



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

Lua Flora Pereira Bezerra

**TAXA DE COINFECÇÃO VIRAL EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES INTERNADOS PELO SARS-COV-2:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Professora Dr^a Joelma Gonçalves Martin

**Botucatu
2024**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Bezerra, Lua flora Pereira.

Taxa de coinfeção viral em crianças e adolescentes internados pelo Sars-CoV-2 : características clínicas e epidemiológicas / Lua flora Pereira Bezerra. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Joelma Gonçalves Martin

Capes: 40101088

1. Coinfeção. 2. Virose. 3. Pediatria. 4. COVID-19 (Doença).

Palavras-chave: Coinfeção viral; Pediatria; Sars-CoV-2.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE LUA FLORA PEREIRA BEZERRA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 07 dias do mês de outubro do ano de 2024, às 14:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de LUA FLORA PEREIRA BEZERRA, intitulada **Taxa de coinfeção viral em crianças e adolescentes internados pelo Sars-CoV-2: Características clínicas e epidemiológicas**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. JOELMA GONÇALVES MARTIN (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. CATIA REGINA BRANCO DA FONSECA (Participação Virtual) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. FERNANDA MAIRA AUGUSTO (Participação Virtual) do(a) Faculdade de Medicina de Marília (Famema). Após a exposição pela mestrande e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. JOELMA GONÇALVES MARTIN



Assinado de forma digital por
Joelma Goncalves
Martin:06830551862
Dados: 2024.10.08 14:29:04
-03'00'

Dedicatória

Dedico este trabalho:

À Deus, pela minha existência.

À minha mãe, Vilma que é meu porto seguro.

À minha querida orientadora, Dra. Joelma;

Que me instruiu, acolheu

E é minha inspiração como profissional e ser humano.

“Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes”;

Isaac Newton.

Agradecimentos

À minha querida orientadora, Dra. Joelma, os meus mais sinceros agradecimentos. Foi em 2021, durante o início da residência que eu encontrei uma alma amorosa e gentil. A sua grandiosidade de espírito fez meus olhos brilharem. Ter uma mulher que é referência brasileira em pediatria como chefe e orientadora foi muito mais do que pude imaginar em meus planos.

Minha gratidão à minha mãe que me deu a oportunidade de estar nessa existência. Sem o seu amor eu nada seria.

Agradeço ao meu companheiro Victor, que cuida de mim diariamente e nos momentos de dúvidas me fez enxergar o melhor da vida. Obrigada também Dora e Joca, meus amores em forma de pêlos.

Aos meus amigos de residência, obrigada pelas experiências e dores compartilhadas. Essa jornada seria mais difícil sem vocês.

A estatística Eloisa, meus sinceros agradecimentos pelo auxílio e pela disponibilidade.

Aos pacientes que cruzaram o meu caminho, agradeço por terem me ensinado que a medicina é a arte de ouvir, compreender e trazer alívio ao sofrimento.

Ao HCFMB, obrigada por me acolher sempre.

“Nascer, morrer, renascer ainda e progredir sempre, tal é a lei” - Allan Kardec

Resumo

Bezerra LF. Taxa de coinfeção viral em crianças e adolescentes internados pelo sars-cov-2: características clínicas e epidemiológicas. [Dissertação de Mestrado em Medicina]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP; 2024.

Introdução: A infecção pelo coronavírus 2 (Sars-CoV-2), um novo vírus identificado no final de 2019 na China, se espalhou pelo mundo no início de 2020 e estudos demonstraram que a população pediátrica foi menos afetada representando 1-5% do total de casos. As crianças também tendem a ser assintomáticas ou evoluir com quadros brandos, compostos por: febre, tosse e coriza, sintomas esses que tornam difícil diferenciar a criança infectada pelo Sars-CoV-2 dos infectados por outros vírus que comumente acometem as mesmas. Nenhum achado clínico ou radiológico permite afastar a infecção por outros vírus mais comuns, o que pode causar subdiagnóstico da doença. **Objetivos:** O presente estudo objetivou identificar a prevalência de coinfeção respiratória pelo vírus Sars-CoV-2 com *Vírus Sincicial Respiratório* e/ou *Influenza A* ou *B* e comparar as características clínicas e epidemiológicas entre o grupo de infecção isolada com o grupo de coinfectados. Bem como a criação de protocolo de testagem viral. **Métodos:** Foram analisados os prontuários de 116 pacientes internados nas enfermarias e UTI pediátrica do HCFMB no período de março de 2021 a julho de 2022, sendo este, um estudo observacional, com coleta de dados retrospectivos. A análise estatística dos dados foi realizada e os seus resultados apresentados em forma de tabelas e gráficos. **Resultados:** Foram analisados 116 pacientes elegíveis para o estudo com infecção confirmada pelo Sars-CoV-2. Desses, apenas 4 foram coinfectados, sendo 3 por *VSR* e 1 por *Influenza B*. Os sinais clínicos e sintomas mais prevalentes nos pacientes com coinfeção foram: dispneia, febre, desconforto respiratório, presença de tiragens e crepitações à ausculta pulmonar, igualmente prevalentes. Nos pacientes que tiveram apenas infecção por Sars-CoV-2. No grupo com coinfeção viral foi observado maior tempo em dias de oxigenoterapia, bem como maior taxa de alterações radiológicas e/ou hematológicas, maior tempo de internação e necessidade de unidade de terapia. **Conclusão:** A infecção pelo Sars-CoV-2 em crianças é de extrema importância e a taxa de coinfeção deste com outros vírus apresenta diferentes prevalências a depender da região estudada. Pela baixa taxa de coinfeção encontrada em nossa casuística não foi possível realizar análise estatística mais detalhada, sendo necessários estudos maiores e com testagem viral mais ampla, para melhor definirmos o impacto da coinfeção do Sars-Cov-2 com outros vírus na epidemiologia e na clínica desses pacientes.

Descritores: Sars-CoV-2; Coinfeção viral; Pediatria

Abstract

Bezerra LF. Rate of viral co-infection in children and adolescents hospitalized with Sars-CoV-2: clinical and epidemiological characteristics. [Master's Thesis in Medicine]. Botucatu: Botucatu Medical School – UNESP; 2024.

Introduction: Infection by coronavirus 2 (Sars-CoV-2), a new virus identified in late 2019 in China, spread worldwide in early 2020 and studies have shown that the pediatric population was less affected, representing 1-5% of total cases. Children also tend to be asymptomatic or develop mild symptoms, consisting of: fever, cough and runny nose, symptoms that make it difficult to differentiate children infected by Sars-CoV-2 from those infected by other viruses that commonly affect them. No clinical or radiological findings allow us to rule out infection by other more common viruses, which can cause underdiagnosis of the disease. **Objectives:** The present study aimed to identify the prevalence of respiratory co-infection by the Sars-CoV-2 virus with Respiratory Syncytial Virus and/or Influenza A or B and to compare the clinical and epidemiological characteristics between the isolated infection group and the co-infected group. As well as the creation of a viral testing protocol. **Methods:** The medical records of 116 patients admitted to the wards and pediatric ICU of HCFMB from March 2021 to July 2022 were analyzed. This is an observational study with retrospective data collection. Statistical analysis of the data was performed and the results presented in the form of tables and graphs. **Results:** 116 patients eligible for the study with confirmed Sars-CoV-2 infection were analyzed. Of these, only 4 were co-infected, 3 by RSV and 1 by Influenza B. The most prevalent clinical signs and symptoms in patients with co-infection were: dyspnea, fever, respiratory distress, presence of retractions and crackles on pulmonary auscultation, which were equally prevalent. In patients who had only Sars-CoV-2 infection. In the group with viral co-infection, a longer time on oxygen therapy was observed, as well as a higher rate of radiological and/or hematological alterations, longer hospital stay and need for a therapy unit. **Conclusion:** Infection by Sars-CoV-2 in children is extremely important and the rate of co-infection with other viruses presents different prevalences depending on the region studied. Due to the low rate of co-infection found in our sample, it was not possible to perform a more detailed statistical analysis, and larger studies with broader viral testing are necessary to better define the impact of co-infection of Sars-CoV-2 with other viruses on the epidemiology and clinical features of these patients.

Key-words: *Sars-CoV-2*; Viral co-infection; Pediatrics

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxo de seleção do estudo (elaborado pela autora).	18
Figura 2-Distribuição por gênero dos pacientes infectados por Sars-CoV-2.	20
Figura 3. Distribuição dos pacientes infectados por Sars-CoV-2 por idade.....	21
Figura 4. Tipos de suporte ventilatório nos pacientes sem coinfeção.	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos sintomas entre os pacientes internados por COVID-.....	22
Tabela 2. Distribuição dos sinais entre os pacientes internados por COVID-19.	22
Tabela 3. Comparação de critérios de gravidade de infecção entre os pacientes com coinfecção viral versus os pacientes sem coinfecção viral	24
Tabela 4. Características clínicas e epidemiológicas dos casos de coinfecção da amostra. ...	26

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE TABELAS.....	9
1. INTRODUÇÃO	101
2. JUSTIFICATIVA	15
3. OBJETIVOS	15
4. MÉTODO	16
5. RESULTADOS	19
6. DISCUSSÃO	27
7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	31
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES.....	32
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
10. ANEXOS	35

1. INTRODUÇÃO

As pandemias tem afligido as civilizações através da história e são impactantes em dimensões globais. Uma das primeiras epidemias descritas ocorreu em 541d.C. acometendo Alexandria, Palestina e o mundo de então (1). A bactéria causadora da Peste Negra, *Yersinia pestis* dizimou 30 a 50 milhões de pessoas, na época, o que correspondia à metade da população mundial (1). A partir daí outros eventos ocorreram, levando à elevada taxa de mortalidade, mas também mobilizando a ciência a buscar alternativas para solucionar o problema, promovendo grande incremento no conhecimento científico.

