



UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDONÓPOLIS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS E SAÚDE

LAURA THALITA DE ARAÚJO GAKLIK

**INVESTIGAÇÃO DE COINFEÇÃO POR SARS-COV-2 E O VÍRUS INFLUENZA
NO BRASIL ENTRE 2020 e 2024**

Rondonópolis

2024

LAURA THALITA DE ARAÚJO GAKLIK

**INVESTIGAÇÃO DE COINFEÇÃO POR SARS-COV-2 E O VÍRUS INFLUENZA
NO BRASIL ENTRE 2020 e 2024**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde da Universidade Federal de Rondonópolis como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biociências e Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Moreira Carneiro.

Rondonópolis

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Fonte

Ficha Catalográfica elaborada de forma automática com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.

G111i Gaklik, Laura Thalita de Araújo.
INVESTIGAÇÃO DE COINFECCÃO POR SARS-COV-2 E O VÍRUS
INFLUENZA NO BRASIL ENTRE 2020 e 2024 [recurso eletrônico] / Laura
Thalita de Araújo Gaklik. – Dados eletrônicos (1 arquivo : 66 f., il. color., pdf). –
2024.

Orientador(a): Bruno Moreira Carneiro.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Rondonópolis, Faculdade de
Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde,
Rondonópolis, 2024.
Inclui bibliografia.

1. COVID-19. 2. SARS-CoV-2. 3. Influenza. 4. coinfeção. 5. epidemiologia. I.
Carneiro, Bruno Moreira, *orientador*. II. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDONÓPOLIS
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS E SAÚDE

FOLHA DE APROVAÇÃO

TÍTULO: AVALIAÇÃO DE COINFECÇÃO POR SARS-COV-2 E O VÍRUS INFLUENZA

AUTORA: MESTRANDA LAURA THALITA DE ARAÚJO GAKLIK

Dissertação defendida e aprovada em 16 de dezembro de 2024.

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

1. PROF. DR. BRUNO MOREIRA CARNEIRO (PRESIDENTE BANCA / ORIENTADOR)

Instituição: Universidade Federal de Rondonópolis (UFR)

2. PROFA. DRA. PATRÍCIA DE LIMA LEMOS BONFIM (MEMBRO INTERNO)

Instituição: Universidade Federal de Rondonópolis (UFR)

3. PROFA. DRA. MARÍLIA DE FREITAS CALMON (MEMBRO EXTERNO)

Instituição: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp)

RONDONÓPOLIS, 16/12/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Bruno Carneiro, Docente - UFR**, em 10/02/2025, às 10:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Patrícia Lima Lemos Bonfim, Docente - UFR**, em 10/02/2025, às 14:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARILIA DE FREITAS CALMON SAIKI registrado(a) civilmente como MARILIA DE FREITAS CALMON, Usuário Externo**, em 13/02/2025, às 09:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufr.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0438265** e o código CRC **349EE476**.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por minha vida, família e amigos.

Agradeço aos meus pais, por sempre me incentivarem a estudar de todas as formas.

Agradeço a minha tia Natalina por me incentivar a fazer o mestrado e ser um grande exemplo de pessoa e profissional.

Agradeço ao meu esposo, sogra e filhos pela compreensão com toda a correria do dia a dia.

Aos professores do mestrado pelo ensino.

Aos pelos colegas do mestrado por me ajudarem com palavras de força e incentivo para não desistir, pois obstáculos sempre aparecem.

E principalmente ao meu professor e orientador pela atenção, ajuda e compreensão.

RESUMO

Infecções respiratórias têm sido classificadas como uma das principais causas de morte no mundo. A COVID-19, doença causada pelo novo coronavírus, SARS-CoV-2, se tornou uma emergência global, desde dezembro de 2019, responsável pela morte de mais de 7 milhões de pessoas em todo o mundo. Alguns estudos relataram vários casos de coinfeção entre o SARS-CoV-2 e o vírus influenza, uns relatando piora clínica, outros até um efeito protetor. Diante disso, o objetivo desta pesquisa foi avaliar a prevalência do vírus influenza em pacientes com COVID-19 e as características clínicas desses pacientes, dos municípios do sul do estado do Mato Grosso, Brasil, em 2020. Além disso, visa também analisar o perfil clínico, epidemiológico e a evolução clínica de pacientes que tiveram infecção apenas por influenza e também dos pacientes coinfectados por influenza e o SARS-CoV-2, no Brasil, entre 2020 e 2024. O primeiro estudo utilizou amostras de secreção de nasofaringe de pacientes com sintomas gripais, coletadas durante o período de maio a julho de 2020, em 19 municípios no sul do estado do Mato Grosso. As amostras foram testadas para SARS-CoV-2 por RT-qPCR e, posteriormente, analisadas para a presença do vírus Influenza A pela mesma técnica. Os resultados obtidos indicam que não houve detecção de coinfeção por Influenza A nas amostras analisadas e que as medidas de prevenção contra COVID-19, como o uso de máscaras e o distanciamento social, podem ter contribuído para a redução da circulação do vírus Influenza A. Já o segundo estudo utilizou dados secundários obtidos do sistema de vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), os resultados foram que sintomas como dispneia, saturação de O₂ < 95%, perda de olfato e paladar estavam em maior proporção nos coinfectados, assim como as comorbidades, dos quais as mais encontradas nos dois grupos foram doenças cardiovasculares e diabetes. Em relação ao desfecho primário, pacientes coinfectados tiveram quase o dobro de chances de óbito, quando comparado com a infecção simples pelo vírus influenza. Os achados deste estudo indicam que aparentemente a coinfeção entre SARS-CoV-2 e influenza indicam a piora clínica, mas pode estar mais relacionado com os sintomas da infecção pelo SARS-CoV-2 do que com a coinfeção em si. Ainda, pessoas com comorbidades estavam mais associadas as coinfeções, assim como com os óbitos. Nota-se que é necessário aumentar ainda mais a prevenção das doenças não transmissíveis como diabetes, hipertensão, obesidade entre outras, para assim evitar ainda mais, as possíveis complicações das doenças infecciosas transmissíveis como a influenza e o SARS-CoV-2.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, influenza, coinfeção, pandemia, epidemiologia, saúde pública.

ABSTRACT

Respiratory infections have been classified as one of the main causes of death worldwide. COVID-19, a disease caused by the new coronavirus, SARS-CoV-2, has become a global emergency since December 2019, responsible for the deaths of more than 7 million people worldwide. Some studies have reported several cases of co-infection between SARS-CoV-2 and the influenza virus, some reporting clinical worsening, others even a protective effect. Therefore, the objective of this research was to evaluate the prevalence of the influenza virus in patients with COVID-19 and the clinical characteristics of these patients, from the municipalities of the southern state of Mato Grosso, Brazil, in 2020. In addition, it also aims to analyze the clinical and epidemiological profile and clinical evolution of patients who had infection only by influenza and also of patients co-infected by influenza and SARS-CoV-2, in Brazil, between 2020 and 2024. The first study used nasopharyngeal secretion samples from patients with flu-like symptoms, collected between May and July 2020, in 19 municipalities in the southern state of Mato Grosso. The samples were tested for SARS-CoV-2 by RT-qPCR and subsequently analyzed for the presence of the Influenza A virus using the same technique. The results obtained indicate that there was no detection of Influenza A co-infection in the samples analyzed and that preventive measures against COVID-19, such as the use of masks and social distancing, may have contributed to the reduction of the circulation of the Influenza A virus. The second study used secondary data obtained from the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) surveillance system, and the results showed that symptoms such as dyspnea, O₂ saturation <95%, loss of smell and taste were more common in co-infected patients, as were comorbidities, the most common of which in both groups were cardiovascular diseases and diabetes. Regarding the primary outcome, co-infected patients had almost twice the chance of death when compared to those with simple influenza virus infection. The findings of this study indicate that co-infection between SARS-CoV-2 and influenza apparently indicates clinical worsening, but this may be more related to the symptoms of SARS-CoV-2 infection than to the co-infection itself. Furthermore, people with comorbidities were more associated with co-infections, as well as with deaths. It is noted that it is necessary to further increase the prevention of non-communicable diseases such as diabetes, hypertension, obesity, among others, in order to further avoid the possible complications of transmissible infectious diseases such as influenza and SARS-CoV-2.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, influenza, coinfection, pandemic, epidemiology, public health.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	10
2.2.1 Epidemias anteriores: SARS-CoV e MERS	12
2.2.2 Filogenia e origem SARS-CoV-2	12
2.2.3 Característica da partícula viral	14
2.2.4 Principais variantes	14
2.2.5 Processo de infecção do SARS-CoV-2	15
2.2.6 COVID-19	16
2.2.7 Sintomas típicos, atípicos e a COVID longa	17
2.2.8 Grupos de risco	18
2.2.9 Prevenção (vacina e medidas de contenção)	19
2.2.10 Principais métodos diagnósticos	20
2.3 INFLUENZA	21
2.3.1 Filogenia (família, gênero, espécie)	21
2.3.2 Característica da partícula viral	21
2.3.3 Tipo de células infectadas pelo vírus influenza (principais receptores virais e celulares)	22
2.3.4 A Gripe	22
2.3.5 Surtos epidêmicos passados	23
2.3.6 Grupos de risco	24
2.3.7 Prevenção (vacina e medidas de contenção)	24
2.3.8 Tratamento (principais drogas disponíveis)	25
2.4 Coinfecções no contexto de doenças respiratórias	26
2.5 Coinfecções entre o vírus da Influenza e o SARS-CoV-2	26
3 OBJETIVOS	29
3.1 Objetivo geral	29

3.2 Objetivos específicos	29
4 REFERÊNCIAS	30
5 ARTIGO CIENTÍFICO 01	39
6 ARTIGO CIENTÍFICO 02	52

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19, é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, o indivíduo infectado pode desenvolver sintomas respiratórios leves, moderados ou graves incluindo a síndrome respiratória aguda grave, choque séptico e falência múltipla de órgãos, com risco de óbito em qualquer idade. Os primeiros casos dessa doença foram relatados em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan – República popular da China (OMS, 2020) e se espalhou rapidamente pelo mundo, tanto que, em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declarou como estado de pandemia (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

Essa doença afetou mais de 775 milhões de pessoas no mundo, causando o óbito de mais de 7 milhões, até junho de 2024 (WHO, 2024). No Brasil foram mais de 38 milhões de casos confirmados, com aproximadamente 712 mil óbitos, já no estado do Mato grosso – Brasil, foram 927.195 casos da doença, com 15.535 mortes, sendo 122.842 casos e 2.240 mortes em 19 dos 141 municípios desse estado, até a mesma data (MS, 2024).

A COVID-19 faz parte das infecções respiratórias, que são doenças com alta incidência, alta taxa de mortalidade e morbidade no mundo (WHO, 2013). Atualmente mais de 200 espécies virais, foram identificadas como agentes etiológicos das infecções respiratórias, alguns mais prevalentes, outros com maior gravidade (HASEGAWA *et al.*, 2019). Em pacientes imunocompetentes, qualquer um desses vírus pode causar sintomas de resfriado como: rinorreia, tosse, espirros, lacrimejamento e dor de garganta (ALBUQUERQUE *et al.*, 2009). Um dos vírus mais frequentes é o vírus influenza, causador da síndrome denominada gripe, que além dos sintomas acima citados, ainda causa os sintomas sistêmicos como: febre, cefaleia, mialgias e mal-estar geral, o que leva muitos pacientes à hospitalização (THOMPSON, *et al.*, 2004).

As infecções respiratórias virais são transmitidas, principalmente, por secreções das vias aéreas de pessoas contaminadas, a gravidade e os sintomas dependem do status imunológico do paciente, da idade, comorbidades e do agente etiológico. Os sintomas iniciais, começam no trato aéreo superior (congestão nasal, amigdalite, faringite) e, caso haja evolução podem posteriormente afetar os alvéolos, transformando-se em pneumonia, dificultando ainda mais a respiração. A pneumonia comunitária, que leva até 1/3 dos pacientes adultos à hospitalização, é causada geralmente, por um ou mais vírus (MAEDA; NORONHA, 2010).

Nas infecções respiratórias, pode haver coinfeções, que é quando o indivíduo está com um agente etiológico e adquire mais um, este pode ser outro vírus, bactérias ou até mesmo fungos. Porém uma coinfeção nem sempre significa aumento na gravidade da doença, pois um dos agentes pode estar entrando no organismo e o outro estar sendo eliminado dele (TRAN, 2013).

No estudo de Alosaimi, *et al.* (2021), 71% dos pacientes hospitalizados com COVID-19, estavam com coinfeção viral ou bacteriana. Ao compará-las a coinfeção viral teve maior associação com aumento da gravidade e da mortalidade em comparação com coinfeções bacterianas. No estudo deles, 2/3 dos pacientes que morreram com COVID-19 grave, tinham coinfeção viral e o patógeno que apresentou relação direta foi o vírus da influenza A - H1N1. Por isso, esses pesquisadores destacaram a importância de uma triagem clínica para vírus coinfectantes para evitar implicações clínicas associadas ao aumento da hospitalização e mortalidade e/ou abordagens de tratamento variadas. Além disso, reforçar a necessidade da vacinação para patógenos respiratórios comuns, se disponíveis, reduzindo assim, o risco de coinfeção (KONALA, et al; 2020).

Diante disso, o objetivo deste trabalho foi avaliar os impactos clínicos da coinfeção entre os vírus Influenza e o SARS-CoV-2, durante a pandemia da COVID-19.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Doenças respiratórias virais: principais agentes etiológicos e sintomas envolvidos

As infecções respiratórias virais representam um grave problema de saúde pública mundial, com altas taxas de morbidade, devido a sua facilidade de disseminação nas comunidades. Essas doenças afetam principalmente, os grupos mais vulneráveis: idosos, crianças e imunocomprometidos (PANDA *et al.*, 2014; KAHN, 2006).

Sua prevalência e diversidade estão relacionadas com hábitos alimentares, práticas sociais, mudanças nas condições climáticas e ambientais (RUSHABH, SUSHAMA, VIJAY; 2021). O vírus influenza, por exemplo, circula com maior frequência no outono e inverno, que no Brasil correspondem aos meses de março a setembro (DUBLINEAU, 2011).

Os principais vírus causadores das doenças respiratórias são: adenovírus (hAdV), bocavírus (hBoV), coronavírus (CoV), enterovírus humanos (HEV), influenza (FLU), parainfluenza (hPIV), rinovírus (HRV), vírus sincicial respiratório (VRS) e, o metapneumovírus humano (hMPV) (GALVAN, RAJAS, ASPA, 2015; PANDA *et al.*, 2014).

As doenças por eles causadas são classificadas em diferentes síndromes clínicas, algumas mais associadas a determinados vírus, como por exemplo, o resfriado comum é mais associado ao rinovírus. Porém, a maioria deles, tem potencial para causar mais de uma síndrome e em um mesmo paciente. São elas: laringite (principais sintomas: rouquidão e dificuldade de fala), faringite (caracterizada principalmente pela dor de garganta), bronquite aguda (tosse

produtiva mucoide), bronquiolite (tosse e sibilância, retrações intercostais e supra esternal, batimento de asas do nariz e alteração na ausculta pulmonar), crupe (laringotraqueíte aguda – edema subglótico, rouquidão, tosse intensa, febre, taquipneia e sibilância), resfriado comum, influenza símile (gripe) e pneumonia (DALCIN; SILVA; 2009).

Quadro 1 – Comparativo de sintomas entre a infecção pelo vírus Influenza e o SARS-CoV-2.

Sintoma	Influenza (Gripe)	SARS-CoV-2 (COVID-19)
Início dos sintomas	Súbito, em poucas horas	Gradual, podendo levar dias
Febre	Comum, geralmente alta (acima de 38°C)	Comum, mas pode ser moderada ou ausente
Tosse	Seca ou produtiva	Seca e persistente
Dor de garganta	Comum	Comum
Dor de cabeça	Comum	Pode ocorrer
Fadiga	Comum, intensa	Comum, podendo ser prolongada
Dores musculares	Comum e intensa	Pode ocorrer, mas geralmente leve
Coriza/congestão nasal	Comum	Pode ocorrer, mas menos frequente
Espirros	Comum	Raro
Perda de paladar e olfato	Raro	Comum, podendo ser persistente
Dificuldade para respirar	Incomum, ocorre em casos graves	Comum nos casos moderados a graves
Náusea/vômito	Pode ocorrer, especialmente em crianças	Pode ocorrer
Diarreia	Raro	Pode ocorrer, mais comum em crianças
Evolução da doença	Melhora em 3 a 7 dias, raramente causa complicações graves	Pode evoluir para casos graves, com necessidade de hospitalização e longa recuperação

2.2. SARS-CoV-2

Em dezembro de 2019, foram identificados uma série de casos fatais de pneumonia com graus diferentes de desconforto respiratório, na cidade de Wuhan, República popular da China, causados por um coronavírus, até então desconhecido. Posteriormente verificou-se que a maioria dos pacientes estavam associados ao mercado de alimentos integrais da cidade, onde são vendidos frutos do mar e animais vivos. Após análises com base em critérios clínicos, informações sorológicas e moleculares disponíveis, a doença passou a ser denominada COVID-19 (CO - coroa, VI - vírus, D - doença e 19 indicando o ano do seu surgimento) e o vírus SARS-

COV-2 foi posteriormente identificado como o agente etiológico da doença. Em janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declarou emergência de saúde pública global e em março de 2020, como pandemia (RABI *et al.*, 2020).

2.2.1 Epidemias anteriores: SARS-CoV e MERS

Em 2002, no sul da China, houve o primeiro relato de uma Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), causando uma epidemia anormal de pneumonia entre profissionais da saúde, com altas taxas de transmissão e complicações. De 2002 a 2003, o problema se propagou em escala global, e o causador foi identificado como SARS-CoV. Dez anos depois, em 2012, houve outro relato de Síndrome Respiratória Aguda Grave no Oriente Médio (MERS), um homem de 60 anos padecia de pneumonia aguda e insuficiência renal, o vírus identificado foi chamado de MERS-CoV. Esses dois vírus causaram juntos mais de 10 mil casos cumulativos, com taxas de mortalidade: 10% para o SARS-CoV e 37% para o MERS-CoV (HUANG *et al.*, 2020).

