

AVALIAÇÃO CLÍNICA E PROGNÓSTICA DE VIROSES RESPIRATÓRIAS DE PACIENTES ADULTOS INTERNADOS EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA ENTRE 2013 A 2020.

RESUMO E PALAVRAS-CHAVE

As infecções virais do trato respiratório inferior são importantes causas de mortalidade mundial, e levaram a graves surtos pandêmicos vistos séculos antes da atual pandemia de COVID-19. Dessa maneira, os objetivos do atual trabalho foram: avaliar clínica e epidemiologicamente as infecções respiratórias agudas virais graves na população adulta entre os anos de 2013 e 2020; avaliar fatores de risco associados ao prognóstico dos pacientes; e dimensionar o impacto epidemiológico da pandemia de COVID-19 em serviço hospitalar universitário de referência da região. A partir desses propósitos, foi realizado um estudo observacional retrospectivo, do tipo coorte, de prontuários de pacientes internados no Hospital da Puc-Campinas entre janeiro de 2013 e junho de 2020 com critérios diagnósticos para Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Neste estudo, observou-se o impacto tanto numérico como de gravidade da pandemia de COVID-19 em comparação com as viroses respiratórias dos anos anteriores, ocasionadas por outros agentes virais como o Influenza e o Vírus Sincicial Respiratório (VSR). Destacou-se, também, a expressividade dos fatores de risco/comorbidades frente a pandemia de COVID-19, que determinaram não somente maior probabilidade de infecção, como também o prognóstico do paciente. Dessa maneira, o estudo de casuística de pacientes provenientes de hospital público de referência foi capaz de evidenciar as características clínicas e prognósticos associados às infecções respiratórias virais agudas graves.

Palavras-chave: síndrome respiratória aguda grave, infecção respiratória, influenza, vírus sincicial respiratório, VSR, coronavírus, COVID-19.

OBJETIVOS

Avaliar características clínicas e de prognóstico dos casos de infecção respiratória aguda grave em adultos, com ênfase nas infecções virais por Influenza, Vírus Sincicial Respiratório (VSR), SARS-CoV-2 e coinfeção. Além disso, realçar as diferenças de curso clínico e prognóstico das infecções por SARS-CoV-2 em comparação com outros vírus causadores de infecções do trato respiratório inferior.

METODOLOGIA

Estudo observacional retrospectivo, do tipo coorte, realizado a partir da análise de 495 prontuários e/ou fichas de notificação para síndrome respiratória aguda grave (SRAG). A pesquisa foi realizada no Hospital da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC), com coleta de dados se estendendo de agosto de 2019 a agosto de 2020.

Os critérios de inclusão foram: pacientes de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, com critérios diagnósticos afirmativos para SRAG de acordo com as regras do Ministério da Saúde. Dessa maneira, foram contemplados indivíduos adultos com síndrome gripal (SG) – febre de início súbito, mesmo que referida, acompanhada de tosse, ou dor de garganta e pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia, na ausência de outro diagnóstico específico; além disso, o paciente deve apresentar dispneia ou os seguintes sinais de gravidade: saturação de SpO₂ < 95% em ar ambiente; sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória avaliada de acordo com a idade; piora nas condições clínicas da doença de base; hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente (Brasil, 2020).

A partir disso, a análise se restringiu aos pacientes que coletaram amostras para confirmação diagnóstica de infecção respiratória por vírus sincicial respiratório (VSR), Influenza, SARS-CoV-2 e/ou coinfeção. Para casos de suspeita por vírus sincicial respiratório (VSR), foi realizada coleta de secreção de nasofaringe seguida por reação de imunofluorescência indireta. Nos casos de influenza e SARS-CoV-2, a confirmação diagnóstica foi feita através de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR).

As variáveis de estudo coletadas nos prontuários foram: sexo; idade; sinais e sintomas clínicos na internação; data dos primeiros sintomas; comorbidades (hipertensão arterial, cardiopatia, doença pulmonar crônica, síndrome metabólica, obesidade); intercorrências clínicas durante a internação; uso de ventilação mecânica; e variáveis relacionadas aos desfechos clínicos, como internação em UTI, tempo total de internação em dias e óbito.

