve, os sintomas são os mesmos, com acréscimo de tosse. O curso usual envolve lenta recuperação após o envolvimento do trato respiratório superior. Após alguns dias a tosse piora e torna-se ruidosa, “metálica” ou ladrante. Neste estágio, as crianças, em sua maioria, se recuperam sem maiores problemas após 24 ou 48 horas. Em algumas crianças, entretanto, desenvolve-se dispneia, cianose, retrações intercostais e do esterno e progressiva obstrução das vias aéreas. Nos casos mais severos, a infecção se espalha pelo trato respiratório inferior, presumivelmente por aspiração das secreções, podendo ocorrer em seguida bronquiolite ou pneumonia (CHANOCK et al., 2001; VAINIONPÄÄ e HYYPIÄ, 1994).

As complicações bacterianas podem ocasionalmente ocorrer, sendo a otite média aguda (OMA) a mais frequente. Na busca da etiologia desta complicação, em 1994, Vainionpää e Hyypiä, encontraram uma associação de 10 a 34% dos casos de HPIV e OM. Atualmente, mesmo utilizando técnicas mais sofisticadas de biologia molecular (PCR), Alper et al. (2009) encontraram resultados semelhantes (36%). Neste estudo, o HPIV foi responsável por 75% dos casos agudos de otite média

aguda. Entretanto, um outro estudo realizado no Japão (YANO et al., 2009), confirmou a contribuição dos vírus na patologia da OMA, mas o HPIV não contribuiu em grande proporção (5,5%).

Outro tema relevante são as infecções por HPIV3 em pacientes imunocomprometidos, nos quais a infecção se apresenta com severidade. A infecção nestes pacientes é normalmente prolongada e pode ser severa, com mortalidade de 30% em adultos infectados no período imediatamente após transplante de medula óssea (WENDT et al., 1992); também pode provocar complicações após transplante de pulmão (VILCHEZ et al., 2003). Entretanto, em estudo realizado por Dignan et al. (2006), a mortalidade foi de apenas 4% em pacientes pós-transplantados, muito embora a infecção por HPIV também possa ser assintomática nestes pacientes, segundo estudo realizado por Peck et al. (2007).

1.2.5 Diagnóstico laboratorial

Dentre as técnicas mais utilizadas para o diagnóstico dos vírus Parainfluenza a partir de amostras clínicas de aspirado nasofaríngeo estão a técnica de imunofluorescência indireta, isolamento viral em linhagens de culturas celulares e detecção de RNA viral por meio da transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) (CHANOCK et al., 2001).

Os HPIV crescem preferencialmente em células de rim de macaco (tais como Vero e LLC-MK2), como também em HEp-2 (tumor de laringe humana) e linhagens derivadas de tecidos de camundongo e de epitélio respiratório de feto humano (HENRICKSON, 2003). Os HPIV2 e 3 produzem efeito citopático (ECP), caracterizado pela formação de sincícios, particularmente, em linhagens celulares heteroplóides (CHANOCK et al., 2001). A infecção viral da cultura celular pode ser monitorada por meio da reação de inibição da hemaglutinação ou da reação de imunofluorescência (MARYMONT, 1974). Embora a técnica de cultura celular seja considerada referência para os diagnósticos virológicos, ela requer uma estrutura laboratorial específica e complexa, além de demandar tempo considerável para o resultado (VAZ-de-LIMA et al., 2008).

Recentemente, um surto de HPIV4 foi relatado em Hong Kong, sugerindo a inclusão de testes para este sorotipo de HPIV na rotina laboratorial do país em

questão (LAU et al., 2005). Atualmente, o multiplex real-time PCR é o método que vem se mostrando mais sensível para detecção não apenas de HPIV4, como vários outros vírus que não são facilmente detectados por outros métodos de rotina (TEMPLETON et al., 2005; TERLIZZI et al., 2009; WEINBERG, 2006).

1.2.6 Tratamento

Atualmente o tratamento da crupe severa causada ou não por HPIV é sintomático (CHANOCK et al, 2001; VAINIONPÄÄ e HYYPIÄ, 1994). Este consiste na umidificação do ar, inalações periódicas com adrenalina muito embora esta conduta não seja comprovadamente eficaz em casos de crupe moderada (ROWE et al., 2002; SCOLNIK et al., 2006), e aplicação de corticosteróides sistêmicos. Dentre os corticóides, a dexametasona (CHANOCK et al., 2001) é a mais utilizada, muito embora alguns estudos apontem o uso da budesonida nos casos leves (BJORNSEN et al., 2004; FITZGERALD, 2006). Como episódios agudos de crupe viral são responsáveis por uma proporção significativa de atendimentos de emergência em crianças menores de 10 anos, o uso de corticóides mostrou-se ser de grande conveniência para o paciente e para os serviços de saúde, por ser de baixo custo e de fácil administração. Pacientes liberados do departamento de emergência após tratamento com corticosteróides tiveram menos chance de recaída (FITZGERALD, 2006; ROWE et al., 2002).

Inibidores da neuraminidase como o zanamivir, e de síntese protéica, como a puromicina, e outros compostos como ácido ascórbico, elenolato de cálcio, extratos de folhas de *Sanicula europaea* dentre outros, demonstraram atividade *in vitro* contra paramyxovirus em geral, porém ainda não tiveram aplicações clínicas.

Até o presente, não foi definido um tratamento com agentes antivirais com eficácia clínica contra HPIV. Estudos têm demonstrado que imunoestimulantes inespecíficos podem proteger contra infecções causadas por paramyxovirus. Infecções do trato respiratório inferior causadas por HPIV podem diminuir com imunoterapia, mas pouco foi publicado a respeito. Acredita-se que a imunoterapia seja uma opção terapêutica para pacientes com doença severa, até que uma vacina segura e antivirais estejam disponibilizados (HENRICKSON, 2003).

1.2.7 Vacinas contra o HPIV

Dentre os esforços para uma vacina segura merece destaque a pesquisa de Schmidt et al. (2001) que construíram uma vacina recombinante bivalente de vírus parainfluenza humano/bovino tipo 3 expressando glicoproteínas de RSV.

Em 2004, Slobod et al. avaliaram a eficiência de uma candidata a vacina intranasal para HPIV1 em voluntários adultos. Foi utilizado o parainfluenza tipo 1 murino (vírus Sendai ou SeV) que, em estudos prévios mostrou ter reatividade antigênica cruzada e sequências homólogas ao HPIV. A vacina se mostrou segura, bem tolerada, sem apresentar reações nos voluntários.

Ainda no mesmo ano, outro grupo de pesquisadores realizou testes com vacinas bivalentes para HPIV3 e HRSV como também realizou a segunda fase de avaliação de uma vacina para HPIV3. Ambas foram seguras e imunogênicas (BELSHE et al., 2004a,b).

No ano seguinte, Tang et al. (2005) construíram uma vacina com um vírus parainfluenza quimérico humano/bovino expressando as proteínas de fusão (F) e hemaglutinina-neuraminidase (HN) do HPIV3 com o objetivo de expressar a proteína de fusão (F) do HMPV. O teste da vacina foi realizado em primatas não-humanos e necessita de avaliações em humanos.

Em resumo, quase todos os esforços para o desenvolvimento de vacinas contra o HPIV focam na administração intranasal de vacinas atenuadas por passagem em temperaturas baixas, construção de vacinas quiméricas, atenuação em hospedeiros não-humanos suscetíveis e introdução de mutações atenuadoras específicas por meio de técnicas de recombinação genética (SATO e WRIGHT, 2008).

1.2.8 Epidemiologia

De modo geral, os HPIV1 - 4 têm ampla distribuição geográfica e ocorrem sazonalmente, com picos epidêmicos nos meses de outono e inverno (CHANOCK et al., 2001). Em estudo de vigilância realizado durante 15 anos nos EUA confirmou-se esta tendência, porém observou-se uma alternância entre a atividade do HPIV1 e HPIV3 (FRY et al., 2006).

Estes vírus têm sua maior importância como patógenos do trato respiratório durante a infância. Como já citado anteriormente, nesta faixa etária os HPIV1, 2 e 3 causam desde infecção inaparente até doença do trato respiratório inferior com risco de morte. Estudos em diferentes partes do mundo indicam que HPIV1, 2 e 3 estão associados a 41% dos casos de síndrome da crupe ou laringotraqueobronquite, sendo o HPIV1 uma de suas principais causas em crianças (CHANOCK et al., 2001). Os HPIV1 e 2 apresentam um padrão bienal de epidemicidade. O HPIV3 geralmente infecta todos os indivíduos suscetíveis em populações semi-fechadas, tais como escolas infantis, creches e orfanatos, e também asilos de idosos. Os HPIV 1 e 2 parecem ser menos efetivos, infectando entre 40 e 70% dos indivíduos suscetíveis em populações semi-fechadas (CHANOCK et al., 2001; HENRICKSON, 2003).

Embora a maior parte da informação publicada sobre a epidemiologia dos HPIV seja proveniente de estudos realizados no hemisfério norte e/ou de clima temperado (COUNIHAN et al., 2001), nos últimos anos sua epidemiologia vem sendo mais explorada em países do hemisfério sul e/ou de clima tropical, grande parte deles em desenvolvimento (FÉ et al., 2008; VEGA-BRICEÑO et al., 2007).

Em um destes estudos, uma revisão realizada por Shek e Lee (2003), verificou-se que os HPIV1, 2 e 3 não demonstraram sazonalidade significativa em países como Cingapura, Taiwan e Quênia. Vega-Briceño et al. (2007), verificaram sazonalidade do HPIV1 no outono (64%), do HPIV2 no outono e inverno (70%) e do HPIV3 no inverno (65%), sendo que, durante os quatro anos deste estudo (2001 a 2004) realizado em Santiago, Chile, houve predominância de HPIV3 nos dois primeiros anos e do HPIV2 nos dois últimos.

No Brasil, em estudo realizado em Fortaleza, houve uma relação inversamente proporcional com a infecção por HPIV3 com a estação chuvosa da região nordeste do Brasil (de janeiro a junho) (FÉ et al., 2008). O mesmo não ocorreu em Salvador, onde o HPIV3 ocorreu durante 8 meses no ano estudado, porém em baixa frequência e sem associação com o período de chuvas (MOURA et al., 2003). Em São Paulo, no ano de 2003, os HPIV1 e 3 ocorreram predominantemente no inverno, após a ocorrência dos valores baixos dos picos de HRSV e HMPV (THOMAZELLI et al., 2007).

1.3 Morbidade respiratória associada a fatores ambientais

1.3.1 Poluição atmosférica

Desde tempos remotos, a atmosfera é atingida pela poluição causada por atividades humanas, cujos níveis sofrem aumento crescente desde a Revolução Industrial. Apenas após a ocorrência de episódios agudos de contaminação do ar, foi percebida a relação entre poluição atmosférica e danos à saúde. São bastante conhecidos na literatura os desastres decorrentes da poluição do ar ocorridos em Londres nos anos de 1948 e 1952 e também os que ocorreram anteriormente no Vale de Meuse, Bélgica e Donora nos Estados Unidos (COELHO-ZANOTTI, 2007; FREITAS et al., 2004; GOUVEIA et al., 2003).

A partir daí, foram instituídas medidas para controlar os níveis de poluição do ar em diversos centros urbanos, principalmente em países da América do Norte e Europa, que resultaram na redução significativa dos mesmos. Até a década de 1970, acreditava-se que os limites estabelecidos para os poluentes eram seguros, porém com o avanço na tecnologia computacional e estatística, principalmente a partir da década de 1980, vários estudos foram realizados em diversos centros urbanos do mundo relacionando poluição do ar e efeitos à saúde (FREITAS et al., 2004; GOUVEIA et al., 2003).

Verificou-se, desse modo que a poluição atmosférica, mesmo apresentando concentrações abaixo dos níveis estabelecidos pelos órgãos competentes, afetam de forma significativa a vida dos seres terrestres (BAKONYI et al., 2004; MARTINS et al., 2001; RAMIREZ-SANCHEZ et al., 2006) e, embora o mecanismo biológico específico ainda esteja em estudo, diversos autores sustentam que a relação entre poluição atmosférica e efeitos nocivos à saúde da população é causal. Como exemplo, Vedal et al. (2003) concluíram, em um estudo realizado em Vancouver, Canadá, onde os níveis de poluentes foram muito baixos durante o estudo (1994 a 1996), que pequenos aumentos nas concentrações de poluentes estão associados com aumentos na taxa de mortalidade diária.

É incontestável que a poluição é prejudicial para as pessoas de qualquer faixa etária, porém as crianças por ainda estarem com o sistema imunológico em

desenvolvimento e os idosos pela debilidade e presença de outras doenças pré-existentes parecem ser uma população mais vulnerável (COELHO-ZANOTTI, 2007).

Para tentar explicar sua maior vulnerabilidade aos contaminantes atmosféricos, devem ser consideradas algumas particularidades do organismo infantil. Há maior área de perda de calor por unidade de peso nos recém-nascidos, devido à relação entre superfície corporal e peso 2,5 vezes maior do que a dos adultos. Além disso, suas taxas de metabolismo em repouso e de consumo de oxigênio por quilo de peso, geradas pela maior velocidade de crescimento, são mais elevadas que as dos adultos. Da mesma maneira, o volume de ar que passa pelos pulmões de um lactente é duas vezes maior que o de um adulto em repouso, por unidade de peso corporal. Isso faz com que os agentes químicos na atmosfera atinjam duas vezes mais as vias respiratórias de uma criança entre uma semana e doze meses de idade, comparadas às de um adulto no mesmo período de tempo (COELHO-ZANOTTI, 2007). Além disso, os bebês são por características peculiares anatômicas, respiradores nasais por excelência e seu epitélio pulmonar é mais permeável devido ao processo de desenvolvimento do trato respiratório dos pulmões. O trato respiratório só estará completamente desenvolvido por volta dos 6 anos de idade. Soma-se o fato de as crianças passarem mais tempo ao ar livre (SCHWARTZ, 2004).