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou uma nova pandemia que começou em dezembro de 2019 por cepa de um novo coronavírus, chamado *Sars-CoV-2* que foi identificado em lavado broncoalveolar de pacientes que apresentaram pneumonia de evolução desastrosa, na cidade de Wuhan, na China (1).

O espectro clínico da doença conhecida a partir daí como COVID-19, causada por infecção pelo *Sars-CoV-2*, pode variar desde quadros assintomáticos até doença grave, associada a febre persistente, pneumonia multilobar e síndrome do desconforto respiratório agudo (2), com desfechos negativos, tais como internação hospitalar ou em unidades de terapia intensiva, necessidade de ventilação mecânica e infecções bacterianas secundárias (2). Embora alguns dados sugiram que a prevalência na faixa etária pediátrica seja menor, entre os adultos, outros estudos mostraram que a taxa de infecção é a mesma, variando apenas quanto à gravidade da sintomatologia, que no adulto costuma ser de pior evolução (3). Apesar disso, ao longo da pandemia, foram descritos quadros mais graves em algumas crianças com a manifestação conhecida como Síndrome Inflamatória Multissistêmica associada à COVID-19, com manifestações clínicas semelhantes à doença de Kawasaki ou à Síndrome do Choque Tóxico, concomitante à infecção pelo vírus *Sars-CoV-2* (1,3). Um maior conhecimento sobre a epidemiologia da doença na infância e adolescência é essencial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento.

A maioria dos estudos tem demonstrado casos mais brandos em crianças que se apresentam assintomáticas ou com quadros leves compostos por: febre, tosse e coriza, sintomas esses que tornam difícil diferenciar a criança infectada pelo Sars- CoV-2, dos infectados por outros vírus que comumente acometem esta faixa etária (2,4) Nenhum achado clínico, laboratorial ou radiológico descrito até aqui, permite afastar infecção por outros vírus mais comuns, o que pode causar um subdiagnóstico da doença.

Devido a seu modo de transmissão, o qual é principalmente através de gotículas, a circulação dos vírus respiratórios na comunidade é alta e sua disseminação facilitada (4), especialmente em crianças que convivem em aglomerações com frequência. Na era pré-COVID-19, cerca de 10% dos pacientes com doenças respiratórias causadas por vírus, tinham coinfeção por mais de uma agente viral. Vários estudos observaram um aumento da gravidade da doença nestes pacientes coinfectados, especialmente idosos e pacientes com comorbidades (5,6). Enquanto vários estudos relataram a coinfeção de SARS-CoV-2 com viroses adicionais (1,3), porém a relevância clínica deste achado não foi determinada. Interação vírus- vírus (de modo direto ou imunologicamente determinada) pode ter efeitos na gravidade da doença, na transmissibilidade, na imunopatologia ou na efetividade das vacinas com o SARS-CoV-2, incluindo suas variantes, permanecendo em circulação na nossa população (6). Sendo assim, é importante investigar as consequências de sua presença de forma isolada ou em coinfeção com outro agente (7).

Dados de prevalência das coinfeções mais comuns podem ajudar os clínicos a implementarem medidas efetivas de controle de infecção e tratar pacientes adequadamente administrando antivirais quando disponíveis. O conhecimento dos fatores de risco para a coinfeção e as mudanças possíveis em termos de progressão clínica da doença é importante para determinar o prognóstico dos pacientes (8,9,10).

Na era pós-COVI19, trabalhos têm apontado a possibilidade de coinfeção viral frequente na faixa etária do adulto (6,11). Em um estudo

realizado em Wuhan, na China, com 250 pacientes adultos internados por COVID-19, diagnosticados pelo método de Reação em Cadeia da Polimerase via Transcrição Reversa (RT-PCR), foram testados outros patógenos, tais como: vírus *Influenza A*, vírus *Influenza B* e vírus *Sincicial respiratório*, igualmente detectados pelo método RT-PCR.

Através da pesquisa de anticorpos IgM foram investigados adenovírus, *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* no soro destes pacientes. Dos 250 pacientes contaminados pelo Sars-CoV-2, apenas 39 (15,6%) apresentavam coinfeção por algum destes patógenos testados, contudo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes no tempo de internação, cura ou mortalidade entre o grupo de pacientes com infecção simples e os coinfectados (2).

Em outro estudo realizado na cidade de Guangzhou, China, com 32 casos positivos para Sars-CoV-2 em pacientes adultos, 43,75% desses pacientes, identificados através do método RT-PCR, possuíam infecção por outros patógenos de vias respiratórias, tais como: vírus *Sincicial respiratório*, vírus *Parainfluenza*, *Metapneumovírus*, *Rinovírus*, *Enterovírus* e bactérias: *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter baumannii* e fungo: *Candida albicans*. Os dados demonstraram que o grupo coinfectado apresentou maior necessidade de internação em UTI, dificuldade respiratória mais intensa e um risco aumentado de desenvolverem complicações, como síndrome do desconforto respiratório agudo e choque, quando comparados ao grupo de infecção isolada por Sars-Cov-2 (3).

Da mesma forma que os adultos, as crianças podem ser coinfectadas por outros patógenos mais comuns para sua faixa etária. A prevalência de coinfeção em crianças foi descrita por Qin, W, et al., na amostra de 74 pacientes pediátricos, infectados por Sars-CoV-2, sendo que destes apenas 34 foram triados para patógenos respiratórios comuns na infância, como vírus *Sincicial respiratório*, *Mycoplasma pneumoniae*, vírus *Epstein-Barr*, *Citomegalovírus* e *Influenza A e B* (6). Dos 34 pacientes, 19 tiveram coinfeção (55,8%). O estudo demonstra que nos pacientes infectados por Sars-CoV-2 a tosse (32,4%) e a febre (27,0%) foram os sintomas mais comuns no início da doença. Houve apenas um

caso de pneumonia grave, sendo que 39,2% apresentaram pneumonia leve e 27% infecção assintomática. A partir desse estudo que demonstrou uma alta taxa de coinfeção em crianças, o autor destaca a importância da triagem do *Sars-CoV-2*, especialmente durante a alta temporada de resfriados, gripe e outras doenças respiratórias (5). Este estudo não compara as manifestações clínicas entre os casos de infecção isolada e os coinfectados mas reforça a alta taxa de coinfeção na infância.

O estudo de Zhang D, *et al* reuniu dois centros, e durante o período do estudo foram enviadas 3.669 amostras para teste de RT-PCR para *Sars-CoV-2*. Destas, apenas 767 (20,9%) amostras foram pareadas com testes de *VSR* ou *Vírus Influenza A e B*. Entre as amostras pareadas, 101 (13,2%) foram positivas para *Sars-CoV-2* e apenas 2 (2,0%) apresentaram coinfeção para *SARS-CoV-2* e *VSR* ou *Influenza*. As idades médias da coorte pediátrica agregada de COVID-19 e do subgrupo coinfectado foi de 17 anos. Este estudo, realizado no período de isolamento social, reportou diminuição da prevalência de outras viroses comuns da criança como, por exemplo, o *Influenza* (4). Assim, aparentemente o isolamento social contribuiu para diminuição de casos de vírus sazonais (5,12).

No Brasil, os autores Alvares PA e colaboradores, em 2021, estudaram 32 crianças de até 24 meses de idade, internadas com comprometimento respiratório pela COVID-19 encontraram prevalência de 18,7% de casos de coinfeção pelo *VSR*. Os métodos utilizados para testagem dos vírus foram, RT-PCR para *Sars-CoV-2* e quimioluminescência para *vírus Sincicial Respiratório*. As crianças coinfectadas tiveram maior tempo de internação, entretanto sem diferenças quanto a tempo de UTI, ventilação mecânica ou mortalidade (6). Ademais é importante frisar que a testagem viral no sistema de saúde na época do estudo não eram abrangente.

Dois estudos de 2022 mostraram resultados controversos em relação à prevalência de coinfeção por *Influenza* e *VSR* em crianças com COVID-19 hospitalizadas. Um estudo estadunidense encontrou prevalência de coinfeção de até 21,5% por *VSR*, 37,8% por *Rinovírus* e *Enterovírus* e 2,6% por *Influenza A* em pacientes pediátricos que testaram positivo para *Sars-CoV-2* (7). Outro estudo realizado na Turquia

demonstrou que, de 118 pacientes pediátricos hospitalizados por COVID-19, 74 (62,7%) tinham coinfeção por rinovírus, contudo não houve detecção de vírus *Influenza* ou VSR (8). Assim, com achados conflitantes quanto à prevalência de coinfeção na faixa etária pediátrica, bem como do impacto desta na gravidade dos casos, torna-se pertinente estudar a prevalência real de coinfeção na faixa etária pediátrica e sua relação com desfecho e evolução clínica.

Após a disseminação da doença para todo o mundo, nosso país, chegou a ser definido como o epicentro da pandemia, no auge da ocorrência. Assim, estudar a prevalência de coinfeção pode delinear o verdadeiro impacto clínico dessa situação em nossos pacientes. Mesmo agora, quando a pandemia terminou, torna-se prioritário testar *Sars-CoV-2* em todas as crianças com quadros respiratórios mesmo com clínica habitual para doenças já reconhecidas nesta faixa etária.

2. JUSTIFICATIVA

Diante da relevância deste tema este projeto visa definir as taxas de coinfeção em pacientes pediátricos internados com COVID-19 e dos demais vírus testados (VSR, Influenza A e B) em nosso serviço e estimar o impacto deste cenário na apresentação clínica de nossos pacientes, considerando os testes aqui utilizados.