2.2.2 Filogenia e origem SARS-CoV-2

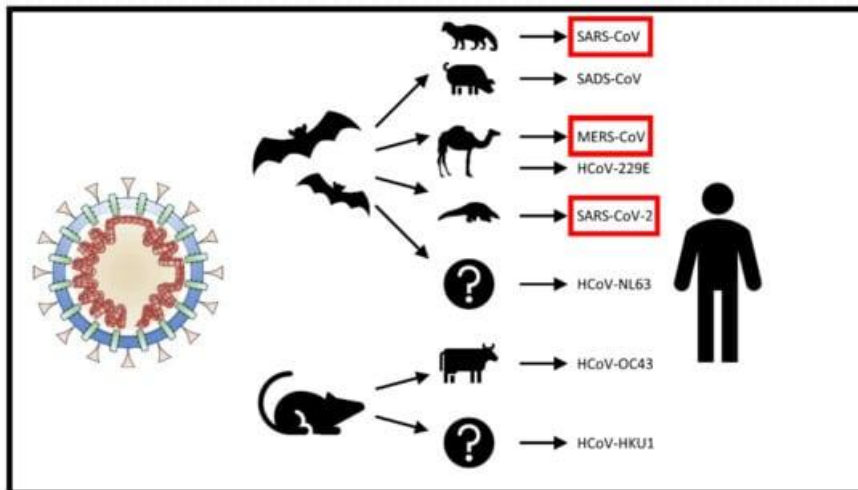
O SARS-CoV-2, patógeno denominado inicialmente como 2019nCoV, foi incluído como subgênero *Sarbecovirus*, subfamília *Orthocoronavirinae*, gênero *Betacoronavirus*. É o sétimo coronavírus humano reconhecido pelo Comitê Internacional de Taxonomia Viral (ICTV). Estima-se que todos os coronavírus causadores de doenças em humanos, tiveram origens animais, relacionadas com morcegos e roedores, demonstração na figura 1. O SARS-CoV, causador Síndrome Respiratória Aguda Grave, e o MERS-CoV, causador da Síndrome Respiratória no Oriente Médio, foram transmitidos diretamente aos seres humanos, a partir do contato com gatos civeta e camelos dromedários, respectivamente. Ambos causaram sintomas mais graves e diferentes dos outros quatro coronavírus já conhecidos, o HCoV-229E (alfa), HCoV-OC43, HCoV-NL63 (alfa) e HCoV-HKU1 que causam sintomas leves, semelhante a um resfriado comum. O SARS-CoV-2, apresenta 79% de semelhança genética com o SARS-CoV e 50% com o MERS-CoV (RABI *et al.*, 2020).

O novo coronavírus está proximamente relacionado com linhagens virais que infectam pangolins, morcegos e animais silvestres. De acordo com estudos filogenéticos, duas linhagens virais, que já foram isoladas de morcegos do gênero *Rhinolophus*, se mostraram relacionadas com o SARS-CoV-2: o RaTG13 (tempo de divergência entre os vírus de aproximadamente 52 anos) e o RmYN02 (de cerca de 37 anos). Acredita-se que o SARS-CoV-2, também se originou

de morcegos, sofreu mutação, e assim sendo capaz de infectar outros animais como furões e pangolins malaios. A mutação teria aumentado a afinidade da proteína S com os receptores ACE2 (Enzima conversora de angiotensina - 2) humanos. Nos comércios de algumas cidades da China, esses animais que são infectados por esses vírus são usados para fins alimentícios e na medicina alternativa, o que pode ter facilitado o contato e estabelecimento desse vírus com os humanos. Mas, atualmente, ainda não é possível afirmar isso com exatidão, pois no processo de inferência filogenética fatores que são potenciais fontes de viés devem ser considerados, são eles: fortes pressões seletivas para a passagem de um hospedeiro a outro, possibilidade de recombinação intra-hospedeiro com outros vírus e alta taxa de mutação de vírus de genoma de RNA (RABI *et al.*, 2020; BONFIM, 2021).

As evidências científicas mostram que a provável origem do SARS-COV-2 é o transbordamento zoonótico (quando um vírus que naturalmente infecta animais não humanos passa a infectar pessoas, rompendo a barreira entre espécies), estando relacionado ao comércio de animais selvagens vivos na China. Mas o hospedeiro intermediário ainda não foi realmente estabelecido, para a conclusão dessa teoria. E as hipóteses de vazamento laboratorial ou vírus presente em alimentos congelados não tiveram evidências suficientes para justificar a origem não natural do vírus (DOMINGO, 2024).

Figura 1 – Origens animais dos coronavírus em humanos, a partir de morcegos e roedores, por gatos civeta, camelos dromedários e pangolins.

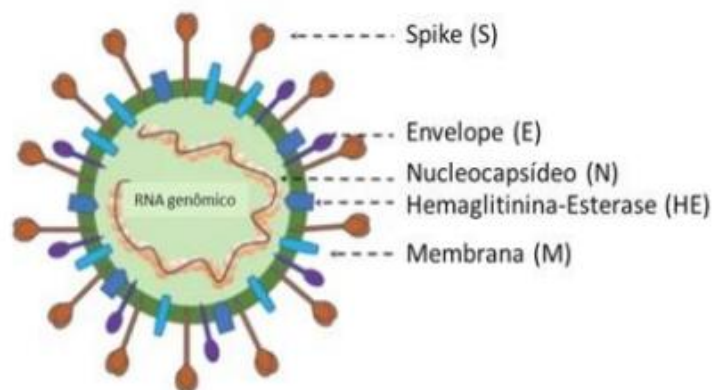


Fonte: RABI, et al. 2020; adaptado.

2.2.3 Característica da partícula viral

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado (que possui membrana lipídica), que possui nucleocapsídeo, com cerca de 30 a 35 nucleoproteínas que envolvem o RNA (ácido ribonucleico), na membrana é onde são expressas as proteínas estruturais: M (membrana), E (envelope), S (*spike*, espinho). Seu RNA é de fita simples de polaridade positiva, helicoidal e possui um tamanho de cerca de 30 kilobases de extensão, o vírus está representado na figura 2. A proteína spike tem dois domínios, o S1 responsável pelo reconhecimento do receptor da célula hospedeira (a ACE2) e o S2, responsável pela fusão do vírus com as membranas celulares. Essa proteína, quando visualizada pela microscopia eletrônica, confere um aspecto de “coroa” de espinhos, daí o nome Coronavírus (NOBRE *et al.*, 2014).

Figura 2 – Representação esquemática da partícula viral do SARS-CoV-2.



Fonte: JIN, et al. 2020; adaptado.

2.2.4 Principais variantes

Com as mutações há o surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2, e aí, surgem as variantes de interesse (VOI) e as variantes de preocupação (VOC). As VOI, são as que sofrem mutações estruturais que alteram a dinâmica da infecção, modificam atributos como taxas de transmissibilidade, mortalidade e resistência a vacinas. E as VOC, possuem alterações associadas a esses atributos, mas com evidências suportadas na literatura (BONFIM, 2021; KIM; et al; 2022).

O SARS-CoV-2, tem duas linhagens, que remontam de Wuhan - China, são elas: a linhagem A e a linhagem B. Os genomas da linhagem A, conservam 2 nucleotídeos em relação as linhagens que infectam os morcegos (RaTG13 e RmYN02), os da B não os tem, o que sugere

que a A, está mais ligada ao ancestral, podendo ser a mais antiga (BONFIM, 2021; KIM; et al; 2022).

Em estudos de vigilância genômica, a níveis global, mostravam que a transmissão das linhagens descendentes do clado B, predominavam em relação as do clado A, e a associação observada foi entre a incorporação de mutações e o ganho de transmissibilidade. As variantes classificadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), são: as VOC (variantes de preocupação) - linhagem Alfa - B.1.1.7 e derivadas (país de origem - Reino Unido); a Beta - B.1.351, B.1.351.2 e B.1.351.3 (África do Sul), a Gama - P.1 e derivadas – descendentes da B.1.1.28 (Brasil), a Delta - B.1.617.2 (Índia), Omicron - BA.1, BA.2, BA.4/BA.5; e as VOI (variantes de interesse) - B.1.617.3 (Índia) e Kappa - B.1.617.1 (Índia). Essas mutações podem atrapalhar as estratégias de diagnóstico e de vacinação (BONFIM, 2021; KIM; et al; 2022).

Ainda tem as variantes Épsilon, Eta, Iota, Zeta, Mu e outras variantes da Omicron são elas: BA 2.74, CH 1.1, XBB 1.5, XBB 1.16, XBB 2.3, XBB 1.9.2, BA 2.86 e a variante desta última a JN1, a caracterização de todas elas visa monitorar o alcance das vacinações, preparação e mudanças vacinais, verificar a abrangência da doença e a tomada de decisões das instituições governamentais (SÁNCHEZ-MARTÍNEZ; RUVALCABA-LEDEZMA, 2024).

2.2.5 Processo de infecção do SARS-CoV-2

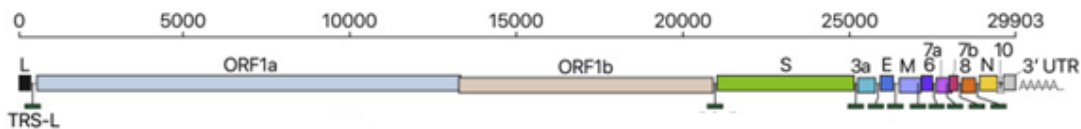
O vírus do SARS-CoV-2, é transmitido por contato direto ou indireto (tocar objetos contaminados e levar as mãos nos olhos, nariz e boca) com gotículas de pessoas que o contém nas vias aéreas. Ao chegar no epitélio nasal e bronquial, ele penetra nas células, quando a sua proteína Spike se liga enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2 ou ECA2) das células do hospedeiro e esse complexo é ativado através da protease celular, serinoprotease transmembrana-2 humana (TMPRSS2), que faz com que o domínio S1, da proteína Spike, sofra uma modificação, com exposição do domínio S2. Depois com o auxílio de uma outra protease celular, a catépsina L, ocorre então, o processo de endocitose da partícula viral. O RNA genômico é liberado no citoplasma da célula e assim, ocorre o uso do maquinário celular para produção de novos vírus (HEURICH *et al.*, 2014).

Dois terços (2/3) do genoma do SARS-CoV-2 são representados pelos quadros de leitura aberta - ORF1a/b, que são traduzidos em RNA polimerase e poliproteínas replicases (pp1a e pp1ab), depois essas poliproteínas sofrem ação proteolítica e geram 16 proteínas virais não estruturais (ns1 a ns16) que vão formar um complexo de replicação da transcriptase viral (transcrevendo-o em um RNA negativo intermediário e cópias do RNA+) e o outro um terço

(1/3) codifica as nove proteínas acessórias: 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9b, 9c e 10 e as proteínas estruturais (MENEZES; LIMA; MARTINELLO, 2020). A proteína S do SARS-CoV-2, ainda possui um sítio adicional de clivagem que é reconhecido pela proteína Furina da célula (localizada no complexo de Golgi, local onde as proteínas são montadas) que acarreta a maturação das proteínas da superfície viral. Depois disso, as cópias virais criadas são liberadas e infectam novas células, chegando aos pneumócitos, especialmente para o tecido alveolar do tipo II, que são as células que possuem maior expressão e disponibilidade dos receptores de ECA2 (SHANG *et al.*, 2020).

Esses receptores estão amplamente distribuídos na mucosa nasal, oral, nos pulmões, no trato gastrointestinal, e nos rins (HAMMING *et al.*, 2004). O vírus SARS-CoV-2, ataca os linfócitos T, que em resposta aumenta os níveis das citocinas pró-inflamatórias, que nos casos graves danificam os tecidos saudáveis (WRAPP *et al.*, 2020).

Figura 3 - Representação esquemática do Genoma do SARS-CoV-2.



Fonte: KIM, *et al.* 2020; adaptado.

2.2.6 COVID-19

Segundo a Organização Mundial de Saúde até 24 de junho de 2024, globalmente houve 775.615.736 casos (9.730,232/100 mil habitantes) confirmados da COVID-19, com 7.051.323 óbitos (88,33/100 mil habitantes) (WHO, 2024).

No Brasil foram confirmados 38.824.288 (17.836/100 mil habitantes) casos da doença, com 712.380 óbitos (333,85/100 mil habitantes) e, no estado do Mato Grosso, que conta com uma população de 3.658.813 habitantes, foram 927.195 casos (25.340/100 mil habitantes) confirmados com a doença, com 15.535 mortes (424,6/100 mil habitantes) (MS, 2024).

Entre os anos de 2021 e 2024, observou-se uma redução significativa na taxa de incidência e mortalidade por COVID-19 no Brasil, refletindo o impacto das estratégias de mitigação, vacinação em larga escala e evolução no manejo clínico da doença. No ano de 2021, a taxa de incidência foi de 6.882 casos por 100.000 habitantes, reduzindo-se para 6.630 casos por 100.000 habitantes em 2022. Em 2023, essa taxa apresentou uma queda expressiva para

875 casos por 100.000 habitantes, e em 2024, atingiu 175,2 casos por 100.000 habitantes, demonstrando um declínio progressivo na propagação da infecção. De maneira semelhante, a taxa de mortalidade acompanhou essa tendência, sendo registrada em 199,9 óbitos por 100.000 habitantes em 2021, diminuindo para 35,3 óbitos por 100.000 habitantes em 2022, seguido por 6,9 óbitos por 100.000 habitantes em 2023 e 1,3 óbitos por 100.000 habitantes em 2024 (MS, 2024).

Quadro 2 – Distribuição populacional, casos confirmados e de óbitos por COVID-19 em alguns municípios da região sul do Mato Grosso de janeiro de 2020 até junho de 2024.

	Município	População	Casos confirmados	Óbitos
1	Alto Araguaia	17.193	3.614	72
2	Alto Garça	13.052	1.469	47
3	Alto Taquari	10.904	1.831	31
4	Araguainha	1.010	114	2
5	Campo Verde	44.585	10.676	158
6	Dom Aquino	7.872	1.598	32
7	Guiratinga	10.963	2.849	42
8	Itiquira	12.236	2.077	19
9	Jaciara	28.569	5.208	127
10	Juscimeira	11.480	2.656	54
11	Paranatinga	26.423	5.951	91
12	Pedra Preta	18.066	3.777	72
13	Poxoréu	23.283	4.394	64
14	Primavera do Leste	85.146	27.417	357
15	Rondonópolis	244.897	46.242	1.010
16	Santo Antônio do Leste	4.099	540	9
17	São José do Povo	2.875	266	9
18	São Pedro da Cipa	4.191	1.356	28
19	Tesouro	3.025	807	16
	Total	569.869	122.842	2.240

Dados: Painel COVID-19 – SES MT

2.2.7 Sintomas típicos, atípicos e a COVID longa

As pessoas com SARS-CoV-2, podem ser assintomáticas ou terem sintomas que se iniciam, em média, cinco dias após o contato com o patógeno. Eles podem ser leves, moderados ou grave, e em algumas situações chegando a óbito. Os sintomas podem durar de uma a 2 semanas e os mais comuns são: febre, geralmente $\geq 37,8$ ° C, cansaço e tosse seca. Alguns pacientes podem ter: dor de cabeça, no corpo, na garganta, fraqueza, produção de catarro, calafrios, dificuldade para respirar, vômitos, perda de olfato e paladar. O vírus induz forte

resposta imunológica, que pode culminar em um processo inflamatório alveolar (infecção dos linfócitos T e apoptose linfocítica) e obstrução deles, gerando uma pneumonia. A gravidade vai depender do sistema imune e fisiológico do hospedeiro e da quantidade de alvéolos obstruídos, que poderá levar a um quadro de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), requerendo suporte respiratório, invasivo ou não, dependendo da severidade do caso. A maioria das pessoas que procuram atendimento médico hospitalar, o fazem no décimo dia da doença. Os que ficam gravemente doentes, frequentemente evoluem com lesões pulmonares, fígado, coração e rins (WIERSINGA *et al.*, 2020).

Assim como há uma heterogeneidade dos sintomas na fase aguda da doença, há relatos também de uma diversidade de complicações a longo prazo, de sintomas que persistem após as quatro semanas da infecção, a chamada: COVID longa. As principais características são: falta de ar, comprometimento cognitivo, fadiga, ansiedade, depressão, dificuldade de concentração, memória e função executiva (conjunto de habilidades necessárias para o controle da nossa saúde mental e vida funcional). Os sintomas não estão só relacionados com o estresse emocional, mas também pode estar relacionado com o fato do SARS-CoV-2 ser neurotrópico, entrar no cérebro através dos neurônios olfativos e afetar todas essas funções ou afetar de forma indireta, através de inflamação microvascular, já que o aumento de marcadores pró-inflamatórios estão relacionados com alterações cognitivas e comportamentais. Ou até, por resposta autoimune exacerbada, resultando em tempestade de citocinas (SCOTT, *et al.*; 2021).

Outros vírus também causam o que os médicos chamam de síndrome pós infecção viral, que no caso do SARS-COV-2 é a COVID longa. Os preditores demográficos mais importantes são: sexo feminino, idade avançada, tabagismo, condições médicas pré-existentes, infecção anterior a pré-Omicron, um maior número de sintomas na fase aguda, carga viral, ventilação mecânica invasiva, falta de vacinação contra a COVID-19 e dependendo dos sintomas o paciente necessita de um manejo multidisciplinar integrado (LIPPI; SANCHIS-GOMAR; HENRY, 2023).

2.2.8 Grupos de risco

Pessoas idosas (acima de 60 anos) e com comorbidades como hipertensão, diabetes, problemas cardíacos, doença renal crônica, doença cerebrovascular e DPOC (Doença pulmonar obstrutiva crônica), são as que tem maiores chances de desenvolverem a COVID-19 grave (CARVALHO, 2021).

Vários fatores de risco foram identificados como tendo um impacto potencial no aumento da morbidade do COVID-19 em adultos, entre eles a velhice, pois nessa fase ocorrem alterações no sistema imunológico que fica mais enfraquecido, a capacidade de recuperação pode ser reduzida, a idade avançada também está associada a comorbidades, tornando-os mais susceptíveis a complicações graves. O sexo masculino está relacionado a um estilo de vida que predispõe a infecção, fumar, por exemplo; ter um nível mais alto de receptores ECA2, no endotélio dos vasos pulmonares, a imunidade mais fraca por fatores genéticos e hormonais, como o nível normal de testosterona sérica que pode promover a entrada viral nas células hospedeiras e facilitar a disseminação sistêmica do vírus (ZHANG *et al.*, 2023).

Já as comorbidades pré-existentes estão relacionadas ao estado pro-inflamatório do sistema imunológico e defesa imunológica mais ineficiente. Esses fatores, alterações nos índices laboratoriais e citocinas pró-inflamatórias, bem como possíveis complicações, podem indicar a progressão da COVID-19 para um estágio grave e crítico (ZHANG *et al.*, 2023).