Outros fatores podem contribuir para uma maior exposição de crianças em idade pré-escolar aos poluentes atmosféricos. A estatura tem sido apontada como fator de ocorrência. A estatura mais baixa da criança em relação aos adultos pode favorecer a mais intensa exposição quando estes poluentes são emitidos junto ao solo, como nos canos de descarga dos veículos ou quando se trata de gases ou vapores de alta densidade. Estas diferenças fisiológicas aumentam, portanto, a relevância dos achados nos estudos com crianças, que poderiam ser encaradas como uma espécie de "amplificadores naturais" de fenômenos presentes na população em geral. Ademais, a importância dos estudos com crianças também reside no fato de que as variáveis de confusão (fumo, exposição ocupacional atual e pregressa, mobilidade durante o dia e história de migrações anteriores, dentre outras) podem ter seus efeitos mais bem controlados (COELHO-ZANOTTI, 2007).

Um estudo de coorte, um dos primeiros realizados neste âmbito, com 3866 crianças inglesas, acompanhou-as desde o nascimento até a idade de 15 anos.

Seus locais de residência foram classificados em quatro níveis de poluição do ar (muito baixa, baixa, moderada e alta). Não foi encontrada diferença significativa na incidência de infecção respiratória aguda alta, ao contrário da incidência de infecção respiratória aguda baixa, que foi até 3 vezes maior em crianças residentes em áreas com níveis altos de poluição do que nas que residiam em áreas rurais, pouco poluídas (DOUGLAS e WALLER, 1966). Parte das crianças desta mesma coorte foram entrevistadas aos 20 anos de idade por Colley, Douglas e Reid (1973). História de infecção respiratória aguda baixa antes dos 2 anos de idade e hábitos de fumo foram significativos para ocorrência de sintomas respiratórios. Neste estudo, o efeito da poluição do ar não foi significativo.

Após a realização destes, tornaram-se abundantes os estudos relacionando poluentes e efeitos à saúde de grupos mais suscetíveis (ATKINSON et al., 2001; BARNETT et al., 2005; ROEMER et al., 1998, 2000; SCHWARTZ, 2004; VEDAL et al., 1987). Até mesmo as fontes naturais de material particulado, como os vulcões, foram recentemente analisadas acerca de seu impacto sobre a saúde infantil. A erupção do Guagua Pichincha ocorrida em 2000, em Quito, Equador, provocou aumento substancial na ocorrência de doenças respiratórias em crianças menores de 5 anos, até 3 semanas após sua ocorrência (NAUMOVA et al., 2007). Ciencewicki e Jaspers (2007) conduziram estudo de revisão que abordou a influência dos principais poluentes sobre a ocorrência de infecções virais.

No Brasil, grande parte destes estudos foi realizada na Região Metropolitana de São Paulo, uma das regiões mais poluídas do mundo (BRAGA et al., 1999, 2001; FREITAS et al., 2004; LIN et al., 2004; RIBEIRO e CARDOSO, 2003; SALDIVA et al., 1994).

Por outro lado, também existem estudos em regiões com níveis moderados de poluição, como Curitiba, PR (BAKONYI et al., 2004), cujos resultados sugeriram que a poluição atmosférica, mesmo em níveis baixos, desencadeia morbidade respiratória em crianças. Outro estudo realizado em São José dos Campos, SP, verificou que municípios de médio porte, com grande parque industrial não estão imunes aos efeitos causados pelas variações da poluição atmosférica, a qual contribui para o aumento da morbidade respiratória infantil. Os autores sugerem até que a poluição da capital possa ser trazida pelos ventos que, nesta região, costumam vir do oeste (NASCIMENTO et al., 2006).

1.3.2 Fatores meteorológicos

Sabe-se que o tempo e o clima têm grande influência sobre a saúde humana, visto que, principalmente em grandes metrópoles, as condições meteorológicas influenciam diretamente a dispersão de poluentes. Além disso, o comportamento humano frente às diferentes condições do tempo, além dos efeitos fisiológicos das variáveis físicas no organismo, dentre outros aspectos tornam o estudo deste tema ainda mais complexo.

O trabalho já citado de Yusuf et al. (2007) é um bom exemplo dessa complexidade. Os autores, analisando a atividade do HRSV em diferentes localidades do mundo, sugeriram que seus resultados devam ser analisados com cautela, pois a dispersão do vírus em ambientes fechados torna-se independente da temperatura e umidade externas. Além disso, a suscetibilidade humana ao vírus pode ser alterada pelas condições do tempo. Eles estimam que apenas entre 15 a 40% do total da atividade deste vírus pode ser atribuída estatisticamente a fatores meteorológicos. Eles também sugerem que os efeitos do clima são somados aos efeitos das alterações no comportamento humano.

Em estudo realizado na Espanha, analisando apenas variáveis meteorológicas, foi verificado que internações hospitalares devidas também ao HRSV foram associadas a baixos valores de umidade absoluta. Os autores também relacionaram este resultado à permanência das pessoas em ambientes fechados em dias frios e secos, facilitando a transmissão do vírus (LAPEÑA et al., 2005). Em outro estudo realizado na ilha Lombok, Indonésia, foram encontradas associações significativas com a atividade do HRSV e o clima de monções, que nesta região caracteriza-se por chuvas intensas. Os autores também inferiram que estes resultados possam ser devidos à permanência das pessoas em ambientes fechados durante as chuvas (OMER et al., 2008). Autores de outro trabalho relacionado ao HRSV e variáveis meteorológicas, também chamam a atenção para outros fatores na análise de seus resultados (MEERHOFF et al., 2009).

Na análise da associação entre vírus respiratórios, parâmetros climáticos e doença invasiva pneumocócica (IPD), Watson et al. (2006), observaram que temperaturas máximas e mínimas semanais tiveram forte relação inversa com a atividade da IPD.

Lam (2007) analisou a associação entre doenças infantis e fatores climáticos em Sydney, Austrália. Seus resultados indicaram que a temperatura máxima diária foi um fator de risco para ocorrência de febre e gastroenterite; enquanto que o índice de radiação ultravioleta foi inversamente relacionado à ocorrência de gastroenterite. Entretanto, nenhuma associação foi verificada para doenças respiratórias, após ajuste para outras variáveis de qualidade do ar.

Estudos nacionais também foram desenvolvidos nesse aspecto. Um deles, realizado em Brasília, DF, buscou analisar a associação entre variáveis meteorológicas e ocorrência de asma. Verificou-se que a temperatura máxima e a umidade relativa mínima foram as variáveis mais associadas com as internações por asma. Entretanto, os autores salientam que o estudo seria melhor calibrado se fossem inseridas variáveis de poluição do ar (COELHO et al., 2006). Outro estudo, realizado em um município da Amazônia, analisou a sazonalidade dos atendimentos por doenças respiratórias, sendo que os mesmos foram menos frequentes no período chuvoso (de novembro a abril) (ROSA et al., 2008). Da mesma forma, em Cuiabá, MT, o período seco foi associado a maiores taxas de hospitalização e também a casos mais severos de asma em crianças menores de 5 anos (SALDANHA et al., 2005).

Ainda no Brasil, os autores pesquisaram os efeitos das condições climáticas da época de nascimento sobre a incidência de asma e pneumonia na infância e na vida adulta em uma coorte em Pelotas, RS. Verificaram maior incidência de hospitalizações por pneumonia até os 2 anos de idade entre crianças nascidas antes do inverno, que tiveram seus primeiros meses de vida expostas ao frio. Contudo, as associações do clima do período perinatal com asma na vida adulta não foram evidentes (GONZÁLEZ et al., 2008).

Gonçalves e Coelho (2010) estudaram o efeito da variação da temperatura entre os meses de abril e maio sobre a morbidade causada por doenças respiratórias em São Paulo. Foi observado que essa variação tem aumentado nos últimos anos, causando um aumento na taxa de atendimentos hospitalares no mês de maio, com conseqüente sobrecarga sobre a saúde pública.

2 OBJETIVOS

- Identificar por meio do diagnóstico por imunofluorescência indireta amostras clínicas de aspirado de nasofaringe para os vírus Parainfluenza (HPIV1, 2 e 3), bem como para demais vírus respiratórios (HRSV, IA, IB e Adenovírus);
- Determinar a frequência de amostras infectadas com os vírus Parainfluenza (HPIV1, 2 e 3), de acordo com a faixa etária;
- Investigar a relação entre poluentes atmosféricos, variáveis meteorológicas e IRA causadas por vírus respiratórios, com ênfase ao vírus Parainfluenza (HPIV1, 2 e 3) em menores de 15 anos atendidos em hospitais universitários de São Paulo e de Jundiaí.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Amostragem

3.1.1 Casuística

As amostras de aspirado de nasofaringe e de *swab* nasal foram obtidos de pacientes com sintomas clínicos respiratórios menores de 5 anos, atendidos na Santa Casa de São Paulo (SCSP), no período de outubro de 2004 a junho de 2007 e de pacientes menores de 15 anos atendidos no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiaí (HUFMJ), no período de junho de 2005 a junho de 2007, após assinatura do Termo de Consentimento Informado, previamente aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa das referidas instituições.

3.1.2 Coleta e processamento das amostras clínicas

A coleta de material clínico foi feita por meio do seguinte procedimento: de uma das narinas de cada criança foi coletado o espécime clínico com um coturete de dracon e o material imediatamente transferido para um tubo tipo Falcon (TPP®, Trasadingen, Switzerland) contendo solução tamponada de fosfatos (PBS) 0,01 M pH 7,2 estéril. Na outra narina, previamente fluidificada com 1 mL de solução fisiológica a 0,9% (solução salina) foi introduzido um catéter com finalidade de aspirar secreção da nasofaringe, utilizando-se como transporte um equipo (Medplast®, Curitiba, PR, Brasil) estéril acoplado a sistema a vácuo. O material coletado foi mantido no equipo de coleta sob refrigeração em geladeira transporte e/ou mantida a temperatura com gelox até que pudessem ser transportados para o laboratório, sob refrigeração.

Dentro do período máximo de quatro horas após a coleta, o aspirado de nasofaringe e o material contido no cotonete foram misturados, acrescidos de PBS 0,01 M pH 7,2 (tampão fosfato) até completar 4 mL, no máximo, a fim de não diluir excessivamente a amostra e homogeneizados. Após a homogeneização, as amostras (cerca de 4 ml) foram separadas em três alíquotas: (1) aproximadamente 1000µL para realizar o teste de imunofluorescência indireta (IFI); (2) 750 µL para RT-

PCR, em dois microtubos de 1,5 mL e um criotubo (Corning® Incorporated, NY, EUA) com 250 µL cada, acrescidos com 750 µL de Trizol LS (Gibco BRL®, Carlsbad, CA, USA) cada tubo e então congelados em freezer -70 °C. (3) A alíquota restante (aproximadamente 2000 µL), destinada à inoculação em culturas de células, foi tratada com solução contendo 1000U/mL de penicilina e 1000 µg/mL de estreptomicina (Gibco BRL®, Carlsbad, CA, USA) e Fungizon. Após 30 minutos a 4 °C, foram separados dois criotubos (Corning® Incorporated, NY, EUA) com volume de 900µL da amostra e acrescidos de meio de congelamento, volume a volume, [constituído de meio mínimo essencial Eagle (MEM), modificado com sais de Earle, contendo glutamina (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO, EUA), acrescido de antibióticos, 20% de soro fetal bovino (SFB - Cultilab, Campinas, SP, Brasil) e 15% de glicerina p.a. esterilizada (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, EUA)] e então congelados rapidamente em nitrogênio líquido e logo após armazenados em freezer -70 °C. No presente trabalho, não foram utilizadas as alíquotas (2) e (3).

3.1.3 Identificação viral por imunofluorescência indireta (IFI)

As alíquotas de amostras destinadas a identificação por meio de imunofluorescência indireta (Light Diagnostics™ - Respiratory Panel 1 Viral Screening & Identification Kit - Chemicon International, Inc., Temecula, CA, EUA), foram inicialmente centrifugadas a 1.500 rpm por 10 minutos e lavadas duas vezes com PBS 0,01 M pH 7,2, para retirar o excesso de muco. O sedimento foi novamente suspenso em 250 a 300 µL de PBS e aplicado em oito demarcações da lâmina (Knittel, Alemanha). Foram preparadas duas lâminas; uma para realizar o teste com anticorpos monoclonais específicos produzidos para sete diferentes vírus respiratórios: (Catolog Nº) Influenza A (5001) e B (5002), Parainfluenza 1 (5003), 2 (5004) e 3 (5005), Adenovírus (5000) e HRSV (5006), além do pool dos sete monoclonais (Catolog Nº 5008 - Respiratory Viral Screen); e a segunda para reserva, também com oito demarcações preenchidas por amostra.

Após a preparação da lâmina com as amostras, esta foi colocada para secagem a temperatura ambiente no fluxo laminar. Após a secagem, esta foi fixada com acetona P.A. (Merck® Darmstadt, Germany) gelada durante 10 minutos e, em

seguida, armazenada a -20 °C, até o momento da realização da reação analítica propriamente dita.

Para realizar a reação de IFI, as lâminas foram retiradas do freezer -20 °C e estabilizadas a temperatura ambiente durante 10 a 15 minutos. Após esse procedimento, aplicou-se uma gota dos anticorpos monoclonais de RSV, Influenza A e B, Parainfluenza 1,2 e 3, Adenovírus e pool dos sete monoclonais utilizando uma demarcação por amostra na lâmina. A lâmina reserva foi utilizada no caso de ocorrência de eventuais problemas durante a reação. As lâminas foram incubadas em câmara úmida a 37 °C por 30 minutos. Logo após, lavadas com PBS duas vezes, deixadas de molho nessa solução por 10 minutos, com o propósito de remover os anticorpos não ligados. Após, as lâminas foram secas e adicionou-se uma gota de conjugado-fluoresceína [soro anti-gamaglobulina (IgG) de camundongo marcado com isotiocianato de fluoresceína (FITC)] em todas as demarcações. As lâminas foram incubadas em câmara úmida a 37 °C por 10 minutos e lavadas novamente, agora para remover os anticorpos marcados não ligados. As lâminas secas foram montadas com lamínulas e glicerina (Mounting Fluid – Catolog Nº 5013) e examinadas em microscópio de fluorescência, no aumento de 400x. Foram consideradas positivas as amostras que continham pelo menos 3 células fluorescentes por campo de visualização.

3.2 Delineamento experimental

Este estudo possui delineamento ecológico com a utilização de séries temporais. Este tipo de estudo pode possuir caráter epidemiológico cuja unidade de observação é o grupo de indivíduos. Esse grupo é geralmente definido por uma área geográfica, funcionando como seu próprio controle ao longo do tempo (MORGENSTERN, 1995; MARTINS et al., 2001).