3. OBJETIVOS

1.1. Geral

- Identificar a prevalência de coinfeção viral por influenza A, B e *Sars-Cov-2* de vias aéreas de crianças e adolescentes internadas com COVID-19, nas unidades de internação hospitalar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

3.2. Específicos

—Comparar os grupos quanto a a gravidade, tempo de evolução da doença, tempo de internação em enfermaria e tempo de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), tempo de uso de oxigênio e tipos de suporte ventilatório entre os grupos com e sem coinfeção e desfecho das internações

- Criar protocolo de testagem viral em crianças com síndrome respiratória aguda grave que forem atendidas em nosso serviço.

.

4. MÉTODO

Trata-se de estudo observacional, com coleta de dados retrospectivos, do período de março de 2021 a julho de 2022, a partir de prontuários de crianças com infecção pelo vírus *Sars-Cov-2* e internadas na enfermaria e na UTIP do HCFMB, com doenças respiratórias agudas de vias aéreas inferiores. E todas foram testadas para *Sars-Cov- 2*, *Vírus Sincicial Respiratório (VSR)* e *Influenza A e B*, testes habitualmente realizados no serviço (ANEXO II).

Foi considerada doença aguda de vias aéreas inferiores, de acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, aquela com a presença de febre associada com sintomas respiratórios tais como: taquipneia, dispneia, dessaturação, presença de crepitações ou sibilos ou alterações radiológicas, conforme avaliação de médico assistente, com diagnósticos etiológicos de pneumonia ou bronquiolite.

O projeto foi aprovado pela Comitê de Ética em Pesquisa sob número CAAE: 82342524.1.0000.5411, com a dispensa de termo de consentimento (ANEXO I).

Os pacientes foram categorizados conforme a classificação etária da Organização Mundial de Saúde (OMS): lactentes (29 dias a 2 anos), pré-escolar (2 a 5 anos e 11 meses), escolar (6 a 9 anos e 11 meses) e adolescentes.

Amostras de secreção nasofaríngea, coletadas pelo método de swab nasal, foram obtidas dos pacientes no período inicial da internação e

analisadas pelo ao laboratório de análises clínicas do HCFMB. Os métodos de detecção incluíram RT-PCR para *Sars-CoV-2* e reações de imunofluorescência com anticorpos monoclonais específicos para *VSR* e *Influenza A e B*.

A RT-PCR utilizada na detecção do SarsCov 2 realiza a identificação do agente viral através da amplificação dos ácidos nucleicos virais, sendo esse método de fácil execução, permitindo o diagnóstico do agente viral em menos de 3 horas. Apresenta sensibilidade de 99% e especificidade de 100%. Já o teste direto de anticorpos fluorescentes (DFA) ou Imunofluorescência Direta é um teste diagnóstico rápido que necessita de amostragem de células epiteliais coletadas por swab nasal, com sensibilidade de 40,5% e especificidade de 94,5% (9) para detecção de *VSR*, *Influenza A e B*.

Os testes RT-PCR e TDAC (DFA) ou IF são colhidos habitualmente na rotina das crianças internadas com quadros respiratórios de vias aéreas inferiores no serviço estudado, sendo que a testagem viral implementada começou a ser colhida desde o início da pandemia, e compõem o painel de testagem do *Sars-CoV-2*, do *Vírus sincicial respiratório* e dos *Influenza A e B*.

Foram internados 553 crianças e adolescentes com síndrome respiratória aguda no período citado, dos quais sendo 130 testaram positivos para o *Sars- CoV-2*. Houve a exclusão de 14 pacientes desse grupo, dentre eles: 1 transmissão perinatal sem sintomas associados, 6 internações eletivas para procedimentos e 7 internações por causas não respiratórias com exame de COVID-19 positivo ao acaso. Dos 116 pacientes aptos para a análise neste estudo 4 pacientes coinfectados, dos quais testaram 3 positivos para *VSR* e 1 testou positivo para *Influenza B* (fluxograma 1).

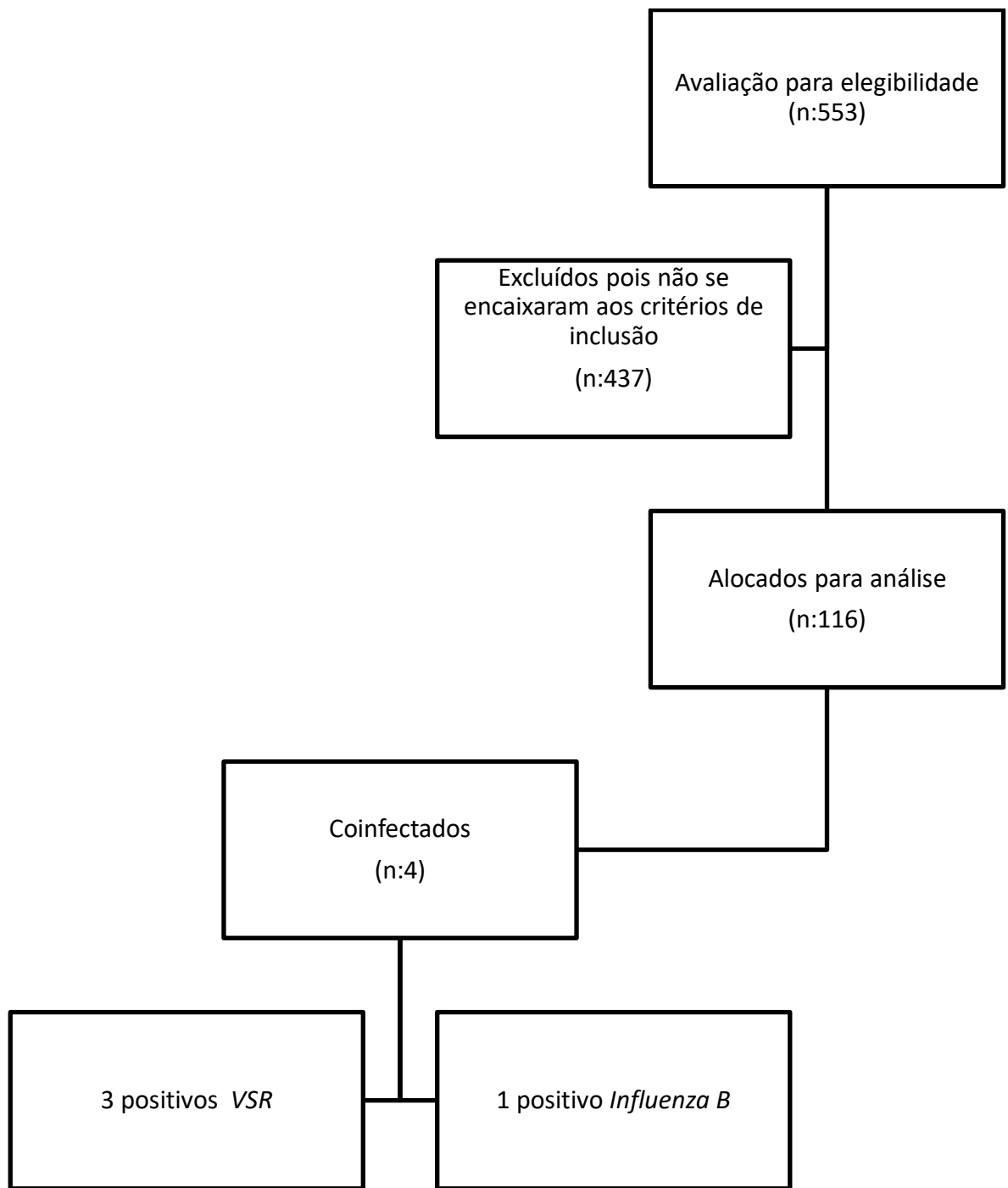


Figura 1. Fluxo de seleção do estudo (elaborado pela autora).

3.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas nesse estudo todas as crianças internadas nas unidades de internação hospitalares do HCFMB, com idade inferior a 15 anos, com diagnóstico de pneumonia ou bronquiolite e positivas para *Sars-CoV-2*, de março de 2021 a julho de 2022.

Foram excluídos pacientes que apresentaram transmissão perinatal sem sintomas associados, internações eletivas para procedimentos e internações por causas não respiratórias com exame de *Sars-CoV-2* positivo ao acaso.

5. RESULTADOS

A partir dos registros do Sistema de Informações Médico Virtual-PEP-MV, foi solicitado ao Centro de Informática Médica (CIMED) do HCFMB, o Relatório Gerencial

contendo dados do período de março de 2021 a julho de 2022. Para a composição do Banco de Dados foram solicitados os dados de prontuários de pacientes que haviam sido testados para vírus *Sars-CoV-2*.

A seguir, foram selecionados pacientes que haviam testado positivo para vírus *Sars-CoV-2* e a partir destes dados foram coletadas as informações necessárias para este estudo, conforme ANEXO II.

O banco de dados foi construído diretamente em planilha do Excel® (Microsoft). Além da elaboração de um questionário para selecionar as informações pertinentes ao estudo. Contendo dados sobre os pacientes dentre eles: idade, sexo, motivo da internação, data do resultado positivo de *Sars-Cov-2*, sinais e sintomas clínicos, uso de medicamentos e suporte ventilatório e se houve necessidade de suporte intensivo. Após levantamento de dados, foi realizada análise estatística descritiva. Os dados foram apresentados em formato de tabela e gráfico.

Verificou-se predominância do sexo masculino entre os pacientes infectados pelo *Sars-Cov-2*, sendo 62% do gênero masculino e 38% do feminino (Figura 1). Dos 116 pacientes analisados, 4 (3,14%) foram diagnosticadas com coinfeção por outro vírus respiratório, sendo 1 por

Influenza B (0,86%) e 3 por vírus sincicial respiratório (2.59 2,59%), totalizando 3,44% de coinfeção viral. Quanto às formas de contágio, 58 pacientes tiveram contágio em ambiente domiciliar. Em 56 pacientes (48.28%) não foi possível concluir a forma de contágio e em apenas 2 (1,72%) observou-se contágio intra-hospitalar.