Os grupos de pacientes com infecção por VSR, Influenza AH1N1, SARS-CoV-2 e coinfeção foram comparados quanto aos desfechos clínicos e covariáveis de interesse. As categóricas e contínuas foram comparadas utilizando-se o teste qui-quadrado e t de Student, respectivamente, com nível de significância estatística de 5% ($p < 0,05$).

Foram avaliados os riscos relativos de cada desfecho nos grupos de exposição na presença das covariáveis de estudo e os respectivos intervalos de confiança de 95%. Ademais, foram comparados os coeficientes de letalidade (%) anuais de cada grupo de estudo

comparando com a ocorrência das principais variantes virais circulantes na região Sudeste divulgadas pelo Ministério da Saúde.

Os dados coletados foram planilhados no programa Excel 15.39 e análise estatística realizada por meio do programa Epiinfo 3.3.

INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias estão entre as mais importantes causas de morbimortalidade no mundo. Os seus agentes infecciosos pertencem a uma grande variedade de classes, porém, os vírus têm um papel protagonista neste cenário. As epidemias e pandemias virais são sazonais e cíclicas, sendo que o intenso trânsito de pessoas no mundo contemporâneo, em conjunto com a maior vulnerabilidade da população, por conta do envelhecimento tardio e novas terapias imunossupressoras, estão entre seus principais agravantes. (Veras, 2009; Lebrão et al., 2005).

Todas as faixas etárias são acometidas, entretanto, as crianças e os idosos são mais propensos ao desenvolvimento da síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Apesar de a população infantil estar especialmente vulnerável às infecções respiratórias, os indivíduos idosos também representam uma população de risco neste cenário. Inclusive, no atual contexto da pandemia da Covid-19, as crianças foram poupadas dos casos graves (Elizalde GJJ., 2020).

A infecção pelo VSR teve seu impacto em adultos contemplado apenas recentemente. Estima-se que ele infecte entre 3% e 10% dos indivíduos adultos por ano, e, embora a maioria das infecções sejam leves, evidências sugerem infecções graves especialmente entre os idosos e pacientes com doença pulmonar crônica (Walsh, 2016). O VSR pode representar de 5% a 15% das pneumonias adquiridas na comunidade e de 9% a 10% dos excessos de internações hospitalares por descompensação de doenças cardiorrespiratórias agudas (Lee et. al, 2013).

Já a infecção por influenza, parainfluenza, metapneumovirus, adenovírus, rinovírus e coronavírus representam uma parcela significativa das infecções respiratórias virais, nem sempre etiologicamente identificadas. Em especial, a pandemia de COVID-19 destacou ainda mais a relevância de fatores de risco associados, principalmente aqueles relacionados ao aumento da expectativa de vida, como o envelhecimento e a presença de doenças crônicas de base. Além disso, novas terapias imunossupressoras, com imunobiológicos e quimioterápicos têm aumentado a população imunodeprimida e vulnerável, expondo-os a quadros respiratórios mais graves (Veras R., 2009; Lebrão ML, 2005).

Assim, a observação destas condições epidêmicas e pandêmicas no decorrer dos anos é fundamental para o entendimento das infecções respiratórias virais. Além disso, a análise

permite dimensionar o impacto epidemiológico da pandemia de COVID-19 no contexto histórico da síndrome respiratória aguda grave.

ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS GARANTIDOS AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

Número do Parecer: 2.727.512.

Situação do Parecer: Aprovado.

Autorizações da Instituição Coparticipante estão devidamente preenchidas e assinadas.

Foi solicitada a dispensa do TCLE, devidamente justificada.

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

RESULTADOS

Foram identificados 495 pacientes com notificação para Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Destes, 78,18% (387) foram registrados no ano de 2020.