3.3 Dados ambientais

3.3.1 Caracterização das localidades do estudo

Santa Casa de São Paulo (SCSP): O perímetro urbano do município situa-se na Bacia Sedimentar de São Paulo, cujo principal vale é o do Rio Tietê, orientado no sentido leste-oeste, com uma altitude média de 720 metros e uma extensa planície de inundação. Essa bacia é cercada ao norte pela Serra da Cantareira, também orientada no sentido leste-oeste e com altitudes que atingem até 1.200 metros, e a leste-sul pelo reverso da Serra do Mar, com altitudes que, em geral, ultrapassam 800 metros. O município de São Paulo é cortado pelo trópico de capricórnio e está localizado geograficamente a 23°32'52" de latitude sul e 46°38'07" de longitude oeste (INSTITUTO GEOGRÁFICO E CARTOGRÁFICO - IGC, 2010). Além disso, a capital de São Paulo é o centro de um dos maiores conglomerados humanos do mundo, com uma população de aproximadamente 11 milhões de habitantes (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 2007). Conta com um grande parque industrial e uma enorme frota de veículos. Por sua localização, a cerca de 45 km do Oceano Atlântico, a cidade de São Paulo sofre influências tanto da circulação terra-mar, quanto do aquecimento continental e apresenta valores normalmente intermediários com relação às variáveis meteorológicas (COMPANHIA DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL - CETESB, 2010).

Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiaí (HUFMJ): O município de Jundiaí situa-se cerca de 60 km a noroeste do município de São Paulo. Localiza-se geograficamente a 23°10'56" de latitude sul e 46°53'29" de longitude oeste (IGC, 2010). Possui uma área de 432 km², dos quais 112 km² estão na área urbana. Está situado a uma altitude média de 762 metros. Segundo dados do IBGE referente a 2007, a população é de cerca de 340 mil habitantes somente para o município. A precipitação pluviométrica média anual é cerca de 1.380 mm e umidade relativa do ar de 71%. A direção predominante do vento é proveniente do quadrante leste-sul (CETESB, 2008). A microrregião de Jundiaí é composta por oito cidades totalizando 800 mil habitantes, sendo que o Hospital Universitário é o hospital

regional de referencia secundária para atendimento na área materno-infantil da microrregião. Pela proximidade geográfica de Jundiaí com outros municípios, muitos atendimentos hospitalares e ambulatoriais são procedentes de outras cidades próximas tais como Francisco Morato e Franco da Rocha, cidades com um dos maiores índices de pobreza do estado de São Paulo.

A imagem das regiões abrangidas no estudo é apresentada na figura 1.

Figura 1. Imagem de satélite dos municípios do estudo.

Fonte: Google Maps, 2010.

3.3.1.1 Considerações climáticas

De acordo com a classificação climática de Koeppen, os municípios de São Paulo e de Jundiaí, possuem o mesmo tipo climático, Cwa, que é caracterizado pelo clima subtropical de altitude, o qual abrange toda a parte central do Estado (Figura 2).

Figura 2. Classificação Climática do estado de São Paulo segundo Koeppen.

Legenda: **Cwa:** tropical de altitude, com chuvas no verão e seca no inverno, com a temperatura média do mês mais quente superior a 22°C. **Aw:** tropical chuvoso com inverno seco e mês mais frio com temperatura média superior a 18°C. O mês mais seco tem precipitação inferior a 60mm e com período chuvoso que se atrasa para o outono. **Cfb:** de verão ameno, onde o mês mais quente tem temperatura média inferior a 22°C. **Am:** tropical chuvoso, com inverno seco onde o mês menos chuvoso tem precipitação inferior a 60mm. O mês mais frio tem temperatura média superior a 18°C. **Cfa:** tropical, com verão quente, sem estação seca de inverno, onde a temperatura média do mês mais frio está entre 18°C e -3°C – mesotérmico. **Af:** tropical chuvoso, sem estação seca com a precipitação média do mês mais seco superior a 60 mm. **Cwb:** de verão ameno, onde a temperatura média do mês mais quente é inferior a 22°C e durante pelo menos quatro meses é superior a 10 °C. Área de abrangência do estudo no canto inferior à esquerda. Fonte: Adaptado de CENTRO DE PESQUISAS METEOROLÓGICAS E CLIMÁTICAS APLICADAS À AGRICULTURA – CEPAGRI, 2010.

3.3 2 Dados meteorológicos

Os dados meteorológicos para o município de São Paulo foram obtidos da Estação Meteorológica do Departamento de Ciências Atmosféricas do Instituto de Astronomia, Geofísica e Ciências Atmosféricas – IAG, USP, situada no Parque Estadual das Fontes do Ipiranga (antigo Parque do Estado), no período compreendido entre 15 de outubro de 2004 e 01 de junho de 2007.

Para o município de Jundiaí, a situação é especial devido à ausência de medições no período de coleta de amostras clínicas. Neste caso, foram considerados os fenômenos meteorológicos de escala sinótica (área horizontal de várias centenas de quilômetros ou mais) ou de meso-escala (variam em tamanho de alguns até aproximadamente cem quilômetros) que atuam na América do Sul (INMET, 2010), para extrapolar a abrangência de medições realizadas em estações próximas. Para tal propósito, optou-se pelos dados gerados no município de Campinas, localizado geograficamente a 22°53'20" de latitude sul e a 47°04'40" de longitude oeste (IGC, 2010), por estar a aproximadamente 40 km de Jundiaí. Os dados foram então obtidos por meio do site especializado do Ministério da Agricultura (Agritempo), no período de 26 de maio de 2005 a 01 de junho de 2007, para o município de Campinas.

Os parâmetros meteorológicos utilizados neste estudo foram: umidade relativa mínima e máxima do ar (%), temperatura mínima e máxima do ar (°C) e precipitação (mm). Abaixo, segue a descrição das variáveis meteorológicas utilizadas:

- Umidade relativa do ar – definida como a relação entre a quantidade real de vapor d'água em um dado volume de ar, para a quantidade máxima que estaria presente se o ar estivesse saturado à mesma temperatura e pressão. É dada pela relação entre a pressão parcial do vapor d'água e a pressão parcial de saturação do vapor d'água, sendo dada em porcentagem (COELHO-ZANOTTI, 2007).
- Temperatura do ar – a temperatura do ar é uma grandeza física, resultado do balanço energético entre a superfície da terra e a atmosfera, variando com a altitude e com as mudanças na condição do tempo provocadas por sistemas sinóticos, sazonalidade ou até mesmo entre microrregiões que possuem características ambientais, arquitetônicas e geográficas diferentes (COELHO-ZANOTTI, 2007).
- Precipitação – em meteorologia, o termo precipitação descreve qualquer tipo de fenômeno relacionado à queda de água do céu. Isso inclui neve, chuva e chuva de granizo. Neste estudo o termo precipitação será usado apenas à chuva ou água precipitável (COELHO-ZANOTTI, 2007).

3.3.3 Dados de poluição atmosférica

Neste conjunto de dados foram utilizadas medidas de poluentes atmosféricos coletados diariamente pela rede automática de estações da Companhia de Tecnologia e Saneamento Ambiental de São Paulo (CETESB).

Em São Paulo, optou-se por utilizar dados da estação Pinheiros, pelo fato desta estação realizar medições de um maior número de poluentes e também por localizar-se próxima ao centro da cidade.

Desse modo, os dados diários dos seguintes poluentes foram obtidos: material particulado Inalável $\leq 10 \mu\text{m}$ (MP_{10}), monóxido de carbono (CO), ozônio (O_3) e dióxido de nitrogênio (NO_2).

Em Jundiaí, assim como nos dados meteorológicos, foram colocadas duas situações:

1) no período de julho de 2006 a julho de 2007, esteve instalada no município de Jundiaí uma estação móvel de monitoramento de qualidade do ar da CETESB. Foram realizadas medições dos seguintes poluentes: material particulado Inalável $\leq 10 \mu\text{m}$ (MP_{10}), monóxido de carbono (CO), ozônio (O_3) e dióxido de nitrogênio (NO_2). Nesta estação móvel também foram realizadas medições de alguns parâmetros meteorológicos, sendo utilizados neste estudo os dados de umidade relativa mínima e temperatura máxima.

2) no período que não foi abrangido pelo monitoramento desta estação móvel, foram utilizados adicionalmente dados da estação automática da CETESB de Campinas. Nesta estação, no período do estudo, estavam sendo monitorados apenas material particulado inalável $\leq 10 \mu\text{m}$ (MP_{10}) e monóxido de carbono (CO).

Todos estes poluentes são atualmente regulamentados segundo a resolução CONAMA nº 3 de 28/06/1990 (Padrões Nacionais da Qualidade do Ar). Nestes padrões incluem-se tempo de amostragem, método de medição e critérios para episódios agudos de poluição do ar, conforme descrito no quadro 1.

Quadro 1. Padrões nacionais de qualidade do ar e critérios para episódios agudos de poluição do ar (Resolução CONAMA N° 3 de 28/06/1990).

Poluente	Tempo de Amostragem	Padrão Primário $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Padrão Secundário $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Método de Medição	Critérios para Episódios Agudos $\mu\text{g}/\text{m}^3$		
					Atenção	Alerta	Emergência
partículas totais em suspensão	24 horas ¹	240	150	amostrador de grandes volumes	375	625	875
	MGA ²	80	60				
partículas inaláveis	24 horas ¹	150	150	separação inercial/filtração	250	420	500
	MAA ³	50	50				
fumaça	24 horas ¹	150	100	refletância	250	420	500
	MAA ³	60	40				
dióxido de enxofre	24 horas ¹	365	100	pararosanilina	800	1.600	2.100
	MAA ³	80	40				
dióxido de nitrogênio	1 hora	320	190	quimiluminescência	1.130	2.260	3.000
	MAA ³	100	100				
monóxido de carbono	1 hora ¹	40.000	40.000	infravermelho não dispersivo	—	—	—
		35 ppm	35 ppm				
	8 horas ¹	10.000	10.000		15	30	40
		9 ppm	9 ppm				
ozônio	1 hora ¹	160	160	quimiluminescência	400*	800	1.000

1- Não deve ser excedido mais de uma vez ao ano.
2- Média geométrica anual
3- Média aritmética anual

*O nível de atenção é declarado pela CETESB com base na legislação estadual que é mais restritiva (200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)

Fonte: Modificado de CETESB, 2010.

Neste trabalho utilizaram-se os dados fornecidos por relatórios diários gerados pela CETESB que se baseia nos períodos de exposição estabelecidos nos padrões de qualidade do ar, quando existentes, para o cálculo dos valores diários para cada poluente (Sistema QUALAR). Os valores para cada poluente são dados da seguinte forma:

- material particulado inalável (MP_{10}): média diária;
- ozônio (O_3): maior valor diário e horário da ocorrência;
- monóxido de carbono (CO): maior média móvel de 8 horas das últimas 24h e horário da ocorrência;
- dióxido de nitrogênio (NO_2): maior valor diário e horário da ocorrência (CETESB, 2010).

O padrão primário de qualidade do ar representa a concentração que, se ultrapassada, pode afetar a saúde da população. Pode ser interpretado como nível máximo tolerável de concentração de poluentes atmosféricos, constituindo-se em metas de curto e médio prazos. Já o padrão secundário de qualidade do ar representa a concentração abaixo da qual se prevê o mínimo efeito adverso sobre o bem estar da população, assim como danos à fauna e à flora, aos materiais e ao meio ambiente em geral. Pode ser interpretado como nível desejável de concentração de poluentes constituindo-se meta de longo prazo. O objetivo do estabelecimento de padrões secundários é criar uma base para uma política de prevenção da degradação da qualidade do ar (CONAMA, 1990).

No quadro 2 estão descritos os principais poluentes atmosféricos, suas fontes e características.

3.4 Análise estatística

Neste estudo foi realizada uma análise descritiva das variáveis e, posteriormente, as hipóteses foram testadas utilizando-se modelos binomiais. As análises dos dados da SCSP e do HUFMJ foram realizadas separadamente. Da mesma forma, foram analisados distintamente os dados do HUFMJ fornecidos por Jundiaí e por Campinas (com denominação “Jundiaí – Dados Campinas”).

O banco de dados foi criado no programa *Microsoft Office Excel* (versão 1997-2003). Para a análise estatística descritiva e seleção das variáveis para modelagem, foi utilizado o programa *SPSS 17.0*. Na modelagem, o programa utilizado foi o programa estatístico R versão 2.11.1.

3.4.1 Análise descritiva

A análise estatística teve início com a parte descritiva. A população do estudo foi descrita utilizando porcentagens para as variáveis qualitativas. As variáveis quantitativas foram descritas por meio de tendência central (média, mediana), de dispersão (desvio padrão), variância, curtose e o coeficiente de variação (CV).

Quadro 2. Características e fontes dos principais poluentes da atmosfera.

Poluente	Características	Fontes Principais	Efeitos Gerais ao Meio Ambiente
Partículas Inaláveis (MP ₁₀) e Fumaça	Partículas de material sólido ou líquido que ficam suspensas no ar, na forma de poeira, neblina, aerossol, fumaça, fuligem, etc. Faixa de tamanho < 10 micra.	Processos de combustão (Indústria e veículos automotores), aerossol secundário (formado na atmosfera).	Danos à vegetação, deterioração da visibilidade e contaminação do solo.
Partículas Totais em Suspensão (PTS)	Partículas de material sólido ou líquido que ficam suspensas no ar, na forma de poeira, neblina, aerossol, fumaça, fuligem, etc. Faixa de tamanho < 100 micra.	Processos industriais, veículos motorizados (exaustão), poeira de rua, ressuspenção, queima de biomassa. Fontes naturais: pólen, aerossol, marinho e solo.	Danos à vegetação, deterioração da visibilidade e contaminação do solo.
Dióxido de Enxofre (SO ₂)	Gás incolor, com forte odor, semelhante ao gás produzido na queima de palitos de fósforos. Pode ser transformado a SO ₃ , que na presença de vapor de água, passa rapidamente a H ₂ SO ₄ . É um importante precursor dos sulfatos, um dos principais componentes das partículas inaláveis.	Processos que utilizam queima de óleo combustível, refinaria de petróleo, veículos a diesel, produção de polpa e papel, fertilizantes.	Pode levar à formação de chuva ácida, causar corrosão aos materiais e danos à vegetação: folhas e colheitas.
Dióxido de Nitrogênio (NO ₂)	Gás marrom avermelhado, com odor forte e muito irritante. Pode levar à formação de ácido nítrico, nitratos (o qual contribui para o aumento das partículas inaláveis na atmosfera) e compostos orgânicos tóxicos.	Processos de combustão envolvendo veículos automotores, processos industriais, usinas térmicas que utilizam óleo ou gás, incinerações.	Pode levar à formação de chuva ácida, danos à vegetação e à colheita.
Monóxido de Carbono (CO)	Gás incolor, inodoro e insípido.	Combustão incompleta em veículos automotores.	
Ozônio	Gás incolor, inodoro nas concentrações ambientais e o principal componente da névoa fotoquímica.	Não é emitido diretamente para a atmosfera. É produzido fotoquimicamente pela radiação solar sobre os óxidos de nitrogênio e compostos orgânicos voláteis.	Danos às colheitas, à vegetação natural, plantações agrícolas, plantas ornamentais.