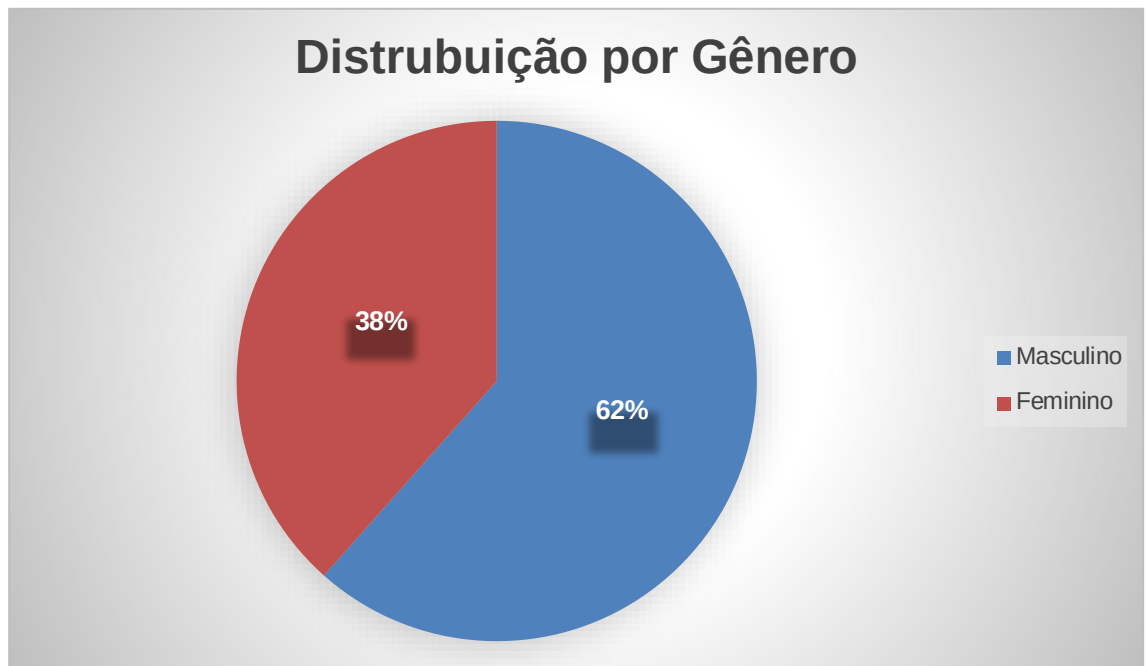


Figura 2-Distribuição por gênero dos pacientes infectados por Sars-CoV-2.

Com relação à faixa etária, de todos os pacientes internados, 5 (4,3%) eram neonatos, 76 (65,5%) lactentes, 12 (10,3%) pré-escolares, 18 (15,5%) escolares e 5 (4,3%) adolescentes (Figura 2), o que revela uma prevalência de lactentes nesta casuística. Quando analisamos os pacientes com presença de coinfeção viral, temos que, dos coinfectados por VSR, 2 (50%) eram lactentes e 1 (25%) pré-escolar; já o paciente coinfectado por Influenza tipo B estava na faixa etária escolar. Não foram identificados pacientes com coinfeção nas faixas etárias neonatal e adolescência. A média de idade dos pacientes monoinfectados por COVID foi de 2,54 anos x idade de coinfectados.

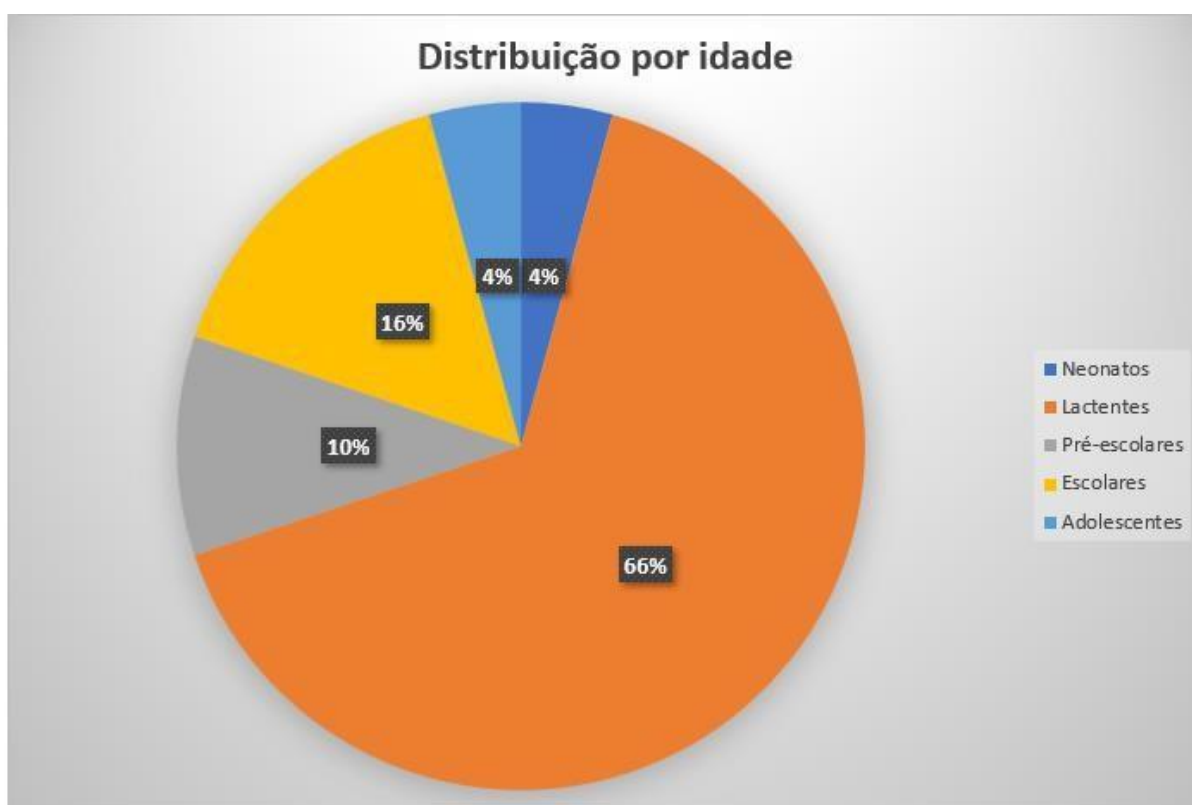


Figura 3. Distribuição dos pacientes infectados por Sars-CoV-2 por idade.

Dentre os pacientes com coinfeção, 3 (75%) apresentavam doenças de base prévias à internação, dentre elas: doença do refluxo gastroesofágico, asma, encefalopatia crônica não progressiva, epilepsia e anemia falciforme. Já a prevalência de comorbidades entre os todos os pacientes, incluindo mono e coinfectados foi de 31,3%, sendo as neurológicas, também as mais prevalentes (10,3%), tais como: epilepsia, transtorno do espectro autista, atrofia muscular espinhal. Outras comorbidades encontradas em quem foram: asma (3,4%), lactente sibilante (2,7%), anemia falciforme (2,7%), doença do refluxo gastroesofágico (2,7%), cardiopatia congênita (2,7%), síndrome nefrótica (1,8%), síndrome de Down (1,8%), osteosarcoma (0,8%), ganglioma (0,8%), diabetes melitus tipo 1 (0,8%) e infecção congênita pelo citomegalovírus (0,8%).

Ao analisar as principais características clínicas dos pacientes com coinfeção viral, verifica-se que todos apresentaram dispneia, febre, desconforto respiratório, presença de tiragens e crepitações à ausculta pulmonar. Tais sinais e sintomas são também os mais prevalentes nos pacientes pediátricos com doenças respiratórias de vias aéreas inferiores causadas por outros agentes, sendo a dispneia a principal queixa (62.07%) entre os pacientes, a febre (75.86%) o principal sinal clínico, seguido de presença de tiragem (72,41 %) e dessaturação (48.28%).

Dos 116 pacientes, 88 (75.86%) apresentaram febre e apenas 28 (24.14%) não tiveram esse sinal clínico presente. Dentre os 88 que apresentaram febre, observou-se uma média de 2,23 dias de febre, variando de 1 dia o tempo mínimo e 19 dias o tempo máximo.

Nas tabelas 1 e 2 encontram-se detalhados os sinais e sintomas encontrados nos pacientes incluídos no estudo.

Tabela 1. Distribuição dos sintomas entre os pacientes internados por COVID-19

Sintomas	Número de pacientes (Nº)	Porcentagem (%)
Falta de ar	72	62,07
Tosse seca	65	56,03
Coriza	58	50
Obstrução nasal	28	24,14
Tosse produtiva	24	20,69
Vômito	20	17,24
Apatia	17	14,66
Outros	12	10,34
Diarreia	9	6,90
Irritabilidade	7	6,03
Sonolência	7	6,03
Dor abdominal	6	5,17
Náusea	5	4,31
Cefaleia	2	1,72
Odinofagia	2	1,72

Tabela 2. Distribuição dos sinais entre os pacientes internados por COVID-19.

Sinais	Número de pacientes (Nº)	Porcentagem (%)
Febre	88	75,86
Tiragem	84	72,41
Dessaturação	56	48,28
Taquipneia	53	45,69
Sibilos	50	43,10
Crepitações	49	42,24
Desconforto respiratório	43	37,07
Taquicardia	29	33,62
Murmúrio vesicular diminuído	25	21,55
Roncos	23	19,83
Palidez	12	10,34
Desidratação	11	9,48

As alterações hematológicas, sendo elas descritas apenas com relação à série branca, estiveram presente em 34 (29,3%) dos pacientes monoinfectados e em 2 (50%) dos coinfectados. Dentre as alterações hematológicas observadas, a leucocitose às custas de neutrófilos foi a mais prevalente (52%).