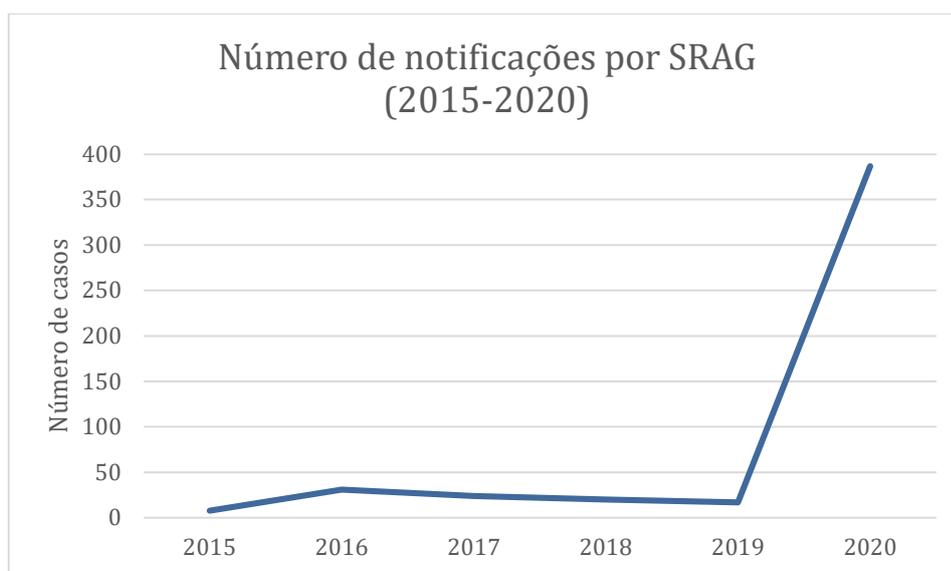


Gráfico 1 – Número de notificações por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) no Hospital da PUC-Campinas entre janeiro de 2015 a junho de 2020.

Do total, aproximadamente 92% (455) possuíam idade igual ou superior a 18 anos, sendo 59% (268) pacientes do sexo masculino. A média de idade dos pacientes adultos correspondeu a 53 anos.

Com relação as notificações realizadas no ano de 2020, em janeiro, nenhum caso de SRAG em adultos foi documentado. Nos meses seguintes, houve os seguintes registros: 1 notificação em fevereiro; 20 notificações em março; 49 notificações em abril; 77 notificações em maio; 200 notificações em junho.

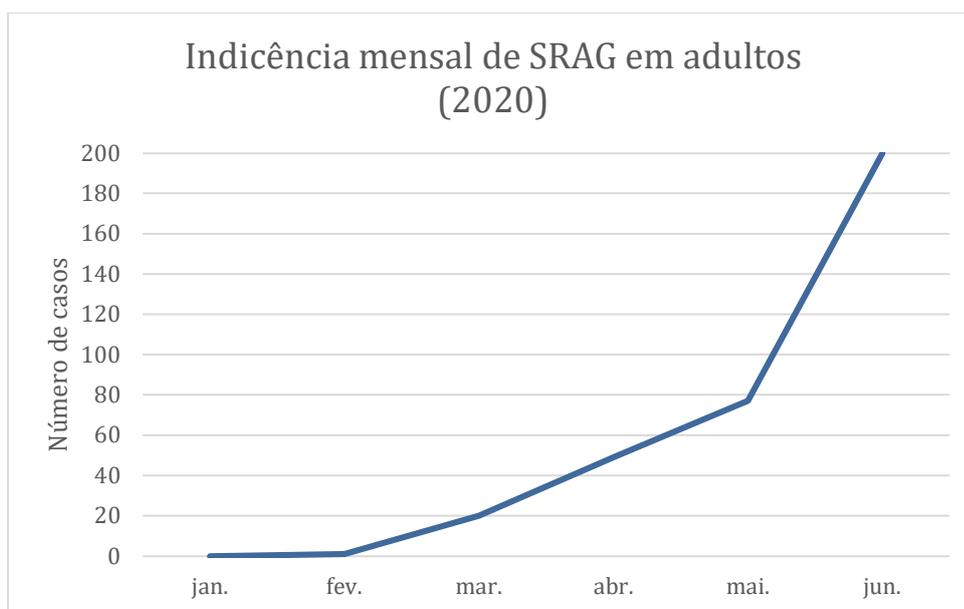


Gráfico 2 – Incidência mensal de notificações para Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em pacientes adultos internados no Hospital da Puc-Campinas entre janeiro e junho de 2020.