Fonte: CETESB, 2010.

3.4.2 Inferência estatística e modelagem dos dados

A segunda etapa da análise de dados foi a inferência estatística, onde foi testada a hipótese do estudo. Nesta fase procurou-se modelos estatísticos que melhor se ajustassem aos dados em estudo, levando em consideração o erro aleatório existente.

Nesta pesquisa foram consideradas como variáveis dependentes os casos positivos diários para vírus respiratórios (incluindo HPIV1, 2 e 3) e os casos positivos diários apenas para HPIV1, 2 e 3 no resultado da análise de IFI. Estas duas variáveis foram modeladas separadamente, para cada banco de dados: 1) Santa Casa, 2) Jundiaí-Dados Campinas e 3) Jundiaí. Foram consideradas independentes as variáveis meteorológicas (temperatura máxima e mínima, umidade máxima e mínima e precipitação) e as variáveis de poluentes atmosféricos (MP_{10} , CO, O_3 e NO_2).

As respostas biológicas dos efeitos da poluição sobre a saúde aparentemente apresentam um comportamento que mostra uma defasagem (ou atraso) em relação à exposição do indivíduo aos agentes poluidores (MARTINS et al., 2001; BAKONYI et al., 2004; CARMO et al., 2010), ou seja, os atendimentos realizados em um determinado dia podem estar relacionados tanto à poluição do referido dia como também à poluição observada em dias anteriores. Assim sendo, uma adequada construção de estruturas de “lag” (defasagem), bem como a utilização de médias móveis mostram-se de grande utilidade. Assim, neste estudo foram testados nos modelos os valores diários dos poluentes e das variáveis meteorológicas, como também modelos com defasagens de 1 a 6 dias e as médias móveis de 2 a 6 dias, onde, por exemplo, a média móvel de 4 dias foi a média do parâmetro do dia corrente e dos 3 dias anteriores.

Após a determinação da estrutura de defasagem (lag), as variáveis e seus respectivos lags e médias móveis foram submetidos à estimativa do coeficiente de correlação de Spearman, uma medida de correlação não-paramétrica, para definição do grau de significância estatística para a inserção das variáveis independentes mais significativas e com maiores valores de correlação no modelo estatístico. O modelo binomial negativo se mostrou o mais apropriado para esta amostragem, pois anula o efeito de dias sem eventos (“zeros”), como por exemplo, dias sem casos positivos para HPIV.

Nesta modelagem, foram inseridas variáveis de controle para sazonalidade de curta duração (dias da semana), de longa duração (meses do ano) e de tendência de série (número de dias transcorridos). As variáveis que permaneceram significativas após este processo foram consideradas explicativas para as variáveis dependentes e foram então submetidas à estimativa de risco e de acréscimo.

3.5 Pesquisa na Literatura

Realizou-se revisão sistemática de estudos sobre o vírus Parainfluenza na infância. Foram incluídos na revisão estudos originais (transversais, casos-controle e coortes), revisões sistemáticas e metanálises com o objetivo principal de investigar as características das doenças produzidas por este vírus. Utilizaram-se pesquisas bibliográficas não sistemáticas e consensos ou diretrizes de sociedades médicas, além de relatos de casos ou séries. Para isso, foi pesquisado o banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/BIREME), no período de janeiro de 1996 a outubro de 2006, *Science Direct* e na *National Library of Medicine*, sem restrição de data de publicação ou linguagem, sendo utilizado somente descritores oficiais DeCS/MeSH (Descritores em Ciência da Saúde/ Medical Subject Headings).

4 RESULTADOS

4.1 Descrição da amostragem

Entre 21 de outubro de 2004 e 01 de junho de 2007 foram analisadas um total de 1.464 amostras de aspirado de nasofaringe de crianças atendidas na SCSP (889 amostras) e no HUFMJ (575 amostras) por meio de reação de IFI (Figura 3).

Figura 3. Fotomicrografia da reação de imunofluorescência indireta realizada a partir de amostra clínica (ANF). (A) reação positiva; (B) reação negativa. Fotomicrografias efetuadas em microscópio Olympus, capturadas por meio do *software* Image Pro-Plus 5.1, aumento de 400x.

As características gerais da amostra estudada estão apresentadas na tabela 1, a seguir.

Tabela 1 - Descrição da população do estudo segundo idade e sexo.

	SCSP		HUFMJ		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Idade (meses)						
n (válido)	562		511		1073	
Mediana	8		9		8	
Variância	184,48		1.698,23		935,53	
Curtose	2,83		21,52		39,13	
Sexo						
n (válido)	869		575		1464	
Masculino	480	54,0	332	57,7	812	55,5
Feminino	389	43,8	242	42,1	631	43,1
NR	20	2,2	1	0,2	21	1,4

Observa-se predomínio de pacientes do sexo masculino na SCSP e no HUFMJ. A mediana da idade foi de 8 e 9 meses, respectivamente.

Na tabela 2, encontram-se os resultados da pesquisa de antígenos virais, por meio da IFI.

Tabela 2 - Resultado da pesquisa de vírus respiratórios por meio da técnica de imunofluorescência indireta (IFI) realizada a partir da amostra clínica (aspirado de nasofaringe - ANF). No destaque, os resultados de HPIV.

Resultado IFI	SCSP		HUFMJ		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
HRSV	216	24,3%	117 ³	20,3%	333	22,7%
HPIV1	4	0,4%	5	0,9%	9	0,6%
HPIV2	6	0,7%	2	0,3%	8	0,5%
HPIV3	39 ⁴	4,4%	22 ^{1,2}	3,8%	61	4,2%
IA	24	2,7%	16	2,8%	40	2,7%
IB	2	0,2%	2	0,3%	4	0,3%
Ad	12	1,3%	8	1,4%	20	1,4%
Negativo	580	65,2%	389	67,7%	969	66,2%
Inconclusivo	6	0,7%	14	2,4%	20	1,4%
TOTAL	889	100,0%	575	100,0%	1464	100,0%

Coinfecções: ¹ 1 HPIV3+HRSV; ² 1 HPIV1+HPIV3; ³ 1 HRSV + AD; ⁴ 2 HPIV3+HRSV

Tanto na SCSP quanto no HUFMJ, o HRSV foi o principal agente identificado nas amostras com 24,3%, seguido do HPIV3 (4,4%) e IA (2,7%).

As figuras 4 e 5 apresentam a distribuição etária dos pacientes de acordo com o vírus identificado, segundo o hospital de origem.

Figura 4. Distribuição etária dos pacientes atendidos na SCSP. (A) amostra total; (B) amostras positivas para HPIV1, 2 e 3.

Figura 5. Distribuição etária dos pacientes atendidos no HUFMJ. (A) amostra total; (B) amostras positivas para HPIV1, 2 e 3.

Pode-se observar a predominância de pacientes menores de 2 anos no HUFGM (65%), principalmente os infectados com HPIV (79,2%) do que na SCSP.

As séries temporais das coletas e casos positivos para vírus respiratórios, incluindo HPIV1, 2 e 3 estão nas figuras 6 e 7, para a SCSP e HUFGM, respectivamente.

Figura 6. Série temporal de coletas realizadas e casos positivos para vírus respiratórios e HPIV em São Paulo (SCSP) no período de outubro de 2004 a junho de 2007.

Observa-se uma sazonalidade na frequência de coletas assim como na ocorrência de vírus respiratórios de modo geral, nos dois hospitais.

O maior número de coletas na SCSP ocorreu em 18/05/2007, com 10 coletas. No período de estudo o número diário de coletas realizadas geralmente começou a aumentar a partir de março, enquanto que o número de amostras positivas aumentou a partir de maio. A quantidade de coletas reduziu consideravelmente em dezembro e janeiro. Aparentemente, não houve sazonalidade na ocorrência de HPIV, provavelmente devido ao pequeno número de casos observados.

Figura 7. Série temporal de coletas realizadas e casos positivos para vírus respiratórios e HPIV em Jundiaí (HUFMJ) no período de junho de 2005 a junho de 2007.

No HUFMJ o pico de coletas ocorreu em 19/05/2006, com 16 coletas, assim como o maior número de amostras positivas (6) para vírus respiratórios. A distribuição da série seguiu a mesma tendência da verificada na SCSP, com picos nos meses de outono e inverno e quase desaparecimento no verão. A figura 8 mostra parte da série temporal da figura 7 e corresponde ao período de monitoramento de poluentes realizado pela CETESB em Jundiaí, destacada no gráfico forma rachurada.

Figura 8. Série temporal de coletas realizadas e casos positivos para vírus respiratórios e HPIV em Jundiaí (HUFMJ) no período de julho de 2006 a maio de 2007.

4.2 Descrições das variáveis meteorológicas

A distribuição das amostras coletadas de acordo com a estação do ano está apresentada na tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição das amostras de acordo com a estação do ano.

	SCSP		HUFMJ		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Estação do ano						
N (válido)	889		575		1464	
Primavera	138	15,5	58	10,1	196	13,4
Verão	156	17,5	71	12,3	227	15,5
Outono	407	45,8	234	40,7	641	43,8
Inverno	188	21,1	212	36,9	400	27,3

Verifica-se predomínio de amostras coletadas no outono, seguido do inverno, nos dois hospitais do estudo.

4.2.1 Descrição das variáveis meteorológicas no município de São Paulo

Na tabela 4 é apresentada a análise descritiva das variáveis meteorológicas para São Paulo (SCSP).

Tabela 4 - Análise descritiva das variáveis meteorológicas em São Paulo no período de 21/10/2004 a 01/06/2007.

Variável	Nº de registros	Valor Mínimo	Valor Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão	Variância	Curtose	CV
Umidade mínima (%)	954	14,0	93,0	56	56,49	15,36	235,84	-0,54	0,27
Temperatura mínima (°C)	954	4,3	21,6	15,9	15,61	3,24	10,49	-0,16	0,21
Temperatura máxima (°C)	954	12,0	34,8	26,1	25,60	4,30	18,45	-0,29	0,17
Precipitação (mm)	954	0,0	100,6	0,0	4,51	11,77	138,43	22,40	2,61

Os menores valores tanto para umidade mínima quanto para temperatura mínima ocorreram no mês de setembro (de 2005 e 2006, respectivamente), enquanto que a temperatura máxima teve seu maior valor em janeiro de 2006. A maior quantidade de precipitação desta série ocorreu no mês de novembro de 2004.

A figura 9 apresenta a série temporal de umidades no município de São Paulo. Uma vez que os valores de umidade máxima deixaram de ser medidos por vários meses, como observado na figura, este parâmetro não foi incluído nas análises estatísticas subsequentes.

Figura 9. Série temporal de umidades mínima e máxima (%) em São Paulo (SCSP) no período de outubro de 2004 a junho de 2007.

Nas figuras 10 e 11 são apresentadas as séries temporais de temperaturas e de precipitação, respectivamente.

Figura 10. Série temporal de temperaturas mínima e máxima (°C) em São Paulo (SCSP) no período de outubro de 2004 a junho de 2007.

Figura 11. Série temporal de precipitação (mm) em São Paulo (SCSP) no período de outubro de 2004 a junho de 2007.

4.2.2 Descrição das variáveis meteorológicas em Jundiaí – Dados Campinas

Os valores das variáveis meteorológicas obtidas no município de Campinas estão descritos na tabela 5, a seguir.

Tabela 5 - Análise descritiva das variáveis meteorológicas em Jundiaí (Dados Campinas) no período de 01/06/2005 a 01/06/2007.

Variável	Nº de registros	Valor Mínimo	Valor Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão	Variância	Curtose	CV
Umidade mínima (%)	731	15,4	96,0	48	50,19	14,32	205,01	-0,05	0,29
Umidade máxima (%)	731	65,2	100,0	96	94,75	6,24	38,96	2,66	0,07
Temperatura mínima (°C)	731	7,0	22,4	17	16,28	3,49	12,17	-0,73	0,21
Temperatura máxima (°C)	731	14,7	36,9	28,6	28,23	3,55	12,60	0,73	0,13
Precipitação (mm)	731	0,0	110,5	0,0	4,35	11,69	136,62	22,60	2,69

O menor valor observado para a série de umidade mínima ocorreu em setembro de 2006, enquanto que a temperatura mais baixa ocorreu em julho de 2005. A temperatura mais alta da série ocorreu duas vezes, em janeiro de 2006 e

em fevereiro de 2007, sendo que alguns dias após esta última ocorreu o maior valor de precipitação da série.

As séries temporais de umidades, temperaturas e precipitação para o município de Campinas são apresentadas nas figuras 12, 13 e 14, respectivamente.

Figura 12. Série temporal de umidades mínima e máxima (%) em Jundiaí (HUFMJ) (Dados Campinas) no período de junho de 2005 a junho de 2007.

Figura 13. Série temporal de temperaturas mínima e máxima (°C) em Jundiaí (HUFMJ) (Dados Campinas) no período de junho de 2005 a junho de 2007.

Figura 14. Série temporal de precipitação (mm) em Jundiaí (HUFGJ) (Dados Campinas) no período de junho de 2005 a junho de 2007.

4.2.3 Descrição das variáveis meteorológicas no município de Jundiaí

A análise descritiva dos dados do município de Jundiaí no período de monitoramento por uma estação móvel da CETESB (04 de julho de 2006 a 18 de maio de 2007) apresenta-se na tabela 6. Os dados dos parâmetros: umidade máxima, temperatura mínima e precipitação foram obtidos do município de Campinas.

Tabela 6 - Análise descritiva das variáveis meteorológicas em Jundiáí no período de 04/07/2006 a 18/05/2007.