Já com relação às alterações de radiografias simples de torax 76 dos pacientes monoinfectados (66%) tinham a presença de algum tipo de achado nas imagens descritas pelos médicos que estavam responsáveis pela assistência desses pacientes.

Dos pacientes coinfectados, 3 (75%) tiveram alterações radiológicas. Comparando os dois grupos, os achados mais frequentemente descritos, em valores percentuais foram: a hiperinsuflação (52% vs 75%) e o infiltrado intersticial difuso (36% vs 75%) considerando os mono e os coinfectados, respectivamente. Entre os pacientes monoinfectados encontramos ainda outras alterações radiológicas descritas: retificação de arcos costais (6%), broncograma aéreo (4,5%), consolidação (1%) e atelectasia (0,5%). Já nos pacientes coinfectados, além das alterações já citadas tivemos a atelectasia (25%).

O tempo médio de internação no grupo sem coinfecção foi de 6,14 dias, enquanto no grupo com coinfecção foi de 6,50 dias. Além disso, 100% dos pacientes coinfectados tiveram presença de febre como sinal

clínico, sem, entretanto, a descrição dos valores de temperatura. Também temos que a prevalência de necessidade de internação em unidade de terapia intensiva foi superior nos pacientes com coinfeção do que nos pacientes sem coinfeção, sendo de 25% e 18,97%, respectivamente. Com uma média geral de 1,21 dias em UTI. Entretanto cabe pontuar que a nossa amostra é pequena e por isso temos apenas a descrição dos valores sem, contudo, podermos submetê-los à análise estatística (tabela 3).

Tabela 3. Comparação de critérios de gravidade de infecção entre os pacientes com coinfeção viral versus os pacientes sem coinfeção viral

Características	Com coinfeção (n=4)	Sem coinfeção (n=112)
Tempo médio de internação	6,5 dias	6,14 dias
Presença de febre	100%	75,86%
Duração média da febre	3 dias	2,23 dias
Necessidade de O2 suplementar	100%	86,21%
Necessidade de UTI	25%	18,97%
Necessidade de ventilação mecânica	0%	7,76%

Dos 4 pacientes coinfectados, 1 (25%) necessitou de internação em UTI, com idade de 3,4 anos. Este paciente apresentou idade em anos de 3,4 e possuía como comorbidade associada a encefalopatia crônica não progressiva, além de epilepsia.

Com relação à sintomatologia e sinais clínicos, 100% dos pacientes coinfectados apresentaram dispneia, tosse, desconforto respiratório e febre.

Dentre todos os pacientes internados com COVID-19, foi computado apenas 1 óbito, no grupo sem coinfeção, de um paciente em idade escolar, portador de encefalopatia crônica não progressiva, em decorrência de hipóxia devido broncoaspiração após múltiplos escapes

convulsivos em decorrência do quadro infeccioso viral.

Quanto à necessidade de uso de O₂ suplementar durante a internação hospitalar 86,21% dos pacientes sem coinfeção necessitaram de algum suporte ventilatório, comparado com 100% no grupo dos coinfectados. Os dispositivos de suporte ventilatório usados foram: 64 (55,17%) dos pacientes sem coinfeção utilizaram cateter nasal de oxigênio, 18 (15,52%) máscara venturi, 5 (4,31%) máscara não reinalante e 12 (10,34%) ventilação não invasiva. A duração média do suporte ventilatório de 3,7 dias, conforme o gráfico 1

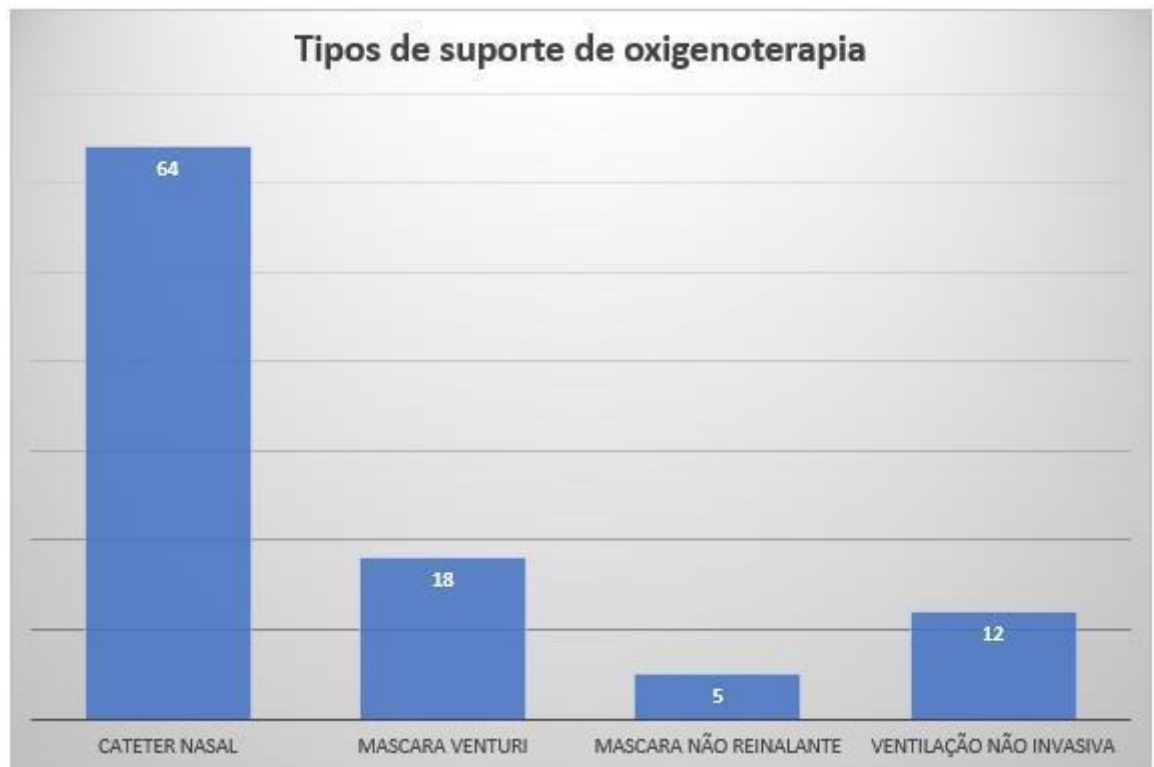


Figura 4. Tipos de suporte ventilatório nos pacientes sem coinfeção

Quanto à faixa etária, comparando os dados de coinfectados separadamente para cada agente viral, encontramos que nos pacientes coinfectados por Sars-CoV-2 e VSR a idade média de idade de 2 anos foi a prevalente, comparado com 2,24 anos entre os pacientes sem coinfeção.

No único paciente infectado por *Sars-CoV-2* e *Influenza B*, a idade foi de 6 anos.

A duração de internação em ambiente hospitalar variou de 6,33 dias para aqueles coinfectados por *VSR* e 7 dias para *Influenza B*, versus 6,13 daqueles apenas infectados por *Sars-CoV-2*.

Outro dado comparativo foi com relação ao tempo de duração da febre. Nos pacientes com coinfecção pelo *VSR* a média foi de 3,67 dias e o único paciente infectado por *Influenza B*: 4 dias, comparado com uma média geral de 3,7 dias nos pacientes não coinfectados.

Na *tabela 4* fazemos uma descrição completa dos 4 casos infectados quanto às características clínicas e epidemiológicas.

Tabela 4. Características clínicas e epidemiológicas dos casos de coinfecção da amostra.

Características	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
<i>Vírus (coinfecção)</i>	Influenza B	VSR	VSR	VSR
<i>Sexo</i>	Feminino	Feminino	Masculino	Feminino
<i>Idade (anos)</i>	7,6	0,16	3,4	0,75
<i>Sintomas</i>	Coriza, Tosse produtiva, Falta de ar	Tosse seca, Falta de ar, Vômitos	Obstrução nasal, Tosse seca, Falta de ar	Tosse seca, Falta de ar, Diarreia
<i>Sinais</i>	Desconforto respiratório, Tiragens, Crepitações e MV diminuído	Desconforto respiratório, Tiragens, Dessaturação e Crepitações	Taquicardia, Taquipneia, Desconforto respiratório, Tiragens, Dessaturação, Crepitações e Roncos	Taquicardia, Taquipneia, Desconforto respiratório, Tiragens
<i>Duração da internação (dias)</i>	7	8	10	1
<i>Duração da febre (dias)</i>	6	2	2	2

<i>Tempo de oxigenoterapia</i>	4	7	3	1
<i>Comorbidade</i>	Anemia Falciforme e Asma	Doença do refluxo gastroesofágico	Encefalopatia Crônica não progressiva, Epilepsia e Asma	Ausente
<i>Uso de Antibioticoterapia</i>	Sim	Sim	Sim	Não

Por fim, considerando que as infecções virais habitualmente não são tratadas com antibioticoterapia, observamos que 34% da nossa amostra utilizou este grupo de medicamentos por indicação clínica, visto que não temos os resultados de culturas. Os antibióticos mais utilizados foram Amoxicilina com Clavulanato, Ampicilina e Ceftriaxone

6. DISCUSSÃO

Considerando que a porcentagem total de coinfectados no grupo analisado foi de 3,44%, entre os pacientes aqui discriminados, encontramos dados semelhantes aos de Zang D, et al que referiu baixa taxa de prevalência em seu estudo (12,5%) (5), diferindo de outros trabalhos que encontraram a prevalência de coinfecção em cerca de 30% dos casos (8,13).