2.2.9 Prevenção (vacina e medidas de contenção)

No início da pandemia, as únicas medidas de prevenção contra a COVID-19 foram as não farmacológicas (distanciamento social, diminuição da circulação de pessoas, uso de máscaras, álcool gel e lavagens das mãos). Em dezembro de 2020 foram administradas as primeiras doses da vacina contra a COVID-19. As que foram aprovadas mostraram-se eficazes para amenizar a doença grave, mas para que o controle do vírus SARS-CoV-2 fosse efetivo, era necessária uma cobertura vacinal global. Pois, a vacinação junto com as medidas não farmacológicas seriam o ideal para o controle do vírus, visto que ele poderia evoluir por pressão imunológica e ter variantes de escape das vacinas. Ainda dentro do estudo de TREGONING *et al.*, publicado em agosto de 2021, havia 322 vacinas como potenciais candidatas, dentre elas 99 estavam em testes clínicos e 25 tinham atingido estudos de eficácia de fase III e 18 tinham tido alguma aprovação para o uso. As empresas fabricantes que relataram dados de eficácia foram: Pfizer-BioNTech, Moderna, AstraZeneca–Universidade de Oxford, Johnson & Johnson, Gamaleya, Sinovac Biotecnologia, Sinopharm, Novavax e Bharat Biotech. A disponibilidade de mais vacinas colabora para que haja um aumento nas taxas de vacinação, principalmente nos países de baixa renda. Alguns ensaios de vacinas são descontinuados por apresentarem baixa imunogenicidade, ou por mesmo apresentando boa resposta imune, gerar resposta cruzada e dar resultados falso-positivos para HIV, o que atrapalharia a adesão as vacinas por parte da população (TREGONING *et al.*, 2021).

Algumas utilizam tecnologias tradicionais baseadas em vírus inativados (CoronaVac, Sinovac,) e proteínas de subunidades (Novovax). E outras utilizam tecnologia baseada em genes, com rápida velocidade de produção (CANKAT; DEMAEL; SWADLING; 2024).

A vacina desenvolvida pela Pfizer e pela Moderna utilizaram mRNA codificando a proteína Spike do SARS-CoV-2 (95% eficácia), administradas em duas doses. Já a Johnson-Johnson usa um adenovírus modificado, como vetor e que não causa doença em humanos (66% de eficácia), o que levava ela a escolha é que sua administração requeria apenas uma dose. Em relação as novas variantes, a eficácia das vacinas teve um declínio, mas ainda assim uma alta eficácia na prevenção de hospitalizações e morte, principais objetivos da vacinação. E sobre os efeitos adversos mais graves, como miocardite na vacina da Pfizer e síndrome de Guillain-Barré e trombose na da Johnson-Johnson, são casos raros, sendo assim o benefício superava o risco (PATEL, *et al.*, 2022).

Para a próxima geração de vacinas o projeto é criar uma vacina pan-coronavírus que possa proteger contra a infecção e a doença por todos os membros da família do coronavírus, as espécies que possam surgir ou as novas variantes (CANKAT, DEMAEL, SWADLING; 2024).

2.2.10 Principais métodos diagnósticos

O diagnóstico é clínico com exames auxiliares, são eles: RT-qPCR (padrão ouro), detecção de anticorpos IgM, IgG e IgA (anticorpos detectados para ver se o organismo teve resposta imunológica com a exposição ao vírus/vacinas – visando a proteína S e N do vírus, utilizados, geralmente a partir do 7 dia de sintomas), testes rápidos imunocromatográficos para antígenos (que detectam fragmentos de proteínas do vírus coletadas por meio de swab nasal, detectando a infecção ativa), liberados pela Anvisa (Nota técnica 07/21) e através de exames por imagem – tomografia computadorizada para diagnóstico e avaliação da gravidade (CIPITELLI *et al.*, 2020; JELINEK, *et al.* 2021).

A principal técnica é o RT-qPCR, reação de cadeia polimerase em tempo real de transcriptase reversa, este exame serve para detecção do ácido nucléico viral. O teste possui 80% de sensibilidade e 99% de especificidade para o SARS-CoV-2, desde que seja realizado entre o segundo e o quinto dia de sintomas. A técnica se baseia em ampliar o ácido nucleico viral, que irá reagir com fluoróforos, emitindo luz fluorescente, à medida que os fragmentos vão aumentando a luz fluorescente também aumenta. A amplificação ocorre em um número de ciclos, a partir de um determinado ciclo, a luz é sinalizada e a amostra então, é considerada

positiva, quando se ultrapassar um ciclo limite (Ct), exemplo 35 ciclos, e não foi verificada emissão de luz, a amostra é considerada negativa. Os genes que atuam como marcadores genéticos para a confirmação laboratorial de SARS-CoV-2, utilizados pela maioria dos países, são: N, E, S e RdRP. O Ministério da Saúde (MS) recomenda o uso do gene E (que não sofre muita variação – mais estável) como marcador de escolha (CIPITELLI *et al.*, 2020; JELINEK, *et al.* 2021).

2.3 INFLUENZA

2.3.1 Filogenia (família, gênero, espécie)

A família *Orthomyxoviridae* é caracterizada por vírus com genomas segmentados, do tipo RNA de fita simples negativa. Este grupo filogenético possui três, dos seus cinco gêneros que infectam e causam doença em humanos, são eles: o *Alphainfluenzavirus - Influenza A vírus*, *Betainfluenzavirus - Influenza B vírus* e o *Gammainfluenzavirus - Influenza C vírus* (HUTCHINSON, 2018).

O Influenzavírus A infectam, além dos humanos, vários outros animais como: aves e mamíferos (suínos, cavalos e marinhos). Já os Influenzavírus B, infectam principalmente os humanos, esse gênero possui duas linhagens: Yagamata e Victoria. Já os da Influenzavírus C, infectam humanos e suínos, é menos frequente e geralmente causam infecções leves, não estando relacionados com as epidemias sazonais como o Influenza A e B (PAULES, SUBBARAO, 2017; SEDERDAHL, WILLIAMS, 2020).

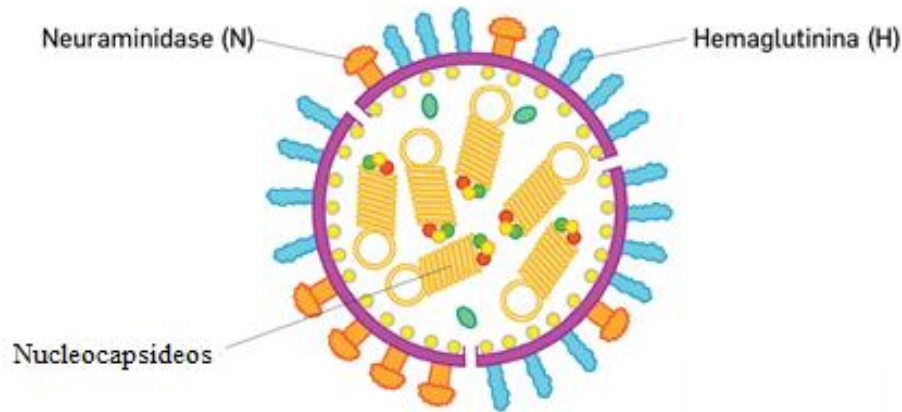
O *Vírus influenza A*, possui subtipos, classificados de acordo com a combinação das suas duas proteínas: Hemaglutinina - HA (H1 - H18) e Neuraminidase – NA (N1 -N11). Os que mais circulam, entre as pessoas no mundo são o H1N1 e H3N2 (UYEKI, 2022; HUTCHINSON, 2018).

2.3.2 Característica da partícula viral

O vírus causador da gripe é do tipo envelopado, com uma camada lipídica, e nela estão presentes (como espículas), as proteínas Hemaglutinina (H), Neuraminidase (N). O seu genoma é formado por RNA de fita simples negativa segmentada (o Influenza A e B, tem 8 segmentos e o C, 7 – RNP: ribonucleoproteínas), cada segmento codifica uma ou duas proteínas. São esféricos, pleomorfos, medindo cerca de 80 a 120 nm de diâmetro com o nucleocapsídeo. As

glicoproteínas HA e NA, do vírus da Influenza A, possui uma grande variabilidade antigênica, já no Influenza B, há pouca variabilidade nelas (LONG, et al., 2019).

Figura 4 – Estrutura do vírus da gripe.



Fonte: NOGUEIRA; PONCE; 2021 (Ilustração: Alexandre Algarvio)

Os vírus Influenza A e B evoluem modificando suas proteínas HA e NA, para que a resposta imune humoral (anticorpos) obtidas através de uma infecção anterior ou por vacinação, não os reconheça. Isso é o que impulsiona a epidemias anuais de gripe (LONG, et al., 2019).

2.3.3 Tipo de células infectadas pelo vírus influenza (principais receptores virais e celulares)

A hemaglutinina é responsável por reconhecer especificamente e se ligar à resíduos de ácido siálico, que é um receptor de membrana das células do epitélio respiratório. A neuramidase também reconhece esse receptor. O vírus é internalizado, suas nucleoproteínas são liberadas, inicia-se a síntese viral e a produção de novas partículas virais, a neuramidase desempenha papel importante em sua liberação durante a replicação viral (NOGUEIRA; PONCE; 2021).

2.3.4 A Gripe

A gripe é uma infecção aguda do sistema respiratório, causada pelo vírus Influenza, com grande potencial de transmissão. A eliminação do vírus acontece após cerca de 1 dia após a

infecção e tem seu pico antes do início dos sintomas e a resolução da doença dentro de uma a duas semanas (HUTCHINSON, 2018). Os principais sintomas são: febre, dor de garganta, mialgia, cefaleia, tosse, prostração, secreção nasal e mal-estar geral, o que leva muitos pacientes a hospitalização (THOMPSON *et al.*, 2004).

Anualmente ocorre 1 bilhão de casos de gripe no mundo, desses de 3 a 5 milhões são casos graves da doença, causando entre 290 e 650 mil mortes. Nos casos graves, leva a pneumonia e sepse. Nos países industrializados as mortes associadas a este vírus ocorrem mais nos idosos de 65 anos ou mais. Já nos países em desenvolvimento, são os menores de 5 anos. Todas as faixas etárias podem ser afetadas, mas os grupos de risco são justamente esses dois extremos (< 5 e > 65). As gestantes, pessoas com doenças crônicas (cardíacas, renais, pulmonares, hepáticas, metabólicas, hepáticas) e indivíduos imunossuprimidos (HIV) ou em tratamento com imunossuppressores (quimioterápicos, entre outros) também tem maior risco de gravidade ou complicações (WHO, 2024).

2.3.5 Surtos epidêmicos passados

A gripe, especialmente do grupo A, causou surtos epidêmicos graves como a gripe espanhola de 1918 (H1N1), que teria surgido em campos de treinamento militar nos Estados Unidos da América, e se espalhou pelo mundo juntamente com as tropas que lutavam na Primeira Guerra Mundial, o nome “espanhola” foi porque a Espanha, que era neutra na guerra, não censurava as notícias sobre a epidemia de gripe que estava matando, o que levou as pessoas a deduzirem que a doença surgiu onde era relatada. No mínimo, houve 600 milhões de enfermos em todo o mundo com 20 milhões de mortos (BERTUCCI, 2009).

Também houve a gripe asiática (H2N2) de 1957 e a de Hong Kong (H3N2) de 1968, cada uma delas causou, a morte de 1 a 4 milhões de pessoas em todo o mundo (KILBOURNE, 2006; BEIGEL *et al.*, 2005).

Já no século XXI, em 2009, houve a pandemia do vírus influenza A (H1N1) pdm09, que emergiu de rearranjos genéticos em hospedeiro de origem suína, detectado inicialmente no México, com alta morbidade e mortalidade em crianças e adultos jovens, em seu primeiro ano de circulação causou cerca de 12.800 óbitos no mundo, afetou 60,8 milhões de pessoas, resultando em 284 mil mortes no mundo. Atualmente o vírus apresenta padrão sazonal e circula da mesma forma que o H3N2 (SAUNDERS-HASTINGS, KREWSKI, 2016; BELLEI; MELCHIOR, 2011).

2.3.6 Grupos de risco

A gripe pode afetar indivíduos de qualquer idade, mas há um risco de maior de evolução para a forma grave da doença, com complicações clínicas, especialmente indivíduos com doenças crônicas, menores de 2 anos, gestantes, idosos e imunocomprometidos, o que acarreta elevados níveis de morbimortalidade. As complicações mais comuns são: desidratação, sinusite, otite, pneumonia primária por influenza e pneumonia bacteriana ou por outros vírus (MS, 2023).

A explicação para a alta taxa de hospitalização nas crianças com influenza, pode estar relacionada a imaturidade do sistema imunológico e, em particular, dos mecanismos que geralmente reconhecem os vírus e ativam as respostas de citocinas e quimiocinas para reduzir a replicação viral (PRINCIPI; ESPOSITO; 2016).

As populações de alto risco têm microambientes e respostas imunes únicas (sistema imunológico alterado/ineficaz) que contribuem para aumentar a vulnerabilidade a infecções por influenza e a diminuição da eficácia da vacina. E embora sejam mais propensos a serem vacinados, ainda assim suas respostas imunes iniciais e adaptativas são ruins a vacinação, principalmente os indivíduos obesos que têm quase 2 vezes mais chances de contrair influenza e apresentar sintomas mais graves (WIGGINS *et al.*, 2021).

2.3.7 Prevenção (vacina e medidas de contenção)

O Sistema Único de Saúde (SUS), fornece a vacina para prevenir a gripe e suas complicações e ela é uma das medidas mais eficazes para evitar os casos graves e óbitos por gripe. Devido as mudanças do vírus, é realizado um monitoramento global pela Organização mundial de saúde (WHO) e as vacinas são reformuladas anualmente de acordo com os tipos que mais circularam no último ano. A ANVISA então, publica a composição das vacinas contra a influenza que serão utilizadas no ano seguinte. Para o ano de 2024, as vacinas trivalentes, produzidas a partir de ovos de galinha, devem utilizar as seguintes cepas: Influenza A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09; Influenza A/Thailand/8/2022 (H3N2) e Influenza B/Austria/1359417/2021 (B/linhagem Victoria). As não baseadas em ovos (cultura de células ou recombinantes), deve ser um vírus similar ao vírus influenza A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09, a cepa A (H3N2) deve ser um vírus similar ao vírus influenza A/Massachusetts/18/2022 (H3N2), juntamente com a cepa B (BRASIL, 2024).

A produção não baseada em ovos, servem para vírus influenza selvagem tipo A, que em geral, não crescem de forma eficiente nos ovos para produção em larga escala (WHO, 2023). As vacinas produzidas a partir de ovos de galinha embrionados tem também a desvantagem de não conseguir atender a demanda em epidemias e pandemias, por exemplo, para a produção de 1 dose da vacina, pode ser necessário 1 ou 2 ovos, o que torna a plataforma de cultura de células mais atraente, mesmo não sendo a mais econômica (HEGDE, 2015).

O foco da campanha nacional de vacinação, corresponde a um público-alvo de 80 milhões de pessoas são eles: crianças de 6 meses a 6 anos de idade, gestantes, puérperas, povos indígenas, trabalhadores da saúde, idosos (igual ou > 60 anos), professores das escolas públicas e privadas, pessoas com doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais, pessoas com deficiência permanente, profissionais das forças de segurança e salvamento e das forças armadas, caminhoneiros, trabalhadores de transporte coletivo rodoviário de passageiros urbano e de longo curso, trabalhadores portuários, funcionários do sistema prisional, adolescentes e jovens de 12 a 21 anos de idade sob medidas socioeducativas e população privada de liberdade. A meta é vacinar 90 % de cada um dos grupos elegíveis. O objetivo é minimizar a circulação do vírus, prevenir o surgimento de complicações decorrentes da doença e evitar uma possível sobrecarga dos serviços de saúde (BUTANTAN, 2023).

Outras medidas orientadas para prevenção são: lavagens das mãos com água e sabão neutro, álcool gel, evitar contato com pessoas que apresentem sinais ou sintomas de gripe, evitar ambientes fechados e aglomeração de pessoas, entre outros (BRASIL, 2023).

2.3.8 Tratamento (principais drogas disponíveis)

O ministério da saúde indica, através do Protocolo de Tratamento da Influenza 2017, o uso do antiviral Fosfato de Oseltamivir (Tamiflu), seu metabólito ativo é um inibidor potente e seletivo da neuramidase do vírus influenza A e B, essa enzima é essencial para a liberação das novas partículas virais formadas recentemente nas células infectadas, minimizando a infecção no indivíduo. Usado para todos os casos de Síndrome gripal e Síndrome respiratória aguda grave, com potencial de risco para complicações, o uso deve ser preferencialmente, nas primeiras 48 h do início dos sintomas (BRASIL, 2023).

2.4 Coinfecções no contexto de doenças respiratórias

No estudo de Tran (2013), que avaliava coinfecções virais, os autores observaram resultados diferentes entre as coinfecções virais e a gravidade da doença, uns associaram a coinfecção como fator de risco, já outros não obtiveram associação. Acredita-se que os achados divergentes têm como explicação vários fatores, entre eles: a população estudada (faixa etária, comorbidades), diferenças geográficas e sazonais (relação com os tipos de vírus circulantes), método de detecção viral (cultura, imunofluorescência direta e ensaios moleculares). E saber os mecanismos que determinam a virulência dos patógenos na doença, ajudaria a descobrir se um vírus atenuaria ou potencializaria os efeitos um do outro, sendo assim, ao pareá-los uns poderiam ser clinicamente mais relevantes que outros. Assim como sabe-se que a morbidade e mortalidade por pneumonia de infecção primária por influenza está relacionada com o agente etiológico e as características socioepidemiológicas das pessoas que ele atinge, e que as infecções secundárias, como as bacterianas, podem aumentar esses indicadores de saúde. E que, existem bactérias mais associadas a pneumonia secundária, como a *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*.

Um outro estudo, por exemplo, investigou a presença de um segundo vírus respiratório em crianças com rinovírus humano e em 37,3% das amostras que continham esse vírus, também contavam com algum outro dos oito vírus investigados e o resultado que sugeriram foi que a coinfecção com o rinovírus não leva a uma maior frequência de síndromes graves em crianças com infecção no trato respiratório inferior (PAULA, et al; 2011).

2.5 Coinfecções entre o vírus da Influenza e o SARS-CoV-2

Na China, um estudo realizado no Hospital Tongji, relatou que os pacientes com COVID-19, tiveram alta taxa de coinfecção com o vírus da gripe, mas sem diferenças entre os pacientes sobreviventes e não sobreviventes. Porém, os pacientes coinfectados tiveram inflamação mais grave e mais lesão nos órgãos (MA; et al, 2020).

Os dois vírus invadem o hospedeiro através de receptores específicos, diferentes entre si, não havendo competição entre eles pelo sítio de ligação. O SARS-CoV-2 afeta mais o trato respiratório inferior e o vírus da Influenza A H1N1, mais o superior (com mais sintomas como expectoração e dor de garganta), portanto a coinfecção ocorre sem problemas (ZHENG, et al; 2021).

Alguns trabalhos sugerem que o vírus Influenza facilita a entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras, levando a uma pneumonia prolongada com lesões pulmonares mais graves que nas monoinfecções (Ye, *et al*; 2022).

Pesquisadores sugeriram que o vírus da Influenza humana induziria uma expressão maior de ACE2 nas células epiteliais das vias aéreas superiores (ZIEGLER, 2020). Sendo assim, a pré-infecção por Influenza promove um aumento da infectividade do SARS-CoV-2, aumentando sua carga viral e causando mais danos pulmonares graves, provavelmente por aumentar a expressão de ACE2. Foi observado também, que os principais vírus respiratórios causadores do resfriado comum, o Vírus Sincicial respiratório, o Parainfluenza e o Rinovírus humano 3, não tinham essa característica (BAI, *et al*; 2021).