A partir da análise de 147 fichas de notificação e/ou prontuários médicos, considerando apenas pacientes adultos internados por SRAG no ano de 2020, a média de idade correspondeu a 61 anos, sendo que 54,42% (80) dos pacientes possuíam 60 anos ou mais.

De 147 internações por SRAG ocorridas de janeiro a maio de 2020, 64 obtiveram diagnóstico laboratorial positivo para infecção por SARS-CoV-2. O restante obteve resultado laboratorial não detectável, de modo que não se exclui a possibilidade de infecção por vírus respiratórios.

Tabela 1. Comparação das características clínicas e epidemiológicas entre amostragem de pacientes com SRAG versus com SARS-COV-2.

	SRAG 2013 a 2019 (108):	SRAG 2020 (147):	OR (IC)	P
Idade (média)	18-100 (53)	27-97 (61)	-	<0,0001
Sexo masculino	52 (48,14%)	96(65,30%)	2 (1,2-2,7)	0,004
Comorbidades	45(41,66%)	113(76,87%)	4,6 (2,7-8)	<0,0001

Necessidade de UTI	29 (26,85%)	38(25,85%)	0,95 (0,54-1,57)	0,42
Ventilação não invasiva	28 (25,92%)	101 (68,70%)	6,3 (3,7-10)	<0,0001
Ventilação mecânica	19 (17,59%)	25 (17,00%)	0,96 (0,5-1,85)	1,0
Óbito	18 (16,66%)	28 (19,04%)	1,2(0,6-2,6)	0,31

UTI: unidade de terapia intensiva; P teste de Fisher para variáveis dicotômicas e Teste t para contínuas.

Dentre os 108 pacientes adultos internados de 2013 a 2019, aproximadamente 41,66% (45) possuíam fatores de risco e/ou comorbidades documentados. Assim, os principais foram: doença cardiovascular crônica (34,14%); exposição ao tabaco (34,14%); doenças neurológicas (29,26%); diabetes (17,07%). Os principais sinais e sintomas observados foram dispneia (48,14%); tosse (43,51%); febre (39,8%); saturação de O₂ abaixo de 95% (37,9%). Sintomas como dor de garganta (3,70%) e obstrução nasal (1,85%) foram menos frequentes.

Todos os 64 pacientes com diagnóstico positivo para COVID-19 entre janeiro e maio de 2020 possuíam fatores de risco, sendo que os principais observados foram: doença cardiovascular crônica (31); diabetes (18); outras pneumopatias crônicas (11); asma (5). Dos 64 pacientes, 37,5% (24) apresentaram alterações na tomografia computadorizada (TC) de tórax, sendo que o padrão de vidro fosco foi constatado em todos eles.

Os principais sintomas relatados foram: saturação de O₂ menor que 95% (82,81%); dispneia (78,12%); tosse (68,75%); febre (64,06%); desconforto respiratório (46,87%). Sintomas menos frequentes também relatados foram: diarreia (17,18%); mialgia (15,62%); cefaleia (10,93%); inapetência (10,93%); dor abdominal (7,8%).

No período estudado, 6,59% (30) dos pacientes tiveram diagnóstico confirmado para SRAG por influenza, sendo que o tipo mais prevalente foi influenza A (23) e o subtipo mais comum foi o H1N1(PDM09) (19).