Variável	Nº de registros	Valor Mínimo	Valor Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão	Variância	Curtose	CV
Umidade mínima (%)	313	9,0	99,0	45	48,70	20,30	412,10	0,03	0,42
Umidade máxima (%)	313	65,2	100,0	94,3	92,92	7,25	52,59	1,90	0,08
Temperatura mínima (°C)	313	7,7	22,0	18	17,11	3,11	9,67	0,21	0,18
Temperatura máxima (°C)	313	13,0	33,0	27	26,42	3,92	15,33	0,82	0,15
Precipitação (mm)	313	0,0	110,5	0,0	5,44	14,26	203,26	19,61	2,62

A série temporal dos parâmetros obtidos em Jundiáí (umidade mínima e temperatura máxima) é apresentada na figura 15.

Figura 15. Série temporal de temperatura máxima (°C) e umidade mínima (%) em Jundiáí (HUFGJ) no período de julho de 2006 a maio de 2007.

4.3 Descrições dos poluentes atmosféricos

4.3.1 Descrição dos poluentes no município de São Paulo

Os valores registrados para os poluentes no município de São Paulo estão descritos na tabela 7.

Tabela 7. Análise descritiva dos poluentes em São Paulo no período de 21/10/2004 a 01/06/2007.

Poluente	Nº de registros	Valor Mínimo	Valor Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão	Variância	Curtose	CV
MP ₁₀ (µg/m ³)	954	3,0	144,0	34	39,23	21,64	468,38	2,12	0,55
CO (ppm)	954	0,4	8,9	1,5	2,00	1,46	2,14	3,18	0,73
O ₃ (µg/m ³)	954	2,0	238,0	55	61,76	33,48	1120,97	1,33	0,54
NO ₂ (µg/m ³)	954	20,0	259,0	75	81,68	35,20	1239,25	1,63	0,43

O valor máximo do MP₁₀, atingido em julho de 2006, foi próximo ao padrão primário (150 µg/m³) tendo permanecido, portanto, dentro da norma ambiental. O mesmo ocorreu com o CO, quase ultrapassando o padrão primário (9 ppm) em maio de 2005. O valor máximo de O₃, registrado em março de 2007, ultrapassou o padrão primário desse poluente (160 µg/m³). O poluente NO₂ teve seu valor máximo registrado em julho de 2006, não ultrapassando seu padrão primário (320 µg/m³).

Nas figuras 16, 17, 18 e 19 estão apresentadas as séries temporais dos poluentes MP₁₀, CO, O₃ e NO₂, respectivamente.

Figura 16. Série temporal de MP_{10} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) em São Paulo (SCSP) no período de outubro de 2004 a junho de 2007.

Figura 17. Série temporal de CO (ppm) em São Paulo (SCSP) no período de outubro de 2004 a junho de 2007.

Figura 18. Série temporal de O₃ (µg/m³) em São Paulo (SCSP) no período de outubro de 2004 a junho de 2007.

Figura 19. Série temporal de NO₂ (µg/m³) em São Paulo (SCSP) no período de outubro de 2004 a junho de 2007.

Verifica-se que apenas o poluente O_3 ultrapassou o padrão (10 vezes). O comportamento desse poluente mostra sazonalidade com valores maiores em meses mais quentes. O MP_{10} e CO aproximaram-se do padrão e o NO_2 manteve-se a níveis relativamente baixos. Estes poluentes também apresentam distribuição sazonal, porém com valores maiores nos meses mais frios.

4.3.2 Descrição dos poluentes em Jundiaí – Dados Campinas

A descrição dos poluentes monitorados em Campinas é apresentada na tabela 8.

Tabela 8 - Análise descritiva dos poluentes em Jundiaí (Dados Campinas) no período de 01/06/2005 a 01/06/2007.

Poluente	Nº de registros	Valor Mínimo	Valor Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão	Variância	Curtose	CV
MP₁₀ ($\mu g/m^3$)	731	10,0	83,0	31,0	33,37	11,74	137,83	1,12	0,35
CO (ppm)	731	1,0	4,7	1,8	1,90	0,53	0,28	4,99	0,28

Ao contrário do município de São Paulo, os valores foram baixos, não se aproximando em nenhum momento dos seus respectivos padrões.

As séries temporais de MP_{10} e CO estão apresentadas nas figuras 20 e 21, respectivamente.

Figura 20. Série temporal de MP_{10} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) em Jundiaí (HUFMJ) (Dados Campinas) no período de junho de 2005 a junho de 2007.

Figura 21. Série temporal de CO (ppm) em Jundiaí (HUFMJ) (Dados Campinas) no período de junho de 2005 a junho de 2007.

Assim como em São Paulo, o poluente MP_{10} apresentou distribuição sazonal, porém com menor intensidade. A distribuição do CO apresentou leve sazonalidade com valores ligeiramente maiores nos meses mais frios.

4.3.3 Descrição dos poluentes no município de Jundiaí

Na tabela 9 estão descritos os valores do período de monitoramento ambiental pela CETESB em Jundiaí.

Tabela 9 - Análise descritiva dos poluentes em Jundiaí no período de 04/07/2006 a 18/05/2007.

Poluente	Nº de registros	Valor Mínimo	Valor Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão	Variância	Curtose	CV
MP ₁₀ (µg/m ³)	313	10,0	74,0	28	30,74	12,28	150,90	0,99	0,40
CO (ppm)	313	0,2	5,5	0,8	0,90	0,56	0,32	21,24	0,63
O ₃ (µg/m ³)	313	0,0	255,0	85	85,62	38,79	1504,99	1,51	0,45
NO ₂ (µg/m ³)	313	16,0	149,0	57,6	61,65	22,71	515,82	1,26	0,37

Como visto nas séries temporais, os valores dos poluentes MP₁₀ (Figura 22), CO (Figura 23) e NO₂ (Figura 25) permaneceram baixos por todo o período, sem sazonalidade aparente. O poluente O₃ foi o único com valores mais altos, inclusive ultrapassando o padrão primário por 11 vezes (Figura 24). Provavelmente devido ao curto período de monitoramento, também não foi possível destacar sazonalidade nos níveis deste poluente. Entretanto, as ultrapassagens ocorreram em meses mais quentes.

Figura 22. Série temporal de MP₁₀ (µg/m³) em Jundiaí (HUFGMJ) no período de julho de 2006 a maio de 2007.

Figura 23. Série temporal de CO (ppm) em Jundiá (HUFGJ) no período de julho de 2006 a maio de 2007.

Figura 24. Série temporal de O₃ (ug/m³) em Jundiá (HUFGJ) no período de julho de 2006 a maio de 2007.

Figura 25. Série temporal de NO₂ (µg/m³) em Jundiaí (HUFMJ) no período de julho de 2006 a maio de 2007.

4.4. Análise estatística

Nas tabelas 10, 11 e 12 estão relacionadas as variáveis independentes que foram significativas na correlação de Spearman, com seus respectivos coeficientes (ρ), e níveis de significância estatística (p), para as variáveis dependentes: vírus e HPIV dos bancos de dados: Santa Casa, Jundiaí – Dados Campinas e Jundiaí, respectivamente.

Tabela 10 - Variáveis independentes selecionadas para a modelagem binomial negativa do banco de dados Santa Casa, com seus respectivos coeficientes (ρ) e níveis de significância (p).

	Vírus			HPIV	
	ρ	(p)		ρ	(p)
Umin lag4	-0,119	<0,01	CO lag4	-0,070	0,030
Umin lag5	-0,102	<0,01	CO mv5	-0,067	0,040
Umin mv3	-0,085	<0,01	CO mv6	-0,068	0,037
Umin mv4	-0,094	<0,01			
Umin mv5	-0,111	<0,01			
Umin mv6	-0,118	<0,01			
Prec lag5	-0,118	<0,01			
Prec lag6	-0,084	<0,01			
Prec mv2	-0,087	<0,01			
Prec mv3	-0,083	0,01			
Prec mv4	-0,089	<0,01			
Prec mv5	-0,097	<0,01			
Prec mv6	-0,110	<0,01			
MP₁₀	0,134	<0,01			
MP₁₀ lag3	0,084	<0,01			
MP₁₀ lag4	0,131	<0,01			
MP₁₀ lag5	0,115	<0,01			
MP₁₀ lag6	0,102	<0,01			
MP₁₀ mv2	0,094	<0,01			
MP₁₀ mv3	0,080	0,01			
MP₁₀ mv4	0,092	<0,01			
MP₁₀ mv5	0,111	<0,01			
MP₁₀ mv6	0,123	<0,01			
CO	0,111	<0,01			
O₃	-0,089	<0,01			
NO₂	0,189	<0,01			
NO₂ lag6	0,103	<0,01			
NO₂ mv2	0,131	<0,01			
NO₂ mv3	0,086	<0,01			
NO₂ mv5	0,087	<0,01			
NO₂ mv6	0,094	<0,01			

No banco de dados Santa Casa, para a variável dependente vírus, pode-se observar que as variáveis independentes: umidade mínima, precipitação e O₃ (com seus respectivos lags e médias móveis), apresentaram correlações negativas. A

variável dependente HPIV correlacionou-se negativamente com CO (inclusive seu lag e médias móveis).

Tabela 11 - Variáveis independentes selecionadas para a modelagem binomial negativa do banco de dados Jundiaí – Dados Campinas, com seus respectivos coeficientes (ρ) e níveis de significância (p).

Vírus			HPIV		
	ρ	(p)		ρ (p)	(p)
Umin lag5	-0,114	0,002	Umax lag2	0,088	0,017
Umin lag6	-0,104	0,005	Prec lag2	-0,077	0,037
Tmin	-0,164	<0,001	MP ₁₀ lag2	0,085	0,021
Tmin lag1	-0,174	<0,001	MP ₁₀ lag3	0,090	0,015
Tmin lag2	-0,167	<0,001	MP ₁₀ lag4	0,078	0,035
Tmin lag3	-0,143	<0,001	MP ₁₀ mv3	0,078	0,036
Tmin lag4	-0,133	<0,001	MP ₁₀ mv4	0,085	0,022
Tmin lag5	-0,153	<0,001	MP ₁₀ mv5	0,086	0,02
Tmin lag6	-0,139	<0,001	MP ₁₀ mv6	0,087	0,019
Tmin mv2	-0,174	<0,001	CO	0,096	0,009
Tmin mv3	-0,175	<0,001			
Tmin mv4	-0,172	<0,001			
Tmin mv5	-0,165	<0,001			
Tmin mv6	-0,164	<0,001			
Tmax	-0,121	0,001			
Tmax lag1	-0,112	0,002			
Tmax lag2	-0,119	0,001			
Tmax lag3	-0,128	0,001			
Tmax lag4	-0,130	<0,001			
Tmax mv2	-0,133	<0,001			
Tmax mv3	-0,140	<0,001			
Tmax mv4	-0,145	<0,001			
Tmax mv5	-0,150	<0,001			
Tmax mv6	-0,143	<0,001			
Prec lag2	-0,106	0,004			
Prec lag4	-0,115	0,002			
Prec lag5	-0,158	<0,0010			
Prec mv6	-0,121	0,001			
MP ₁₀	0,180	<0,001			
MP ₁₀ lag1	0,118	0,001			
MP ₁₀ lag2	0,115	0,002			
MP ₁₀ lag3	0,097	0,009			
MP ₁₀ lag4	0,108	0,004			
MP ₁₀ lag5	0,125	0,001			
MP ₁₀ lag6	0,136	<0,001			
MP ₁₀ mv2	0,162	<0,001			
MP ₁₀ mv3	0,151	<0,001			
MP ₁₀ mv4	0,142	<0,001			
MP ₁₀ mv5	0,142	<0,001			
MP ₁₀ mv6	0,147	<0,001			
CO	0,149	<0,001			
CO lag6	0,098	0,002			
CO mv2	0,116	0,002			
CO mv3	0,117	0,008			

No banco de dados Jundiaí – Dados Campinas, observa-se que, para a variável dependente vírus, as variáveis de poluentes correlacionaram-se positivamente e as variáveis meteorológicas correlacionaram-se negativamente. Para a variável dependente HPIV, apenas a variável precipitação com defasagem de 2 dias (lag2) correlacionou-se negativamente.

Tabela 12 - Variáveis independentes selecionadas para a modelagem binomial negativa do banco de dados Jundiaí, com seus respectivos coeficientes (ρ) e níveis de significância (p).

Vírus			HPIV		
	ρ	(p)		ρ	(p)
Umin	-0,111	0,049	Umax lag2	0,141	0,012
Umin lag2	-0,137	0,015	Tmin	-0,174	0,002
Umin lag6	-0,115	0,042	Tmin lag1	-0,149	0,008
Umin mv2	-0,111	0,05	Tmin lag2	-0,146	0,01
Umin mv3	-0,140	0,013	Tmin mv2	-0,175	0,002
Umin mv4	-0,146	0,01	Tmin mv3	-0,176	0,002
Umin mv5	-0,115	0,041	Tmin mv4	-0,164	0,004
Umin mv6	-0,118	0,036	Tmin mv5	-0,149	0,008
Umax lag1	0,132	0,02	Tmin mv6	-0,142	0,012
Umax lag2	0,161	0,004	Tmax lag4	-0,118	0,037
Umax lag3	0,126	0,026	Tmax mv2	-0,121	0,033
Umax mv3	0,150	0,008	Tmax mv3	-0,126	0,026
Umax mv4	0,168	0,003	Tmax mv4	-0,129	0,022
Umax mv5	0,134	0,018	Tmax mv5	-0,139	0,014
Umax mv6	0,112	0,048	Tmax mv6	-0,146	0,01
Tmin	-0,117	0,039			
Tmin lag1	-0,117	0,038			
Tmin lag2	-0,125	0,027			
Tmin mv2	-0,129	0,023			
Tmin mv3	-0,130	0,022			
Tmin mv4	-0,118	0,036			
Prec lag5	-0,121	0,032			
MP ₁₀	0,120	0,033			
MP ₁₀ lag5	0,117	0,038			
MP ₁₀ lag6	0,142	0,012			
MP ₁₀ mv2	0,112	0,049			
CO lag6	0,115	0,041			
O ₃ lag6	,0165	0,003			
NO ₂	0,140	0,013			
NO ₂ lag1	0,155	0,006			
NO ₂ lag6	0,113	0,045			
NO ₂ mv2	0,158	0,005			
NO ₂ mv3	0,149	0,008			
NO ₂ mv4	0,125	0,028			

No banco de dados Jundiaí, dentre as variáveis independentes meteorológicas, apenas a umidade máxima apresentou correlação positiva para as duas variáveis dependentes. Todas as variáveis de poluentes apresentaram correlação positiva com a variável dependente vírus.