A coinfeção entre esses o SARS-CoV-2 e o vírus Influenza, além de aumentar as citocinas inflamatórias no lavado bronco alveolar, ainda aumentam a infiltração das células imunes nesse local, causando linfopenia grave no sangue periférico, reduzindo assim anticorpos neutralizantes e a resposta imunológica contra esses patógenos (KIM; *et al*; 2022).

Em pacientes coinfectados com SARS-CoV-2 e Influenza A (H1N1), houve um aumento na razão de chances de lesão renal aguda, insuficiência cardíaca aguda, infecções bacterianas secundárias, infiltrados multilobulares e admissão na UTI quando comparados a monoinfecção. As coinfeções também apresentaram menor valor do limiar do ciclo de PCR (maior carga viral inicial). Além disso, quanto maior a carga viral do swab de pacientes coinfectados, pode haver mais eventos adversos, sintomas clínicos e mais desfechos desfavoráveis. Um estudo no Irã, demonstrou coinfeção pelo vírus da Influenza A em 22,3% dos mortos por COVID-19 (ZHENG, *et al*; 2021).

A coinfeção com o vírus da Influenza A, também foi associada a uma maior razão de chances de o paciente receber ventilação invasiva em comparação a monoinfecção por SARS-CoV-2 (SWETES *et al.*, 2022).

Nos EUA, pacientes COVID-positivo e Influenza-positivo, além de maiores chances de ventilação mecânica e mortalidade intra-hospitalar, ainda apresentaram maior custo médio e tempo total de internação (GARG, *et al*; 2022).

Diante disso, o objetivo deste trabalho é avaliar a prevalência de casos de coinfeção entre o vírus Influenza A e o SARS-CoV-2, em amostras de secreção de nasofaringe dos pacientes de 19 municípios no sul do Estado do Mato Grosso, no início da pandemia. Verificar a prevalência do vírus Influenza A nas amostras negativas para o SARS-CoV-2 e caracterizar o perfil clínico e epidemiológico de todos os pacientes do estudo. Analisar também o impacto da coinfeção entre os vírus SARS-CoV-2 e Influenza na evolução clínica de pacientes, a partir

de dados secundários obtidos do sistema de vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) período 2020 a 2024.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar, em pacientes com sintomas de COVID-19, a prevalência da coinfeção pelo SARS-CoV-2 e pelo vírus influenza A, bem como as diferenças socioepidemiológicas entre os casos de infecção simples por influenza A e os de coinfeção.

3.2 Objetivos específicos

- Investigar, em amostras de nasofaringe de pacientes com sintomas de COVID-19, a ocorrência da coinfeção pelo SARS-CoV-2 e pelo vírus influenza A.
- Verificar a presença do vírus influenza A em amostras de pacientes sintomáticos para COVID-19 que apresentem resultado molecular negativo para o SARS-CoV-2.
- Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com infecção simples por influenza A e dos pacientes coinfectados pelo SARS-CoV-2 e pelo vírus influenza A, utilizando dados de banco de dados.
- Correlacionar, a partir dos dados disponíveis, a gravidade da doença com o tipo de infecção (infecção simples versus coinfeção).

4 REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, M. C. M. *et al.* Novel respiratory virus infections in children, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**. Rio de Janeiro, v. 15, n. 5, p. 806–808, 2009.

DOI:10.3201/eid1505.081603. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19402976/>. Acesso em: 01 dez. 2022.

ALOSAIMI, B., *et al.* Influenza co-infection associated with severity and mortality in COVID-19 patients. **Virology Journal**. Saudi Arabia, v. 18, n. 1, 127, 2021.

DOI:10.1186/s12985-021-01594-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34127006/>. Acesso em: 20 nov. 2022.

BAI, L. *et al.* Coinfection with influenza A virus enhances SARS-CoV-2 infectivity. **Cell research**. China, vol. 31, 395-403, fev. 2021. DOI: 10.1038/s41422-021-00473-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33603116/>. Acesso em: 05 fev. 2023.

BELLEI, N.; MELCHIOR, T. B. H1N1: overview and perspectives. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, vol. 47, ed. 06, dez. 2011. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/jbpml/a/zFfHzH4zZ48wWtPVWxzzjbc/#>. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442011000600007>.

BRASIL. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Vacina da gripe**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-define-composicao-das-vacinas-contra-influenza-para-2024>. Acesso em: 07 fev. 2024.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica N°7/2021/SEI/GRECS/GGTES/DIRE1/ANVISA. **Orientação para a realização de testes rápidos, do tipo imunocromatográficos, para a investigação da infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/2021/nota-tecnica-no-7-de-2021>. Acesso em: 17 abr. 2023.

BRASIL. M.S. - Ministério da saúde. **Painel coronavírus**. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>. Acesso em: 24 jun. 2024.

BRASIL. M.S. - Ministério da saúde. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos aprovados para o tratamento da Covid-19**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos>. Acesso em: 16 abr. 2023.

BRASIL. M.S. - Ministério da saúde. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Sotrovimabe**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos/sotrovimabe>. Acesso em: 16 abr. 2023.

BRASIL. M.S. - Ministério da Saúde. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Gripe (Influenza)**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/g/gripe-influenza>. Acesso em: 12 mai. 2023.

BRASIL. SES/MT – Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso. **Painel Covid-19**. Painel epidemiológico n. 1.569. Disponível em: <https://www.saude.mt.gov.br/painelcovidmt2/>. Acesso em: 23 jun. 2024.

BERTUCCI, L. M. Gripe A uma nova “espanhola”. **Rev. Ass. Méd. Bras.** Vol. 55, 3 ed., jul. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000300001>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/MKF9ZQccwHmXhzm9fpgK9S/?lang=pt>. Acesso em: 09 out. 2023.

BEZERRA, F. G. **Avaliação molecular da saliva como meio de detecção do SARS-CoV-2**. ADRIANO, Maria S. P. F.; BEZERRA, João F. 2022. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) – Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal da Paraíba – João Pessoa, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/25807>. Acesso em 08 fev. 2023.

BONFIM, D. M. **Vigilância genômica do SARS-COV-2 em Betim, Minas Gerais**. AGUIAR, Renato S. d. 2021. Dissertação (Mestrado em Genética) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/41506>. Acesso em: 30 mar. 2023.

BUTANTAN. **Portal do Instituto BUTANTAN**. Governo do Estado de São Paulo. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/foi-dada-a-largada-vacina-da-gripe-que-sera-utilizada-na-campanha-de-2024-ja-esta-em-producao-no-butantan>. Acesso em: 07 fev. 2024.

CAMPOS, A. C. V.; LEITÃO, L. P. C. Letalidade da covid-19 entre profissionais de saúde no Pará, Brasil / Lethality of covid-19 among healthcare professionals in Pará, Brazil / Letalidad de la covid-19 entre profesionales de la salud en Pará, Brasil. **Journal Health NPEPS**, v. 6, n. 1, 2021. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/02/1147420/5190-18901-2-pb.pdf>. Acesso em: 07 fev. 2024.

CANKAT, S., DEMAEL M.U., SWADLING, L. In search of a pan-coronavirus vaccine: next-generation vaccine design and immune mechanisms. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 21, pg. 103-118, 2024. DOI: 10.1038/s41423-023-01116-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38148330/>. Acesso em: 29 jun. 2024.

CARVALHO, F. C. d. **Análise dos aspectos clínicos e epidemiológicos da Síndrome Respiratória Aguda Grave no Brasil**. PEIXOTO, Henry Maia. 2021. 101 f., il. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) – Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, 2021. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/43405>. Acesso em: 05 fev. 2023.

CIPITELLI, M. C. et al. SARS-CoV-2 diagnostic diary: from rumors to the first case. Early reports of molecular tests from the military research and diagnostic institute of Rio de Janeiro. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 115, n. 1, p. 1-5, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-02760200200>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/MMFxxSnwpTLPDyLSWNR56Lq/?lang=en>. Acesso em: 23 mar. 2023.

DALCIN, P. T. R.; SILVA, D. R. Viral Infections of the Respiratory Tract. **Escola de Saúde Pública**, Rio Grande do Sul – Brasil. V. 23, n. 1. 2009. Disponível em: www.boletimdasaude.rs.gov.br/conteudo/1442/infecções-virais-do-trato-respiratório#:~:text=As%20doenças%20causadas%20pelos%20vírus,perfil%20clínico%20e%20epidemiológico%20específico. Acesso em: 27 set. 2023.

DOMINGO, J.L. Four Years Later, Is It Already Known The Origin Of SARS-Cov-2? **Journal of Community Medicine and Public Health Reports**, v. 5, n. 02, 2024. ISSN: 2692-9899. DOI: 10.38207/JCMPHR. Disponível em: <https://www.acquaintpublications.com/article/four-years-later-is-it-already-known-the-origin-of-sars-cov-2>. Acesso em: 22 agos. 2024.

DUBLINEAU, A. et al. Persistence of the 2009 pandemic influenza A (H1N1) vírus in water and n non-porous surface. **Plos One**, v. 6, ed. 11, 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0028043. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3223208/>. Acesso em: 30 jun. 2024.

GALVAN, J. M.; RAJAS, O.; ASPA, J. Revisão de Infecções Não Bacterianas em Medicina Respiratória: Pneumonia Viral. **Arquivos de broncopneumologia**, vol. 51, ed. 11, pg.590-597, nov. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.02.015>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25957460/>. Acesso em: 23 ago. 2023.

GARG, I. *et al.* COVID-19 and Influenza Coinfection Outcomes among Hospitalized Patients in the United States: A Propensity Matched Analysis of National Inpatient Sample. **Vaccines**. USA, vol. 10, n. 12, dec. 2022. DOI:10.3390/vaccines10122159. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36560569/>. Acesso em: 05 fev. 2023.

GOMES, D. *et al.* Inland expansion of COVID-19 in Western Bahia: epidemiological profile and spatial analysis of deaths and confirmed cases. **Ciencias saúde coletiva**, v. 26, n.10, oct. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-812320212610.11262021>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34730653/>. Acesso em: 11 fev. 2021.

GRECH, V.; BORG, M. Influenza vaccination in the COVID-19 era. **Early Human Development**. Malta, vol. 148: pag. 105-116, Sept. 2020. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105116. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32604011/>. Acesso: 06 fev. 2023.

HAMMING, I. *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **J Pathol**, v. 203, pg. 631-637, 2004. DOI: 10.1002/path.1570. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15141377/>. Acesso em: 29 jun. 2024.

HASEGAWA K., et al. Respiratory virus epidemiology among US infants with severe bronchiolitis: analysis of 2 multicenter, multiyear cohort studies. **Pediatr Infect Dis J**, v. 38, n.8, pg. 180-183, 2019. DOI:10.1097/INF.0000000000002279. Disponível em: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2019/08000/Respiratory_Virus_Epidemiology_Among_US_Infants.26.aspx. Acesso em: 15 mai. 2023.

HEGDE, N. R. Cell culture-based influenza vaccines: A necessary and indispensable investment for the future. **Hum Vaccin Immunother**. 2015;11(5):1223-34. DOI:

10.1080/21645515.2015.1016666. PMID: 25875691; PMCID: PMC4514150. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4514150/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

HEURICH, A., et al. TMPRSS2 and ADAM17 Cleave ACE2 Differentially and Only Proteolysis by TMPRSS2 Augments Entry Driven by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein. *J. Virol*, v.88, n.2 pg. 1293–1307, 2014. Disponível em:

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. Articles, v. 395, n. 01, p. 497-506, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext). Acesso em: 22 mar. 2023.

HUTCHINSON, E. C. Influenza vírus. *Trends in microbiology*, v. 26, n. 9, pg. 809 – 810, 2028. DOI:10.1016/j.tim.2018.05.013. Disponível em: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0966-842X%2818%2930131-8>. Acesso em: 16 abr. 2023.

JELINEK, H. F., et al. Evolution, Ecology, and Zoonotic Transmission of Betacoronaviruses: A Review. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 8, n. 1, p. 1-18, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.644414>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2021.644414/full>. Acesso em: 23 mar. 2023.

JIN, Y. *et al.* Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, China, v. 12, n. 372, p. 1-17, mar. 2020. DOI:10.3390/v12040372. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7232198/>. Acesso em: 05 abr. 2022.

JIN, J. M. *et al.* Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Heal*, v. 8, n.152, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32411652/>. Acesso em: 07 fev. 2024.

KAHN, J. S. Epidemiology of Human Metapneumovirus. *Clin Microbiol Ver*. Vol 19, n. 3, pg 546-547, Jul. DOI: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00014-06>. Acesso em: 05 fev. 2023.

KILBOURNE, E. D. Influenza Pandemics of the 20th Century. *Emerging Infectious Diseases*. New York, v. 12, n. 1, p. 9–14, 2006. DOI: 10.3201/eid1201.051254. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/1/05-1254_article. Acesso em: 01 dez. 2022.

KIM, D., *et al.* The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*. Republic of Korea, vol. 181 n.4, p. 914-921. e10. May. 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179501/>. Acesso em: 05 fev. 2023.

KIM, E. *et al.* Coinfection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus Increases Disease Severity and Impairs Neutralizing Antibody and CD4⁺ T Cell Responses. *Journal of virology*. Republic of Korea, v. 96, n. 06. Mar. 2022. DOI: 10.1128/jvi.01873-21. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35107382/>. Acesso em: 05 fev. 2023.

KONALA, V. M. *et al.* A Case Series of Patients Coinfected With Influenza and COVID-19. **Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports**. V. 8, p. 1–7. <https://doi.org/10.1177/2324709620934674>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2324709620934674>. Acesso em: 24 jun. 2024.

LENORE, T. *et al.* Assessing uncertainty in the rooting of the SARS-CoV-2 phylogeny. **Mol Biol Evol**. Vol. 38, ed. 4, pg 1537-1543, abr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa316>. Disponível em: <https://academic.oup.com/mbe/article/38/4/1537/6028993?login=false>. Acesso em: 06 fev. 2023.

LIPPI G, SANCHIS-GOMAR F., HENRY, B.M. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? **Pol Arch Intern Med**, v. 133, n. 4, apr.16402. DOI: 10.20452/pamw.16402. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36626183. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36626183/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

LONG, J. S., et al. Host and viral determinants of influenza A virus species specificity. **Nature reviews microbiology**, v. 17, n. 2, pg. 67-81, 2019. DOI:10.1038/s41579-018-0115-z. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0115-z>. Acesso em: 16 abr. 2023.

MA, S., *et al.* Clinical characteristics of critically ill patients co-infected with SARS-CoV-2 and the influenza virus in Wuhan, China. **International Journal of Infectious Diseases**. China, vol. 96, p. 683-687, May. 2020. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.068. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470606/>. Acesso em: 05 fev. 2023.

MAEDA, T. Y.; NORONHA, A. J. O pulmão e as infecções virais. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ)**. Rio de Janeiro, v. 9, n. 2, p. 81-87, 2010. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9180/7065>. Acesso em: 27 nov. 2022.

MENEZES, M. E; LIMA, L. M; MARTINELLO, F. Diagnóstico laboratorial do SARS-CoV-2 por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). **RBAC**, v. 52, n. 2, p. 122-30, 2020. DOI: 10.21877/2448-3877.20200006. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/diagnostico-laboratorial-do-sars-cov-2-por-transcricao-reversa-seguida-de-reacao-em-cadeia-da-polimerase-em-tempo-real-rt-pcr/>. Acesso em: 25 mar. 2023.

NOBRE, A. F. S. et al. Primeira detecção de coronavírus humano associado à infecção respiratória aguda na Região Norte do Brasil. **Rev Pan-Amaz Saúde**, v. 5 n. 2, p. 37-41, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232014000200005>. Acesso em: 05 fev. 2023.

NOGUEIRA, T.; PONCE, R. O vírus da gripe. **Ciência elementar**, v. 9, n. 2, pg. 38, 2021. DOI: 10.24927/rce2021.038. Disponível em: <https://rce.casadasciencias.org/rceapp/art/2021/038/>. Acesso em: 12 mai. 2023.

OLIVEIRA, E. C. *et al.* Prevalência de anticorpos contra SARS-CoV-2 em Mato Grosso, Brasil: pesquisa de base populacional. **Cadernos de saúde pública**. Rio de Janeiro, v. 38, n.

5, e00093021, 2022. DOI:10.1590/0102-311XPT093021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/Ymksx7JnNXZb58qxBqv3bqQ/>. Acesso em: 20 nov. 2022.

OPAS. Organización Panamericana de la Salud. **Países devem estar atentos à "tripla ameaça" da COVID-19, influenza e VSR à medida em que as férias se aproximam.** 16 nov, 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/16-11-2022-paises-devem-estar-atentos-tripla-ameaca-da-covid-19-influenza-e-vsr-medida-em>. Acesso em: 01 nov. 2022.

PANDA, S., *et al.* Human metapneumovirus: Review of an important respiratory pathogen. **Int J Infect Dis.** Vol. 25, pg 45-52, 2014. DOI:10.1016/j.ijid.2014.03.1394. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24841931/>. Acesso em: 05 fev. 2023.

PANTEL, R., *et al.* A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson. **Hum Vaccin Immunother**, v. 18, ed. 1, art. 2002083, 2022. DOI: 10.1080/21645515.2021.2002083. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35130825/>. Acesso em: 29 jun. 2024.

PAULA, N. T. *et al.* Human rhinovirus in the lower respiratory tract infections of young children and the possible involvement of a secondary respiratory viral agente. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 106, ed. 3, mai 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762011000300010>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/4vjwgsxPcYJhGdfXxKvDFSH/>. Acesso em: 07 fev. 2024.

PAULES, C.; SUBBARAO, K. Influenza. **The Lancet**, v. 390, ed. 10095, pg. 693 – 706, 2017. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30129-0. Disponível em: [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30129-0/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30129-0/fulltext). Acesso em: 26 abr. 2023.

PRINCIPI N, ESPOSITO S. Severe influenza in children: incidence and risk factors. **Expert Rev Anti Infect Ther.** 2016 Oct;14(10):961-8. DOI: 10.1080/14787210.2016.1227701. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27560100. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27560100/>. Acesso em: 06 sept. 2024.

RABI, F. A., *et al.* SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. **Pathogens. Jordânia**, v. 09, n.3, pág 231. Mar. 2020. DOI:10.3390/pathogens9030231. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32245083/>. Acesso em: 08 abr. 2023.

RUSHABH, Waghmode, SUSHAMA, Jadhav e VIJAY, Nema. The Burden of Respiratory Viruses and Their Prevalence in Different Geographical Regions of India: 1970-2020. **Frontiers in Microbiology**, sec Virology, vol 12, agos. 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.723850. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.723850/full>. Acesso em: 21 jan. 2024.