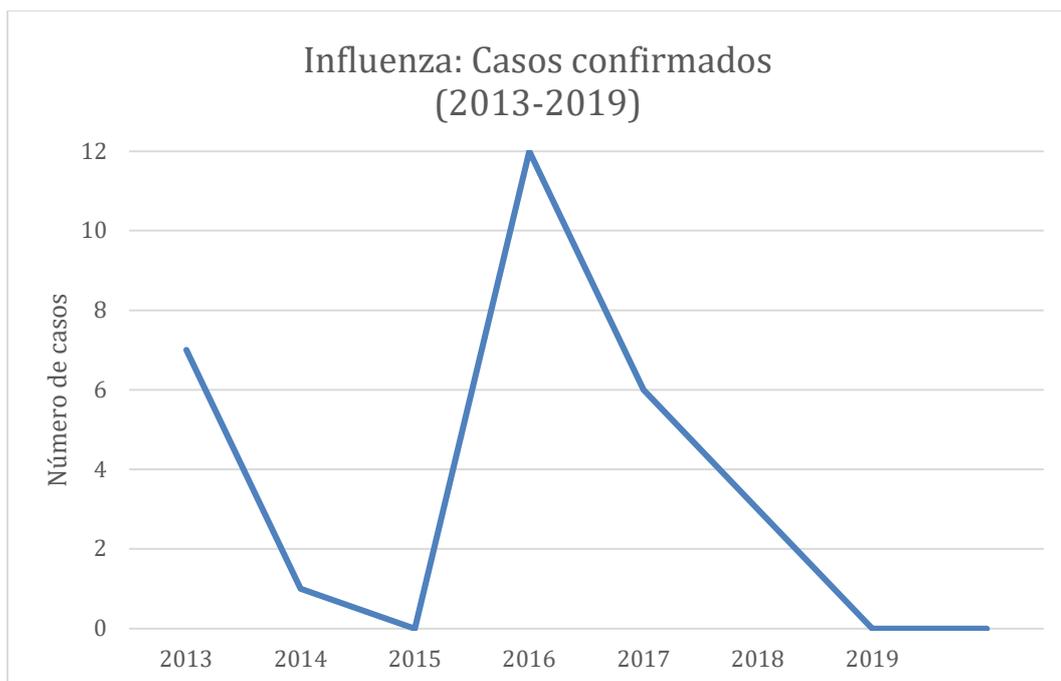


Gráfico 3 – Número de diagnósticos positivos para Influenza no Hospital da PUC-Campinas entre 2013 e 2019.

A incidência de contágio por influenza ocorreu principalmente nos meses de inverno, sendo que, em 2016, houve um aumento no número de casos em período atípico, com pico entre março e abril.