4.5 Inserção das variáveis no modelo binomial negativo

As variáveis independentes foram colocadas em ordem pela sua significância no modelo binomial negativo. Realizou-se o ajuste pelas variáveis de controle (variável de tendência, dia da semana, mês), promovendo uma análise conjunta dos fatores possivelmente associados aos casos de vírus respiratórios e aos casos de HPIV.

Na tabela 13 estão descritos os resultados desta modelagem para os bancos da Santa Casa, Jundiaí – Dados Campinas e Jundiaí com as duas variáveis dependentes (vírus e HPIV) para cada banco, quando significativas.

Tabela 13 - Variáveis independentes significativas após a modelagem binomial negativa, para todos os bancos de dados para cada variável dependente.

Vírus			HPIV	
	Variável independente	β	Variável independente	β
Santa Casa	O ₃	0,008 (β_1)	As variáveis não permaneceram significativas	
	NO ₂	0,007 (β_2)		
Jundiaí – Dados Campinas	Tmin lag1	-0,168 (β_1)	MP ₁₀ lag3	0,0048 (β_1)*
Jundiaí	NO ₂	0,004(β_1)	As variáveis não permaneceram significativas	

* significância estatística

4.6 Estimativas de risco e de acréscimo

As variáveis mais significativas no modelo binomial negativo foram submetidas às estimativas de risco relativo (RR), com seus respectivos intervalos de confiança (IC_{95%}) (Tabela 14) e de acréscimo (Figura 26).

Tabela 14 - Risco relativo e seus respectivos intervalos de confiança.

Santa Casa - Vírus				Santa Casa – HPIV *		
O ₃	Variação	RR(%)	IC _{95%}			
	40,0	0,73	1,72-(-0,26)			
	80,0	0,53	1,53-(-0,46)			
	120,0	0,38	1,38-(-0,60)			
	160,0	0,28	1,28-(-0,71)			
	200,0	0,20	1,20-(-0,78)			
NO ₂	50,0	1,42	2,43-0,41			
	100,0	2,01	3,02-1,00			
	150,0	2,86	3,87-1,85			
	200,0	4,06	5,07-3,04			
	250,0	5,75	6,76-4,74			

Jundiaí-Dados Campinas - Vírus				Jundiaí-Dados Campinas - HPIV			
Tmin lag1	Variação	RR(%)	IC _{95%}	MP ₁₀ lag3	Variação	RR(%)	IC _{95%}
	4,0	0,510	1,43-(-0,26)		10	1,05	2,09-0,08
	8,0	0,260	1,18-(-0,51)		20	1,10	2,14-0,13
	12,0	0,133	1,06-(0,64)		30	1,16	2,20-0,19
	16,0	0,068	0,99-(-0,70)		40	1,22	2,26-0,24
	20,0	0,035	0,96-(-0,74)		50	1,28	2,32-0,31
	24,0	0,018	0,94-(-0,76)		60	1,34	2,38-0,37
	28,0	0,009	0,93-(-0,76)		70	1,41	2,45-0,44
	32,0	0,005	0,93-(-0,77)		80	1,48	2,52-0,51
36,0	0,002	0,93-(-0,77)					

Jundiaí- Vírus				Jundiaí- HPIV *		
NO ₂	Variação	RR(%)	IC _{95%}			
	30,0	1,13	2,25-0,13			
	60,0	1,27	2,40-0,27			
	90,0	1,43	2,56-0,43			
	120,0	1,62	2,74-0,62			
150,0	1,82	2,95-0,82				

*sem variável significativa

Figura 26. Gráficos de acréscimos das variáveis significativas de acordo com a variável dependente e subgrupo de dados. A) O₃ – vírus – Santa Casa; B) Temperatura mínima com lag de 1 dia – vírus – Jundiaí – Dados Campinas; C) NO₂ – vírus – Santa Casa; D) MP₁₀ com lag de 3 dias – HPIV – Jundiaí Dados Campinas; E) NO₂ – vírus – Jundiaí.

Pode-se observar que na temperatura e no O₃ ocorre um decréscimo na variável dependente correspondente. Nas demais variáveis independentes houve acréscimo.

5 DISCUSSÃO

Ao longo do período de estudo, de outubro de 2004 a junho de 2007, os vírus foram responsáveis por 34,1% dos atendimentos de pacientes com sintomas clínicos respiratórios realizados na SCSP e por 29,9% no HUFMJ. Este resultado condiz com os de alguns trabalhos que utilizaram a mesma técnica de diagnóstico (IFI), tais como o de Tang et al. (2008), que encontraram 32,3% de casos positivos para vírus respiratórios. No Brasil, Fé et al. (2008) verificaram 30,4% de casos virais e Stralio et al. (2002, 2004) observaram prevalência viral em 36,6% e 38,7%, respectivamente. Em um estudo no qual foi empregada, além da IFI, a técnica de isolamento viral em culturas de células, a prevalência viral foi semelhante com 31,9% (MOURA et al., 2003).

O HPIV foi a segunda causa viral de atendimentos por sintomas respiratórios, sendo responsável por 5,5% na SCSP e por 5,3% no HUFMJ, atrás apenas do HRSV. Este resultado foi semelhante ao encontrado em estudo realizado em Fortaleza (FÉ et al., 2008), onde o HPIV foi observado em 3,8% das amostras coletadas. Nos mesmos trabalhos já citados realizados no Rio Grande do Sul, o HPIV esteve presente em 1,5% das amostras e no outro trabalho, apenas o HPIV3 foi encontrado em 2,3% (STRALIOTTO et al., 2002, 2004). Na cidade de São Paulo, Thomazelli et al. (2007) encontraram prevalência de 8,3% de HPIV, porém neste trabalho foi utilizada outra técnica, ou seja, a PCR. Neste estudo foi incluída a detecção de HMPV, sendo este o segundo principal vírus detectado, seguido do HPIV.

Em nossa casuística, observamos uma alta porcentagem de casos de HPIV (maioria de HPIV3), em menores de 2 anos, especialmente no HUFMJ (79,2%), sendo 62,0% apenas em menores de 1 ano de idade. Este resultado confirma o achado em estudos epidemiológicos, nos quais cerca de 40% das infecções por HPIV3 ocorrem no primeiro ano de vida, sendo os bebês menores de 6 meses particularmente vulneráveis a este vírus (HENRICKSON, 2003).

Esta vulnerabilidade não somente ao HPIV possui aspectos imunológicos e também fisiológicos, como já exemplificado anteriormente. Agregam-se a esses outros fatores como as condições meteorológicas. A influência das condições sobre a saúde humana, especialmente a infantil, há muito é observada, porém a tentativa

de estabelecer uma relação de causa e efeito não esta totalmente elucidada. Dentre estes fatores, os poluentes atmosféricos têm um papel crucial, visto que estão cada vez mais presentes nas cidades, a despeito das políticas de controle governamentais, além de seus níveis serem diretamente influenciados pelas condições do tempo (CETESB, 2010). Soma-se a este fato a vulnerabilidade do organismo infantil a estas condições tanto climáticas como de qualidade do ar.

Neste estudo epidemiológico com delineamento ecológico foi feita uma abordagem diferenciada à da maioria dos estudos realizados com este tipo de enfoque, nos quais existe uma grande amostragem por agrupamento de doenças obtidas a partir de banco de dados dos serviços de notificação das autoridades de saúde. Aqui foram aplicados os modelos estatísticos para séries temporais na análise de amostragens menores, de apenas dois hospitais, na tentativa de verificar associações entre variáveis meteorológicas, poluentes atmosféricos e condições respiratórias bastante específicas como as infecções por vírus respiratórios, especialmente o HPIV, identificados por meio da IFI.

As cidades de São Paulo e Jundiaí, duas localidades geograficamente próximas, foram analisadas. Nas séries temporais observou-se que, no período estudado, as variáveis meteorológicas não divergiram nas duas localidades, apresentando, de modo geral, as mesmas variações sazonais, praticamente nos mesmos períodos. Entretanto, em relação aos poluentes atmosféricos, as características de cada local foram distintas.

Vários estudos vêm sendo conduzidos em São Paulo no sentido de relacionar os níveis de poluentes com agravos à saúde (BRAGA et al., 2001; FREITAS et al., 2004; MARTINS et al., 2001), por ser um campo muito rico nesse tipo de informação, pois está dentre as cidades mais poluídas do planeta. O município de Jundiaí por ser de médio porte, tem a qualidade do ar considerada boa na maior parte do ano. O município de Campinas, de onde foi obtida parte dos dados, apesar de ser considerado uma metrópole, apresentou valores muito mais baixos dos poluentes monitorados com relação aos níveis encontrados em São Paulo no mesmo período.

Este fato pode explicar os achados para o município de Jundiaí (Dados Campinas), onde as variáveis de poluição atmosférica não estiveram associadas a casos de vírus respiratórios, de modo geral, sendo a temperatura um fator inversamente associado à sua ocorrência, ou seja, quanto maior a temperatura,

menos casos observados de vírus respiratórios. Achado semelhante foi encontrado por Coelho-Zanotti (2007). Apesar disso, quando se trata da ocorrência de HPIV, houve uma leve associação positiva com o poluente MP_{10} com lag de 3 dias. Como mencionado em Ciencewicki e Jaspers (2007), o aumento de curto prazo nos níveis de MP incrementa significativamente o número de casos de crupe, uma das principais síndromes clínicas provocada pelos HPIV. Além disso, vários estudos associam este poluente com agravos à saúde na população em geral (ATKINSON et al., 2001; CARMO et al., 2010).

Entretanto, com os dados obtidos do município de Jundiaí, foi observada uma leve associação do NO_2 (sem lag) com casos de vírus respiratórios em geral, mesmo aparecendo em níveis muito baixos neste município. Para o HPIV, nenhuma variável permaneceu significativa no modelo. Este resultado deve ser visto com ressalvas, já que a amostragem de poluentes para Jundiaí foi curta, sendo necessários estudos com períodos mais longos de medições. No período de coleta de amostras clínicas deste estudo, o município de Jundiaí não possuía uma estação fixa de monitoramento de poluentes. Estudos futuros já podem ser idealizados, pois desde outubro de 2008 a CETESB iniciou a operação de uma estação fixa automática de monitoramento da qualidade do ar em Jundiaí, possibilitando pesquisas mais aprofundadas.

Por outro lado, os poluentes desempenharam um papel importante em São Paulo (Santa Casa). Observou-se associação positiva de casos de vírus com NO_2 e associação negativa com O_3 . O NO_2 é um dos precursores do O_3 sendo este um poluente secundário formado na presença da luz solar. Pode-se inferir que quanto maior o nível de O_3 , mais luz solar e, conseqüentemente mais calor. Assim, o efeito nocivo do O_3 pode ter sido ofuscado pelo efeito benéfico da luz solar.

Quando da análise estatística, na qual foram modeladas as variáveis com coeficientes de correlação significativos, foi observada uma grande baixa de variáveis que permaneceram significativas no modelo final, devido à inclusão das variáveis de controle (CONCEIÇÃO; SALDIVA e SINGER, 2001).

Os resultados das estimativas de risco relativo e de acréscimo das variáveis significativas de poluentes das duas localidades estão de acordo com os resultados observados na literatura (GOUVEIA et al., 2003). O risco relativo e também, neste caso, o decréscimo da temperatura mínima também foi semelhante, como visto no

trabalho de Coelho-Zanotti (2007). O O₃ foi o único poluente no qual se observou decréscimo de casos de vírus respiratórios na SCSP, provavelmente devido a outros fatores, tais como a temperatura, como já mencionado anteriormente.

Diante dos resultados aqui expostos, fica a expectativa de realização de futuros estudos, com mais variáveis meteorológicas e de poluentes atmosféricos que não foram incluídos no presente trabalho, que possam interferir na ocorrência de casos de vírus respiratórios em geral, como também na de vírus específicos, como o HPIV.

6 CONCLUSÕES

- Foram identificados por meio do diagnóstico por imunofluorescência indireta em amostras clínicas de aspirado de nasofaringe os vírus Parainfluenza (HPIV1, 2 e 3), bem como os demais vírus respiratórios (HRSV, IA, IB e Adenovírus) no estudo, subdividindo em dois principais subgrupos: Hospital Santa Casa de São Paulo e Hospital Universitário da Faculdade Medicina de Jundiaí;
- A frequência do total das amostras infectadas com os vírus Parainfluenza foi de 9/1464 (0,6%) para HPIV1; 8/1464 (0,5%) para HPIV2 e 61/1464 (4,2%) para HPIV3. No subgrupo das amostras da SCSP foram encontrados 4/889 (0,4%) de HPIV1; 6/889 (0,7%) de HPIV2 e 39/889 (4,4%) de HPIV3. No subgrupo de Jundiaí foram encontrados 5/575 (0,9%) de HPIV1; 2/575 (0,3%) de HPIV2 e 22/575 (3,8%) de HPIV3;
- A relação entre poluentes atmosféricos e variáveis meteorológicas para vírus respiratórios nas amostras da SCSP foi encontrado para o O_3 e NO_2 . Não houve relação neste subgrupo para o HPIV. Para amostras do subgrupo de Jundiaí, baseado nos dados meteorológicos de Campinas, houve relação negativa com a temperatura mínima com lag de um dia (t_{min} lag1) para os vírus respiratórios. Mesma relação foi observada para o MP_{10} com lag de três dias (MP lag3) para o HPIV. Para amostras do subgrupo de Jundiaí, baseado em dados meteorológicos de Jundiaí, houve relação com NO_2 para os vírus respiratórios e não houve relação para o HPIV.

REFERÊNCIAS*

ALPER, C. M. et al. Rate of concurrent otitis media in upper respiratory tract infections with specific viruses. **Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.**, v. 135, n. 1, p. 17-21, 2009.

ATKINSON, R. W. et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 Project. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 164, p. 1860-1866, 2001.

AVENDAÑO, L. F. et al. Impacto en salud infantil del invierno 2002: disociación entre factores ambientales y Virus Respiratorio Sincicial, en Santiago. **Rev. Med. Chile**, v. 131, p. 902-908, 2003.