SÁNCHEZ-MARTÍNEZ, D. V.; RUVALCABA-LEDEZMA, J. C. ¿La nueva variante del virus COVID-19 JN1Pirola representa una amenaza a la salud pública? **TEPEXI Boletín Científico de la Escuela Superior Tepeji del Río**, v. 11, n.22, 2024. ISSN: 2007-7629. DOI: <https://doi.org/10.29057/estr.v11i22.12517>. Disponível em:

<https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/tepexi/article/view/12517/11315>. Acesso em: 22 ago. 2024.

SAUNDERS-HASTINGS, P.R.; KREWSKI, D. Reviewing the History do Pandemic Influenza: Understanding Patterns of Emergence and Transmission. **Pathogens**, v. 5, ed. 4, dec. 2016. DOI: 10.3390/pathogens5040066. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27929449/>. Acesso em: 03 jun. 2024.

SHANG, J., *et al.* Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. **Proceedings of The National Academy of Sciences**. Vol. 117, n. 21, pg. 11727-11734, mai. 2020. DOI: 10.1073/pnas.2003138117. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2003138117>. Acesso em: 10 mar. 2023.

SCOTT, J. L., *et al.* Long COVID or post COVID-19 Syndrome. **Mult Scler Relat Disord**, v. 55, n. 103268, oct, 2021. DOI:10.1016/j.msard.2021.103268. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8447548/>. Acesso: 11 abr. 2023.

SOUZA, W. M. et al. Epidemiological and clinical characteristics of the covid-19 epidemic in Brazil. **Nature Human Behaviour**, v. 4, n. 8, p. 856-865, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0928-4>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737472/>. Acesso em: 12 fev. 2024.

SREEPADMANABH M, et al. COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development. **Journal of biosciences**, v. 45, n. 148, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12038-020-00114-6>. Acesso em: 16 abr. 2023.

SWETES, M. C., *et al.* SARS-CoV-2 co-infection with influenza viroses, respiratory syncytial vírus, or adenoviruses. **The Lancet**. Países baixos, vol 399, ISSUE 10334, P1463-1464, April 16, 2022. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00383-X. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35344735/>. Acesso em: 09 fev. 2023.

TANG, D. T. H.; CHIN, B. L. F. Correlations between control of COVID-19 transmission and influenza occurrences in Malaysi. **Public Health**. Malaysia, vol. 198, pág. 96-101, set. 2021. DOI: 10.1016/j.puhe.2021.07.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34391039/>. Acesso em: 06 fev. 2023.

THOMPSON, G. W., *et al.* Influenza-Associated Hospitalizations in the United States. **JAMA**. Atlanta, v. 292, n. 11, p. 1333-1340, 2004. DOI: 10.1001/jama.292.11.1333. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15367555/>. Acesso em: 01 dez. 2022.

TRAN, D. Coinfecção viral respiratória e gravidade clínica da doença. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v. 89, n. 5, p. 421-423, 2013. DOI: 10.1016/j.jpmed.2013.06.002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/dsMtmVwJqTXz8yL8FQhCJLq/?format=pdf>. Acesso em: 20 nov. 2022.

TREGONING, *et al.* Vaccines for COVID-19. **Clinical & Experimental Immunology**. Vol. 202, n. 2, pg. 162-192, oct. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/cei.13517>. Disponível em: <https://academic.oup.com/cei/article/202/2/162/6402968?login=false>. Acesso em: 23 mar. 2023.

UYEKI, T. M., *et al.* Influenza. **The lancet**, v. 400, n. 10353, pg. 693 – 706, 2022. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00982-5. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00982-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00982-5/fulltext). Acesso em: 16 abr. 2023.

WHO. World Health Organization. **Battle against Respiratory Viruses (BRaVe) initiative**. World Health Organization, 2013. Disponível em: https://isirv.org/site/images/stories/news/brave_v4.pdf. Acesso em: 01 nov. 2022.

WHO. World Health Organization. **Coronavirus disease (COVID-19)**. World Health Organization, 2023. Disponível em: <https://covid19.who.int>. Acesso em: 24 jun. 2024.

WHO. World Health Organization. **Influenza (seasonal)**. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Acesso em: 05 fev. 2024.

WIGGINS K. B, SMITH M. A, SCHULTZ-CHERRY S. The Nature of Immune Responses to Influenza Vaccination in High-Risk Populations. **Viruses**. 2021 Jun 9;13(6):1109. DOI: 10.3390/v13061109. PMID: 34207924; PMCID: PMC8228336. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/6/1109>. Acesso em: 06 sept. 2024.

WIERSINGA W. J. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**. Vol. 324, n. 8, pg. 782-793, ago. 2020. DOI:10.1001/jama.2020.12839. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>. Acesso em: 15 mar. 2023.

WRAPP, D., WANG, N., CORBETT, K. S., *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. **Science**, vol. 367, pg 1.260-1263, 2020. DOI: 10.1126/science.abb2507. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32075877/>. Acesso em: 29 jun. 2024.

YE, Q., *et al.* Rational development of a combined mRNA vaccine against COVID-19 and influenza. **NPJ Vaccines**. China, vol. 7, n. 84, jul. 2022. DOI: 10.1038/s41541-022-00478-w. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35882870/>. Acesso: 09 fev. 2023.

ZHANG, J. J. *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, v. 75, n.7, 1730-1741, jul. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14238>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32077115/>. Acesso em: 12 fev. 2024.

ZHANG, J. J. *et al.* Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. **Clin Rev Allergy Immunol**, v.64, n. 1, pg. 90-107, 2023. DOI: 10.1007/s12016-022-08921-5. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35044620; PMCID: PMC8767775. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35044620/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

ZHENG, J., *et al.* Clinical and virological impact of single and dual infections with influenza A (H1N1) and SARS-CoV-2 in adult inpatients. **Neglected tropical diseases – PLOS**. China, vol.15, n. 11: e0009997, nov. 2021. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34843492/>. Acesso: 08 fev. 2023.

ZIEGLER, C. G. K., et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. **Cell**, v. 181, n. 5, p. 1016-1035. E19, may. 2020. DOI:10.1016/j.cell.2020.04.035. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32413319/>. Acesso em: 05 fev. 2023.

5 ARTIGO CIENTÍFICO 01

AVALIAÇÃO DE COINFECÇÃO POR INFLUENZA A EM PACIENTES COM SARS-COV-2 EM 19 MUNICÍPIOS DA REGIONAL SUL DE MATO GROSSO, BRASIL, ENTRE OS MESES DE MAIO A JULHO DE 2020

Gaklik, L. T. D. A. ^{1*}, Carneiro, B. M. ^{2*}

A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, emergiu como uma pandemia global, afetando milhões de pessoas e sobrecarregando os sistemas de saúde. O vírus influenza A, responsável por surtos sazonais de gripe, continua a ser uma preocupação significativa de saúde pública. Esses dois vírus podem estar no mesmo ambiente e causar uma coinfeção, possivelmente exacerbando sintomas e complicações, o que torna essencial a investigação de sua prevalência e impacto clínico. O objetivo principal deste estudo é avaliar a coinfeção e fatores sociodemográfico, sem amostras de pacientes com sintomas de COVID-19 e correlacionar a gravidade da doença. O estudo utilizou amostras de secreção de nasofaringe de pacientes com sintomas gripais, coletadas durante o período de maio a julho de 2020, em 19 municípios no sul do estado do Mato Grosso. As amostras foram testadas para SARS-CoV-2 por RT-qPCR e, posteriormente, analisadas para a presença do vírus Influenza A, utilizando a mesma técnica. Os dados foram analisados pelo teste Qui-quadrado de Pearson, teste Mann-whitney e foram considerados estatisticamente significativos resultados com p -valor $<0,05$. Os resultados obtidos indicam que não houve detecção de coinfeção por Influenza A nas amostras analisadas. As medidas de prevenção contra COVID-19, como o uso de máscaras e o distanciamento social, podem ter contribuído para a redução da circulação do vírus Influenza A. Sobre a análise dos dados sociodemográficos e clínicos, a maioria dos pacientes que testaram positivo para SARS-COV-2 eram do sexo masculino (53,94%), os principais sintomas dos pacientes com COVID-19 foram a tosse (74,51%) e febre (72,55%) e a comorbidade significativa foi a obesidade. E em relação aos sintomas a perda de olfato/paladar estava mais presente nos pacientes COVID-19 positivo. Conclui-se que o SARS-COV-2 teve uma RP de 1,15 vezes maior nos homens que nas mulheres e este estudo, mostra a importância das medidas não farmacológicas na pandemia, visto que diminui não só a circulação do vírus em questão, mas também de outros que em coinfeções podem piorar a emergência global.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, Influenza A, coinfeção, pandemia, epidemiologia, saúde pública.

Introdução

A pandemia da COVID-19, declarada assim pela Organização Mundial de Saúde em março de 2020, afetou mais de 775 milhões de pessoas e levou a óbito mais de 7 milhões, em todo o mundo (WHO, 2024).

Essa doença é causada pelo vírus zoonótico SARS-COV-2, o sétimo coronavírus conhecido por causar infecções respiratórias em humanos. Especula-se que o morcego-ferradura seja o seu hospedeiro primário, o pangolim malaio o intermediário e que a sua transmissão para humanos esteja relacionada com o fato de a China, ter um vasto território associado à diversidade climática, uma grande biodiversidade, incluindo morcegos, vírus e a cultura alimentar de que animais recentemente abatidos sejam mais nutritivos (KHALIL, KHALIL; 2020).

Os coronavírus sazonais estão associados a resfriados leve a moderados (229E, OC43, NL63, HKU1), enquanto o SARS-CoV, que emergiu em Hong Kong, China (2002) e o MERS-CoV, na Arábia Saudita (2012), foram responsáveis por epidemias mais virulentas de síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Eles são vírus envelopados, com RNA de fita simples de sentido positivo, sendo um dos vírus com maior genoma já conhecido (SHI *et al.*, 2020; LANA *et al.*, 2020).

Os sintomas apresentados pelos pacientes infectados por SARS-CoV-2, são: febre, tosse, falta de ar, dor de cabeça, mialgia e fadiga, sintomas clínicos semelhantes aos da gripe, que é causada pelo vírus influenza, que também causou epidemias passadas e ainda é motivo de preocupação para os sistemas de saúde por causar surtos sazonais. Ambos os vírus co-circulam no ambiente, junto também, com outros vírus respiratórios (KONALA, *et al.*; 2020).

A COVID-19 tem demonstrado um impacto especialmente severo em indivíduos pertencentes a grupos de risco, onde fatores como idade avançada e a presença de comorbidades desempenham papel determinante na evolução da doença. Estudos recentes apontam que condições como diabetes mellitus, hipertensão arterial, obesidade, doenças cardiovasculares e crônicas respiratórias estão fortemente associadas a um pior prognóstico e a taxas elevadas de mortalidade. Além disso, determinantes sociais, como baixa renda e acesso limitado a serviços de saúde, agravam essa vulnerabilidade, contribuindo para disparidades significativas nos desfechos clínicos (ROD *et al.*, 2020)

No hemisfério sul, a gripe, outra doença respiratória, causada pelo vírus influenza, ocorre principalmente durante nos meses de outono e inverno e o impacto dessa doença na população é determinada pela eficácia da vacina no período, as características dos vírus circulantes e o tempo de duração da estação (KONALA, *et al.*; 2020).

A coinfeccção entre o SARS-CoV-2 e o influenza já foi relatada em alguns estudos e os modos de transmissão, características clínicas, respostas imunes relacionadas e coincidência sazonal também são semelhantes (KHORRAMDELAZAD *et al.*, 2021). Os dois vírus, por exemplo, têm tropismo por células do trato respiratório humano. No entanto, a forma como os dois patógenos interagem para garantir sua sobrevivência no microambiente pulmonar ainda não estão claras (TELUGUAKULA, *et al.*; 2024).

Nas coinfeccções os vírus podem agir sinergicamente ou de forma antagônica ou sua coinfeccção pode nem afetar a taxa de replicação. Essas interações são específicas e diferentes para as diferentes combinações de vírus. Por isso a importância de estudar esses mecanismos e falar sobre a necessidade de identificação de coinfeccções virais para evitar diagnósticos incorretos e melhorar o tratamento do paciente (BABAWALE, GUERRERO-PLATA, 2024). Sobre a coinfeccção entre o SARS-COV-2 e o influenza, alguns estudos relataram que a coinfeccção entre esses dois vírus aumentou significativamente a mortalidade intra-hospitalar, em comparação com a monoinfeccção por SARS-COV-2. Aumentou também o risco de internação em UTI e a utilização de ventilação mecânica invasiva em comparação com qualquer um dos vírus isoladamente. Ou seja, exacerbaram a gravidade do COVID-19, levando a piores resultados da doença (TELUGUAKULA, *et al.*; 2024). Já outros estudos sugerem até um efeito protetor da coinfeccção com o vírus influenza em pacientes com SARS-COV-2, relatando que a taxa de mortalidade da coinfeccção com o vírus influenza diminuiu notavelmente comparada aos pacientes sem a influenza (WANG, *et al.*; 2020).

Diante do exposto, este trabalho focou em avaliar a coinfeccção e fatores sociodemográfico, em amostras de pacientes com sintomas de COVID-19, e correlacionar a gravidade da doença em amostras provenientes de 19 municípios da região sul de Mato Grosso.

Materiais e métodos

Tipo de estudo

Estudo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital Universitário Júlio Muller/ Universidade Federal de Mato Grosso. Foram incluídas neste estudo, 480 amostras de nasofaringe de pacientes com sintomas de COVID-19, coletadas por profissional da saúde treinado, durante o período de maio a julho de 2020, meses do ano que correspondem ao outono e inverno no Brasil, época em que historicamente o vírus influenza tem uma maior frequência.

População

As amostras eram oriundas de 19 municípios do sul do Mato Grosso, que juntas totalizam uma população de 569.872 pessoas. Essas amostras foram encaminhadas para os laboratórios da Universidade Federal de Rondonópolis (UFR) para análise da presença do vírus SARS-CoV-2 pela técnica de RT-qPCR.

Coleta de dados

Os dados para análise das características epidemiológicas e clínicas foram extraídos das fichas de notificação (e-SUS notifica) e da GAL (Gerenciador de ambiente laboratorial), que foram encaminhadas pelos municípios, juntamente com o swab nasal.

As amostras foram classificadas em dois grupos: (i) pacientes com resultado positivo para SARS-CoV-2 e (ii) pacientes com resultado negativo para a detecção do RNA viral. Para a seleção das amostras destinadas à análise do vírus influenza A, optou-se por incluir as 20 primeiras amostras positivas para SARS-CoV-2 de cada uma das 12 semanas do período de estudo, totalizando 240 amostras. As variáveis extraídas do banco de dados compreenderam: número da amostra, sexo, raça, data de nascimento, número de dias de sintomas, presença de comorbidades e descrição dos sintomas.

Amostras clínicas

Para análise da presença do vírus influenza nas amostras, utilizou-se o RNA viral extraído previamente e armazenadas no freezer a -70 graus Celsius. As amostras foram originalmente extraídas pelo método de coluna de sílica (QIAamp Viral RNA Mini Kit, QIAgen, Alemanha) seguindo a instrução do fabricante.

Reação de qPCR para detecção do vírus influenza

Para a reação de RT-qPCR foram utilizados um conjunto primers e sondas para a região codificante da proteína NS1 do vírus Influenza A (Tabela 1) (Templeton *et al.*, 2004).

Tabela 1. Sequência de *primers* e sondas que foram utilizadas para investigação do vírus Influenza A:

Nome	Sequência	Tamanho	5'	3'	Referência
FLUA_P	CCCTCTTCGGTGAAAGCCCT	20	FAM	BHQ	Templeton et al., 2004
FLUA_F	AAAGCGAATTCAGTGTGAT	20	-	-	
FLUA_R	GAAGGCAATGTGAGATTT	18	-	-	

Para amplificação, foi utilizado o kit *AllPlex RNA detection* (Seegene Inc – Seul – Coréia do Sul) seguindo o protocolo indicado pelo fabricante com modificações. Para cada reação em tubo estéril foi adicionado, por reação: 5 µL de Buffer 5x, 7,5 µL de água livre de RNase, 2,5 µL de cada primer (0.1 µM), 2 µL do mix de enzimas RT, os 17 µL resultantes dessa mistura foram colocados em poços da placa óptica de 96 orifícios e posteriormente 8 µL de cada RNA purificado de cada amostra foi misturado aos reagentes para a análise.

A reação de termociclagem e a análise da emissão de fluorescência da sonda foi feita no equipamento *Bio-Rad CFX96 Real-Time PCR Detection System*. No equipamento as amostras foram aquecidas à 50° C por 20 min para a reação de transcrição reversa do RNA da amostra a ser analisada em DNA, seguido de um aumento para 95° C por 15 min para inativação da transcriptase reversa. Depois as reações de amplificação, onde foram feitos 40 ciclos, onde cada ciclo passou por uma temperatura de 95° C por 15 segundos para desnaturação das fitas duplicadas e 60° C por 45 segundos para hibridização dos primers e sondas e extensão da molécula de DNA. Nesta última etapa os níveis de emissão de fluorescência foram monitorados e, se a intensidade fluorescente ultrapassasse o ruído (*threshold*) em até 35 ciclos, a amostra era considerada positiva.

Como controle da reação foram utilizados o RNA extraído da vacina de Influenza e, para o controle negativo foi utilizada água purificada. Para a confirmação da qualidade e integridade do RNA purificado, foi testada a presença do gene endógeno RNaseP. Caso a amostra apresentasse sinal de amplificação para esse gene, a amostra era considerada apta para a testagem.

Análise dos dados

As variáveis qualitativas foram: sexo, raça, comorbidades (obesidade, doença cardiovascular, renal, respiratória, hipertensão, diabetes e imunossupressão) e os sintomas (febre, coriza, tosse, congestão nasal, espirros, fraqueza, dispneia, cefaleia, mialgia, dor de garganta, cansaço, desconforto respiratório, saturação < 95%, alterações de olfato e/ou paladar,

diarreia, vômito e dor retro orbitária), já as variáveis quantitativas, foram idade e número de dias de sintomas.

Para análise dos dados, foi utilizado o software STATA 16.1 e o Microsoft Excel. Para as variáveis quantitativas foi utilizado o teste de normalidade de Shapiro, se a distribuição fosse paramétrica (distribuição normal – uso da média e desvio padrão) para comparar essas variáveis dos grupos, utilizaríamos o teste t, mas se a distribuição fosse não paramétrica (distribuição fora do normal – uso da mediana) o teste utilizado seria o de Mann-Whitney. Já para análise das variáveis qualitativas foi utilizado o Qui-quadrado para análise de associação, um α bilateral menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

As variáveis qualitativas foram descritas como frequências absolutas (n) e relativas (%), a variável quantitativa idade, descrita como mediana e a de número de dias com sintomas em média.

Perdas

Após a seleção inicial das amostras, 240 positivas e 240 negativas para o RNA do SARS-CoV-2, 54 amostras não puderam ser utilizadas por falta dos dados sobre os pacientes nas fichas clínicas e 18 por falta de amostra para extração de RNA, sendo assim foram testadas 408 amostras para detecção do vírus *influenza A*.