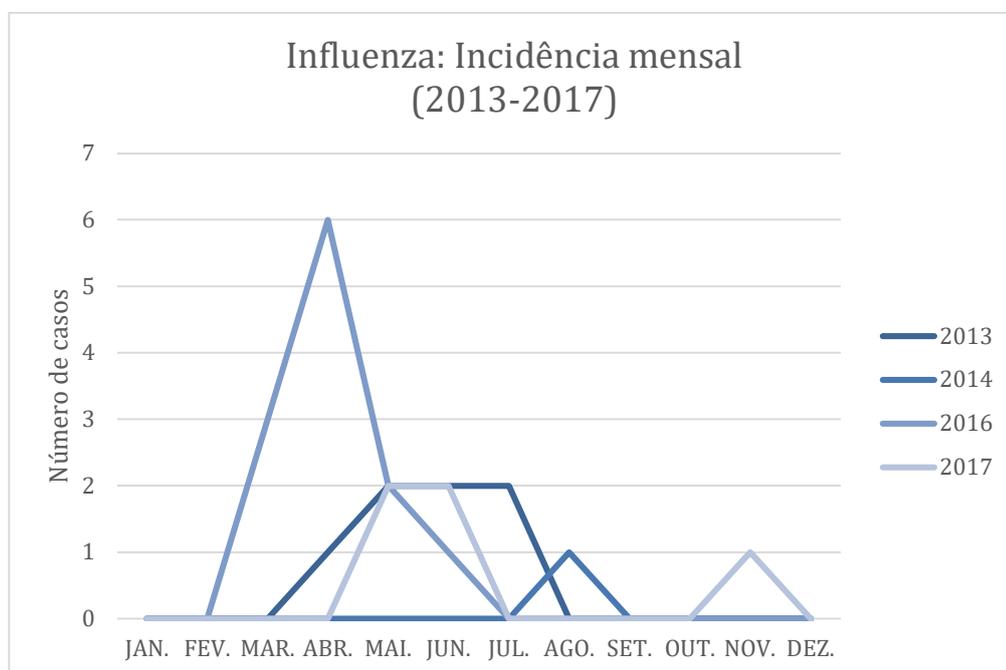


Gráfico 4 – Incidência mensal de pacientes diagnosticados com Influenza, no Hospital da PUC-Campinas nos anos de 2013-2017

Já no que se refere a infecção respiratória pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR), não foram detectados diagnósticos positivos em nenhum dos pacientes acima de 18 anos internados no serviço em questão entre janeiro de 2013 e junho de 2020.

DISCUSSÃO

O presente estudo evidenciou o número crescente de notificações por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), essencialmente no ano de 2020. Foi possível analisar os desdobramentos do avanço da pandemia de COVID-19 na região de Campinas, uma vez que as taxas de contaminação aumentaram no decorrer dos meses.

Analisando a faixa etária da amostra estudada, a média de idade dos internados por SRAGs de 2013 a 2019 foi menor do que a observada apenas no ano de 2020 (53 anos *versus* 61 anos, $p < 0,0001$). Esse padrão demonstra uma prevalência maior das infecções respiratórias virais nos pacientes idosos, geralmente mais acometidos por doenças crônicas de base. Notadamente, a população infantil foi poupada do contexto atual, tendo em vista que a prevalência em adultos e, principalmente, adultos idosos, foi substancialmente maior do que em crianças (CDC China, 2020). Tal padrão de manifestação etária também foi observado em diferentes estudos realizados na conjuntura da COVID-19, reforçando, mais uma vez, a vulnerabilidade da população idosa. (Elizalde GJJ, 2020).

O envelhecimento populacional, assim como as novas terapias imunossupressoras e o surgimento das avançadas tecnologias de suporte à vida caracterizam uma era de pacientes cada vez mais vulneráveis a manifestações graves das infecções virais respiratórias. (Veras, 2009; Lebrão et al., 2005). Esse fenômeno pode ser um dos fatores pelos quais o padrão de manifestação etária relatado acima foi identificado.

A partir do estudo apresentado, constata-se a prevalência da SRAG no sexo masculino, principalmente nos casos registrados em 2020 ($p = 0,004$). Estudos recentes convergem com os achados na pesquisa em questão, demonstrando que a população masculina está mais propensa a desenvolver casos graves por COVID-19 do que pacientes do sexo feminino (Jin JM, 2020).

Com relação ao curso clínico da SRAG causada pela COVID-19, existem algumas particularidades associadas à fatores de risco, evolução clínica e prognóstico. O presente estudo demonstrou que pacientes com fatores de risco, como cardiopatias crônicas e diabetes possuem maiores chances de adquirir infecções virais, além de apresentarem piores fatores prognósticos diante de todas as SRAG, principalmente na COVID-19 ($p < 0,0001$).

Os pacientes com infecção por SARS-CoV-2 podem apresentar um espectro de sinais e sintomas que vai desde assintomático à falência múltipla de órgãos e óbito. Os sinais e sintomas na COVID-19 não são específicos, porém, os mais comuns envolvem: febre; tosse

seca; mialgia ou fadiga; dispneia. Anosmia e disgeusia são sintomas prevalentes, manifestações menos comuns envolvem alterações de coagulação e distúrbios gastrointestinais (Wiersinga et. Al, 2020). As complicações se assemelham àquelas vistas nas pneumonias virais atípicas, entre elas estão: sepse; choque séptico; lesão renal aguda; encefalite; trombose venosa profunda; embolismo pulmonar.