BAKONYI, S. M. C. et al. Poluição atmosférica e doenças respiratórias em crianças na cidade de Curitiba, PR. **Rev. Saúde Pública**, v. 38, n. 5, p. 695-700, 2004.

BARNETT, A. G. et al. Air pollution and child respiratory health: a case-crossover study in Australia and New Zealand. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 171, p. 1272-1278, 2005.

BELSHE, R. B. et al. Phase 2 evaluation of Parainfluenza type 3 cold passage mutant 45 live attenuated vaccine in healthy children 6-18 months old. **J. Infect. Dis.**, v. 189, p. 462-470, 2004a.

BELSHE, R. B. et al. Evaluation of combined live, attenuated respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza 3 virus vaccines in infants and young children. **J. Infect. Dis.**, v. 190, p. 2096-2103, 2004b.

BJORNSON, C. L. et al. A randomized trial of a single dose of oral dexametasone for mild croup. **N. Engl. J. Med.**, v. 351, p. 1306-1313, 2004.

BRADLEY, J. P. et al. Severity of respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. **Pediatrics**, v. 115, p. e7-e14, 2005.

BRAGA, A. L. F. et al. Air pollution and pediatric respiratory hospital admissions in São Paulo, Brazil. **J. Environ. Med.**, v. 1, p. 95-102, 1999.

BRAGA, A. L. F. et al. Health effects of air pollution exposure on children and adolescents in São Paulo, Brazil. **Pediatric Pulmonology**, v. 31, p. 106-113, 2001.

CARMO, C. N. et al. Associação entre material particulado de queimadas e doenças respiratórias na região sul da Amazônia brasileira. **Rev. Panam. Salud Publica**, v. 27, n. 1, p. 10–16, 2010.

CENTRO DE PESQUISAS METEOROLÓGICAS E CLIMÁTICAS APLICADAS À AGRICULTURA (CEPAGRI). Universidade de Campinas. **Clima dos municípios paulistas**. Disponível em: <<http://www.cpa.unicamp.br/outras-informacoes/clima-dos-municipios-paulistas.html>>. Acesso em: 23 mar. 2010.

CHANOCK, R. M. Parainfluenza viruses. In: LENNETTE, E. H.; SCHMIDT, N. J. **Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections**. 5th ed. Washington : Am Pub Health Association, 1979. p. 611-632.

CHANOCK, R. M.; MURPHY, B. R.; COLLINS, P. L. Parainfluenza viruses. In: KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (Ed.). **Fields virology**. 4. ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins, 2001. p. 1341-1379.

CHOUDHURI, J. A. et al. Effect of altitude on hospitalization for respiratory syncytial virus infection. **Pediatrics**, v. 117, n. 2, p. 349-356, 2006.

CIENCEWICKI, J.; JASPERS, I. Air pollution and respiratory viral infection. **Inhalation Toxicology**, v. 19, p. 1135–1146, 2007.

COELHO, M. S. et al. Análise da ocorrência de asma em Brasília a partir da associação entre internações e variáveis meteorológicas. In: CONGRESSOS BRASILEIROS DE METEOROLOGIA, 16., 2006, Florianópolis. **Anais...** Disponível em: <<http://www.cbmet.com/cbm-files/14-a7ad165f651eec5520cdaf04ba4e114.pdf>>. Acesso em: 16 ago. 2010.

COELHO, M. S.; GONÇALVES, F. L. T.; LATORRE, M. R. D. O. Análise de internações por doenças respiratórias em função de condições meteorológicas na cidade de São Paulo. In: CONGRESSOS BRASILEIROS DE METEOROLOGIA, 16., 2006, Florianópolis. **Anais...** Disponível em: <<http://www.cbmet.com/cbm-files/14-060aa252ce1c8df1b8f5f6476c6cb72b.pdf>>. Acesso em: 16 ago. 2010.

COELHO, M. S.; GONÇALVES, F. L. T.; LATORRE, M. R. D. O. Statistical analysis aiming at predicting respiratory tract disease hospital admissions from environmental variables in the city of São Paulo. **J. Environ. Public Health**, v. 2010, p. 1-11, 2010.

COELHO-ZANOTTI, M. S. S. **Uma análise estatística com vistas a previsibilidade de internação por doenças respiratórias em função das condições meteorológicas na cidade de São Paulo**. 2007. 196 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Astronomia, Geofísica e Ciências Atmosféricas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

COELINGH, K. L. W.; WINTER, C.; MURPHY, B. R. Antigenic variation in the hemagglutinin-neuraminidase protein of human parainfluenza type 3 virus. **Virology**, v. 143, p. 569-582, 1985.

COLLEY, J. R. T.; DOUGLAS, J. W. B.; REID, D. D. Respiratory disease in young adults: influence of early childhood lower respiratory tract illness, social class, air pollution, and smoking. **British Medical Journal**, v. 3, p. 195-198, 1973.

COMPANHIA DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL (CETESB). **Avaliação da qualidade do ar, Jundiaí – SP**: período: 04/07/2006 a 19/07/2007. Jundiaí, 2008. Disponível em: <<http://www.cetesb.sp.gov.br/Ar/publicacoes.asp>>. Acesso em: 08 jun. 2010.

COMPANHIA DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL (CETESB). **QUALAR**: Sistema de informações da qualidade do ar. Disponível em: <http://www.cetesb.sp.gov.br/Ar/ar_qualar.asp>. Acesso em: 08 jun. 2010.

COMPANHIA DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL (CETESB). **Relatório de qualidade do ar no Estado de São Paulo, 2009**. São Paulo, 2010. Disponível em: <<http://www.cetesb.sp.gov.br/Ar/publicacoes.asp>>. Acesso em: 17 ago. 2010.

CONCEIÇÃO, G. M. S.; SALDIVA, P. H. N.; SINGER, J. M. Modelos MLG e MAG para análise da associação entre poluição atmosférica e marcadores de morbimortalidade: uma introdução baseada em dados da cidade de São Paulo. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 4, n. 3, p. 206-219, 2001.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (CONAMA). Resolução CONAMA nº 003, de 1990. **Padrões nacionais da qualidade do ar**. Brasília, 1990. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=100>>. Acesso em: 01 set. 2010.

COSTA, L. F. et al. Respiratory viruses in children younger than five years old with acute respiratory disease from 2001 to 2004 in Uberlândia, MG, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 3, p. 301-306, 2006.

COUCEIRO, J. N. S. S. Vírus respiratórias. In: SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. (Ed.). **Introdução à virologia humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 119-125.

COUNIHAN, M. E. et al. Human parainfluenza virus-associated hospitalizations among children less than five years of age in the United States. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 20, n. 7, p. 646–653, 2001.

DANIELIDES, V. et al. Effect of meteorological parameters on acute laryngitis in adults. **Acta Otolaryngol.**, v. 122, p. 655-660, 2002.

DIGNAN, F. et al. Parainfluenza type 3 infection post stem cell transplant: high prevalence but low mortality. **J. Hosp. Infect.**, v. 63, n. 4, p. 452-458, 2006.

DOUGLAS, J. W. B.; WALLER, R. E. Air pollution and respiratory infection in children. **Brit. J. Prev. Soc. Med.**, v. 20, p. 1-8, 1966.

DURBIN, A. P. et al. Human parainfluenza virus type 3 (PIV3) expressing the hemagglutinin protein of measles virus provides a potential method for immunization against measles virus and PIV3 in early infancy. **J. Virol.**, v. 74, n. 15, p. 6821-6831, 2000.

FÉ, M. M. M.; MONTEIRO, A. J.; MOURA, F. E. A. Parainfluenza vírus infections in a tropical city: clinical and epidemiological aspects. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 12, n. 3, p. 192-197, 2008.

FITZGERALD, D. A. The assessment and management of croup. **Paediatric Resp Rev**, v. 7, p. 73-78, 2006.

FREITAS, C. et al. Internações e óbitos e sua relação com a poluição atmosférica em São Paulo, 1993 a 1997. **Ver. Saúde Pública**, v. 38, n. 6, p. 751-757, 2004.

FRY, A. M. et al. Seasonal trends of human Parainfluenza viral infections: United States, 1990-2004. **Clin. Infect. Dis.**, v. 43, p. 1016-1022, 2006.

GALINSKI, M. S. et al. Molecular cloning and sequence analysis of the human Parainfluenza 3 Virus RNA encoding the nucleocapsid protein. **Virology**, 149, p.139-151, 1986.

GONÇALVES, F. L. T. et al. The effects of air pollution and meteorological parameters on respiratory morbidity during the summer in São Paulo city. **Environment International**, v. 31, p. 343-349, 2005.

GONÇALVES, F. L. T.; COELHO, M. S. Z. S. Variação da morbidade de doenças respiratórias em função da variação de temperatura entre os meses de abril e maio em São Paulo. **Ciência e Natura**, v. 32, n. 1, p. 103-118, 2010.

GONZÁLEZ, D. A.; VICTORA, C. G.; GONÇALVES, H. Efeitos das condições climáticas no trimestre de nascimento sobre asma e pneumonia na infância e na vida adulta em uma coorte no sul do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 5, p. 1089-1102, 2008.

GOOGLE IMAGENS. **Google mapas**. 2010. Disponível em: <<http://maps.google.com.br/>>. Acesso em: 01 set. 2010.

GOUVEIA, N. et al. Poluição do ar e efeitos na saúde nas populações de duas grandes metrópoles brasileiras. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 1, p. 29-40, 2003.

HENRICKSON, K. J. Parainfluenza viruses. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 16, n. 2, p. 242-264, 2003.

HOFFMAN, M. A.; BANERJEE, A. K. An infectious clone of human parainfluenza virus type 3. **J. Virol.**, v. 71, n. 6, p. 4272-4277, 1997.

HOPKINS, P. et al. Human metapneumovirus in lung transplant recipients and comparison to respiratory syncytial virus. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 78, p. 876-881, 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Contagem da população**. 2007. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/contagem2007/defaulttab.shtm>>. Acesso em: 01 set. 2010.

INSTITUTO DE ASTRONOMIA, GEOFÍSICA E CIÊNCIAS ATMOSFÉRICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (IAG-USP). Departamento de Ciências Atmosféricas. **Observações de superfície efetuadas na Estação Meteorológica**. 2004. Disponível em: <<http://www.estacao.iag.usp.br/Boletins/2004.pdf>>. Acesso em: 29 nov. 2009.

INSTITUTO DE ASTRONOMIA, GEOFÍSICA E CIÊNCIAS ATMOSFÉRICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (IAG-USP). Departamento de Ciências Atmosféricas. **Medições e observações de superfície efetuadas na Estação Meteorológica**. 2005. Disponível em: <<http://www.estacao.iag.usp.br/Boletins/2005.pdf>>. Acesso em: 29 nov. 2009.

INSTITUTO DE ASTRONOMIA, GEOFÍSICA E CIÊNCIAS ATMOSFÉRICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (IAG-USP). Seção Técnica de Serviços Meteorológicos. **Medições e observações de superfície efetuadas na Estação Meteorológica**. 2006. Disponível em: <<http://www.estacao.iag.usp.br/Boletins/2006.pdf>>. Acesso em: 29 nov. 2009.

INSTITUTO DE ASTRONOMIA, GEOFÍSICA E CIÊNCIAS ATMOSFÉRICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (IAG-USP). Seção Técnica de Serviços Meteorológicos. **Medições e observações de superfície efetuadas na Estação Meteorológica**. 2007. Disponível em: <<http://www.estacao.iag.usp.br/Boletins/2007.pdf>>. Acesso em: 29 nov. 2009.

INSTITUTO GEOGRÁFICO E CARTOGRÁFICO DO ESTADO DE SÃO PAULO (IGC). **Croquis de coordenadas geográficas**. 2010. Disponível em <http://www.igc.sp.gov.br/produtos/galeria_croquis.aspx>. Acesso em: 01 set. 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE METEOROLOGIA (INMET). **Glossário**. Disponível em: <<http://www.inmet.gov.br/html/informacoes/glossario/glossario.html>>. Acesso em: 08 set. 2010.

IWANE, M. K. et al. For the new vaccine surveillance network. population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. **Pediatrics**, v. 113, n. 6, p. 1758-1764, 2004.

JANSSON, L.; NILSSON, P.; OLSSON, M. Socioeconomic environmental factors and hospitalization for acute bronchiolitis during infancy. **Acta Paediatr.**, v. 91, p. 335-338, 2002.

JONES, B. et al. Human PIV-2 recombinant Sendai virus (rSeV) elicits durable immunity and combines with two additional rSeVs to protect against HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3, and RSV. **Vaccine**, v. 27, n. 12, p. 1848–1857, 2009.

KASEL, J. A. et al. Acquisition of serum antibodies to specific viral glycoproteins of parainfluenza virus 3 in children. **J. Virol.**, v. 52, n. 3, p. 828-832, 1984.

KÖNIG, B. et al. Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age. **J. Clin. Microb.**, v. 42, n. 10, p. 4632-4635, 2004.

LAM, L. T. The association between climatic factors and childhood illnesses presented to hospital emergency among young children. **Int. J. Environ. Health Res.**, v. 17, n. 1, p. 1-8, 2007.

LAMB, R. A.; KOLAKOFSKY, D. Paramyxoviridae: the viruses and their replication. In: KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (Ed.). **Fields virology**. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins, 2001. p. 1305-1340.

LAPEÑA, S. et al. Climatic factors and lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus in hospitalized infants in northern Spain. **Eur. J. Epidemiol.**, v. 20, p. 271-276, 2005.

LAU, S. K. P. et al. Human parainfluenza Virus 4 outbreak and the role of diagnostic tests. **J. Clin. Microbiol.**, v. 43, n. 9, p. 4515-4521, 2005.

LEE, M. et al. Half-life of human parainfluenza virus type 3 (HPIV3) maternal antibody and cumulative proportion of HPIV3 infection in young infants. **J. Infect. Dis.**, v. 183, p. 1281-1284, 2001.

LIN, C. A. et al. Air pollution and neonatal deaths in São Paulo, Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37, p. 765-770, 2004.

LOWEN, A. C. et al. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. **PLoS Pathog**, v. 3, n. 10, p. 1470-1476, 2007.

MARTINS, L. C. et al. Relação entre poluição atmosférica e atendimentos por infecção de vias aéreas superiores no município de São Paulo: avaliação do rodízio de veículos. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 4, n. 3, p. 220-229, 2001.