Resultados e discussão

Neste estudo foram avaliadas 408 amostras de pacientes com sintomas de infecção pelo SARS-CoV-2. Em relação aos dados clínicos e epidemiológicos dentre as 204 amostras que testaram positivo para o SARS-CoV-2, 53,92% eram do sexo masculino, tinham em média 5 dias de sintomas no momento da testagem, a maior parte eram pardos (38,24%), com mediana de idade de 39 anos (IQR 29-50) e, as comorbidades com maior frequência observadas foram: doenças cardiovasculares (6,37%), respiratórias (4,41%) e diabetes (3,43%). Os sintomas mais comuns foram: tosse (74,51%), febre (72,55%), dor de garganta (45,10%) e mialgia (43,63%). Os resultados com p -valor $<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos (Tabela 1).

Em relação as comorbidades o nosso estudo foi ao encontro a um realizado na Bahia (GOMES, *et al*; 2021), onde destacaram-se as doenças cardíacas crônicas (3,99%), diabetes (2%) e doenças respiratórias (1,16%). Foi de encontro também na idade, onde a maior prevalência foi a de adultos jovens. E foi contrário, em relação ao sexo onde a taxa foi maior no sexo feminino (54,08%). Em um estudo realizado no Pará, com 15.332 casos confirmados de COVID-19, o sexo feminino, também teve a maior taxa (70,3%), idade entre 30 e 49 anos,

contudo, ressalta-se que o foco do estudo eram profissionais da saúde, que no geral tem também, uma proporção maior de mulheres. Outro ponto de atenção neste trabalho é que a letalidade foi 4 vezes maior nos homens (CAMPOS, LEITÃO, 2021).

Um estudo chinês mostrou que a prevalência da doença entre os sexos era a mesma, mas que os homens tinham maior risco de gravidade e morte (JIN *et al.*, 2020). Em um estudo realizado no sul do Brasil (KLOKNER *et al.*, 2021), observaram que as mulheres apresentavam maiores chances de recuperação, e que a prevalência de óbitos ocasionados pela COVID-19 foi menor para o sexo feminino. Por outro lado, a prevalência de sintomas da COVID-19 foi maior nesse sexo.

Em relação aos sintomas, vários estudos como o de Zhang (2020) também relataram como sintomas mais comuns em pacientes com COVID-19 a febre e a tosse.

Alguns estudos sugerem que os homens podem ser mais afetados pelo SARS-COV-2 por diferenças biológicas no sistema imunológico e na resposta inflamatória, diferenças relacionadas a fatores hormonais, assim como condições de saúde pré-existent, como taxas mais altas de doenças cardíacas e pulmonares (por fatores sociais e comportamentais), contribuindo para uma maior gravidade da doença (HAITAO, *et al.*; 2020).

Tabela 1. Distribuição das características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com resultado POSITIVO e NEGATIVO para SARS-COV-2 na região sul de MT, período: maio a julho de 2020

Variável	SARS-CoV-2 Positivo (n=204)			SARS-CoV-2 Negativo (n=204)			Valor <i>p</i>		
	N	T	DP/ IQR	(%)	N	T		DP/ IQR	(%)
Sexo									
Masc.	110			53,92	78			38,24	0,001
Fem.	94			46,08	126			61,76	
Raça									
Branco	59			28,92	68			33,33	0,130
Pardo	78			38,24	68			33,33	
Preto	9			4,41	11			5,39	
Amarelo	17			8,33	29			14,22	
Ignorado	41			20,10	28			13,73	
Idade (anos)									
Média		40	16,27		38	15,55			
Mediana		39	29-50		38	27-46			
Mínima		< 1			1				
Máxima		87			96				
Comorbidades									
Obesidade	5			2,45	0			0	0,024

Doença cardiov.	13		6,37	10	4,90	0,203
Doença renal	4		1,96	1	0,49	0,177
Doença resp.	9		4,41	8	3,92	0,804
Hipertensão	3		1,47	2	0,98	0,652
Diabete	7		3,43	10	4,90	0,457
Imunossupressão	2		0,98	3	1,47	0,652
Dias de sintomas (dias)						
Média	5	2,39		4	1,95	
Mínima	1			1		
Máxima	17			14		
Sintomas						
Febre	148		72,55	140	68,63	0,384
Coriza	38		18,63	40	19,61	0,801
Tosse	152		74,51	134	65,69	0,051
Congestão nasal	6		2,94	9	4,41	0,429
Espirros	2		0,98	3	1,47	0,652
Fraqueza	22		10,78	19	9,31	0,621
Dispneia	63		30,88	68	33,33	0,595
Cefaleia	82		40,20	84	41,18	0,840
Mialgia	89		43,63	57	27,94	0,001
Dor de garganta	92		45,10	92	45,10	1
Cansaço	7		3,43	9	4,41	0,609
Saturação <95%	10		4,90	6	2,94	0,307
Desc. Resp.	16		7,84	19	9,31	0,595
Perda pal./olf.	22		10,78	11	5,39	0,045
Diarreia	19		9,31	33	16,18	0,037
Vômito	13		6,37	11	5,39	0,673
Dor retroorb.	7		3,43	6	2,94	0,778

* N: frequência, T: tempo (anos/dias), DP: desvio padrão, IQR: intervalo interquartil

A mialgia, que foi um dos sintomas com diferença significativa entre os pacientes que testaram positivo e negativo para o SARS-CoV-2, neste estudo, ele é um sintoma comum nos pacientes com COVID-19, foi proposto que ocorre por causa da tempestade de citocinas e inflamação generalizada causada pelo vírus, pois é incerto que se deve a uma inflamação sistêmica inespecífica ou uma invasão muscular direta (HARAPAN, YOO; 2021).

Já a obesidade, comorbidade que também teve diferença entre os dois grupos, contribui com a disfunção respiratória e imunológica, sendo também responsável por outras comorbidades relacionadas a COVID grave, como hipertensão, doença cardiovascular, diabetes mellitus e doença renal. O receptor ACE2, que se liga a proteína Spike (S) do vírus, permitindo a entrada do mesmo nas células, está presente em várias células, do pulmão, rim, coração, intestino, vasos sanguíneos, testículos, cérebro e também no tecido adiposo, pessoas com obesidade tem mais tecido adiposo, tornando-os mais susceptíveis a contrair COVID-19. Esses

pacientes geralmente têm mais gordura visceral, que produz relativamente mais citocinas pró-inflamatórias, e a síndrome da tempestade de citocinas é a principal causa de morte relacionada ao COVID-19 (LIU, *et al*; 2021).

Nos pacientes que testaram negativo para o SARS-CoV-2, mas que tinham sintomas respiratório a mediana de idade foi de 38 anos (IQR: 27-46), a maioria do sexo feminino (61,76%), estavam em média com 4 dias de sintomas, 33,33% eram parda ou também brancos, e as principais comorbidades foram doença cardiovascular e diabetes, ambas com frequência de 4,90%, seguida de doença respiratória (3,92%). Os sintomas mais comuns foram: febre (68,63%), tosse (65,69%), dor de garganta (45,1%) e cefaleia (41,18%).

Em ambos os grupos as comorbidades mais encontradas, foram: doenças cardiovasculares, pulmonares e diabetes. Se aproximando da proporção dessas doenças na população brasileira, onde doenças cardiovasculares chega a 4,2% e diabetes 6,2 % (SOUZA *et al.*, 2020).

Mas vale lembrar que as pessoas com comorbidades possuem maior chance de apresentarem sintomas e de serem internadas, com menor chance de se recuperar e consequentemente, maior risco de morte (KLOKNER *et al.*, 2021; ISER *et al.*, 2020).

Perda de paladar/olfato foi o dobro (10,78 x 5,39) nos pacientes com COVID-19. Segundo o trabalho de BARROS (2021), a presença do distúrbio olfativo aumenta o risco de positividade no teste de COVID-19 em 400% e o de paladar em 100%.

Não foi possível identificar o RNA do vírus influenza em nenhuma das 408 amostras analisadas, sejam ela positivas ou negativas para o vírus SARS-CoV-2. A prevalência dos vírus é afetada pelas condições climáticas, pelos hábitos alimentares e pelas práticas sociais. Sendo assim, o isolamento e o distanciamento social, o maior cuidado com a higiene das mãos, uso de álcool em gel e máscaras, podem ter reduzido a circulação de vários vírus respiratórios, inclusive o Influenza A. Somado a isso, têm-se a vacinação anual da gripe que foi distribuída durante o período de análise.

O modo como a gripe e a COVID-19 são transmitidas é semelhante e por esse motivo as medidas de controle utilizadas contra a COVID-19, pode ter auxiliado na redução do número de casos de gripe. Ou seja, o combate contra o SARS-CoV-2, produziu um efeito de co-benefício contra a gripe (TANG; CHIN, 2021).

Com o relaxamento das medidas de isolamento social, os dois vírus que tem altas taxas de morbidade, mortalidade e exacerbação de doenças crônicas existentes (asma, bronquite, insuficiência cardíaca, enfisema, sinusite, entre outros) circulando paralelamente, sendo facilmente transmitidos geram preocupação em relação as cepas que podem vir a surgir, mesmo

que pareça que a coinfeção entre ambas não seja pior que elas isoladas (GRECH; BORG; 2020).

Ao diminuir as medidas para o controle do vírus da COVID-19, aumenta a circulação dos outros vírus, aumentando a possibilidade das coinfeções. E isso é motivo para apoiar ainda mais a vacinação e a investigação do vírus da Influenza nos pacientes hospitalizados com Covid-19, a fim de minimizar a gravidade e mortes (SWETES *et al.*, 2022).

Como não foi possível identificar laboratorialmente casos de coinfeção entre o SARS-CoV-2 e o vírus influenza A, também não foi possível avaliar e nem correlacionar a gravidade da doença em pacientes coinfectados versus os com a monoinfeção. Essa não identificação da coinfeção pode ter sido por causa das medidas não farmacológicas.

Após o relaxamento dessas medidas, houve mais co-circulação entre os vírus e alguns trabalhos começaram a avaliar o fenômeno conhecido na virologia como interferência viral, onde um vírus ao invadir o organismo desencadeia uma resposta antiviral que pode interferir na replicação do outro, GILBERT-GIRARD, *et al* (2024) e CHEEMARLA *et al* (2024), descobriram que uma infecção prévia por influenza A, induziu uma resposta mais robusta de interferon e suprimiu a multiplicação do SARS-COV-2, mas que o contrário não ocorreu.

Uma das principais limitações deste estudo reside no uso de amostras previamente extraídas, o que pode ocasionar a redução da quantidade de RNA, especialmente em amostras que originalmente apresentavam baixa carga viral. Além disso, a inconsistência no preenchimento das fichas de notificação, bem como a ausência de determinados dados, pode comprometer a integridade e a completude das análises epidemiológicas.

Diante do exposto, considerando a não identificação do vírus Influenza nas amostras testadas sugere-se que houve pouca circulação do vírus Influenza A na região deste estudo. Entre os pacientes sintomáticos, a maioria foram do sexo masculino, pardos e acima de 35 anos. Febre e tosse foram os sintomas mais comuns entre os pacientes analisados. As medidas de isolamento e distanciamento social podem ter contribuído reduzir essa co-circulação de vírus e reduzido às taxas de coinfeção com o COVID-19. Os resultados deste estudo podem ser úteis para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e controle da doença, mostrar a importância sobre a identificação de outros vírus respiratórios.

Referências

BARROS, G. S. **COVID-19: perfil epidemiológico de casos notificados e positivos em uma USF de Petrolina**. Dissertação, (Mestrado)-Instituto Aggeu Magalhães, Fundação

Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/57999>. Acesso: 05 fev. 2024.

BABAWALE, P. I.; GUERRERO-PLATA, A. Respiratory Viral Coinfections: Insights into Epidemiology, Immune Response, Pathology, and Clinical Outcomes. **Pathogens**, v. 13, n. 4, p. 316, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-0817/13/4/316>. Acesso em: 29 ag. 2024.

CAMPOS, A. C. V.; LEITÃO, L. P. C. Letalidade da covid-19 entre profissionais de saúde no Pará, Brasil / Lethality of covid-19 among healthcare professionals in Pará, Brazil / Letalidad de la covid-19 entre profesionales de la salud en Pará, Brasil. **Journal Health NPEPS**, v. 6, n. 1, 2021. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/02/1147420/5190-18901-2-pb.pdf>. Acesso em: 07 fev. 2024.

CHEEMARLA, Nagarjuna R. *et al.* Viral Interference During Influenza A–SARS-CoV-2 Coinfection of the Human Airway Epithelium and Reversal by Oseltamivir. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 229, n. 5, p. 1430-1434, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad402>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article-abstract/229/5/1430/7276581?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 28 ago. 2024.

GILBERT-GIRARD, S. *et al.* Viral interference between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and influenza A viruses. **PLoS Pathogens**, v. 20, n. 7, p. e1012017, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012017>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1012017>. Acesso: 29 ago 2024.

GRECH, V.; BORG, M. Influenza vaccination in the COVID-19 era. **Early Human Development**. Malta, vol. 148: pág. 105-116, Sept. 2020. DOI:10.1016/j.earlhumdev.2020.105116. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32604011/>. Acesso: 06 fev. 2023.

HAITAO T., *et al.* COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. **Mayo Clin Proc**. V. 95, n. 10, pg. 2189-2203, oct. 2020. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.07.024. Epub 2020 Aug 4. PMID: 33012349; PMCID: PMC7402208. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33012349/>. Acesso em: 07 sept. 2024.

HARAPAN BN, YOO H. J. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). **J Neurol**, v. 268, n.9, pg 3059 – 3071, sep., 2021. DOI: 10.1007/s00415-021-10406-y. Epub 2021 Jan 23. PMID: 33486564; PMCID: PMC7826147. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486564/>. Acesso em: 12 jan. 2025.

ISER, B. P. M. *et al.* Definição de caso suspeito da covid-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 29, n. 3, 2020.

JIN, J. M. *et al.* Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. **Front Public Heal**, v. 8, n.152, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32411652/>. Acesso em: 07 fev. 2024.

KHALIL O. A. K., KHALIL S. S. SARS-CoV-2: Taxonomia, Origem e Constituição / SARS-CoV-2: taxonomy, origin and constitution. **Rev. Med.** São Paulo, V. 99, ed. 5, pg 473-479, set-out, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i5p473-479>. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/169595/166346>. Acesso em: 10 jul. 2024.

KLOKNER, S. G. M. *et al.* Perfil epidemiológico e preditores de fatores de risco para a covid-19 na região sul do Brasil. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 3, 2021.

KONALA, V. M. *et al.* Co-infection with influenza a and COVID-19. **Eur J Case Rep Intern Med.**, v.7, n.5, abr. 2020. DOI: 10.12890/2020_001656. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32399452/>. Acesso em: 10 jul. 2024.

KHORRAMDELAZAD, H. *et al.* Immunopathological similarities between COVID-19 and influenza: Investigating the consequences of Co-infection. **Microb. Pathog.**, 152, 104554. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104554. Disponível em: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33157216/. Acesso em: 10 jul. 2024.

LANA, R. M. *et al.* Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. **Cad. Saúde Pública**, v. 36, n.3, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00019620>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/sHYgrSsxqKTZKNK6rJVpRxQL/#>. Acesso em: 10 jul. 2024.

LIU, D., *et al.* The Centrality of Obesity in the Course of Severe COVID-19. **Front Endocrinol** (Lausanne), v. 11, n. 12, mar., 2021. DOI: 10.3389/fendo.2021.620566. PMID: 33776917; PMCID: PMC7992974. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33776917/>. Acesso em: 12 jan. 2025.

MESELSON, Matthew. Droplets and Aerosols in the Transmission of SARS-CoV-2. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 21, p. 2063-2063, 21 maio 2020. Massachusetts Medical Society. DOI: 10.1056/NEJMc2009324. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2009324>. Acesso em: 08 jul. 2024.

SHI, J., *et al.* Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. **Science**, v. 29, n. 368, p.1016-1020, 2020. DOI: 10.1126/science.abb7015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164390/>. Acesso em: 10 jul. 2024.

SOUZA, W. M. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of the covid-19 epidemic in Brazil. **Nature Human Behaviour**, v. 4, n. 8, p. 856-865, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0928-4>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737472/>. Acesso em: 12 fev. 2024.

SWETES, M. C., *et al.* SARS-CoV-2 co-infection with influenza viroses, respiratory syncytial vírus, or adenoviruses. **The Lancet**. Países baixos, vol 399, ISSUE 10334, P1463-1464, April 16, 2022. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00383-X. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35344735/>. Acesso em: 09 fev. 2023.

TANG, D. T. H.; CHIN, B. L. F. Correlations between control of COVID-19 transmission and influenza occurrences in Malaysia. **Public Health**. Malaysia, vol. 198, pág. 96-101, set.

2021. DOI: 10.1016/j.puhe.2021.07.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34391039/>. Acesso em: 06 fev. 2023.

TELUGUAKULA N. *et al.* SARS-CoV-2 and Influenza Co-Infection: Fair Competition or Sinister Combination? **Viruses**, v. 16, n.5, pg. 793, may, 2024. DOI: 10.3390/v16050793. PMID: 38793676; PMCID: PMC11125941. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38793676/>. Acesso em: 19 sept. 2024.

TEMPLETON, K. E., *et al.* Rapid and sensitive method using multiplex real-time PCR for diagnosis of infections by influenza A and influenza B viruses, respiratory syncytial virus, and parainfluenza viruses 1, 2, 3, and 4. **Journal Clin Microbiol**, v. 42, n. 4, pg. 1564-1569, apr. 2004. DOI: 10.1128/JCM.42.4.1564-1569.2004. PMID: 15071005; PMCID: PMC387552. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15071005/>. Acesso em: 01 dez. 2024.

WANG, G. *et al.* **Is Co-Infection with Influenza Virus a Protective Factor of COVID-19?** 2020. Disponível em: <https://ssrn.com/abstract=3576904>. Acesso em: 06 sept. 2024.

WHO. World Health Organization. **Coronavirus disease (COVID-19)**. World Health Organization, 2024. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>. Acesso em: 15 jul. 2024. ZHANG, J. J. *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, v. 75, n.7, 1730-1741, jul. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14238>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32077115/>. Acesso em: 12 fev. 2024.

6 ARTIGO CIENTÍFICO 02

AVALIAÇÃO DA INFECÇÃO SIMPLES POR INFLUENZA E COINFECÇÃO ENTRE SARS-COV-2 E INFLUENZA, NO BRASIL, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2020 A DEZEMBRO DE 2023.