Segundo Krumbein *et al.* (9) através de uma revisão sistemática e metanálise, que objetivou avaliar a prevalência das coinfecções por Sars-CoV-2 e outros patógenos, bem como examinar as características clínicas dos pacientes monoinfectados e coinfectados, comparando-os, demonstrou que embora não houvesse grandes diferenças na ocorrência de tosse e febre, pacientes coinfectados com Sars-CoV-2 e outros agentes eram mais propensos a sofrer de dispneia comparados com os monoinfectados por Sars-CoV-2 (48,1% vs. 37,3% respectivamente). Apesar da nossa amostra de coinfectados ser pequena, 100% dos pacientes coinfectados apresentaram dispneia, tosse, desconforto respiratório e febre.

Entretanto, alguns pontos devem ser levantados. A baixa prevalência de coinfecção nestes pacientes pode corresponder ao período em que houve intensificação e monitoramento do isolamento social, o que promoveu a diminuição de infecções respiratórias que habitualmente acometem as crianças em fase escolar, como gastroenterites virais, resfriado comum e gripe.

Conforme Rao, *et al* que realizou um estudo de coorte retrospectivo comparando casos hospitalizados por COVID-19, *influenza* e *VSR* mostrou que houve uma maior proporção de crianças assintomáticas com o vírus *Sars-CoV-2* (7,2%) em comparação com *Influenza* (2,0%) e *VSR* (0,2%; $P < 0,0001$). Dado esse interessante e nos faz pensar que pacientes assintomáticos não são testados e por consequência não é conhecida sua prevalência e incidência em casos de possível coinfecção (14,16).

Com relação as taxas de necessidade de UTI e letalidade em pacientes coinfectados e monoinfectados temos dados da literatura de que ambos foram semelhantes no quesito internação em UTI (25,6% vs. 25,3% dos pacientes), no entanto, a taxa de letalidade foi quase três vezes maior nos pacientes coinfectados quando comparados aos monoinfectados (18,2% vs. 6,7% dos pacientes) (9).

Outra questão a ser considerada é o fato de que a testagem viral neste serviço ser pequena comparada a outros locais onde o painel viral é mais amplo. Vale pontuarque vírus como Metapneumovírus, Rinovírus e Adenovírus, que são frequentemente associados a infecções respiratórias de vias aéreas inferiores na faixa etária pediátrica e associados frequentemente a maior gravidade destes casos, não foram testados, o que pode levar à baixa identificação de coinfecção nesta população envolvida (16,17).

Outro ponto importante a ser considerado é a questão da qualidade da coleta dos testes em nosso serviço que para ser eficaz precisa de monitoramento e orientação adequada de toda equipe, visto que realizar lavagem nasal até 30 minutos da coleta do swab pode diminuir a chance de isolar o vírus por provocar oscilações na carga viral local (17). Não foi

possível averiguar esse dado e ter controle total em nossas coletas.

Considerando que um dos vírus isolados foi o Influenza e que o mesmo acomete crianças com maior gravidade do que o próprio *Sars-Cov-2* com achados clínicos e epidemiológicos semelhantes, tornando difícil o diagnóstico diferencial entre eles e o fato de que deverão caminhar agora em sistema de co-circulação, torna-se importante utilizar estratégias diagnósticas eficazes a fim de tomar decisões terapêuticas acertadas, bem como estratégias de imunização em massa para diminuir a ocorrência destes agentes, particularmente em populações susceptíveis tais como crianças e pessoas com comorbidades, minimizando a morbidade dessas infecções.

Além disso, o fato desses vírus ocorrerem em períodos semelhantes pode propiciar a ocorrência de coinfeção e entender a repercussão clínica deste achado na população torna-se imperioso (9,18).

O impacto clínico da coinfeção *Influenza* e *SARS-CoV-2* ainda precisa ser mais bem definido nas diversas faixas etárias bem como na presença de comorbidades. Outro ponto importante é o fato de que a co-circulação destes vírus pode levar à interferência viral na infectividade, prevalência e na gravidade do outro. Essa interação já está bem definida quanto ao Rinovírus, conforme descrição de Malveste Ito, *et al* que descreve uma maior prevalência de coinfeção SARS-CoV-2 e Rinovírus (30,8%), e piores desfechos respiratórios com maior chance de internação em UTI (19). Trabalhos têm demonstrado que a co-circulação Influenza, Rinovírus, Sars-CoV-2 e VSR pode exercer efeitos mútuos positivos e negativos em cada um deles, sendo ainda necessário estudar tal interação. (19)

Além disso, a maior taxa de coinfeção em nosso trabalho foi entre *Sars-CoV-2* e *VSR*, o que é semelhante com os resultados de Rao *et al*. Em seu estudo, dos 30 pacientes coinfectados, 20 apresentavam coinfeção por *Sars-CoV-2* e *VSR*. E apenas 3 tiveram coinfeção pelo *Sars-CoV-2* e *Influenza*. Foi descrito que pacientes com coinfeção entre *VSR* e *Sars-CoV-2* tiveram piores desfechos em virtude de maior

porcentagem de internações em UTI e evolução para quadros respiratórios graves quando comparados com a coinfeção *Sars-CoV-2* e *Influenza* (19). Com esses dados deixou claro que há a necessidade de estudo e detalhamento das repercussões clínicas quando há coinfeção desses patógenos com *Sars-CoV-2*, a fim de serem acertadas estratégias de tratamento e proteção contra efeitos adversos graves nesses pacientes.

O painel viral tem sido um teste promissor a ser implementado em nosso serviço, tendo em vista que o Painel Viral Multiplex é um kit diagnóstico que identifica 21 tipos de vírus e três bactérias, dentre eles: vírus Influenza A, vírus Influenza A – subtipo H3, vírus Influenza A – subtipo H1N1, vírus Influenza B, Adenovírus1, Bocavírus, Coronavírus 229E, Coronavírus HKU-1, Coronavírus OC43, Coronavírus NL63, Coronavírus SARS, Coronavírus SARS-CoV-2, Enterovírus, Metapneumovírus, vírus Parainfluenza 1, vírus Parainfluenza 2, vírus Parainfluenza 3, vírus Parainfluenza 4, vírus Sincicial Respiratório - subtipo A, vírus Sincicial Respiratório - subtipo B, Rinovírus, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis e Mycoplasma pneumoniae.

O teste é feito através da amplificação do DNA/RNA por transcrição reversa e PCR multiplex (RT-PCR) seguido de hibridização. O kit identifica o agente em amostras biológicas e swab nasofaríngeo, exsudado nasofaríngeo, aspirado nasofaríngeo e lavado broncoalveolar (18). Além disso, a identificação de cada vírus permite também a instituição terapêutica específica quando há identificação.

A importância da testagem desses diversos tipos de agentes também se dá pelo tipo de isolamento que cada um necessita, já que há diferenças entre isolamento por gotículas, contato e aerossóis. E o isolamento adequado garante a não propagação dos agentes em ambiente hospitalar (4,8).

Outro ponto importante que limita a análise de nossos dados é que este serviço terciário faz pouca testagem viral sendo que no auge da pandemia tivemos momentos de indisponibilidade dele. Além disso é sabido que vírus como Metapneumovírus, Rinovírus e Adenovírus

coexistem nesse período de infecções respiratórias sendo importante entender a interação destes com o *Sars-CoV-2* em termos de gravidade dos quadros e sintomatologia, bem como ocorrência deles. (16). Como nossa testagem se restringiu a apenas 4 outros vírus e com o uso de testes de baixa sensibilidade (40,5%), e como a técnica de coleta do material não foi checada em todas as coletas podendo ter havido perda de amostras positivas, a implementação de painel com maior sensibilidade e especificidade e cobertura de cepas virais, com certeza poderá descrever de forma mais assertiva a taxa de coinfeção viral em crianças e poderá permitir entender a repercussão clínica nos pacientes.

7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A testagem viral neste serviço é pequena comparada a outros locais onde o painel viral é mais amplo. Outro ponto a ser levantado é de que vírus associados à maior gravidade tais como: *Metapneumovírus*, *Rinovírus* e *Adenovírus*, não são testados habitualmente neste serviço pois não há um painel viral amplo implantado. Ademais, nesta amostra foram inseridos apenas casos que foram testados com método RT-PCR, o que correspondeu a um número pequeno de casos.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

A prevalência de coinfeção entre Sars-CoV-2 e outros vírus respiratórios foi baixa em nosso serviço, representando apenas 3,44% dos casos. Foi observado no grupo com coinfeção maior gravidade de doença pelo uso de oxigenoterapia em todos os casos, bem como maior taxa de alterações radiológicas e/ou hematológicas, tempo de internação, necessidade de UTI. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas em relação à sintomatologia.

Apesar dos resultados, o baixo número da casuística ainda não permitiu uma análise estatística detalhada mas sim uma análise descritiva, sendo necessários estudos maiores e com maior testagem viral para melhor confiabilidade dos dados.