MARYMONT JR., J. H. Laboratory diagnosis of viral, rickettsial, bacterial and mycoplasmal diseases. In: DAVIDSON, J.; HENRY, J. B. (Ed.). **Todd-Sanford clinical diagnosis laboratory methods**. 15th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1974. p. 1151-1197.

McINTOSH, K. Diagnostic virology. In: FIELDS, B. N. et al. (Ed.). **Fields virology**. 3rd. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.

MEERHOFF, T. J. et al. Variation of respiratory syncytial virus and the relation with meteorological factors in different winter seasons. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 28, n. 10, p. 860-866, 2009.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. EMBRAPA Informática Agropecuária. **Sistema de monitoramento Agrometeorológico Agritempo**: Dados meteorológicos de Campinas no período de 26/05/2005 a 01/06/2007. Disponível em: <<http://www.agritempo.gov.br/agroclima/PesquisaWeb>>. Acesso em: 23 mar. 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). **Indicadores e dados básicos**. Brasil, 2008. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0201&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2008/matriz.htm>>. Acesso em: 28 ago. 2010.

MIRAZO, S. et al. Serologic evidence of human metapneumovirus circulation in Uruguay. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 7, p. 715-718, 2005.

MORGENSTERN, H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. **Annu. Rev. Public Health**, v. 16, p. 61-81, 1995.

MOURA, F. E. A. et al. Estudo de infecções respiratórias agudas virais em crianças atendidas em um centro pediátrico em Salvador (BA). **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 4, p. 275-282, 2003.

MURDOCH, D. R.; JENNINGS, L. C. Association of respiratory virus activity and environmental factors with the incidence of invasive pneumococcal disease. **Journal Infection**, v. 58, p. 37-46, 2009.

NASCIMENTO, L. F. C. et al. Efeitos da poluição atmosférica na saúde infantil em São José dos Campos, SP. **Rev. Saúde Pública**, v. 40, n. 1, p. 77-82, 2006.

NAUMOVA, E. N. et al. Emergency room visits for respiratory conditions in children increased after Guagua Pichincha volcanic eruptions in April 2000 in Quito, Ecuador observational study: time series analysis. **Environmental Health**, v. 6, p. 21, 2007.

OLIVEIRA, D.B.L. et al. Epidemiology and genetic variability of human metapneumovirus during a 4-year-long study in southeastern Brazil. **Journal of Medical Virology**, v. 81, p. 915–921, 2009.

OMER, S. B. et al. Climatic, temporal, and geographic characteristics of respiratory syncytial virus disease in a tropical island population. **Epidemiol. Infect.**, v. 136, p. 1319-1327, 2008.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE (OPAS). **Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)**. Disponível em: <<http://www.bireme.br/php/index.php>>. Acesso em: 2009/2010.

PECCHINI, R. et al. Incidence and clinical characteristics of the infection by Respiratory Syncytial Virus in children admitted in Santa Casa de São Paulo Hospital. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 12, n. 6, p. 476-479, 2008.

PECK, A. J. et al. Respiratory virus infection among hematopoietic cell transplants recipients: evidence for asymptomatic parainfluenza virus infection. **Blood**, v. 110, n. 5, p. 1681-1688, 2007.

PERINI, A. P. **Comparação entre as linhagens celulares HEp-2, NCI-H292 e HeLa-I para o isolamento do vírus respiratório sincicial humano (HRSV)**. 2003. 80 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

RAMIREZ-SÁNCHEZ, H. U. et al. Contaminantes atmosféricos y su correlación con infecciones agudas de las vías respiratorias em niños de Guadalajara, Jalisco. **Salud Publica Mex.**, v. 48, n. 5, p. 385-394, 2006.

RIBEIRO, H.; CARDOSO, M. R. A. Air pollution and children's health in São Paulo (1986–1998). **Social Science & Medicine**, v. 57, p. 2013-2022, 2003.

ROEMER, W. et al. Daily variations in air pollution and respiratory health in a multicentre study: the PEACE Project. **Eur. Respir. J.**, v. 12, p. 1354–1361, 1998.

ROEMER, W. et al. PM10 elemental composition and acute respiratory health effects in European children (PEACE project). **Eur. Respir. J.**, v. 15, p. 553-559, 2000.

ROSA, A. M. et al. Doença respiratória e sazonalidade climática em menores de 15 anos em um município da Amazônia brasileira. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 6, p. 543-549, 2008.

ROWE, B. H. Corticosteroid treatment for acute croup. **Ann. Emerg. Med.**, v. 40, p. 353-355, 2002.

SALDANHA, C. T.; SILVA, A. M. C.; BOTELHO, C. Variações climáticas e uso dos serviços de saúde em crianças asmáticas menores de cinco anos de idade: um estudo ecológico. **J. Bras. Pneumol.**, v. 31, n. 6, p. 492-498, 2005.

SALDIVA, P. H. N. et al. Association between air pollution and mortality due respiratory diseases in children in São Paulo, Brazil: a preliminary report. **Environmental Research**, v. 65, p. 218-225, 1994.

SATO, M.; WRIGHT, P. F. Current status of vaccines for Parainfluenza virus infections. **Ped. Infect. Dis. J.**, v. 27, n. 10, p. S123-S125, 2008.

SCHILDGEN, O. et al. A human Bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? **Clin. Microb. Rev.**, v. 21, n. 2, p. 291-304, 2008.

SCHIMIDT, A. C. et al. Recombinant bovine/human parainfluenza virus type 3 (B/HPIV3) expressing the Respiratory Syncytial Virus (RSV) G and F proteins can be used to achieve simultaneous mucosal immunization against RSV and HPIV3. **J. Virol.**, v. 75, n. 10, p. 4594-4603, 2001.

SCHWARTZ, J. Air pollution and children's health. **Pediatrics**, v. 113, n. 4, p. 1037-1043, 2004.

SCOLNIK, D. et al. Controlled delivery of high VS low humidity VS mist therapy for croup in emergency departments: a randomized controlled trial. **J. A. M. A.** v. 295, p. 1274-1280, 2006.

SHEK, L. P.; LEE, B. Epidemiology and seasonality of respiratory tract virus infections in the tropics. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 4, p. 105-111, 2003.

SIMMONDS, A. et al. Outbreak of Parainfluenza virus type 3 in a neonatal intensive care unit. **Am. J. Perinatol.**, v. 26, p. 361-364, 2009.

SIMOES, E. A. F. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. **J. Pediatr.**, v. 143, p. S118-S126, 2003.

SLOBOD, K. S. et al. Safety and immunogenicity of intranasal murine parainfluenza virus type 1 (Sendai virus) in healthy human adults. **Vaccine**, v. 22, p. 3182-3186, 2004.

STEMPEL, H. E. et al. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. **Acta Paediatr.**, v. 98, n. 123-126, 2009.

STRALIOTTO, S. M. et al. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 4, p. 283-291, 2002.

STRALIOTTO, S. M. et al. Respiratory viruses in the pediatric intensive care unit: prevalence and clinical aspects. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 8, p. 883-887, 2004.

TANG, R. S. et al. A host-range restricted parainfluenza virus type 3 (PIV3) expressing the human metapneumovirus (HMPV) fusion protein elicits protective immunity in African green monkeys. **Vaccine**, v. 23, p. 1657-1667, 2005.

TEMPLETON, K. E. et al. Parainfluenza virus 4 detection in infants. **Eur. J. Pediatr.**, v. 164, n. 528-529, 2005.

TERLIZZI, M. A. et al. Quantitative RT Real Time PCR and indirect immunofluorescence for the detection of human parainfluenza vírus 1, 2, 3. **J. Virol. Methods**, v. 160, p. 172-177, 2009.

THOMAZELLI, L. M. et al. Vigilância de oito vírus respiratórios em amostras clínicas de pacientes pediátricos no sudeste do Brasil. **J. Pediatr.**, v. 83, n. 5, p. 422-428, 2007.

VAINIONPÄÄ, R.; HYYPIÄ, T. Biology of parainfluenza viruses. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 7, n. 2, p. 265-275, 1994.

VAZ-de-LIMA, L. R. A. et al. Performance of indirect immunofluorescence assay, immunochromatography assay and reverse transcription-polymerase chain reaction

for detecting human respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirate samples. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 103, n. 5, p. 463-467, 2008.

VEDAL, S. et al. Daily air pollution effects on children's respiratory symptoms and peak expiratory flow. **American Journal of Public Health**, v. 77, n. 6, p. 694-698, 1987.

VEDAL, S. et al. Air pollution and daily mortality in a city with low levels of pollution. **Environmental Health Perspectives**, v. 111, n. 1, p. 45-51, 2003.

VEGA-BRICEÑO, L. E. et al. Características clínicas y epidemiológicas de la infección por virus parainfluenza em niños hospitalizados. **Rev. Chil. Infect.**, v. 24, n. 5, p. 377-383, 2007.

VILCHEZ, R. A. et al. Parainfluenza virus infection in adult lung transplant recipients: an emergent clinical syndrome with implications on allograft function. **Am. J. Transpl.**, v. 3, p. 116-120, 2003.

VON LINSTOW, M. L. et al. A community study of clinical traits and risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus infection during the first year of life. **Eur. J. Pediatr.**, v. 167, p. 1125-1133, 2008.

WATSON, M. et al. The association of respiratory viruses, temperature, and other climatic parameters with the incidence of invasive pneumococcal disease in Sydney, Australia. **Clin. Infect. Dis.**, v. 42, p. 211-215, 2006.

WEINBERG, G. A. Parainfluenza viruses: an underappreciated cause of pediatric respiratory morbidity. **Ped. Infect. Dis. J.**, v. 25, p. 447-448, 2006.

WEISS, S. R.; NAVAS-MARTIN, S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. **Microb. Molec. Biol. Rev.**, v. 69, n. 4, p. 635-664, 2005.

WENDT, C. H. et al. Parainfluenza virus respiratory infection after bone marrow transplantation. **New Engl. J. Med.**, v. 64, p. 3833-3843, 1992.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Mudando a história. Changing history**. Genebra: WHO, 2004.

YANG, T. et al. Clinical manifestations of parainfluenza infection in children. **J. Microbiol. Immunol. Infect.**, v. 36, p. 270-274, 2003.

YANO, H. et al. Detection of respiratory viruses in nasopharyngeal secretions and middle ear fluid from children with acute otitis media. **Acta Oto-Laryngologica**, v. 129, p. 19-24, 2009.

YUSUF, S. et al. The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of Respiratory Syncytial Virus. **Epidemiol. Infect.**, p. 1-14, 2007.

ZAMORANO, A. et al. Relación entre bronquiolitis aguda com fatores climáticos y contaminación ambiental. **Rev. Med. Chile**, v. 131, p. 1117-1122, 2003.

ANEXO A - Termo de consentimento pós informado

VGDN – FAPESP – H.U.F.M.J.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1 – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1 – NOME DO PACIENTE:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº:

APTO: BAIRRO:

CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2 – RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador, etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐

DATA DE NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº:

APTO: BAIRRO:

CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

3 – PESQUISADOR : Dr. Saulo Duarte Passos

CARGO/FUNÇÃO: Médico INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 41828

Departamento de Pediatria H.U.F.M.J.

TERMO

Eu, abaixo assinado, declaro ter pleno conhecimento do que se segue, CONCORDO que meu filho (a) e eu participemos como voluntários na pesquisa "Estudo dos agentes virais na etiologia das doenças do trato respiratório em crianças menores de cinco anos assistidas no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiaí."

RESUMO DA PESQUISA

Os vírus respiratórios são responsáveis por grande número de internações de crianças com problemas respiratórios durante todo o ano, principalmente nos períodos de epidemias. Nos hospitais de ensino (Universitários), sabemos que cerca da metade das crianças internadas nos meses de outono e inverno apresentam infecções virais. O conhecimento das causas das infecções é importante nos estudos da imunidade (defesa) e no desenvolvimento de vacinas. Haverá necessidade de coleta de material de nasofaringe para identificação do agente e de sangue.

Entendo que o objetivo deste estudo é a detecção dos vírus causadores de infecção respiratória em crianças atendidas no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiaí.

Fui devidamente esclarecido (a) que serão necessárias a coleta de amostras de secreção de nasofaringe, para a realização dos exames laboratoriais a fim de comprovar a presença do vírus.

Estou ciente que os exames não põem em risco a minha vida nem a das crianças.

Receberei respostas ou esclarecimentos a quaisquer dúvidas, antes e durante o curso da pesquisa, sobre tudo o que for feito, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa. Todo o material utilizado na coleta da pesquisa é esterilizado e descartável.

Será mantido o caráter confidencial das informações relacionadas com a privacidade, proteção da minha imagem e do meu filho (a), garantindo que não serão utilizadas as informações em prejuízo de pessoas e/ou comunidade. Não haverá remuneração financeira de qualquer espécie pela nossa participação neste estudo.

Estou ciente que as informações médicas resultantes da pesquisa farão parte do meu prontuário médico e do meu filho (a) e seguirá o regulamento de dados confidenciais e privacidade do H.U.F.M.J.

Estou ciente que caso os dados sejam utilizados em publicação médica ou de ensino, não serão utilizados nomes; dados de identificação como foto, áudio, videotape só serão utilizados com minha permissão por escrito.

Estou ciente que serão respeitados nossos valores culturais, religiosos e morais; e deverei retornar para as avaliações nas datas agendadas.

Estou ciente que como a minha participação e do meu filho (a) é voluntária poderei retirar a qualquer tempo o consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem problema de qualquer ordem e sem prejuízo ao seu cuidado.

Entendi que caso ocorra algum dano, ainda que improvável, resultando direta ou indiretamente a minha participação ou a do meu filho (a), se este dano for declarado, imediatamente haverá tratamento médico disponível, garantido o acesso ao Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiaí quando for necessário ou em outro Serviço do SUS.

Entendi que toda minha participação que gerará custo ao hospital não será cobrada, pois a pesquisa é inteiramente gratuita.

Assinatura do responsável _____

Assinatura do pesquisador (carimbo ou nome legível) _____

Testemunhas

1. _____ RG _____

2. _____ RG _____

ANEXO B - Gráficos de dispersão das variáveis dependentes com as variáveis independentes – Santa Casa de São Paulo.

ANEXO C - Gráficos de dispersão das variáveis dependentes com as variáveis independentes – Jundiá (Dados Campinas).

ANEXO D - Gráficos de dispersão das variáveis dependentes com as variáveis independentes – Jundiáí.