Gaklik, L. T. D. A.^{1*}; Carneiro, B. M.^{2*}

Com a pandemia da COVID-19, surgiram inúmeras dúvidas sobre o que poderia agravar o quadro clínico dos pacientes. Como as formas e os sintomas das infecções por SARS-CoV-2 e Influenza vírus são semelhantes e sabendo que os dois vírus podem circular no mesmo ambiente, e causar coinfeções, torna-se importante avaliar se a coinfeção entre esses vírus tem algum impacto na evolução clínica dos pacientes. **Objetivos:** Avaliar o impacto da coinfeção entre os vírus SARS-CoV-2 e o influenza na gravidade dos sintomas, bem como a evolução clínica dos pacientes quanto a óbito ou demanda por internação em UTI). **Metodologia:** estudo transversal, com dados secundários obtidos do sistema de vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) de casos ocorridos no período de janeiro de 2020 a dezembro de 2023. As variáveis avaliadas foram: sexo, idade, raça, sintomas, comorbidades e evolução dos pacientes. **Resultados:** na infecção simples por influenza a maior porcentagem eram do sexo feminino (52,8%), já na coinfeção entre influenza com SARS-CoV-2, os homens estavam em maior número (53,8%). A coinfeção afetou mais indivíduos maiores de 65 anos. Tosse, febre, dispneia e desconforto respiratório foram os sintomas mais comuns (com frequência >50% em ambos os grupos), porém febre, tosse e vômito foram mais frequentes na monoinfecção e os sintomas considerados mais graves como dispneia, desconforto respiratório e baixa saturação de oxigênio no grupo dos coinfectados. As comorbidades mais encontradas foram cardiopatias e diabetes em ambos os grupos, porém com maior frequência no grupo da coinfeção, assim como imunodepressão e obesidade. Os resultados mostraram que os pacientes coinfectados tinham quase 20% (aOR: 1,20, IC 95%: 1,03 – 1,40) a mais de chances de serem internados em UTI, e praticamente o dobro de chances de morte (aOR: 1,90, IC 95%: 1,57 - 2,29) em comparação com os monoinfectados. **Conclusão:** os achados deste estudo indicam que os resultados referentes a coinfeção entre SARS-CoV-2 e influenza parecem realmente indicar piora clínica e que pessoas com comorbidades devem ter o cuidado redobrado, já que elas foram mais associadas as coinfeções, assim como os óbitos. O estudo também mostra que é necessário aumentar ainda mais a prevenção das doenças não transmissíveis como diabetes, hipertensão, obesidade entre outras, para assim evitar possíveis complicações das doenças infecciosas transmissíveis como a influenza e o SARS-CoV-2.

Palavras-chave: Coinfeção, vírus, gripe, COVID-19, doenças emergentes, doenças respiratórias.

Introdução

As infecções virais são importantes causas de doenças no trato respiratório. Entre 2015 e 2019, o vírus influenza, responsável pela gripe, foi umas das causas mais frequentes de mortalidade por doenças do sistema respiratório no país (ALEXANDRINO *et al.*, 2022). Em um estudo realizado sobre o perfil das internações hospitalares no Brasil de 2013 a 2017, sobre os óbitos, a maior causa pertencia às doenças do aparelho respiratório com 19,50%, seguida por doenças cardiovasculares (DIAS, *et al.*; 2017).

Em 2020, vivenciamos a pandemia da COVID-19, doença causada pelo SARS-COV-2 identificado inicialmente em dezembro de 2019 na China, o, um vírus respiratório diferente da influenza em muitos aspectos, mas também com inúmeras semelhanças. Nos primeiros dias da pandemia inclusive, era difícil diferenciar os sintomas de gripe dos de COVID-19, por isso era necessário avaliar com precisão as duas infecções com base em suas respectivas características nos estágios iniciais e se atentar para a possibilidade de coinfeção entre as duas doenças (BAI, TAO, 2021).

Os vírus da COVID-19 e da gripe podem ser transmitidos na forma de aerossóis de uma pessoa infectada para a outra através da conversação, por espirros, canto ou se essas partículas entrarem em contato direto com olhos, boca ou nariz (gotículas). Os aerossóis podem ficar suspensos no ar por um período, e quando a pessoa fica em um ambiente fechado por um determinado tempo pode adquirir a infecção também (WHO, 2021). Os sintomas clínicos de ambas as doenças são febre, tosse, falta de ar, fadiga, dor de cabeça e mialgia (CDC, 2020).

A circulação, a sazonalidade e a carga de morbidade de vários vírus respiratórios foram afetadas pela pandemia do SARS-COV-2, através das medidas não farmacológicas como o isolamento e distanciamento social. Porém durante a primeira onda pandêmica as coinfeções, principalmente entre o SARS-COV-2 e o vírus influenza foram frequentemente relatadas (MALTEZOU *et al.*, 2023).

Em uma revisão sistemática sobre a coinfeção entre SARS-COV-2 e o vírus da influenza, observou-se que 73,6% dos casos foram por influenza A, 25,1% influenza B e desses pacientes coinfectados, 15,7% tiveram um desfecho ruim (morte/deterioração). Os sintomas mais comuns foram febre, tosse e dispneia e as complicações mais frequentes eram pneumonia, atelectasia linear (colapso dos alvéolos pulmonares) e síndrome do desconforto respiratório agudo. Ter comorbidades e não ter sido vacinado contra influenza foram considerados importantes fatores de risco. Mesmo os sintomas sendo semelhantes a monoinfecção por um

desses vírus, ter a coinfeccção demonstrou um risco elevado de resultados ruins em comparação com os pacientes monoinfectados apenas por SARS-COV-2 (VARSHNEY, *et al.* 2023).

Segundo o trabalho de DAO *et al* (2021), a proporção de coinfeccção em pacientes COVID-19 com influenza entre os gravemente enfermos foi maior do que nos pacientes em geral, mostrando a importância de uma triagem de patógenos respiratórios para detectar coinfeccções. Outro estudo revelou que a coinfeccção entre esses dois vírus não teve efeito sobre a mortalidade em geral, e que o risco de desfechos críticos foi menor em pacientes com coinfeccção. Diferentes associações foram encontradas em diferentes regiões, o que chamou a atenção para a ordem que os vírus coinfectam os pacientes (GUAN *et al.*, 2021).

Este estudo visa também, comparar a monoinfeccção por influenza e a coinfeccção entre influenza e o SARS-COV-2 e descrever as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes do estudo.

Métodos

Tipo de estudo

Estudo transversal com dados secundários. Os dados dos pacientes com diagnóstico influenza ou coinfeccção por influenza e SARS-COV-2 foram obtidos pelo Sistema de vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), no período de janeiro de 2020 a dezembro de 2023.

População

Foram inseridos no estudo, pacientes com resultado laboratorial, molecular ou antigênico, positivo para os o vírus Influenza e/ou SARS-CoV-2, notificados no Sistema de vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) no Brasil, no período de janeiro de 2020 a dezembro de 2023.

Coleta de dados

Os dados referentes a infecção única por influenza e os de coinfeccção entre o SARS-CoV-2 e o influenza foram importados para o software Excel e iniciou-se a análise exploratória dos dados. e foram selecionadas as seguintes variáveis: sexo, idade, raça, gestante, vacina influenza, antiviral influenza, sintomas, comorbidades e evolução clínica.

Análise estatística

Para avaliar o impacto da coinfeção por influenza e SARS-CoV-2, os pacientes foram divididos em dois grupos: monoinfectados e coinfectados. Características sociodemográficas, sintomas clínicos, comorbidades e fatores de morbidade foram então comparados entre esses grupos. As variáveis contínuas foram apresentadas como mediana (intervalo interquartil) e as variáveis categóricas em frequências absolutas (n) e relativas (%). Os valores percentuais foram comparados pelo teste Qui-quadrado de Pearson, o teste de Mann-whitney também foi utilizado e os valores de p -valor $<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Para avaliar as variáveis adicionais sobre o desfecho de óbito e sobre a necessidade de internação em UTI, foi realizada uma análise de regressão logística multivariada.

Resultados

Neste estudo, analisamos o efeito da coinfeção entre o vírus influenza e o SARS-CoV-2 a partir de dados públicos disponibilizados pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe). O período analisado abrangeu de janeiro de 2020 a dezembro de 2023, durante o qual foram registradas aproximadamente 3,7 milhões de notificações de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Dentre essas notificações, o vírus influenza (FLU) foi identificado em 35.831 casos ($< 1\%$), sendo o agente etiológico exclusivo em mais de 91% dos casos (32.803/35.831). No contexto das coinfeções, a combinação com o SARS-CoV-2 foi a mais comum, ocorrendo em 1.763 pacientes notificados (58,2%), seguida pelas associações com o vírus respiratório sincicial (19,2%, 582/3028) e com o rinovírus humano (3,7%, 111/3028).

No que diz respeito às características sociodemográficas (Tabela 1), observou-se que a maioria dos indivíduos no grupo dos coinfectados era do sexo masculino (53,8%), enquanto a maioria dos monoinfectados era composta por mulheres (52,8%), indicando uma variação significativa no perfil de paciente entre os grupos ($p = 0,000$). Em relação à idade, a maioria dos pacientes em ambos os grupos tinha mais de 16 anos; contudo, houve uma predominância significativamente maior de indivíduos com mais de 65 anos no grupo dos coinfectados ($p = 0,000$).

Em relação à vacinação contra influenza no ano anterior, apenas cerca de 10% dos pacientes hospitalizados em ambos os grupos haviam se vacinado, sem variação significativa entre os grupos. Vale destacar, contudo, que houve uma alta taxa de dados incompletos ($> 60\%$) para essa variável. Finalmente, observou-se que aproximadamente um quarto dos pacientes monoinfectados com influenza utilizou antiviral durante a hospitalização, enquanto entre os coinfectados esse percentual foi significativamente menor (17,9%, $p = 0,000$).

Quanto à raça, mais de 40% dos pacientes em ambos os grupos se declararam brancos, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Entre as mulheres, menos de 10% dos casos em ambos os grupos envolviam gestantes, com frequências semelhantes entre monoinfectados e coinfectados.

Tabela 1 – Características sociodemográficos e de saúde dos pacientes com infecção simples por vírus influenza (FLU) e coinfectados por FLU e SARS-CoV-2, no Brasil, entre jan/2020 a dez/2023.

Características	FLU (n = 32.803)	FLU + SARS (n = 1.763)	RC (Bruta)	p -valor
Sexo				0,000
Masculino	15493 (47,2)	948 (53,8)	1	
Feminino	17307 (52,8)	815 (46,2)	0,77	
Idade (anos)				0,000
< 1	2574 (7,8)	92 (5,2)	1	
1 – 5	3992 (12,2)	124 (7,0)	0,66	
5 – 16	4764 (14,5)	113 (6,4)	0,50	
16 – 65	10021 (30,5)	731 (41,5)	1,64	
> 65	11452 (34,9)	703 (39,9)	1,38	
Raça				0,280
Branco	14524 (44,3)	742 (42,1)	1	
Preto	1164 (3,5)	64 (3,6)	1,08	
Amarelo	249 (0,8)	20 (1,1)	1,57	
Pardo	10994 (33,5)	603 (34,2)	1,07	
Indígena	123 (0,4)	6 (0,3)	0,95	
Ignorado	5749 (17,5)	328 (18,6)	1,12	
Gestante				0,260
Sim	850 (7,6)	35 (5,9)	0,78	
Não	9287 (82,8)	492 (83,4)	1	
Ignorado	1082 (9,6)	63 (10,7)	1,10	
Vacina Influenza				0,437
Sim	3332 (10,2)	166 (9,4)	0,95	
Não	7889 (24,0)	413 (23,4)	1	
Ignorado	21582 (65,8)	1184 (67,2)	1,05	
Antiviral Influenza				0,000
Sim	8358 (25,5)	316 (17,9)	0,57	
Não	16812 (51,3)	973 (55,2)	1	
Ignorado	7633 (23,3)	474 (26,9)	1,07	

As variáveis categóricas são apresentadas em n (%).

*Teste de Qui-quadrado de Pearson; #Teste de Mann-Whitney.

RC: razão de chances

FLU: Influenza

Entre os pacientes incluídos no estudo, os sintomas mais comuns foram tosse, febre, dispneia e desconforto respiratório, todos com frequência superior a 50% em ambos os grupos. Observou-se diferença significativa na presença de alguns sintomas entre os grupos. Quadros de febre, tosse e vômito foram mais frequentemente observados nos indivíduos infectados apenas pelo vírus influenza ($p = 0,000$). Em contraste, sintomas mais graves, como dispneia,

desconforto respiratório e baixa saturação de oxigênio, foram mais prevalentes nos pacientes coinfectados ($p = 0,000$), sugerindo uma possível maior gravidade da doença nesse grupo (Tabela 2).

A maior diferença entre os grupos foi observada nos sintomas de anosmia e ageusia, característicos da infecção pelo SARS-CoV-2. A frequência desses sintomas nos pacientes coinfectados foi mais que o dobro em comparação com o grupo monoinfectado, o que sugere que a coinfecção pode resultar em uma somatória dos sintomas típicos de cada infecção (Tabela 2).

Tabela 2 – Características clínicas dos pacientes com infecção simples por vírus influenza (FLU) e coinfectados por FLU e SARS-CoV-2, no Brasil, entre jan/2020 a dez/2023.

Características	FLU (n = 32.803)	FLU + SARS-CoV-2 (n = 1.763)	RC (Bruta)	p -valor
Febre				0,000
Sim	22434 (68,4)	1062 (60,2)	0,74	
Não	6214 (18,9)	395 (22,4)	1	
Ignorado	4155 (12,7)	306 (17,4)	1,16	
Tosse				0,000
Sim	26356 (80,3)	1335 (75,7)	0,80	
Não	3627 (11,1)	231 (13,1)	1	
Ignorado	2820 (8,6)	197 (11,2)	1,10	
Dor de garganta				0,003
Sim	5847 (17,8)	319 (18,1)	1,10	
Não	16995 (51,8)	846 (48,0)	1	
Ignorado	9961 (30,4)	598 (33,9)	1,21	
Dispneia				0,000
Sim	19600 (59,8)	1116 (63,3)	1,34	
Não	8063 (24,6)	342 (19,4)	1	
Ignorado	5140 (15,7)	305 (17,3)	1,40	
Desconforto respiratório				0,007
Sim	17097 (52,1)	932 (52,9)	1,14	
Não	8934 (27,2)	427 (24,2)	1	
Ignorado	6772 (20,6)	404 (22,9)	1,25	
Saturação de $O_2 < 95\%$				0,000
Sim	16544 (50,4)	960 (54,5)	1,34	
Não	9804 (29,9)	424 (24,0)	1	
Ignorado	6455 (19,7)	379 (21,5)	1,36	
Diarreia				0,000
Sim	2521 (7,7)	161 (9,1)	1,30	
Não	19706 (60,1)	966 (54,8)	1	
Ignorado	10576 (32,2)	636 (36,1)	1,23	
Vômito				0,003
Sim	3684 (11,2)	163 (9,2)	0,86	
Não	18841 (57,4)	975 (55,3)	1	
Ignorado	10278 (31,3)	625 (35,5)	1,18	
Dor abdominal				0,005
Sim	1810 (5,5)	93 (5,3)	0,47	
Não	8626 (56,8)	937 (53,1)	1	
Ignorado	12367 (37,7)	733 (41,6)	0,55	

Tabela 2 – Continuação

Características	FLU (n = 32.803)	FLU + SARS-CoV-2 (n = 1.763)	RC (Bruta)	p -valor
Fadiga				0,000
Sim	5570 (17,0)	362 (20,5)	1,38	
Não	15733 (48,0)	741 (42,0)	1	
Ignorado	11500 (35,1)	660 (37,4)	1,22	
Anosmia				0,000
Sim	452 (1,4)	52 (2,9)	2,36	
Não	19548 (59,6)	951 (53,9)	1	
Ignorado	12803 (39,0)	760 (43,1)	1,22	
Ageusia				0,000
Sim	479 (1,5)	55 (3,1)	2,37	
Não	19459 (59,3)	941 (53,4)	1	
Ignorado	12865 (39,2)	767 (43,5)	1,23	

As variáveis categóricas são apresentadas como n (%).

*Teste de Qui-quadrado de Pearson. RC: razão de chances

O₂: oxigênio

Quanto aos fatores de risco, pelo menos metade dos pacientes em ambos os grupos tinha ao menos um fator, sendo essa frequência maior entre os pacientes coinfectados (54,7% vs. 62,2%, $p = 0,000$). Entre os fatores mais comumente observados estavam a cardiopatia, presente em quase um quarto dos pacientes de ambos os grupos, e a diabetes, que foi observada em média em 15% dos indivíduos incluídos neste estudo. Destaca-se que, entre os fatores de risco com diferença estatisticamente significativa entre os grupos, apenas a asma foi mais frequente no grupo de infecção simples. Em contraste, condições como cardiopatia, diabetes, imunodepressão e obesidade foram mais frequentemente observadas entre os pacientes coinfectados (Tabela 3).

Tabela 3 – Principais comorbidades identificadas nos pacientes com infecção simples pelo vírus influenza (FLU) e coinfectados por FLU e SARS-CoV-2, no Brasil, entre jan/2020 a dez/2023.

Características	FLU (n = 32.803)	FLU + SARS-CoV-2 (n = 1.763)	RC (Bruta)	p -valor
Fator de risco				0,000
Sim	17931 (54,7)	1096 (62,2)	1,36	
Não	14872 (45,3)	667 (37,8)	1	
Puérpera				0,580
Sim	158 (8,7)	9 (1,1)	1,21	
Não	17149 (91,3)	806 (98,9)	1	
Cardiopatia				0,000
Sim	7563 (23,1)	506 (28,7)	1,35	
Não	25135 (76,6)	1248 (70,8)	1	
Ignorado	105 (0,3)	9 (0,5)	1,73	

Tabela 3 – Continuação

Características	FLU (n = 32.803)	FLU + SARS-CoV-2 (n = 1.763)	RC (Bruta)	p -valor
Doença hematológica				0,151
Sim	361 (1,1)	25 (1,4)	1,30	
Não	32284 (98,4)	1725 (97,8)	1	
Ignorado	158 (0,5)	13 (0,7)	1,54	
Síndrome de Down				0,245
Sim	169 (0,5)	7 (0,4)	0,77	
Não	32507 (99,1)	1745 (99,0)	1	
Ignorado	127 (0,4)	11 (0,6)	1,61	
Doença hepática				0,186
Sim	261 (0,8)	13 (0,7)	0,93	
Não	32398 (98,8)	1737 (98,5)	1	
Ignorado	144 (0,4)	13 (0,7)	1,68	
Asma				0,000
Sim	2636 (8,0)	101 (5,7)	0,70	
Não	30034 (91,6)	1648 (93,5)	1	
Ignorado	133 (0,4)	14 (0,8)	1,92	
Diabetes				0,000
Sim	4734 (14,4)	335 (19,0)	1,39	
Não	27957 (85,2)	1420 (80,5)	1	
Ignorado	112 (0,3)	8 (0,5)	1,41	
Doenças neurológicas				0,124
Sim	1678 (5,1)	87 (4,9)	0,97	
Não	30989 (94,5)	1663 (94,3)	1	
Ignorado	136 (0,4)	13 (0,7)	1,78	
Pneumopatia				0,381
Sim	2332 (7,1)	130 (7,4)	1,04	
Não	30335 (92,5)	1622 (92,0)	1	
Ignorado	136 (0,4)	11 (0,6)	1,51	
Imunodepressão				0,000
Sim	1022 (3,1)	116 (6,6)	2,19	
Não	31634 (96,4)	1636 (92,8)	1	
Ignorado	147 (0,4)	11 (0,6)	1,45	
Doença Renal				0,050
Sim	974 (3,0)	57 (3,2)	1,10	
Não	31681 (96,6)	1691 (95,9)	1	
Ignorado	148 (0,5)	15 (0,9)	1,90	
Obesidade				0,000
Sim	1111 (3,4)	107 (6,1)	1,85	
Não	31489 (96,0)	1641 (93,1)	1	
Ignorado	203 (0,6)	15 (0,9)	1,42	

As variáveis categóricas são apresentadas como n (%).