De qualquer forma, fica provado benefício da ampliação da testagem viral em pacientes internados com síndrome respiratória aguda, não apenas par auxílio no isolamento dos mesmos bem como na introdução de tratamento específico para aqueles em que haja disponibilidade do mesmo, Em anexo III, inserimos nosso protocolo proposto.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cardenas, MC, et al. Characterising and managing paediatric SARSCoV-2 infection: Learning about the virus in a global classroom. *Acta Paediatr.* 2021; 110:409– 422.
2. Ma, L, et al. Coinfection of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *Wuhan. Infect Drug Resist.* 2020; 13:3045-3053.
3. Li, Z, et al. Coinfection with SARS- CoV- 2 and other respiratory pathogens in patients with COVID- 19 in Guangzhou, China. *Guangzhou. J Med Virol.* 2020; 92(11): 2381-2383.
4. Zhang, D, et al. Characterizing coinfection in children with COVID-19: A dual center retrospective analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* 2020
5. Qin, W, et al. Coinfection and Other Clinical Characteristics of COVID-19 in Children. *Pediatrics.* 2020; 146 (1) e20200961.
6. Alvares, PA, et al. SARS-CoV-2 and Respiratory Syncytial Virus Coinfection in Hospitalized Pediatric Patients. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2021; Vol 40; Issue 4; p e164-e166. O, W. A., et al. Perfil Clínico-hospitalar De Crianças Com Cardiopatia Congênita. *Cadernos Saúde Coletiva*, v. 24, n. 2, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Apr. 2016, pp. 216–20. DOI: 10.1590/1414-462X201600020258.
7. Brian R Lee, et al. Differences in pediatric SARS-CoV-2 symptomology and Co- infection rates among COVID-19 Pandemic waves, *Journal of Clinical Virology*, Volume 154, 2022, 105220. 4.
8. DaPalma T, Doonan BP, Trager NM. Kasman LM. A systematic approach to virus-virus interactions. *Virus Res.* 2010; 2010;149 (1):1-9. <https://doi.org/101016/j.viruses.2010.01002>
9. Krumbein, et al. Respiratory viral co- infections in patients with COVID- 19 and associated outcomes: A systematic review and metaanalysis. *Rev Med Virol.* 2022;e2365.
10. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of co-infection between SARS-Cov-2 and other respiratory pathogens. *JAMA* 2020; 323(20): 2085- 2086.
11. Chotpitayasunondth T, Fischer T.K., Heraud J-M; et al. Influenzae and Covid- 19: what does co-existence means. *Influenzae and other respiratory viroses.* 2021: 15: 407-412.
12. Sanz I, Perez D, Rojo S, Dominguez- Gil M, Lejarazude RO, Eiros JM. Coninfections of |Influenzae and other respiratory viruses are associated to children. *Anales de Pediatria;* 2021. English Edition. <https://doi.org/101016/j.anpede.2021.03.002>
13. Mandella Y, procop GW, Richter SS, Worley S, Liu W, Esper F.

Dynamics and predisposition of respiratory viral co-infections in children and adults. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.042>

14. Şık N, et al. Distribution of Viral Respiratory Pathogens During the COVID-19 Pandemic: A Single-Center Pediatric Study from Turkey. *Turk Arch Pediatr.* 2022 May;57(3):354-359

15. Essaldi- Laziosi M, Alvarez C, Puhach O, et al. Sequential infections with rhinovirus and Influenzae modulate the replicative capacity of SARS- CoV-2 in the upper respiratory tract. *Emerg Microbes Infect.* 2021:1-26. <https://doi.org/10.1080/222211752.2021.2021806>.

16. Rao, et al. Respiratory syncytial virus, influenza, and coronavirus disease 2019 hospitalizations in children in colorado during the 2021-2022 respiratory virus season.

17. Zhang N, Wang L, Deng X, et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *J Med Vir.* 2020; 92(4):408-417. DOI: 10.1002/jmv.25674.

18. Bezerra NP, et al. Multi painel respiratório flow chip no diagnóstico diferencial de sars-cov-2. *J Infect Dis.* 2022 Jan; 26: 102042; Published online 2022 Feb 10. doi: 10.1016/j.bjid.2021.102042

19. Malveste Ito, C.R.; Moreira, A.L.E.; Silva, P.A.N.d.; Santos, M.d.O.; Santos, A.P.d.; Rézio, G.S.; Brito, P.N.d.; Rezende, A.P.C.; Fonseca, J.G.; Peixoto, F.A.d.O.; et al. Viral Coinfection of Children Hospitalized with Severe Acute Respiratory Infections during COVID-19 Pandemic. *Biomedicines* 2023, 11, 1402. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051402>

10. ANEXOS

Anexo I - Parecer de aprovação no comitê de ética em pesquisa

CEP	PARECER	CONSUBSTANCIADO	DO
-----	---------	-----------------	----

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TAXA DE COINFECÇÃO VIRAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES INTERNADOS PELO SARS-COV-2: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS **Pesquisador:** LUA FLORA PEREIRA BEZERRA **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 82342524.1.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Pediatria

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.081.546

Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa com data de 12/09/2024.

Introdução (breve):

O espectro clínico da doença conhecida como COVID-19, causada pelo Sars-CoV-2, pode variar desde quadros assintomáticos até doença grave, associada com febre persistente, pneumonia multilobar e síndrome do desconforto respiratório agudo. A maioria dos estudos tem demonstrado casos mais brandos em crianças que se apresentam assintomáticas ou com quadros leves, compostos por: febre, tosse e coriza, sintomas esses que tornam difícil diferenciar a criança infectada pelo Sars-CoV-2 dos infectados por outros vírus que comumente acometem as mesmas. Nenhum achado clínico, laboratorial ou radiológico permite afastar a infecção por outros vírus mais comuns, o que pode causar subdiagnóstico da doença. Devido a seu modo de transmissão, o qual é principalmente através de gotículas, a circulação dos vírus respiratórios na comunidade é alta e sua disseminação facilitada. Na era pré-COVID-19, cerca de 10 % dos pacientes com doenças respiratórias causadas por vírus, tinham coinfeção por mais de uma agente viral. Vários estudos

observaram um aumento da gravidade da doença nestes pacientes coinfectados, especialmente idosos e pacientes com comorbidades.

Enquanto vários estudos relataram a coinfecção de *Sars-CoV-2* com viroses adicionais, a relevância clínica deste achado não foi determinada. Interação vírus-vírus (de modo direto ou imunologicamente determinada) pode ter efeitos na gravidade da doença, na transmissibilidade, na imunopatologia ou na efetividade das vacinas com o *Sars-CoV-2*, incluindo suas variantes, permanecendo em circulação na nossa população. Sendo assim, é importante investigar as consequências de sua presença de forma isolada ou em coinfecção com outro agente. Dados de prevalência e das coinfecções mais comuns podem ajudar os clínicos a implementar medidas efetivas de controle de infecção e tratar pacientes adequadamente administrando antivirais quando disponíveis. Conhecimento dos fatores de risco para a coinfecção e as mudanças possíveis em termos de progressão clínica da doença é importante para determinar prognóstico dos pacientes.

Hipótese:

A coinfecção viral é frequente na faixa etária pediátrica em pacientes com infecções respiratórias agudas.

Metodologia:

Após aprovação pelo comitê de ética em pesquisa da instituição, será realizado estudo observacional, com coleta de dados retrospectivos, do período de março de 2021 a julho de 2022, de crianças com infecção pelo vírus *Sars-Cov-2* e que internaram nas unidades de internação hospitalar do HCFMB, com doenças respiratórias agudas de vias aéreas inferiores, de acordo com o Ministério da Saúde do Brasil que determina esse diagnóstico na presença de febre associada com sintomas respiratórios tais como: taquipneia, desconforto, dispneia, dessaturação, presença de crepitações ou sibilos ou alterações radiológicas, conforme avaliação de médico assistente, com diagnósticos etiológicos de pneumonia ou bronquiolite. Todas foram testadas para *Sars-Cov-2*, Vírus Sincicial Respiratório e Influenza A e B, testes habitualmente realizados no serviço. Os pacientes selecionados serão separados em grupos pela faixa etária conforme a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS): lactentes (29 dias a 2 anos), pré-escolar (2 a 5 anos e 11 meses), escolar (6 a 9 anos e 11 meses) e adolescentes e, a partir daí serão descritas as características clínicas, epidemiológicas (segundo protocolo do estudo) e taxa de coinfecção em cada seguimento etário para caracterizar a amostra. Quanto às características em pacientes com infecção isolada e os com infecção conjunta com outros vírus.

Critério de Inclusão:

Serão avaliados prontuários de pacientes que foram internados do período de março de 2021 a julho de 2022 com doenças respiratórias agudas de vias aéreas inferiores com idade de 29 dias até 15 anos de idade e teste positivo para Sars-CoV-2.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos pacientes Sars-Cov-2 positivo que apresentaram transmissão perinatal sem sintomas associados, os que foram internados eletivamente para procedimentos ou por causas não respiratórias com exame de COVID positivo ao acaso.

País de origem do
estudo: Brasil Número
de participantes do
estudo: 130

Não haverá retenção de amostra em Biorrepositório/Biobanco.

Objetivo da Pesquisa:**Objetivo primário:**

Identificar a prevalência de coinfeção viral de vias aéreas de crianças e adolescentes internadas com COVID-19, nas unidades de internação hospitalar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

Objetivo secundário:

1-Descrever as características epidemiológicas dos pacientes com coinfeção.2-Descrever as características clínicas dos pacientes com coinfeção.3-Comparar a gravidade, tempo de doença, tempo de internação em enfermaria e tempo de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), uso de oxigênio e tipos de suporte ventilatório entre os grupos com e sem coinfeção e desfecho das internações.4-Criar protocolo de testagem viral em crianças com síndrome respiratória aguda grave que forem atendidas em nosso serviço.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:**Riscos:**

A equipe da pesquisa, diante do risco de exposição dos participantes, assegura que os dados levantados serão mantidos em sigilo, em conformidade com o que prevê os termos da resolução 466/12 do conselho nacional de saúde, sem exposição ou identificação dos pacientes, visando a análise clínica e epidemiológica de crianças com doenças respiratórias

agudas de vias aéreas inferiores, coinfectadas pelo SARS-COV 2. A coleta de dados será feita de forma segura e confidencial, assegurando o sigilo quanto à identidade dos participantes. O banco de dados será mantido em segurança e sob responsabilidade da coordenação da pesquisa. As informações serão analisadas e processadas de forma que não identifiquem ou exponham nenhum dos participantes de forma individual.

Benefícios:

Identificar a prevalência de infecções virais respiratórias concomitantes com COVID-19 para melhor manejo clínico e tratamento das doenças respiratórias na faixa etária pediátrica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Observacional retrospectivo com análise de prontuários de crianças e adolescentes internados em enfermarias ou unidade de terapia intensiva hospital das clínicas de Botucatu, responsável por atendimento regional. Visa analisar a clínica, epidemiologia e o desfecho dos casos com infecções respiratórias causadas pelo Sars-Cov-2 isolado ou concomitante com outros vírus.