A taxa de necessidade de UTI entre 2013 e 2019 (26,85%) foi próxima a das SRAGS de 2020 (25,17%), assim como as taxas de uso de ventilação mecânica - 17,59% entre 2013 e 2019 e 17,00% em 2020. A taxa de óbito apresentou um declínio entre os dois grandes grupos apresentados, 16,66% entre 2013 e 2019 e 19,04% em 2020 ($p=0,31$). Tal fator pode indicar uma maior sensibilidade diagnóstica gerada pela pandemia, potencialmente ocasionada devido ao grande número de casos reportados. Como resultado, poderia haver uma diluição de casos e, conseqüentemente, uma imprecisão do número de pacientes que realmente estavam em condições avançadas.

Com relação ao vírus da gripe, a sazonalidade da influenza ocorre nos meses de inverno, por meio de surtos anuais de magnitude, gravidade e extensão variáveis (Brasil, 2014), observável através das taxas de incidência mensais identificadas. Exceção ocorreu em 2016, quando houve um aumento no número de casos, ainda nos meses de outono, antes da campanha anual de vacinação, encontrando a população em situação vulnerável.

No presente estudo, não foram descritos diagnósticos positivos para vírus sincicial respiratório (VSR) nos pacientes acima de 18 anos em todo o período. Esse padrão de distribuição também foi encontrado em estudos realizados por J. Bartlett, que destacaram o VSR como um dos principais causadores de problemas respiratórios em recém-nascidos e crianças, sendo pouco comum na população adulta. Entretanto, é importante salientar que a população adulta, principalmente os mais idosos e aqueles com problemas cardiovasculares, também podem apresentar sérios quadros clínicos devido ao VSR (E. Walsh, 2016).

CONCLUSÃO

Neste estudo, observou-se o impacto tanto numérico como de gravidade da pandemia de COVID-19, frente aos anos anteriores ocasionados por outras SRAGs. Um aumento de casos desta grandeza tem a capacidade de colapsar o sistema de saúde público e privado, e, além disso, influenciar na qualidade da assistência fornecida. Destaca-se também a expressividade dos fatores de risco/comorbidades frente a COVID-19, que determinaram não somente a maior probabilidade de infecção, como também foram determinantes no prognóstico do paciente.

Nesse contexto, o estudo de uma casuística de pacientes provenientes de um hospital público de referência foi capaz de evidenciar as características clínicas e prognósticos

associados às infecções respiratórias virais agudas graves. Por fim, será dado o prosseguimento da coleta de dados e análises correspondentes ao ano de 2020, com o objetivo de atingir uma visão mais completa do impacto da pandemia.

REFERÊNCIAS

- Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico. Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza, ano 2014, Brasília, 2014. Disponível em: http://sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/140402011250Informe_Campanha_Influenza_25_03_2014.pdf. Acesso em: 22 mai. 2014.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for clinicians on the use of rapid influenza diagnostic tests. Available at: http://www.cdc.gov/u/professionals/diagnosis/clinician_guidance_ridt.htm. Accessed July 25, 2017.
- CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. MMWR Recomm Rep. 2013 Sep 20;62(RR-07):1-43
- Committee on Infectious Disease - American Academy of Pediatrics. Policy Statement - Modified Recommendations for Use of Palivizumab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections abstract. Pediatrics 2009;124: 1694–1701.
- Dulek DE, Peebles RS. Viruses and asthma. Biochimica et Biophysica Acta 2011; 1810(11), 1080–90. doi:10.1016/j.bbagen.2011.01.012
- French, Clare E. et al. Risk of nosocomial respiratory syncytial virus infection and effectiveness of control measures to prevent transmission events: a systematic review, 2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26901358>. Acesso em: 28/08/2017.
- Hall CB, Weinberg G, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat M et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. The New England Journal of Medicine, 2009; 360(6), 588–98. doi:10.1056/NEJMoa0804877
- Lamarão LM, Ramos FL, Mello WA, Santos MC, Barbagelata LS, Justino MCA et al. Prevalence and clinical features of respiratory syncytial virus in children hospitalized for community-acquired pneumonia in northern Brazil. BMC Infectious Diseases, 2012; 12, 119. doi:10.1186/1471-2334-12-119
- Lee N, Lui GC, Wong et al. [High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections](#). Clin Infect Dis. 2013;57(8):1069-77