*Teste de Qui-quadrado de Pearson.

RC: razão de chances

Em relação às variáveis associadas aos principais fatores de morbimortalidade neste estudo, observou-se uma diferença estatisticamente significativa na maioria das variáveis comparadas. A mediana do intervalo entre o início dos primeiros sintomas e a hospitalização

foi de apenas três dias para os pacientes coinfectados, enquanto para os monoinfectados esse intervalo foi quase 50% maior (5 dias, $p = 0,000$). O tempo de hospitalização, medido como a diferença entre o dia da admissão e o desfecho (cura ou óbito), também foi superior nos pacientes coinfectados (Tabela 4).

Além disso, a necessidade de internação em unidades de terapia intensiva (UTI) e de suporte ventilatório foi mais frequente entre os coinfectados, sendo especialmente notável a maior demanda por suporte ventilatório invasivo nesse grupo. Finalmente, a taxa de óbitos foi quase o dobro entre os pacientes coinfectados (11,5% vs. 22,3%, $p = 0,000$), indicando uma maior gravidade da doença nesses indivíduos (Tabela 4).

Tabela 4 – Fatores de morbidade dos pacientes com infecção simples pelo vírus influenza (FLU) e coinfectados por FLU e SARS-CoV-2, no Brasil, entre jan/2020 a dez/2023.

Características	FLU (n = 32.803)	FLU + SARS-CoV- 2 (n = 1.763)	RC	p -valor
Tempo até hospitalização	5,0 (3,0 – 10,0)	3,0 (1,0 – 5,0)		0,000 [#]
Duração da hospitalização	6,0 (4,0 – 11,0)	7,0 (3,0 – 15,0)		0,000 [#]
Internação UTI				0,000
Sim	9347 (28,5)	578 (32,8)	1,251	
Não	20655 (63,0)	1021 (57,9)	1	
Ignorado	2801 (8,5)	164 (9,3)	1,184	
Tempo de permanência na UTI	8,0 (4,0 – 15,0)	10,0 (5,0 – 21,0)		0,204
Suporte ventilatório				0,000
Invasivo	3862 (11,8)	293 (16,6)	1,701	
Não invasivo	14217 (43,3)	779 (44,2)	1,228	
Não	10625 (32,4)	474 (26,9)	1	
Ignorado	4099 (12,5)	217 (12,3)	1,187	
Evolução				0,000
Cura	25864 (78,8)	1215 (68,9)	1	
Óbito	3787 (11,5)	394 (22,3)	2,215	
Óbito, outras causas	372 (1,1)	30 (1,7)	1,717	
Ignorado	2780 (8,5)	124 (7,0)	0,950	

As variáveis contínuas são apresentadas como mediana (intervalo interquartil) e as variáveis categóricas n (%).

*Teste de Qui-quadrado de Pearson; [#]Teste de Mann-Whitney. RC: razão de chances
UTI: Unidade de Terapia Intensiva

Para avaliar o impacto de variáveis adicionais sobre o desfecho de óbito, foi realizada uma análise de regressão logística multivariada. Os resultados mostraram que os pacientes coinfectados apresentaram praticamente o dobro de chance de morte em comparação aos pacientes com infecção isolada pelo vírus influenza (aOR: 1,90, IC 95%: 1,57 - 2,29). Essa análise também evidenciou que outras variáveis, como a presença de comorbidades (aOR: 1,96,

IC 95%: 1,71 - 2,25), idade superior a 65 anos (aOR: 2,38, IC 95%: 2,12 - 2,66), dispneia (aOR: 1,94, IC 95%: 1,68 - 2,23) e saturação de O₂ < 95% (aOR: 2,22, IC 95%: 1,95 - 2,54), também aumentaram em duas vezes ou mais o risco de morte para os pacientes coinfectados (Figura 1).

No mesmo modelo, a análise do desfecho secundário – necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) – indicou que os pacientes coinfectados tinham quase 20% a mais de chance de serem internados em UTI em comparação aos infectados apenas pelo vírus influenza (aOR: 1,20, IC 95%: 1,03 – 1,40). Além da coinfeção, outras variáveis também aumentaram a probabilidade de internação em UTI, incluindo a presença de comorbidades (aOR: 1,66, IC 95%: 1,53 - 1,82), desconforto respiratório (aOR: 1,56, IC 95%: 1,44 – 1,70) e saturação de O₂ < 95% (aOR: 1,56, IC 95%: 1,44 - 1,70) (Figura 2).

Figura 1 – Análise de regressão logística multivariada utilizando como desfecho primário o óbito do paciente

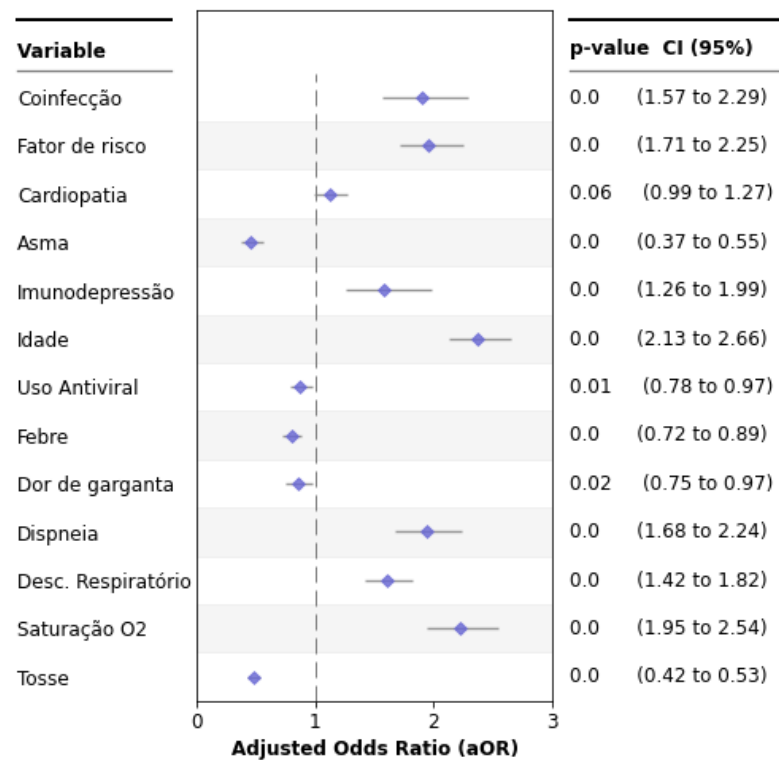
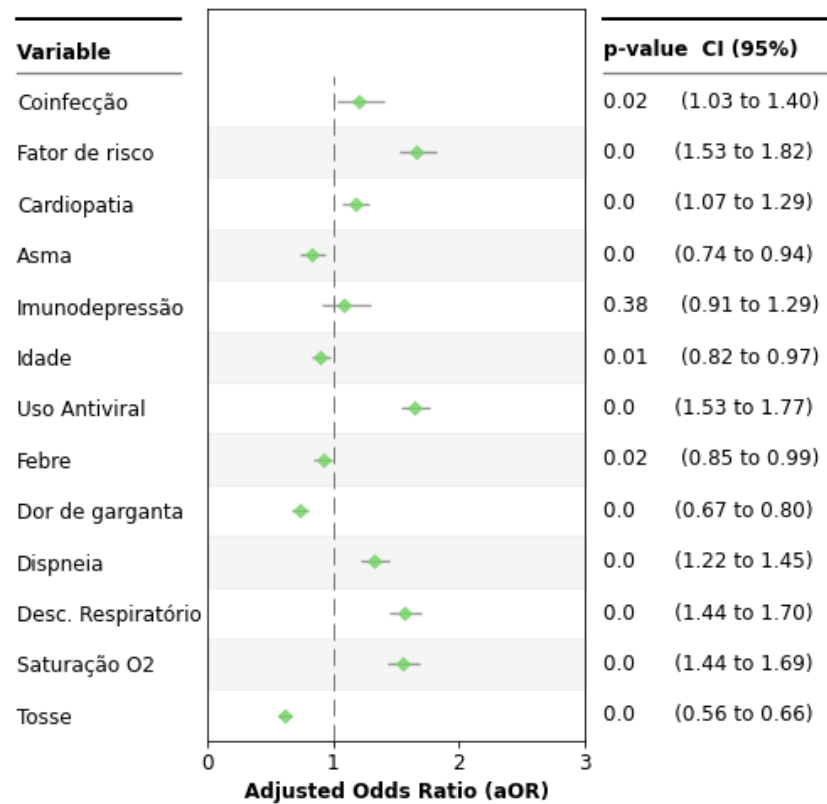


Figura 2 – Análise de regressão logística multivariada utilizando como desfecho secundário a internação do paciente em UTI



Discussão

Neste estudo, comparamos as características clínicas em mais de 35 mil pacientes com infecção simples pelo vírus influenza ou coinfectados com o SARS-CoV-2. De maneira geral, observou-se uma maior gravidade nos quadros de infecção por ambos os vírus. Esses dados podem ser evidenciados ao comparar a monoinfecção por influenza A com a coinfecção (FLU + SARS-CoV-2), nota-se que os resultados referentes a coinfecção indicam piora clínica do paciente com aumento nas chances de internação em UTI e risco de morte.

Nossos dados demonstraram que pacientes coinfectados são internados em um menor número de dias e permanecem por um período maior de tempo hospitalizados. O fato do paciente ser internado mais precocemente, também sugere que a coinfecção é mais grave, ou seja, em poucos dias a pessoa pode ter um agravamento dos sintomas, tendo que ser internada. Assim como o tempo que a pessoa fica no hospital, quanto mais tempo, pior o estado de saúde. E isso vai ao encontro com o estudo de SWETS, *et al* (2022), que também apontou para piora clínica, na coinfecção entre esses dois vírus, com aumento nas chances do paciente receber ventilação mecânica invasiva e o risco de morte intra-hospitalar, isso quando comparadas com a monoinfecção por SARS-COV-2, que fortalece a hipótese de maior gravidade neste tipo de

coinfecção, já que na comparação do presente estudo, essa piora poderia ser atribuída mais ao SARS-COV-2, do que com a coinfecção em si.

As coinfeções prolongam a infecção primária do vírus, e, aumentam a infiltração de células imunes e os níveis de citocinas inflamatórias no fluido de lavagem broncoalveolar com resposta inflamatória mais intensa, causando danos mais extensos ao tecido pulmonar, levando a sintomas mais graves, com maior risco de insuficiência respiratória (por causa do aumento de permeabilidade alveolar, aumentando o risco de SRAG). O sistema imunológico pode ficar sobrecarregado e mais vulnerável a complicações. A coinfecção entre SARS-COV-2 e o FLU causa linfopenia grave no sangue periférico, reduzindo o IgG total, os anticorpos neutralizantes e as respostas das células T CD4⁺ contra cada vírus (KIM, et al; 2022).

Segundo Yan, *et al* (2023), embora a prevalência dessas coinfeções sejam baixas, esses pacientes apresentam maior risco de desfechos graves, em seu estudo, a razão de chances (OR) para eles foi significativamente maior, como por exemplo, internação em UTI (OR = 2,20, IC 95%: 1,68-2,87, P < 0,001), suporte de ventilação mecânica (OR = 2,73, IC 95%: 1,46-5,10, P = 0,002) e a mortalidade (OR = 2,92, IC 95%: 1,16-7,30, P = 0,022), quando comparados com pacientes monoinfectados.

Sobre os sintomas o atual estudo está alinhado com trabalhos como o de Dadashi, *et al* (2021), onde febre, tosse e falta de ar foram as manifestações clínicas mais comuns de ambos os grupos (mono e coinfectados). Sobre as comorbidades eles relataram, uma maior prevalência de hipertensão (58,6%) e diabetes mellitus (48,3%) no grupo dos coinfectados, e neste estudo foram cardiopatias (28,7%) e diabetes (19%).

Os pesquisadores Hu *et al.*, (2020) demonstraram que apesar dos sintomas entre os dois grupos mono e coinfectados serem semelhantes e se sobreporem (febre, tosse, fadiga, dor de garganta, tornando o diagnóstico diferencial desafiador), os pacientes com COVID-19 positivo e FLU-positivo, tenderam a ter mais queixas e fadiga do que o grupo COVID-19 positivo e FLU-negativo. Indicando que os pacientes com COVID-19 expostos ao vírus influenza podem apresentar sintomas sistêmicos mais graves.

As comorbidades também tem um papel maior na gravidade das infecções, pois elas dizem respeito a quaisquer condições que prejudiquem a resposta imunitária do organismo frente a uma enfermidade (vulnerabilidade imunológica), bem como uma maior taxa de letalidade quando comparados à pacientes infectados que não as possuem. Em relação a COVID-19, por exemplo, as principais comorbidades listadas para o agravamento da infecção incluem diabetes, doenças respiratórias crônicas, doenças cardiovasculares e coinfecção com HIV (WILSON, NERCIA; 2021).

Nos pacientes com SARS-COV-2, a obesidade por si só já tem um efeito negativo em seu prognóstico. Além disso, ela geralmente está associada a outras comorbidades como diabetes (que descontrolada dificulta a circulação) e doenças cardiovasculares (hipertensão, insuficiência cardíaca) inclusive nos pacientes pediátricos. A resposta inflamatória em resposta a infecção, pode agravar a função cardíaca e dos vasos sanguíneos, aumentando também o risco dos eventos trombóticos (CANDEL, *et al*; 2023).

Por esse e outros motivos deve-se fortalecer a ideia de vacinação contra a gripe e a COVID-19, principalmente para os grupos com comorbidades.

Vale ressaltar a importância dos cuidados não só com a vacinação, assim como, com a higiene e com a ventilação dos ambientes, principalmente no inverno, onde aumenta a circulação dos vírus e a aglomeração das pessoas em locais fechados. Além disso, também é necessário dar atenção para prevenção das doenças crônicas não transmissíveis (diabetes, obesidade, hipertensão, entre outras), evitando assim as complicações das doenças transmissíveis como a gripe e a COVID-19.

Entre as limitações do estudo, estão a quantidade de dados ignorados e faltantes em todas as variáveis, talvez por não haver uma padronização nas notificações.

Referências

ALEXANDRINO, A. *et al*. Morbimortalidade por doenças do aparelho respiratório no Brasil: um estudo ecológico. **Revista Ciência Plural**, v. 8, n.2, e25243, 2022.

ALWANI M. *et al*. Sex-based differences in severity and mortality in COVID-19. **Rev Med Virol**, v.31, n.6, nov. 2021. e2223. DOI: 10.1002/rmv.2223. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33646622; PMCID: PMC8014761. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33646622/>. Acesso: 30 ago. 2024.

BAI, Y., TAO, X. Comparison of COVID-19 and influenza characteristics. **J Zhejiang Univ Sci B**, v. 22, n.2, pg. 87-98, fev. 2021. DOI: 10.1631/JZUS. B2000479. PMID: 33615750; PMCID: PMC7885750. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7885750/>. Acesso: 06 agos 2024.

CANDEL F. J. *et al*. Expert Consensus: Main Risk Factors for Poor Prognosis in COVID-19 and the Implications for Targeted Measures against SARS-CoV-2. **Viruses**, v.15, n.7, 2023 DOI: 10.3390/v15071449. PMID: 37515137; PMCID: PMC10383267. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37515137/>. Acesso em: 24 ago. 2024.

Centers for Disease Control and Prevention. **Influenza (flu): disease burden of influenza**. April 20, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html>. Acesso em: 07 agos 2024.

DADASHI, M., et al. COVID-19 and influenza co-infection: a systematic review and meta-analysis. **Front Med** (Lausanne), jun. v.25, n.8. 2021. DOI: 10.3389/fmed.2021.681469. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34249971/>. Acesso: 17 nov. 2024.

DAO, T. L. *et al.* Co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses: A systematic review and meta-analysis. **J Clin Virol Plus**, v. 1, n.3, sept.; 2021:100036. DOI: 10.1016/j.jcvp.2021.100036. Epub 2021 Aug 9. PMID: 35262019; PMCID: PMC8349735. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35262019/>. Acesso: 30 ago. 2024.

DIAS, S. M., *et al.* Perfil das internações hospitalares no Brasil no período de 2013 a 2017. **Revista interdisciplinar**, v. 9, n. 4, 2017. ISSN 2317-5079. Disponível em: <https://uninovafapi.emnuvens.com.br/revinter/article/view/1322>. Acesso em: 06 ago 2024.

HU, Zhan-Wei et al. Influenza A virus exposure may cause increased symptom severity and deaths in coronavirus disease 2019. **Chinese Medical Journal**, v. 133, n. 20, p. 2410-2414, ago. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32842015/>. Acesso em: 18 de nov. 2021.

KIM, E-H, *et al.* Coinfection with SARS-COV-2 and influenza A virus increases disease severity and impairs neutralizing antibody and CD4⁺ T Cell responses. **J. virol.** 96: e01873-21, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/jvi.01873-21>. Acesso: 13 nov. 2024.

SIVEP-GRIPE. Disponível em: <https://www.saude.ba.gov.br/>. Acesso: 13 nov. 2024.

SWETS, M. *et al.* SARS-CoV-2 co-infection with influenza viruses, respiratory syncytial virus, or adenoviruses. **The Lancet**, v. 399, ed. 10334, pg. 1463 – 1464. 2022. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00383-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00383-X/fulltext). Acesso em: 12 nov. 2024.

VARSHNEY, K., *et al.* A systematic review of the clinical characteristics of influenza-COVID-19 co-infection. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 23, n. 7, p. 3265-3275, 2023.

WILSON, S.; NERCIA, E. M. Comorbidities and coinfection as risk factors associated with aggravation infection by COVID-19 in patients attended at the metangula health center, in northern Mozambique. **RECISATEC**, v.1, n.2. 2021. ISSN 2763-8405, E1226. Disponível em <https://doi.org/10.53612/recisatec.v1i2.26>.

World Health Organization – WHO. Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? Dec. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>. Acesso: 29 ago. 2024.

YAN X, *et al.* Prevalence and associated outcomes of coinfection between SARS-CoV-2 and influenza: a systematic review and meta-analysis. **Int J Infect Dis**, v. 136, pg 29-36, nov. 2023. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.08.021. Epub 2023 28 de agosto. PMID: 37648094. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37648094/>. Acesso em: 14 nov. 2024.