Os pesquisadores solicitam dispensa de aplicação de TCLE, com a justificativa: ¿Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional, cujos dados serão coletados por meio da pesquisa em prontuário eletrônico do paciente (PEP). Estes pacientes já tiveram seus atendimentos concluídos, e não estão em seguimento no serviço em questão (Emergência Pediátrica). Os dados serão analisados anonimamente, via plataforma de dados em sistema eletrônico, sem identificação nominal dos participantes da pesquisa. Além disso, os resultados serão apresentados de forma agregada, ou seja, não permitindo a identificação individual dos participantes. Portanto, este estudo exime o participante de riscos ou prejuízos associados à sua privacidade e ao seu bem-estar. Todos os pacientes, não tem mais acompanhamento de saúde com o serviço de Pediatria da instituição (área de atuação do projeto), visto terem recebido alta após o atendimento. Muitos destes pacientes são de outras cidades, e podem ter seus cadastros desatualizados. Apesar de ser possível procurar o cadastro institucional dos pacientes, acredita-se que possa haver pacientes que não serão encontrados, visto o não seguimento dos mesmos, e reitera-se que o projeto não comprometerá de nenhuma maneira a privacidade, bem-estar destes pacientes, sendo o anonimato inerente ao projeto e isso será inexoravelmente cumprido. O investigador principal e demais colaboradores envolvidos na pesquisa citada se comprometem, individual e coletivamente a utilizar os dados provenientes desta, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras

descritas nas resoluções CNS n 466/12 ou 510/2016, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.¿

Local do estudo: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. O custo será de R\$200,00, com financiamento próprio.

Período de recrutamento/coleta de dados do estudo de 01/10/2024 a 15/10/2024.

Cronograma de execução na PB: 01/10/2024 a 31/05/2025 (coleta de dados deverá ser iniciada após aprovação do CEP).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem considerações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Pendências anteriores:

1. Quanto à Dispensa de TCLE, intitulado ¿Solicitacao_Dispena_aplicacao_TCLE.pdf¿, postado em 08/08/2024:

1.1 A dispensa do TCLE deverá ser fornecida ¿nos casos em que seja inviável a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou que esta obtenção signifique riscos substanciais à privacidade e confidencialidade dos dados do participante ou aos vínculos de confiança entre pesquisador e pesquisado¿, segundo a resolução CNS 466/2012 (item IV.8). O uso de dados de prontuário, por si, não justifica a dispensa do TCLE, pois trata-se de documento que pertence ao paciente, cabendo a este ou seu responsável a permissão do acesso. Esclarecer se todos os possíveis participantes de pesquisa não estão em acompanhamento/seguimento no serviço, se os dados cadastrais estão desatualizados. Caso seja possível a localização dos participantes, apresentar TCLE a ser aplicado aos responsáveis pelos menores de 18 anos e TALE para os participantes menores. Caso haja impossibilidade, deve-se esclarecer essa impossibilidade ao CEP de acordo com os critérios citados acima da resolução CNS 466/2012. Resposta: O pedido de Dispensa de TCLE foi adequado conforme orientações do parecerista. “Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional, cujos dados serão coletados por meio da

pesquisa em prontuário eletrônico do paciente (PEP). Estes pacientes já tiveram seus atendimentos concluídos, e não estão em seguimento no serviço em questão (Emergência Pediátrica). Os dados serão analisados anonimamente, via plataforma de dados em sistema eletrônico, sem identificação nominal dos participantes da pesquisa. Além disso, os resultados serão apresentados de forma agregada, ou seja, não permitindo a identificação individual dos participantes. Portanto, este estudo exime o participante de riscos ou prejuízos associados à sua privacidade e ao seu bem-estar. Todos os pacientes, não tem mais acompanhamento de saúde com o serviço de Pediatria da instituição (área de atuação do projeto), visto terem recebido alta após o atendimento. Muitos destes pacientes são de outras cidades, e podem ter seus cadastros desatualizados. Apesar de ser possível procurar o cadastro institucional dos pacientes, acredita-se que possa haver pacientes que não serão encontrados, visto o não seguimento dos mesmos, e reitera-se que o projeto não comprometerá de nenhuma maneira a privacidade, bem-estar destes pacientes, sendo o anonimato inerente ao projeto e isso será inexoravelmente cumprido.” Análise:

Pendência atendida.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, o PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP. Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2394268.pdf	12/09/2024 09:36:56		Aceito
Outros	Carta_resposta_pendencia_CEP.pdf	12/09/2024 09:36:37	Joelma Gonçalves Martin	Aceito
TCLE / Termos de	Solicitacao_Dispensa_aplicacao_TCL	12/09/2024	Joelma Gonçalves	Aceito

Assentimento / Justificativa de Ausência	E_corrigido.pdf	09:36:20	Martin	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Solicitacao_Dispensa_aplicacao_TCLE. Pdf	08/08/2024 10:25:45	Joelma Gonçalves Martin	Aceito
Outros	TermoDeAnuenciaInstitucional.pdf	08/08/2024 10:14:53	Joelma Gonçalves Martin	Aceito
Outros	AnuenciaHcfmbSipe2842024.pdf	08/08/2024 10:14:27	Joelma Gonçalves Martin	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pesquisa.pdf	08/08/2024 10:13:56	Joelma Gonçalves Martin	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	08/08/2024 10:13:41	Joelma Gonçalves Martin	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 17 de Setembro de 2024

Assinado

o por: EMÍLIO
CARLOS
CURCELLI

(Coordenador(a))

Anexo II – Questionário

Paciente: _____ RG: _____

1. Idade: _____

2. Internação por COVID-19? [1] sim [0] não

3. Infecção por: [1] COVID -19 [2] VSR [3] Influenza [4]
Outros: _____

4. Data do resultado positivo: _____

5. Forma de contágio? [1] domiciliar [2] hospitalar [3] perinatal [0] inconclusivo

6. Início dos sintomas: _____

7. Início da internação: _____

8. Dias entre o início dos sintomas e a internação: _____

9. Duração da internação: _____

10. Sintomas:

[1] coriza [2] obstrução nasal [3] tosse seca [4] tosse produtiva [5] odinofagia

[6] otalgia [7] Falta de ar [8] dor abdominal [9] náusea [10] vômitos [11] diarreia

[12] apatia [13] sonolência [14] irritabilidade [15] cefaleia [16] outros: _____

11. Sinais clínicos:

[1] taquicardia [2] taquipneia [3] desconforto respiratório [4] tiragens [5] dessaturação

[6] roncos de transmissão [7] roncos [8] sibilos [9] crepitações [10] MV diminuídos

[11] desidratação [13] palidez [14] outros: _____

12.

Febre? [1] sim [0] não

1

a. Início da febre: _____

b. Duração da febre: _____

13. Oxigenoterapia? [1] sim [0] não

a. Tipo: [1] CN [2] MV [3] MNR [4] VNI [5] CPAP

b. Duração: _____

14. Terapia intensiva? [1] sim; a) duração: _____ [0] não

15. Ventilação mecânica? [1] sim [0] não

a. Tipo: [1] IOT [2] TQT

b. Duração: _____

16. Alterações radiológicas: _____

17. Alterações hematológicas: _____

18. Terapêutica: _____

19. Condições médicas associadas: _____

Protocolo para uso do Painei Viral nos pacientes pediátricos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

Objetivo: Este protocolo tem como objetivo estabelecer critérios para realização do Painei Viral nos pacientes pediátricos atendidos no complexo Autárquico HCFMB.

Observação: As recomendações contidas neste documento são de caráter provisório e poderão ser modificadas à medida que novas informações forem obtidas e novos conhecimentos forem gerados.

Público-alvo: Médicos pediatras, Enfermeiros, Técnicos de enfermagem e Multiprofissionais do Complexo Autárquico HCFMB.

Como coletar o teste Painei Viral Multiplex

1. Antes da coleta:

Colocar no tubo cônico estéril, 3 ml de solução fisiológica.

O tubo deve ser identificado com etiqueta contendo o nome do paciente, o número de registro no HCFMB, número de atendimento, data do pedido e tipo de exame solicitado.

A lavagem das mãos deve ser realizada de forma adequada.

Colocar equipamento de EPI (avental descartável, máscara N95, luvas de látex descartáveis, gorro e óculos ou viseira de proteção).

Observação: não realizar lavagem nasal no paciente 30 minutos antes da coleta. Se esse procedimento tiver sido realizado, aguardar ao menos 30 minutos para realizar a coleta da amostra para exame.

2. Coleta

Informar os pais e o paciente sobre a técnica de coleta do exame e seus riscos (como por exemplo: sangramento nasal).

A coleta da amostra de secreção nasal e nasofaríngea deve ser feita com um swab estéril.

O swab deve ser colocado no fundo de ambas as narinas e na orofaringe bilateralmente, em seguida o swab deve ser colocado dentro do tubo cônico com as devidas identificações.

O tubo cônico deve ser embalado em um pequeno envelope plástico e lacrado com fita adesiva.

3. Destino da amostra e armazenamento

Após coleta do exame, a amostra deve ser encaminhada para o laboratório de biologia molecular do HCFMB nos seguintes horários: 09h e 16h diariamente.

Exames coletados fora do período de entrega no laboratório devem ser armazenados no freezer/geladeira em temperaturas entre 2°C e 8°C, até o próximo horário de entrega. A amostra não deve ser congelada.

Realização do exame: As amostras que derem entrada no laboratório de biologia molecular até as 10 horas da manhã, serão processadas no mesmo dia da entrada. As amostras entregues após as 10 horas da manhã, serão processadas no dia seguinte à coleta.

São necessárias cerca de 4 horas para obtenção do resultado do exame. O resultado será lançado no prontuário do paciente, onde ficará devidamente registrado.