- Lebrão ML, Laurenti R. Saúde, bem-estar e envelhecimento: o estudo SABE no município de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol* 2005; 8(2):127-41.
- Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med* 2016; 374:62-72
- Monteiro CC, Dezanet LNC, França EB. Monitoramento de vírus respiratórios na região metropolitana de Belo Horizonte, 2011 a 2013. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2016; 25(2), 233-242. <https://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742016000200002>
- Oliveira WK, Carmo EH, Penna GO, Kuchenbecker RS, Santos HB, Araujo WN, et al. Pandemic H1N1 influenza in Brazil: Analysis of the first 34,506 notified cases of influenza-like illness with severe acute respiratory infection (SARI). *Euro. Surveill.* 2009; 14(42):pii=19362.
- Ralston, Shawn L. et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349312>. Acesso em: 28/08/2017
- Simonsen L, Conn LA, Pinner RW, Teutsch S. Trends in infectious disease hospitalizations in the United States, 1980-1994. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1923-28.
- Veras R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. *Rev Saúde Pública* 2009; 43(3):548-54.
- Walsh, Edward E. Respiratory Syncytial Virus Infection, an illness for all ages, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2016.11.010>. Acesso em: 17/08/2017
- WHO. Global Alert and Response (GAR). Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). Disponível em: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/index.html. Acesso em: 20 mai. 2014.
- Torres, I. Loeches, W. Sligl et al. Severe flu management: a point of view. *Intensive Care Medicine*, 2020. doi: 10.1007/s00134-019-05868-8
- E. Azoulay, L. Russel, A. Van de Louw et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive care medicine*, 2020. doi: 10.1007/s00134-019-05906-5.
- T. Uyeki, H. Bernstein, J. Bradley et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment,

Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clinical Infectious Diseases*, 2018. doi: 10.1093/cid/ciy866.

- Brasil. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de influenza no Brasil, Semanas Epidemiológicas 1 a 32 de 2019. *Boletim epidemiológico*, Brasília, v. 50, n. 21, Set. 2019. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/05/BE-21-influenza-04set19.pdf>>. Acesso em: 14 fev. 2020.
- The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020[J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(8): 113-122. doi: 10.46234/ccdcw2020.032. Capturado online em 27/07/2020 de <<http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>>
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. Published online July 10, 2020. doi:10.1001/jama.2020.12839. Capturado em 27/07/2020 de <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>>
- Mickol, M.E., Kindrachuk, J. A year of terror and a century of reflection: perspectives on the great influenza pandemic of 1918–1919. *BMC Infect Dis* 19, 117 (2019). <https://doi-org.ez128.periodicos.capes.gov.br/10.1186/s12879-019-3750-8>
- WHO. Global Alert and Response (GAR). Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). Capturado on-line em 27/07/2020 de <http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/index.html>
- Brasil. Ministério da Saúde. Síndrome Gripal/SRAG. Classificação de Risco e Manejo do Paciente. Capturado on-line em 27/07/2020 de <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/cartazes/sindrome_gripal_classificacao_risco_manejo.pdf>
- World Health Organization - WHO (2020). Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report – 189. Capturado on-line em 27/07/2020 de <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200727-covid-19-sitrep-189.pdf?sfvrsn=b93a6913_2>

- Elizalde GJJ. SARS-CoV-2 and COVID-19. A pandemic review. Med Crit. 2020;34(1):53-67. doi:10.35366/93281. Capturado on-line em 27/07/2020 de <<https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2020/ti201d.pdf>>
- Jian-Min Jin et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. Front. Public Health, 29 April 2020. Capturado on-line em 27/08/2020. <<https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>>